

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE MARCADORES SÉRICOS DIRECTOS (ELF)

Fibrogénesis hepática: fisiopatología

Gemma Odena ^{a,b} y Ramón Bataller ^{a,b,c,d,*}

^aDepartment of Nutrition, University of North Carolina, Chapel Hill, United States

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

^cDepartments of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of North Carolina, Chapel Hill, United States

^dInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

PALABRAS CLAVE

Inflamación hepática;
Citocinas;
Células estrelladas
hepáticas;
Enfermedades crónicas
hepáticas

Resumen La fibrogénesis hepática es consecuencia de una reparación tisular exagerada ante un daño hepático crónico. La fibrosis consiste en el depósito progresivo de MEC en el parénquima hepático, que se observa en la mayoría de enfermedades crónicas del hígado y que precede al desarrollo de cirrosis. En los últimos años diversos estudios han identificado las células estrelladas hepáticas activadas, los fibroblastos portales y los miofibroblastos de distinto origen como las principales células productoras de colágeno en el hígado dañado. Asimismo, se han identificado las principales citocinas y moléculas implicadas. La demostración de que es posible la reversibilidad de la fibrogénesis hepática avanzada ha estimulado la investigación de posibles terapias antifibrogénicas. No obstante, el único tratamiento claramente efectivo es la eliminación del agente causal. Este artículo resume los progresos en el estudio de la patogénesis de la fibrogénesis hepática y discute las posibles dianas terapéuticas para desarrollar fármacos antifibrogénicos.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hepatic inflammation;
Cytokines;
Hepatic stellate cells;
Chronic liver disease

Liver fibrogenesis: physiopathology

Abstract Liver fibrogenesis is the result of excessive tissue repair of chronic liver damage. This entity consists of the progressive extracellular matrix deposition in the liver parenchyma that is observed in most chronic liver diseases and which precedes the development of cirrhosis. In the last few years, several studies have identified activated stellate cells, portal fibroblasts, and myofibroblasts from distinct cell populations as the main collagen-producing cells in the damaged liver. Likewise, the main cytokines and molecules involved in liver fibrogenesis have been identified. The finding that advanced liver fibrogenesis can be reversed has stimulated research into possible antifibrogenic therapies. Nevertheless, the only effective treatment is elimination of the causal agent. The present article summarizes the progress made in the study of the pathogenesis of liver fibrogenesis and discusses the possible therapeutic targets for the development of antifibrogenic agents.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ramon_bataller@med.unc.edu (R. Bataller).

Introducción

La fibrosis hepática puede detectarse en la mayoría de enfermedades hepáticas crónicas, y consiste en el depósito de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular (MEC) en el parénquima hepático¹. El depósito de proteínas de la MEC provoca la disruptión de la arquitectura hepática y es un prerrequisito para el desarrollo de cirrosis, ya que contribuye al desarrollo de nódulos de regeneración. En un reciente estudio, la prevalencia de fibrosis hepática en la población general fue del 7,5%, siendo las causas más frecuentes la enfermedad por hígado graso no alcohólico (62%), la enfermedad hepática alcohólica (24%), la hepatitis crónica por virus C (6%), la hepatitis crónica por virus B (4,5%) y la cirrosis biliar primaria (1%)².

En las últimas décadas se han realizado importantes avances en el conocimiento de la historia natural y la patogenia de la fibrogénesis hepática. Se han definido los factores que regulan la progresión de la fibrosis en diferentes tipos de hepatopatías crónicas, así como las bases celulares y moleculares responsables del acúmulo de colágeno en el hígado fibrótico. Estudios en pacientes y en modelos experimentales realizados en la década de los noventa del siglo pasado demostraron que la fibrogénesis hepática avanzada es un proceso reversible, estimulando el estudio de potenciales tratamientos antifibrogénicos. Actualmente, la maniobra terapéutica más eficaz para evitar el progreso de la fibrogénesis hepática continúa siendo la eliminación del agente causal. No obstante se han intensificado los esfuerzos en este campo, dando lugar a la identificación en modelos experimentales de diversos agentes con capacidad antifibrogénica. Aún son escasos los estudios clínicos controlados que evalúen su eficacia y seguridad, a pesar del reciente desarrollo de métodos no invasivos para estimar el grado de fibrogénesis. Es por este motivo que actualmente las pruebas para indicar estos agentes como tratamiento antifibrogénico son aún insuficientes, y no existe ningún fármaco antifibrogénico hepático aprobado para dicho uso. En este artículo se revisa la patogénesis de la fibrosis hepática y las posibles dianas terapéuticas.

Fibrogénesis hepática: principios básicos

La fibrogénesis hepática es un proceso complejo de reparación tisular del hígado ante un daño hepatocelular manteniendo, y en el que intervienen de manera activa diversos tipos celulares y citocinas profibrogénicas. Después de un daño hepático agudo, las células parenquimatosas del hígado, los hepatocitos, se regeneran y sustituyen el tejido necrótico restableciendo la arquitectura hepática normal. En este proceso se produce un depósito de proteínas de la MEC, en su mayoría colágeno no fibrilar, así como una respuesta inflamatoria. Este colágeno no fibrilar proporciona un sostén para los hepatocitos regenerados y contribuye al mantenimiento de la arquitectura hepática. No obstante, si el daño hepático es mantenido, este proceso reparativo se perpetúa, lo que conduce a una disminución en la capacidad de regeneración hepática³. Paralelamente, la producción de MEC aumenta y se deposita de forma desorganizada en el lóbulo hepático. La población de hepatocitos es sustituida

por una abundante MEC compuesta mayoritariamente por colágeno fibrilar, fibronectina y diversos glucosaminoglicanos. Estas bandas de colágeno son muy evidentes en fases avanzadas y unen varios espacios porta dando lugar a los denominados “puentes de fibrosis”. El desarrollo de estos “puentes de fibrosis” precede a la formación de nódulos de regeneración y al desarrollo último de cirrosis.

La identificación de las células estrelladas hepáticas (HSC, *hepatic stellate cells*) como el principal tipo celular causante de la síntesis excesiva de colágeno en el hígado fibrótico ha supuesto uno de los avances más significativos en el conocimiento de la patogenia de la fibrogénesis hepática⁴. En condiciones normales, la principal función de las HSC es el almacenamiento de vitamina A. En el contexto de las hepatopatías crónicas, en cambio, las HSC presentan una transformación fenotípica por la que adquieren contractilidad celular y secretan citocinas proinflamatorias y MEC, características típicas de los miofibroblastos.

A pesar del papel fundamental de las HSC, los avances en el estudio de la fibrogénesis hepática han permitido dilucidar la transformación en miofibroblastos de otros tipos celulares. Éstos comprenden, además de las HSC, fibroblastos portales, fibrocitos circulantes, células derivadas de la médula ósea, así como procesos de transición celular epitelio-mesenquimal⁵. La contribución relativa de estos tipos celulares es variable, probablemente refleja distintas contribuciones según las distintas etiologías de la fibrogénesis.

Durante el proceso de fibrogénesis hepática se produce una compleja interrelación entre los distintos tipos celulares presentes en el hígado. Así, los hepatocitos dañados liberan especies reactivas de oxígeno (ROS) y otros mediadores fibrogénicos que inducen el reclutamiento de células inflamatorias. Éstas, ya sean linfocitos o células polimorfonucleadas, a su vez están implicadas en la activación de las HSC. Las HSC activadas secretan quimiocinas y moléculas de adhesión celular, y modulan la activación de linfocitos, estableciéndose de este modo un círculo vicioso⁶. Las células de Kupffer, los macrófagos residentes en el hígado, también contribuyen a este proceso liberando citocinas y ROS. Estudios recientes indican que la respuesta inmune al daño hepático es un importante modulador de la fibrogénesis. Así, las células *natural killer* (NK) disminuyen la fibrogénesis al inducir la apoptosis de las HSC mediante la liberación de interferón (IFN)- γ ⁷. El tipo de patrón linfoцитario que infiltbra el parénquima también regula la respuesta fibrogénica. Estudios recientes parecen indicar que desequilibrios en la relación de células Th1/Th2 y Treg/Th17 favorecerían la fibrogénesis^{8,9}.

Mecanismos de activación de las células estrelladas hepáticas

Las HSC se transforman en respuesta a citocinas y factores de crecimiento, activando distintos mecanismos de proliferación, contractilidad, generación y degradación de proteínas de la MEC, y de producción de señales proinflamatorias (fig. 1). Entre estas sustancias promotoras de la activación de las HSC se cuentan diversos factores de crecimiento (TGF β , PDGF) así como sustancias vasoactivas (trombina, angiotensina II y endotelina-1), citocinas (MCP-1,

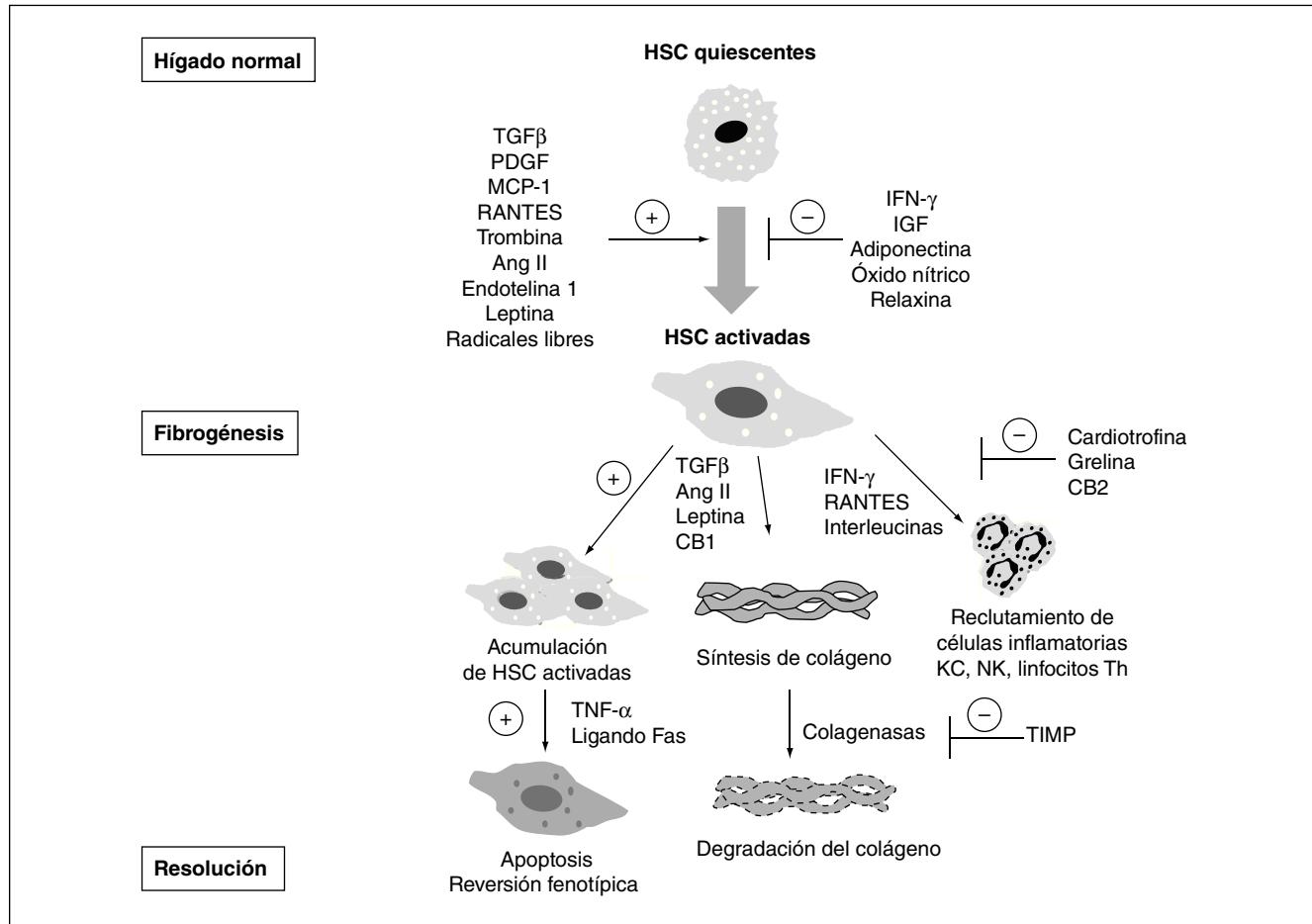


Figura 1 Mecanismos celulares de la fibrosis hepática. El daño hepático estimula la activación de las células hepáticas estrelladas (HSC). Las HSC activadas se acumulan y producen grandes cantidades de MEC que se depositan en el parénquima hepático alterando su arquitectura y reclutando células inflamatorias. La fibrosis puede resolverse a través de la degradación del colágeno y de la desaparición de HSC activadas bien por apoptosis bien al producirse una reversión de las HSC activadas hacia HSC quiescentes. Ang II: angiotensina II; CB1: receptor de cannabinoides 1; CB2: receptor de cannabinoides 2; IFN- γ : interferón gamma; IGF: factor de crecimiento insulínico; KC: células de Kupffer; MCP-1: proteína quimioatractante de monocitos 1; NK: células natural killers; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; RANTES: células T reguladas y normales expresadas y secretadas; TGF β : factor de crecimiento transformante beta; TIMP: inhibidores tisulares de las colagenasas; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

RANTES) y adipocinas (leptina). En cambio, diversas citocinas (IFN- α , IGF, adiponectina) y sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico, relaxina) son potentes inhibidores de la activación de las HSC. La activación y proliferación de las HSC se regula a través de mecanismos moleculares que incluyen diversas vías de señalización intracelular (MAP cinasas, PI3-cinasa/AKT, PPAR- γ , NF- κ B, TLR) y de transporte iónico (canales de calcio, intercambiador de sodio/potasio) así como a través del estrés oxidativo debido a la formación de radicales libres.

El factor de crecimiento transformador beta (TGF β) es el mediador más importante en la fibrogénesis humana¹⁰. El TGF β , en su forma biológicamente activa, se une a receptores de membrana de las HSC activando diversas cascadas intracelulares. Especialmente, la activación del sistema de las proteínas SMAD estimula la expresión génica de proteínas de la MEC, en particular de los genes que codifican la

síntesis de procolágeno I y III. La expresión génica del TGF β en los hígados de pacientes con hepatopatía crónica es proporcional al grado de fibrosis y experimentalmente su inhibición previene la aparición de fibrosis hepática¹¹.

En el hígado fibrótico, las HSC activadas secretan grandes cantidades de inhibidores tisulares de las colagenasas (TIMP). Estas enzimas regulan la actividad de las colagenasas, las cuales están implicadas en el proceso de degradación de las fibras de colágeno¹². Durante el proceso de fibrogénesis hepática hay un marcado incremento en la expresión de las TIMP y, por tanto, una inhibición de la actividad de las colagenasas. Dado que las colagenasas son las principales enzimas encargadas de regular la degradación del colágeno, su inhibición contribuye a la acumulación de colágeno en el contexto de la fibrogénesis. Además, los cambios en la composición de la MEC estimulan a su vez la transformación de las HSC.

La fibrogénesis en los distintos tipos de enfermedades hepáticas

La patogenia de la fibrogénesis depende del agente etiológico que la provoca. En la enfermedad hepática alcohólica se produce la infiltración por células polimorfonucleadas, así como un acúmulo de colágeno alrededor de los sinusoides y las venas centrolobulares¹³. A su vez, el acetaldehído, el principal producto del metabolismo del alcohol, induce estrés oxidativo en los hepatocitos y estimula la secreción de citocinas proinflamatorias por las células de Kupffer, activando las HSC y el desarrollo de fibrogénesis. En la esteatohepatitis no alcohólica, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina elevan los valores de ácidos grasos provocando esteatosis hepática. El estrés oxidativo y la secreción de citocinas proinflamatorias promueven la apoptosis hepatocitaria y el reclutamiento de células inflamatorias, desarrollando fibrosis¹⁴. En las hepatopatías de origen viral se produce un acúmulo de colágeno en la zona periportal. La infección de los hepatocitos por parte del virus de la hepatitis C o de la hepatitis B causa estrés oxidativo y la infiltración de linfocitos, estimulando el acúmulo de colágeno¹⁵. Se produce una mayor necrosis hepatocitaria y una reacción inflamatoria que se caracteriza por la infiltración de linfocitos. Además, diversas proteínas de los virus hepatotropos activan directamente la respuesta inflamatoria y el depósito de colágeno por parte de las HSC¹⁶. En las colestasis crónicas, el acúmulo de ácidos biliares en el hígado se asocia a una intensa respuesta inflamatoria, estimula la producción de radicales libres e induce la apoptosis de los hepatocitos¹⁷. Asimismo, las células biliares secretan mediadores fibrogénicos que activan los miofibroblastos portales y la acumulación de colágeno.

La progresión de la fibrosis hepática está influenciada por factores ambientales y genéticos (fig. 2). Así, estudios epi-

demiológicos genéticos han identificado variaciones genéticas que modulan la susceptibilidad individual a progresar a formas avanzadas de fibrosis. Los factores genéticos más relevantes son una forma de 7 polimorfismos en los pacientes con hepatitis C y polimorfismos en el gen de la adiponutrina (*PNPLA3*) en los pacientes con hígado graso. La carga genética interacciona con factores ambientales como la obesidad, el consumo de alcohol, el tabaquismo, etc., para modular la respuesta al daño hepático y la intensidad de la respuesta fibrogénica.

Reversibilidad de la fibrogénesis hepática

Estudios recientes indican que la fibrogénesis hepática es un proceso potencialmente reversible. La eliminación del agente causal en diversos modelos experimentales de hepatopatía crónica se asocia a la regresión de la fibrogénesis. En este proceso se produciría un aumento en la actividad de las colagenasas, degradando la MEC acumulada y alterando la interacción entre la MEC y las HSC activadas, favoreciendo su apoptosis. La resolución espontánea de la fibrogénesis también se da en pacientes tras la eliminación del agente hepatotóxico. Este fenómeno se ha descrito en pacientes con hepatitis crónica de origen viral, enfermedad hepática alcohólica, hemocromatosis, cirrosis biliar secundaria, enfermedad hepática grasa no alcohólica y hepatitis autoinmune¹⁸⁻²¹. No obstante pueden pasar años antes de que esta regresión espontánea sea significativa, dependiendo principalmente de la causa subyacente y de la severidad de la enfermedad. En el caso de la hepatitis crónica C, la eliminación del virus conlleva una mejoría en la fibrogénesis, produciendo su reversión en una proporción elevada de pacientes. Así, en pacientes tratados con IFN y ribavirina, se produce una mejoría en la fibrogénesis en un tercio de los pacientes, y ésta se estabiliza en un 60% de los pacientes²². Estos resultados también parecen reproducirse en el caso de la hepatitis crónica B, en que el tratamiento antiviral se asocia a una regresión de la fibrogénesis en prácticamente el 50% de los pacientes. Estudios recientes indican que en la enfermedad hepática no alcohólica se produce una disminución de la fibrosis tras la cirugía bariátrica²¹. Asimismo, también se produce una reversión de la fibrogénesis en la cirrosis biliar secundaria tras la cirugía descompresora biliar²⁰. En conjunto, estas observaciones indican que la eliminación del agente causal favorece la regresión de la fibrogénesis hepática. No obstante se desconocen los mecanismos que posibilitan esta regresión y el grado en que ésta se produce es variable. Es posible que esta reversibilidad sea limitada, dado que los nódulos de regeneración y las alteraciones en la microcirculación hepática que se producen en las fases avanzadas de la fibrogénesis son fenómenos difícilmente reversibles. En estudios recientes en modelos experimentales de regresión de la fibrosis se ha demostrado que durante el proceso de reversibilidad de la fibrosis una pequeña parte de los miofibroblastos desaparecen por apoptosis, mientras un elevado porcentaje evitaría la apoptosis adquiriendo un fenotipo similar al de las HSC quiescentes. No obstante, estos miofibroblastos que logran revertir en HSC muestran una mayor respuesta a estímulos profibrogénicos que las HSC quiescentes^{23,24}.

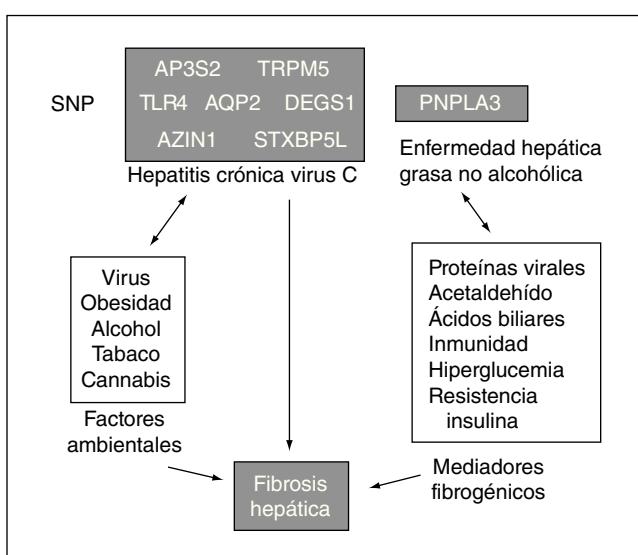


Figura 2 La fibrosis hepática es el resultado de la interacción entre múltiples genes, mediadores fibrogénicos y factores ambientales.

Dianas terapéuticas en la fibrosis hepática

Actualmente no hay un tratamiento farmacológico antifibrogénico aprobado para la fibrosis hepática. La eficacia de la mayoría de compuestos antifibrogénicos estudiados en modelos experimentales no se ha investigado en estudios controlados en pacientes. La escasez de estos estudios se debe, en parte, a la necesidad de realizar un seguimiento a largo plazo, de al menos 2-3 años, debido a la lenta progresión de la fibrosis hepática. Por otra parte, aún se requiere la realización de biopsias hepáticas seriadas para evaluar los cambios en la progresión de la fibrosis, lo que supone una dificultad añadida. Aunque existen biomarcadores que estiman el grado de fibrosis hepática, no se han validado de manera convincente en estudios longitudinales. Esta validación es importante, pues facilitará y estimulará la realización de estudios clínicos a gran escala. La terapia antifibrogénica ideal debería ser efectiva en la eliminación del acúmulo de colágeno sin afectar la síntesis normal de MEC, demostrar un buen perfil de seguridad en tratamientos prolongados y un escaso potencial hepatotóxico.

Debido a que la *inflamación hepática* precede al desarrollo de fibrosis, la utilización de fármacos con acción antiinflamatoria es una de las estrategias propuestas como tratamiento de la fibrosis hepática. Los corticosteroides tienen acción antifibrogénica en el tratamiento de la hepatitis autoinmune y de la hepatitis alcohólica aguda, pero no se ha demostrado su utilidad en el resto de hepatopatías²⁵. También se han investigado otras terapias antiinflamatorias, como la administración de colchicina, cuyo uso continuado se asocia a numerosos efectos secundarios, o la interleucina (IL)-10 que, a pesar de disminuir la fibrogénesis en pacientes con hepatitis crónica C, también aumentó la carga viral.

Otra estrategia terapéutica en estudio investiga el potencial antifibrogénico de fármacos que actuarían sobre la *activación y/o proliferación de las HSC*. Éstos incluyen sustancias antioxidantes, así como moduladores de vías intracelulares implicadas en la respuesta biológica de las HSC. Entre los antioxidantes estudiados se encuentran la vitamina E, silimarina, fofatidilcolina y S-adenosil-metionina^{26,27}. Debido a que el estrés oxidativo juega un papel clave en la patogenia de la hepatopatía alcohólica se investigó el uso de antioxidantes en esta patología, pero no fue posible demostrar de manera consistente su eficacia antifibrogénica.

La estrategia más prometedora en el tratamiento de la fibrosis hepática es la inhibición del *sistema renina-angiotensina (SRA)*, en especial los antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II (AT1)²⁸. Estos fármacos son de gran utilidad en el tratamiento de la fibrosis cardíaca y renal, y su administración por períodos prolongados parece ser segura. En pacientes trasplantados a los que se administraron inhibidores del SRA como tratamiento de la hipertensión arterial mostraron una progresión más lenta de la fibrosis hepática. Asimismo, un estudio realizado por nuestro grupo en el que se administró losartán durante 18 meses a pacientes que tenían contraindicaciones para el tratamiento antiviral, mostró que el losartán es bien tolerado en los pacientes con hepatitis crónica C y disminuye la expresión de genes fibrogénicos²⁹. Resultados preliminares sugieren que esta estrategia es útil en modular la fibrosis en pacientes con esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica. En la

actualidad hay varios estudios que evalúan la eficacia antifibrogénica del candesartán, el fármaco con mejor perfil hepático, en pacientes con hepatopatías crónicas³⁰.

En estudios experimentales también se han identificado otras *sustancias vasoactivas* potencialmente implicadas en la patogénesis de la fibrosis hepática, como la prostaglandina E2 o la endotelina³¹. Aunque los efectos de su manipulación en la progresión de la fibrosis hepática en humanos aún se desconoce. Asimismo, el uso de péptidos con capacidad hepatoprotectora y antifibrogénica, como la cardiotrofina y la grelina, también ha suscitado interés a raíz de los resultados experimentales. Especialmente la grelina, que tiene un potente efecto antifibrogénico en modelos experimentales y modula la progresión de la fibrosis en los pacientes con hepatitis crónica C³². Se requieren estudios clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de estos fármacos en los pacientes con hepatopatías crónicas.

Los receptores cannabinoides (CB) también han suscitado interés como posibles dianas de interés en la fibrosis hepática. Se ha demostrado la expresión tanto del receptor de CB 1 (CB1) como del receptor de CB 2 (CB2) en el hígado. Así, CB1 tiene un marcado efecto profibrogénico³³, mientras que CB2 ha mostrado efectos antifibrogénicos³⁴. El bloqueo de CB1 mediante antagonistas se consideró como una posibilidad terapéutica debido a su marcado efecto antifibrogénico, pero un estudio multicéntrico en humanos fue suspendido debido a los efectos adversos sobre el sistema nervioso central. Estrategias basadas en la activación de CB2, así como el desarrollo de antagonistas de CB1 que no atraviesen la barrera hematoencefálica podrían ser de interés en el futuro.

Debido a que la patogenia de la fibrosis hepática es distinta según el agente etiológico subyacente, es posible que la eficacia de las distintas estrategias terapéuticas difiera según el tipo de enfermedad hepática. En pacientes con *hepatitis crónica C*, el tratamiento con IFN-γ y ribavirina elimina de forma permanente la infección viral en más de un tercio de pacientes²². En estos pacientes respondedores, la curación de la infección viral se asocia a la mejoría de las lesiones histológicas, incluida la fibrosis. Este efecto sería independiente de la acción viral, ya que los pacientes que no han curado la infección por el virus C también presentan una mejoría de las lesiones fibróticas.

Para estos pacientes que no responden al tratamiento antiviral se ha indicado que el IFN-α en dosis bajas podría favorecer una disminución del grado de fibrosis. Esta hipótesis se basa en estudios experimentales que han demostrado una acción antifibrogénica propia para el IFN-α. No obstante, los resultados del estudio HALT-C y los datos preliminares del estudio COPILOT indican que esta estrategia no es efectiva y se asocia a efectos secundarios³⁵.

En los pacientes con *enfermedad hepática alcohólica*, la terapia más efectiva es la abstinencia¹⁹. Aunque se ha investigado el potencial terapéutico de fármacos antioxidantes, no fue posible demostrar su eficacia antifibrogénica^{26,27}. En el caso de los pacientes con *enfermedad hepática grasa no alcohólica* hay diversos estudios recientes, aunque con resultados dispares. Los resultados más prometedores son los obtenidos con fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, como las tiazolidindionas y las estatinas³⁶⁻³⁸. Su administración se asocia con una disminución en el grado de

fibrosis en estos pacientes, aunque se requieren estudios a mayor escala para confirmar estos resultados.

No se dispone de una terapia antifibrogénica para los pacientes con *hepatopatías colestásicas*. El uso continuado de ácido ursodesoxicólico desde fases iniciales de la enfermedad parece disminuir la progresión de la fibrosis en pacientes con cirrosis biliar primaria, aunque estos resultados son controvertidos.

Existen otros muchos candidatos como posibles terapias antifibrogénicas basados en los resultados de estudios experimentales en animales de experimentación. Entre estos candidatos se encuentran los inhibidores de citocinas profibrogénicas, como el TGF β 1 y el PDGF, los antagonistas de receptores de quimiocinas, la IL-10, etc. No obstante, su aplicación en humanos por el momento está limitada por sus posibles efectos adversos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005; 115:209-18.
2. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut.* 2011;60:977-84.
3. Pinzani M. Liver fibrosis. Springer Semin Immunopathol. 1999; 21:475-90.
4. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 2008;88:125-72.
5. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest.* 2003;112:1776-84.
6. Maher JJ. Interactions between hepatic stellate cells and the immune system. *Semin Liver Dis.* 2001;21:417-26.
7. Notas G, Kisseeleva T, Brenner D. NK and NKT cells in liver injury and fibrosis. *Clin Immunol.* 2009;130:16-26.
8. Li J, Qiu SJ, She WM, Wang FP, Gao H, Li L, et al. Significance of the balance between regulatory T (Treg) and T helper 17 (Th17) cells during hepatitis B virus related liver fibrosis. *PLoS One.* 2012;7:e39307.
9. Santodomingo-Garzon T, Swain MG. Role of NKT cells in autoimmune liver disease. *Autoimmun Rev.* 2011;10:793-800.
10. Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci.* 2002;7:d793-807.
11. Shek FW, Benyon RC. How can transforming growth factor beta be targeted usefully to combat liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:123-6.
12. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 attenuates spontaneous liver fibrosis resolution in the transgenic mouse. *Hepatology.* 2002;36:850-60.
13. Tsukamoto H, Lu SC. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. *FASEB J.* 2001;15:1335-49.
14. Wanless IR, Shiota K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2004; 24:99-106.
15. Rockey DC. Hepatic fibrogenesis and hepatitis C. *Semin Gastrointest Dis.* 2000;11:69-83.
16. Bataller R, Paik YH, Lindquist JN, Lemasters JJ, Brenner DA. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Gastroenterology.* 2004; 126:529-40.
17. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol Aspects Med.* 2000;21:49-98.
18. Arthur MJ. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122:1525-8.
19. Parrés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol.* 1986;2:33-42.
20. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004;39:1647-54.
21. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med.* 2001;344:418-23.
22. Camma C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology.* 2004;39:333-42.
23. Kisseeleva T, Cong M, Paik Y, Scholten D, Jiang C, Benner C, et al. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:9448-53.
24. Troeger JS, Mederacke I, Gwak GY, Dapito DH, Mu X, Hsu CC, et al. Deactivation of hepatic stellate cells during liver fibrosis resolution in mice. *Gastroenterology.* 2012;143:1073, 1083.e22.
25. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med.* 1997;127:981-5.
26. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30:1081-9.
27. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S; Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. I. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease: effects on drinking behavior by nurse/physician teams. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:1757-64.
28. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginés P, Brenner DA. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7:1346-55.
29. Colmenero J, Bataller R, Sancho-Bru P, Domínguez M, Moreno M, Forns X, et al. Effects of losartan on hepatic expression of nonphagocytic NADPH oxidase and fibrogenic genes in patients with chronic hepatitis C. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297:G726-34.
30. Kim MY, Cho MY, Baik SK, Jeong PH, Suk KT, Jang YO, et al. Beneficial effects of candesartan, an angiotensin-blocking agent, on compensated alcoholic liver fibrosis - a randomized open-label controlled study. *Liver Int.* 2012;32:977-87.
31. Cho JJ, Hocher B, Herbst H, Jia JD, Ruehl M, Hahn EG, et al. An oral endothelin-A receptor antagonist blocks collagen synthesis and deposition in advanced rat liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2000;118:1169-78.
32. Moreno M, Chaves JF, Sancho-Bru P, Ramalho F, Ramalho LN, Mansego ML, et al. Ghrelin attenuates hepatocellular injury and liver fibrogenesis in rodents and influences fibrosis progression in humans. *Hepatology.* 2010;51:974-85.
33. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat. Med.* 2006; 12:671-6.
34. Muñoz-Luque J, Ros J, Fernández-Varo G, Tugues S, Morales-Ruiz M, Álvarez CE, et al. Regression of fibrosis after chronic stimulation of cannabinoid CB2 receptor in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324:475-83.

35. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med.* 2008; 359:2429-41.
36. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355: 2297-307.
37. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism.* 2008;57: 1711-8.
38. Morgan TR, Weiss DG, Nemchausky B, Schiff ER, Anand B, Simon F, et al. Colchicine treatment of alcoholic cirrhosis: a randomized, placebo-controlled clinical trial of patient survival. *Gastroenterology.* 2005;128:882-90.