A relação das células estreladas nas principais etiologias da cirrose hepática.

Autores

*ÁVILA, Beatriz de Oliveira[1]; **ROCHA, Hiaggo Filmiano**[2]; ALVES, Mariana Cassiano[3]; **MORAIS JUNIOR, Mário Mezêncio**[4]; LATORRACA, Elder[5]; CAPUTO, Lucélia Gaudino[6]*

[1]Acadêmica de Medicina da Faculdade Atenas, Passos, Minas Gerais, beatriz.oliveiraavila@hotmail.com

[2]Acadêmico de Medicina da Faculdade Atenas, Passos, Minas Gerais, hiaggo.rocha@hotmail.com

[3]Acadêmica de Medicina da Faculdade Atenas, Passos, Minas Gerais,

mariana.cas.alves@gmail.com

[4]Acadêmico de Medicina da Faculdade Atenas, Passos, Minas Gerais,

marizencio@hotmail.com

[5]Docente do curso de Medicina da Faculdade Atenas, Passos, Minas Gerais, eflatorraca@yahoo.com.br

[6]Docente do curso de Medicina da Faculdade Atenas, Passos, Minas Gerais, luccaputo@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Células estreladas hepáticas (CEH) são as células responsáveis pela deposição de matriz extracelular (MEC) no fígado, o que, em excesso, leva ao desenvolvimento de fibrose e cirrose. Localizam-se entre os capilares sinusoidais e os hepatócitos, e são ativadas através de sinais inflamatórios crônicos que afetam o fígado, como consumo exacerbado de álcool, a obesidade relacionada à doença hepática gordurosa não alcoólica e as hepatites desencadeadas pelos vírus da hepatite B (VHB) e o vírus da hepatite C (VHC) (JUNG; YIM, 2017). Quando ativas transdiferenciam-se em miofibroblastos, secreteando colágeno tipo I e outras proteínas da MEC. Tal ativação ocasiona uma deposição exagerada de fibras de colágeno no espaço de Disse, o que resulta em fibrose e eventual cirrose hepática, levando à formação de tecido cicatricial (MOON; SINGAL; TAPPER, 2020).

Este estudo pretende analisar a relação das células estreladas nas principais etiologias da cirrose hepática, sendo elas: (a) doença hepática alcoólica, (b) doença hepática gordurosa não alcoólica e (c) vírus da hepatite B e/ou C (JUNG; YIM, 2017, SMITH; BAUMGARTNER; BOSITIS, 2019).

Como mencionado inicialmente neste artigo, apesar dos avanços no combate aos vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, os casos de doença hepática crônica e cirrose continuam a aumentar no mundo todo devido a outros fatores etiológicos, como o aumento do uso abusivo de álcool e de síndromes metabólicas (MOON; SINGAL; TAPPER, 2020). E, sendo as células estreladas hepáticas, quando ativadas, as principais responsáveis pelo processo de fibrose que

acomete o fígado nessas patologias, este estudo foi feito a fim de que se pudesse melhor compreender os mecanismos que levam a ativação dessas células de acordo com suas principais etiologias (JUNG; YIM, 2017, KURYS-DENIS *et al.*, 2020, MOON; SINGAL; TAPPER, 2020).

2.METODOLOGIA

Este artigo trata-se de uma revisão integrativa, uma vez que a partir da utilização de estudos com métodos distintos visa um panorama mais completo sobre um assunto almejado (DAL SASSO MENDES; CAMPOS PEREIRA SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A revisão da literatura teve início com a identificação da problemática, seguido da busca dos trabalhos nas bases de dados, da coleta de dados, da análise e da discussão dos resultados.

Foram consultadas as principais bases de dados da área da saúde: PubMed e BVS. Ainda, para definir os descritores, foi utilizado o instrumento: Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). O período das pesquisas dos artigos ocorreu entre outubro e novembro de 2021.

Critérios de inclusão: 1-) ensaio clínico, teste controlado e aleatório, estudo observacional e relatos de caso, 2-) artigos que foram publicados nos últimos 5 anos. Critérios de exclusão: 1-) artigos do tipo: revisões, meta-análise, protocolos, 2-) estudos de grupos específicos de populações e/ou que não abordavam a patogênese das principais etiologias da cirrose hepática.

3.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E DISCUSSÃO

Apesar de abordarem etiologias diferentes para uma mesma patologia, todos os estudos contemplam o papel das células hepáticas estreladas, de modo a possibilitar a comparação entre os principais mecanismos de cada origem.

No Estudo 1, de KURYS-DENIS *et al.* (2020), realizou-se uma análise dos fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGFs) no desenvolvimento da fibrose hepática, em 64 pacientes diagnosticados com cirrose hepática devido ao consumo excessivo de álcool por anos. Os grupos amostrais foram divididos em 4 subunidades (A, B, C e D), que se combinam para formar cinco moléculas (AA, BB, AB, CC e DD). Obsevou-se níveis séricos de PDGF-AA e PDGF-BB significativamente maiores em pacientes cirróticos, quando comparados ao grupo hígido, já os níveis de PDGF-AB não apresentaram diferença estatística na concentração sérica entre os participantes. Constatou-se que essa dosagem serve como um indicativo na gravidade da hepatite alcoólica e que o bloqueio da sinalização de PDGF inibe a proliferação e diferenciação das células estreladas, de modo a melhorar a fibrogênese hepática.

No Estudo 2, de MARTIN-GONZALEZ *et al.* (2020), foram incluídos 62 pacientes etilistas, admitidos por complicações relacionadas à ingestão excessiva de álcool, sendo, destes 34 classificados como não cirróticos e 28 como cirróticos. Observou-se que os níveis de PDGF no grupo controle foram mais baixos do que os cirróticos, entretanto, não foram encontradas relações entre PDGF e o consumo diário de etanol e os anos de dependência. Concluiu-se que há uma relação direta entre a quantidade de plaquetas e PDGF, onde células hepáticas estreladas passam a ser ativadas e diferenciadas ao manter essa via alternativa.

No Estudo 3, de ZHANG *et al.* (2021), observou-se que na infecção pelo HBV, o mRNA do PIGR (Receptores de Imunoglobulina Poliméricos) foi significativamente regulado positivamente em amostras de insuficiência hepática associada ao HBV em comprovação com indivíduos normais. Foram, também, identificados potenciais ligações de inflamação entre a infecção pelo HBV e a malignidade de câncer, visto que o PIGR pode participar da progressão da fibrose hepática, que resulta em malignidades

hepáticas. Além de ter sido notado que a alta expressão de PIGR pode prever com segurança o estágio de fibrose hepática devido à sua aparente regulação positiva nesta. Ademais, a ativação das células hepáticas estreladas foi identificada por meios dos recursos supracitados, que ela está relacionada à expressão desse expressor de imunoglobulina polimérica e ao status da infecção pelo vírus da hepatite.

No Estudo 4, de ARRIAZU *et al.* (2017) observou-se a expressão de osteopontina (OPN), uma proteína ligada à matriz sensível ao estresse oxidativo e altamente induzida ao dano hepático. Esta molécula desempenha um papel central na patogênese da fibrose hepática, contribuindo para a deposição da Matriz Extracelular (MEC) pelas células hepáticas estreladas. Ao fim das análises realizadas por meio de culturas combinadas relatou-se que a OPN induz a expressão e a translocação de um grupo de alta mobilidade box-1 (HMGB1) em células hepáticas e impulsiona o aumento na produção de colágeno-I.

No Estudo 5, de FERRI *et al.* (2021), foram analisados 256 enxertos hepáticos de doadores cadavéricos portadores de esteatose microvesicular. Com o desenvolvimento da pesquisa, notou-se que quando infectado pelo VHC (vírus da hepatite C), houve uma forte associação entre a propensão dos hepatócitos a acumular Ld-MaS, e a ativação de HSC ao mesmo tempo, com a progressão da fibrose, o que resulta em uma redução no tamanho das gotículas lipídicas. Além disso, a progressão da fibrose no modelo clínico de recorrência do HCV após transplante hepático é mais rápida em fígados que tinham Ld-MaS predominante antes do transplante. Por fim, foi concluído que a propensão dos hepatócitos humanos a acumular grandes gotículas lipídicas in vivo está associada ao polimorfismo PNPLA3, baixa abundância hepática de transcrição de PNPLA3, INSIG-1 e NPC1L1, provavelmente sinais de alto teor de colesterol hepatocelular e redução da reabsorção de colesterol de bile, ativação de HSC e subsequente progressão da fibrose.

No Estudo 6, de CHU *et al.* (2018), foram quantificados níveis de CCL20 em 183 pacientes, uma vez que a esteatose hepática inicial que caracteriza a DHGNA resulta principalmente do armazenamento de ácidos graxos livres como triglicerídeos derivados do plasma através da dieta e lipogênese do tecido adiposo, de modo que pacientes com obesidade extrema estão com alto risco. Neste estudo, foi constatado que as células estreladas hepáticas são o tipo primário de células produtoras de CCL20, o que demonstra induzir um perfil de expressão pró-fibrogênico e pró-inflamatório em células estreladas hepáticas humanas primárias expostas a CCL20 in vitro, além da observação de que as células estreladas hepáticas podem servir como um sinalizador da detecção de lipídios na DHGNA, além do armazenamento de triglicerídeos. Por fim, foi notado que os níveis de CCL20 em pacientes com DHGNA estavam aumentados na fibrose grave, com correlação moderada dos níveis de transcrição hepática e níveis séricos. Desse modo, concluiu-se que a expressão de CCL20 foi consideravelmente aumentada em resposta à quantidade de ácidos graxos em células estreladas hepáticas, de modo a apresentar-se aumentada na fibrose da DHGNA.

No Estudo 7, de DELLA CORTE *et al.* (2016), 41 pacientes exibiram redução na ativação das células estreladas hepáticas e do colágeno fibrilar, além da verificação do efeito antifibrótico da vitamina D, que inibe a expressão do fator de crescimento transformador beta (TGF-β) e suprime a deposição de colágeno I-α1 e a ativação das células estreladas hepáticas. Neste estudo, foram formados dois grupos para o estudo, em que um grupo receberia cápsulas combinando 500mg de ácido docosahexaenóico (DHA) e 800 UI de vitamina D e o outro receberia cápsulas idênticas de placebo. A partir disso, o resultado primário observado foi de melhorias na histologia do fígado, sendo

depois verificadas melhorias na resistência à insulina com uma redução concomitante da concentração sérica de triglicerídeos.

No Estudo 8, de SUN *et al.* (2018), foi investigado que a proteína central do HCV pode regular negativamente a atividade e a expressão do regular das informações silenciosas 1 (SIRT1) de células endoteliais sinusoidais hepáticas (LSEC), diminuindo a síntese de adiponectina e a expressão de adiponectina 2 (AdipoR2), induzindo assim contração de LSEC e capilarização sinusoidal hepática e aumento do estresse oxidativo, levando a ativação das células estreladas hepáticas (HSC). Nesta pesquisa, o tratamento com ativador de SIRT1 restaurou a função de LSEC e inibiu a ativação de HSC. LSECs capilares (forma transformada por ação do VHC) perdem a capacidade de impedir a ativação de HSC, o que permite o avanço da fibrogênese. Além disso, foi observado que a reversão da capilarização de LSECs pode inativar as HSCs e acelerar a reversão da fibrose. De modo que, o rápido progresso da fibrose deve-se à grande expressão da proteína central do HCV ou à diminuição da expressão de SIRT1, ou ambos.

O álcool é uma causa bem conhecida de dano hepático, havendo estudos pregressos comprovando a forte relação entre a quantidade de álcool consumido com a incidência de cirrose (MOON; SINGAL; TAPPER, 2020). O metabolismo do álcool emite as chamadas espécies reativas de oxigênio, responsáveis por levar ao aumento da demanda de oxigênio, relativa hipóxia e aumento do estresse oxidativo nos hepatócitos, levando, assim, ao ativamento das CEHs (LACKNER; TINIAKOS, 2019, MARTIN-GONZALEZ *et al.*, 2020). Além disso, uma das principais moléculas na progressão da fibrose hepática são os fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), uma citocina pró fibrótica essencial na ativação e migração das CEHs (GAO *et al.*, 2020, KURYS-DENIS *et al.*, 2020), e cuja medição sérica pode servir como um bom indicador da severidade do estado da cirrose alcoólica (KURYS-DENIS *et al.*, 2020). Como destacado pelo trabalho de KURYS-DENIS *et al.* (2020). analisado neste artigo, das cinco possíveis combinações dessa molécula,

PDGF-AA e PDGF-BB mostraram uma positiva correlação com os níveis de dano hepático em pacientes cirróticos alcoólicos, sendo significativamente mais alto nesses do que em pacientes saudáveis. Já Martín-González, C. et al. (2020), que buscava encontrar a eficiência de outra variante dos PDGFs como marcador biológico, a PDGF-C, constatou-se uma relação inversa, em que se observava um aumento de sua concentração em estágios iniciais de doença hepática, porém uma diminuição em estágios mais avançados da doença, pondo uma dúvida sobre a real validade deste método como um método de medição não invasivo de fibrose hepática (MARTIN-GONZALEZ *et al.*, 2020).

Outra importante etiologia a ser estudada neste artigo foi em relação à doença hepática gordurosa não alcoólica. Estima-se que por volta de um quarto da população mundial tenha DHGNA, forma não ativa da esteato hepatite não alcoólica (EHNA) (ZHOU *et al.*, 2019). O consumo excessivo de calorias leva ao depósito de triglicerídeos no fígado de indivíduos suscetíveis, o que leva ao seu processo inflamatório e consequente ativação das CEHs (CHU *et al.*, 2018). Como evidenciado por CHU *et al.* (2018), as CEHs, na presença de hepatócitos preenchidos com ácidos graxos, são o tipo primário de células produtoras de CCL20, uma proteína chave para que se dê início à fibrose hepática dessa etiologia. Foi-se constatada uma moderada correlação entre os níveis séricos de CCL20 e fibrose grave, em que os autores defendem a possibilidade de que essa molécula venha a ser utilizada no futuro como um medidor da patogênese da DHGNA, apesar de reconhecerem a necessidade de que sejam realizados mais estudos futuramente (CHU *et al.*, 2018). FERRI *et al.* (2021) traz ainda mais evidências sobre a associação do acúmulo de gordura nos hepatócitos com a fibrose hepática, sendo constatado que a presença de gotas lipídicas estava

diretamente relacionada à ativação das CEHs (FERRI *et al.*, 2021).

Por fim, a hepatite de causa viral, pelos vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, corresponde à última etiologia que este artigo investiga, dentre as mais comuns para DHCs. A infecção por VHB representa um problema de saúde pública global. No mundo todo, são estimadas 257 milhões de pessoas infectadas com este vírus, causando a morte de 887 mil todos anos devido a complicações hepáticas causadas por ele (SPYROU; SMITH; GHANY, 2020). Esse vírus pode causar hepatite aguda ou crônica, além de cirrose e carcinoma hepatocelular (KANDA *et al.*, 2019). O VHB começa sua infecção ao se ligar em proteoglicanos encontrados nas membranas dos hepatócitos, então, se liga ao seu receptor de entrada, polipeptídeo cotransportador de taurocolato de sódio, completando seu processo de adentragem na célula (SPYROU; SMITH; GHANY, 2020). Uma vez dentro dos hepatócitos, induz vias de inflamação que ativam as CEHs (ZHANG *et al.*, 2021). Assim como o VHB, o VHC também é responsável por causar hepatite aguda e crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular, por meio de liberação de citocinas pró inflamatórias que vão estimular a produção de colágeno pelas CEH (KANDA *et al.*, 2019, KHATUN; RAY, 2019). De acordo com ZHANG *et al.* (2021), a infecção com VHB mostrou uma correlação positiva com amostras de mRNA de Receptores de Imunoglobulina Poliméricos (PIGR) para fibrose hepática, visto que os PIGRs atuam na ativação das CEHs (ZHANG *et al.*, 2021). No trabalho de ARRIAZU *et al.* (2017), são encontradas fortes evidências da relação entre pacientes com fibrose hepática induzida por VHC com a osteopontina e com os grupos de alta mobilidade box-1 (HMGB1). Osteopontina é produzida tanto pelos hepatócitos quanto pelas próprias CEHs, e, então, induz a expressão e translocação de HMGB1, que estimula a produção de colágeno tipo 1 pelas CEHs (KURYS-DENIS *et al.*, 2020). SUN *et al.* (2018), por sua vez, traz outro mecanismo de virulência do VHC, sobre sua proteína central que pode atuar regulando negativamente a atividade e expressão do regulador de informações silenciosas 1 (SIRT1) e de células endoteliais sinusoidais hepáticas (LSEC), que vai induzir na contração de LSEC, capilarização sinusoidal hepática e aumento do estresse oxidativo, levando a ativação das CEHs. Foi observado, ainda, que LSECs saudáveis podem impedir e reverter o processo de ativação das CEHs, porém, os LSECs capilares (forma transformada pelo VHC) perdem essa capacidade. Dessa forma, a alta expressão da proteína central da VHC, ou a diminuição da expressão de SIRT1, estão diretamente relacionadas com o rápido progresso da fibrose (SUN *et al.*, 2018).

Como pode-se concluir ao analisar esses resultados, diversos são os mecanismos que vão levar à ativação das CEHs, fibrose hepática e consequente DHC e cirrose. Geralmente, esse processo se dá início pela inflamação e destruição dos hepatócitos, com uma agressão constante sendo causada por agentes externos deletérios, como álcool ou os vírus VHB e VHC. Porém, também é válido destacar que as próprias CEHs podem atuar de forma a potencializar esse processo ao liberarem, elas mesmas, substâncias que vão mantê-las ativas produzindo colágeno tipo 1, como, por exemplo, as PDGFs liberadas na hepatite alcoólica, observado por Kurys-Denis, Ewa et al. (2020) e Martín-González, C. et al. (2020) ou a CCL20, liberada pelas CEHs na presença de hepatócitos preenchidos com ácidos graxos, observado por Chu, Xin et al. (2018).

Quadro cirrótico e bons resultados também já foram conseguidos no tratamento do VHC (KURYS-DENIS *et al.*, 2020). Apesar do tratamento de muitas doenças hepáticas não virais ser mais complexo, DELLA CORTE *et al.* (2016) traz dados sobre o tratamento com reposição de vitamina D para pacientes com DHGNA e hipovitaminose D, demonstrando redução da ativação das CEHs e produção de colágeno fibrilar. Mesmo necessitando de mais estudos futuros para que se confirme a sua eficiência, os PDGFs são considerados um promissor alvo de tratamento para

doenças hepáticas alcoólicas (DELLA CORTE *et al.*, 2016).

4.CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os achados deste estudo, concluiu-se que as células estreladas estão envolvidas em diversos processos cicatriciais hepáticos, de etiologias distintas, como doença hepática alcoólica, doença hepática gordurosa não alcoólica, hepatite B e hepatite C, evidenciando a importância de sua transdiferenciação patológica nas doenças hepáticas, exacerbando efeitos nocivos e quadros avançados e por vezes irreversíveis.

Vale ressaltar que a fibrose hepática foi por muito tempo considerada como um processo irreversível, porém essa visão tem mudado nos últimos anos conforme são adquiridos novos conhecimento sobre os mecanismos de ativação das CEHs e como impedi-los.

As descobertas citadas destacam a importância da realização de pesquisas futuras que se aprofundem cada vez mais nos mecanismos de ativação das células estreladas, para que a fibrose possa se tornar um processo totalmente reversível, por meio da busca de alvos específicos que sejam promissores ao tratamento das doenças hepáticas.

5.REFERÊNCIAS

ARRIAZU, E. *et al.* Signalling via the osteopontin and high mobility group box-1 axis drives the fibrogenic response to liver injury. **Gut**, v. 66, n. 6, Jun, p.1123-1137. 2017.

CHU, X. *et al.* CCL20 is up-regulated in non-alcoholic fatty liver disease fibrosis and is produced by hepatic stellate cells in response to fatty acid loading. **J Transl Med**, v. 16, n. 1, Apr 24, p.108. 2018.

DAL SASSO MENDES, K.; CAMPOS PEREIRA SILVEIRA, R. C. D.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p.758-764. 2008.

DELLA CORTE, C. *et al.* Docosahexanoic Acid Plus Vitamin D Treatment Improves Features of NAFLD in Children with Serum Vitamin D Deficiency: Results from a Single Centre Trial. **PLoS One**, v. 11, n. 12, p.e0168216. 2016.

FERRI, F. *et al.* The Propensity of the Human Liver to Form Large Lipid Droplets Is Associated with PNPLA3 Polymorphism, Reduced INSIG1 and NPC1L1 Expression and Increased Fibrogenetic Capacity. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 11, Jun 5. 2021.

GAO, J. *et al.* Hepatic stellate cell autophagy inhibits extracellular vesicle release to attenuate liver fibrosis. **J Hepatol**, v. 73, n. 5, Nov, p.1144-1154. 2020.

JUNG, Y. K.; YIM, H. J. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. **Korean J Intern Med**, v. 32, n. 2, Mar, p.213-228. 2017.

KANDA, T. *et al.* Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 6, Mar 18. 2019.

KHATUN, M.; RAY, R. B. Mechanisms Underlying Hepatitis C Virus-Associated Hepatic Fibrosis. **Cells**, v. 8, n. 10, Oct 14. 2019.

KURYS-DENIS, E. *et al.* PDGF-BB homodimer serum level - a good indicator of the severity of alcoholic liver cirrhosis. **Ann Agric Environ Med**, v. 27, n. 1, Mar 17, p.80-85. 2020.

LACKNER, C.; TINIAKOS, D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. **J Hepatol**, v. 70, n. 2, Feb, p.294-304. 2019.

MARTIN-GONZALEZ, C. *et al.* Platelet-

Derived Growth Factor C in Alcoholics. **Alcohol Alcohol**, v. 55, n. 2, Mar 19, p.157-163. 2020.

MOON, A. M.; SINGAL, A. G.; TAPPER, E. B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 18, n. 12, Nov, p.2650-2666. 2020.

SMITH, A.; BAUMGARTNER, K.; BOSITIS, C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. **Am Fam Physician**, v. 100, n. 12, Dec 15, p.759-770. 2019.

SPYROU, E.; SMITH, C. I.; GHANY, M. G. Hepatitis B: Current Status of Therapy and Future Therapies. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 49, n. 2, Jun, p.215-238. 2020.

SUN, L. J. *et al.* Hepatitis C virus core protein induces dysfunction of liver sinusoidal endothelial cell by down-regulation of silent information regulator 1. **J Med Virol**, v. 90, n. 5, May, p.926-935. 2018.

ZHANG, Y. *et al.* A Bioinformatic Analysis of Correlations between Polymeric Immunoglobulin Receptor (PIGR) and Liver Fibrosis Progression. **Biomed Res Int**, v. 2021, n., p.5541780. 2021.

ZHOU, J. H. *et al.* Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. **World J Gastroenterol**, v. 25, n. 11, Mar 21, p.1307-1326. 2019.