

A májfibrózis progressziója és regressziója – gyógyítható-e a májcirrózis?

DR. SCHULLER JÁNOS

A májcirrózis a legutóbbi időkig az idült májbetegségek irreverzibilis végállapotának tűnt. Amióta egyes májbetegségek oki kezelésére hatásos gyógyszerek vannak a kezünkben, szaporodnak a példák az előrehaladott májfibrózis regressziójára, sőt a májcirrózisra is. További ígéretes kutatási irány a fibrogenézis gyógyszeres gátlása/visszafordítása, valamint az őssejtek felhasználása a szövetregenerációban és az immunológiailag testazonos donorszervek létrehozásában.

A legtöbb parenchimás májbetegség a máj kötőszövetes átépülésével, előrehaladott esetben májcirrózis kialakulásával jár. A legutóbbi időkig a májzsugorra úgy tekintettünk, mint a májbetegségek irreverzibilis végstádiumára, melynek csupán szövődeményeit – jelesül a parenchimás és/vagy vaszkuláris dekompenzáció manifesztációit, valamint a májtumort – tudjuk kezelni, de magát a májcirrózist már nem tudjuk befolyásolni. Így a beteg életkilátásait jelentősen korlátozó esetben az egyetlen definitív terápiának a májátültetést tekintettük.^{1,2}

Elsősorban a hepatitisz B és C vírus (HBV, HCV) okozta krónikus májgyulladás eredményes kezelése mutatta meg, hogy a károsító ágens eliminálása után a szervezet jelentős restitúcióra képes, és még szövettanilag is igazolt májzsugor esetén is lehetséges a cirrózis regressziója, a definitív májzsugor fibrózissá „szelídülhet”. Ezek a tapasztalatok ösztönzőleg hatottak a tudósokra a fibrogenézis és a fibrózis resolúciója kutatásában. Óriási ismeretanyag halmozódott fel e két folyamatról; egyebek mellett kiderült, hogy a kötőszövetes átalakulás és a kötőszövet lebontása egymással párhuzamo-

san zajló folyamatok – némiképp hasonlóan a koaguláció és a fibrinolízis folyamatához.

A patomechanizmus egyre mélyebb megismerése és az intenzív kísérletes kutatások reményt adnak arra, hogy a közeli jövőben új, hatásos gyógyszereket fognak kifejleszteni, melyekkel több támadásponton is meggátolhatjuk a fibrogenézist, avagy előmozdíthatjuk a máj regenerációját.

A máj cirrózist a modern értelemben vett patológusok egyik első képviselője, Gianbattista Morgagni írta le 1761-ben, míg a betegség nevét és részletes klinikai leírását René Laënnec neves francia orvosprofesszor adta 1826-ban. A májzsugor lényege, hogy a legkülönbözőbb ártalmak – alkohol, egyéb toxikus tényező, vírusfertőzés, autoimmun folyamat, anyagcsere-betegség – hatására a májban gyulladós folyamat indul el, mely a kötőszövet felszaporodásával és a normális májszerkezet torzulásával jár. A májszövetben kötőszövetes sötétyek keletkeznek, melyek allebenyeket hoznak létre, a hepatociták száma megkevesbedik, mind az epevezetékek rendszere, mind a máj keringése súlyosan károsodik, majd a progresszió



DR. SCHULLER JÁNOS

Főorvos, Uzsoki Utcai Kórház
II. Belgyógyászati Osztály, Hepatológiai
Ambulancia és Medicover Kórház

mértékétől függően előbb-utóbb megjelennek a parenchimás és/vagy vaszkuláris elégtelenség tünetei.

A betegséget egészen a legutóbbi évtizedekig minden májbetegség irreverzibilis végállapotának tekintettük. Azt rég-

óta tudtuk, hogy a cirrotikus májon belül kialakulhatnak akár több centiméteres regenerációs göbök (melyek elkülönítése a malignus tumortól sokszor nehéz differenciáldiagnosztikai feladat), a kötőszövetes átépülést azonban befolyásolhatatlan folyamatnak tekintettük. Igaz, néhány ritkább májbetegség, pl. az autoimmun hepatitisz,³ a hemokromatózis⁴ vagy a Wilson-kór^{5,6} esetében több közlemény számolt be a klinikai javulás mellett szövettani regresszióról is, de a májcirrózist legnagyobb részben okozó alkoholos májbetegség esetében a sajnos ritka végleges alkoholabstinencia mellett csak eseti megfigyelések történtek, az evidencia alapú medicina igényeit kielégítő korrekt vizsgálatok nem, a krónikus B és C hepatitisz esetében pedig 1996-ig hatásos kezelés egyáltalán nem állt rendelkezésre. Mindezek miatt a májcirrózis lényegében a májbetegségek irreverzibilis végállapotának tűnt.

ÁTTÖRÉS A KRÓNIKUS VÍRUSHEPATITISZEK KEZELÉSÉBEN

A fenti, megdönthetetlennek hitt tételt, a májcirrózis irreverzibilis voltát alapjaiban változtatta meg a krónikus vírushepatitisz terápiajában elért hatalmas fejlődés. A hepatitisz B kezelésében először az 1980-as években próbálkoztak interferonnal, majd 1993-ban lamivudinnal, míg az akkor még non-A-non-B hepatitisznek nevezett C hepatitisz kezelésére 1996-ban J. F. Hoofnagle alkalmazott először interferont.⁷ Az azóta eltelt 27 évben a B hepatitisz ellen egyre hatásosabb gyógyszerek jelentek meg, mint az adefovir, majd az entecavir és a tenofovir, melyekkel a hepatitisz B vírus replikációja több mint 90%-ban oly mértékben gátlható, hogy a vírus a terápia fenntartása mellett kimutathatatlaná válik. A C hepatitisz kezelésében először az interferon + ribavirin kombinált kezelés jelentett előrelépést, a betegek kb. 40%-ának infekcióját sikerült vele véglegesen eradikálni. További óriási áttörést je-

lentettek a 2015-ben megjelent rendkívül hatásos, ugyanakkor kevés mellékhatással bíró második generációs, direkt hatású antivirális szerek, melyekkel immár interferon nélkül, kevés mellékhatással a betegek 95–98%-a meggyógyítható, s amelyek – szemben az interferon alapú kezeléssel – előrehaladott májcirrózisban is adhatók.

A gyógyszerek bevezetésének idejéből adódóan a HBV esetében a lamivudin, az entecavir és a tenofovir, a HCV esetében az interferon + ribavirin alkalmazásával kapcsolatban rendelkezünk hosszú távú követéses eredményekkel. Számos vizsgálat igazolta, hogy krónikus B hepatitisz esetében a víruszaporodás gátlásával, illetve krónikus C hepatitisz esetében a vírus eradikációjával nemcsak a betegség progressziója állítható meg, nemcsak klinikai javulás érhető el, hanem jelentős szövettani javulásra is lehet számítani. Kiderült, hogy nem pusztán a gyulladáshoz vezető elváltozások regrediálnak, hanem a már létrejött fibrózis is; sőt a legelőrehaladottabb stádiumú elváltozások kivételével még a cirrózis regressziója is lehetséges. Bár a cirrotikus máj teljes szöveti javulása, a „restitutio ad integrum” ma még nem érhető el, mégis olyan mértékben „visszabonthatja” a szervezet a kóros kötőszöveti struktúrákat, hogy a májszövet már nem meríti ki a cirrózis szövettani kritériumait. Mindemellett nem meglepő módon a májfunkciók és a klinikai állapot jelentősen javulnak, és a legrettegettebb szövődmény, a tumor megjelenése is jelentősen csökken.

ÖSSEJTTERÁPIA A SZÖVETEK REGENERÁCIÓJÁBAN, DONORSZERVEK ELŐÁLLÍTÁSÁBAN

Bár az őssejtterápiának és a donorszervek előállítását célzó (organ engineering) kísérleteknek látszólag kevés köze van a cirrózishoz, mégsem érdektelen kissé tekintenünk e terület eredményeibe. Mire képesek az őssejtek, mire jutott a kutatás az őssejtek alkalmazásával? Az ezzel kapcsos-

latos fantasztikus újdonságok megismerésével sokkal kevésbé tűnik irreálisnak, hogy a májcirrózis folyamatába célzott terápiával avatkozhatunk be a közeli jövőben.

Az őssejtterápia zászlóshajója kétségtelenül a csontvelő-átültetés, melynek segítségével számos, korábban nagy részben letális hematológiai betegség, immundefektus, anyagcsere-betegség és néhány szolid tumoros betegség is gyógyíthatóvá vált.

Rendkívül érdekesek azok a kísérletek, amelyekkel a donorszervek hiányát próbálják enyhíteni bioarteficiális szervek előállításával. Liu és mtsai közölték összefoglaló tanulmányt ebben a témakörben.⁸ Az egyik módszer szerint egerek emlőmirigyéből izolált őssejteket más egerek szubkután zsírszövetébe implantáltak. Az implantátumból komplett, működő emlő fejlődött ki. Ugyanilyen módon sikerült működő prosztatát is előállítani egérben. Egy másik igen érdekes kísérletben génebeszeti módszerekkel pancreas-deficiens egértörzset állítottak elő. (Már önmagában ez a tény is megdöbbentő!) A pancreas-deficiens egér blasztocisztájába patkány embrionális őssejtjét injektálták. Az egér szervezetében a patkány genetikai állományával bíró, működő hasnyálmirigy fejlődött ki. Ugyanilyen módszerrel működő vesét is sikerült előállítani.

Egy harmadik, rendkívül szellemes módszerrel szintén ígéretes állatkísérleteket folytattak. Az eltávolított szervből – szívből, májból, veséből, tüdőből – kioldották a parenchima sejtjeit, olyan módon, hogy a szerv kötőszövetes váza sértetlen maradt. Ezt a vázat az adott szerv neonatális parenchimasejtjeivel és endotélsejtekkel inkubálták megfelelő „bioreaktorban”, és így sikerült működő szerveket előállítaniuk. Az így előállított patkányszív *in vitro* pumpafunkciót mutatott, teljesítménye a 16 hetes magzati szív teljesítménye 25%-ának felelt meg. Egy másik munkacsoport patkány máját állította így elő, majd a graftot beültették egy élő állatba. A transzplantált állatot 8 óra után elölték. Immun-hisztokémiai és

biokémiai vizsgálatokkal igazolták, hogy ez a bioarteficiális máj élettani anyagcsere-funkciókat mutatott. Ha a módszert sikerül tökéletesíteni, annak beláthatatlan jelentősége lenne a szervtranszplantációban, hiszen megoldódhatna a donorszervek szűkösségének problémája. Emellett akár az is megvalósulhatna, hogy a betegek nem szorulnának életük végéig immunszuppresszióra akkor, ha saját sejtjeikből állítják elő a beültetett szervet.

Az elmondottak után már szinte nem is meglepő a negyedik típusú módszer, amely a plasztikai sebészetben nyerhet majd jelentőséget. Ennek során a donor szerv – pl. külső fül – vázat mesterségesen alakítják ki, majd ezt a vázat inkubálják porcsejtekkel. A mesterséges váz később felszívódik, és transzplantálható fül alakul ki.

Ezek ma még kísérleti stádiumban lévő eljárások, de maga a módszertan és az eddig elért eredmények is döbbenetesek. Cikkünk fő témáját tekintve, még az sem kizárt, hogy a nem túl távoli jövőben egyszerűbbé válhat a fibrotikus vagy cirrotikus máj „megjavítása” helyett bioarteficiális, immunológailag a recipiensével identikus májat beültetni.

Mindezek után tekintsük át, mire jutott a kutatás – Madáchcsal szólva – az ember vegykehájában: a májcirrózis, illetve a májfibrózis terápiájában.

A MÁJCIRRÓZIS REGRESSZIÓJA ÁLLATKÍSÉRLETEKBEN

Issa és mtsai 2004-ben közölt kísérletükben szén-tetrakloriddal idéztek elő májkárosodást patkányokban.⁹ A szén-tetrakloridot 6, 8, illetve 12 hétig adagolták a kísérleti állatoknak. Minél hosszabb volt a toxinxpozíció, annál előrehaladotabbnak találták a kötőszöveti átalakulást, 12 hét után mindegyik patkány májában mikronoduláris cirrózis alakult ki. Megfordítva: minél rövidebb volt a károsító hatás, annál nagyobb mértékű szövettani javulást észleltek: a 6 hetes intoxikáció után csaknem normálissá vált az

állatok mája, míg 12 hetes kezelés után újabb 12 héttel a mikronoduláris cirrózis makronodulárisá alakult át, a portális bridging megszűnt, a hídszerű struktúrák helyén feltöredezett septum-maradványok voltak csak láthatók. Részletesen vizsgálták a máj csillagsejtjeinek apoptózisát, a mátrix-metalloproteázok (MMP) és az ezeket gátló enzimek (tissue inhibitor of metalloproteases, TIMP) expresszióját is.

Egy másik munkacsoport szintén patkányokban a ductus choledochus ligációjával idéztek elő májkárosodást, majd 14 nap után az epeelfolyást biliodigestív anasztomózis létesítésével állították helyre, és tanulmányozták az elváltozások regresszióját.¹⁰ A choledochus lekötése után 2 héttel jelentős fibrózis volt látható: kötőszöveti sövények jelentek meg, jelentős kollagén-, laminin- és fibronectinlerakódás volt észlelhető. Az obstrukció megszüntetése után 3 héttel a máj szövettani képe közel normális volt, csakúgy, mint a fentebb említett kötőszöveti mátrix mennyisége.

Vitatható, és az irodalomban valóban vita tárgyát is képezi, hogy ezek a kísérleti módszerek mennyiben alkalmazhatók a humán cirrózis modellezésére, mégis rávilágítanak arra, hogy a fibrogenézis

nem egyirányú folyamat, a szervezetben működnek a fibrózis regressziója irányában ható mechanizmusok is.

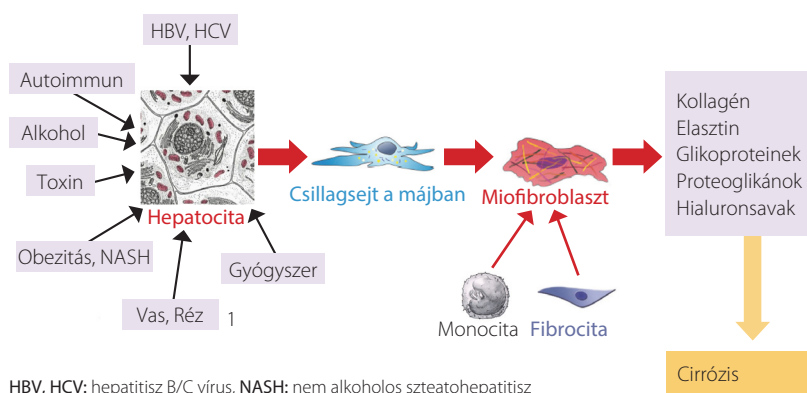
A MÁJFIBRÓZIS PATOMECHANIZMUSA

A modern molekuláris biológiai kutatások eredményeképpen a fibrogenézissel kapcsolatos ismeretek óriási mértékben gyarapodtak. Lee és mtsai igen részletes és kiváló összefoglalást közöltek erről a témáról.¹¹ A folyamat lényege, hogy a legkülönbözőbb károsító tényezők – alkohol, egyéb toxinok, vírusok, gyógyszerek, autoimmun folyamatok, iszkémia, epeúti obstrukció – különféle citokineken keresztül a máj csillagsejtjeit aktiválják, valamint a perifériás vérből makrofágokat, a csontvelőből fibroblasztokat irányítanak a májba, ahol mindezek a sejtek miofibroblasztokká alakulnak át. A miofibroblasztok azután kötőszövetet termelnek, és hosszabb távon májcirrózis alakul ki (1. ábra).

Az azonban korábbi ismereteinkkel szemben újabb felismerés, hogy a fibrogenézis mellett működnek azzal ellentétes folyamatok is. A májban metalloproteáz enzimek is jelen vannak, melyek a kötőszövet bontását végzik. A fibrogenézis során

01. ÁBRA

A fibrogenézis patomechanizmusa



a miofibroblasztok ezek működését gátolják a már említett TIMP enzimek által. A májat károsító tényező megszűnésekor idővel az aktivált csillagsejtek/miofibroblasztok apoptózisa következik be, és a folyamat valamilyen mértékben megfordul: a TIMP enzimek mennyisége csökken, a metalloproteáz enzimeké megnövekszik, s a fibrogenézissel szemben túlsúlyba kerül a kötőszöveti mátrix és a kötőszövetes sűrűvények lebontása (2. ábra).

A folyamat ennél a vázlatos ismertetésnél természetesen jóval bonyolultabb; a részletes kutatások számos faktor és citokin szerepét tárták fel, sőt már a csillagsejtek genetikai szabályozásának és a rájuk ható epigenetikai tényezőknek számos részletét is. Mindezek az alapkutatások felcsillantják a reményt, hogy lehetővé válik majd számos ponton célzottan beavatkozni a fibrogenézis folyamatába, illetve előmozdítani a már kialakult fibrózis regresszióját. Napjainkban több mint ötszáz vizsgálat van folyamatban e témakörben, zömük állatkísérletes, de van köztük jó néhány humán vizsgálat is. Az 1. táblázat összefoglalja a lehetséges beavatkozási pontokat és a kísérleti szerek csoportjait.¹²

HUMÁN TAPASZTALATOK A CIRRÓZIS REGRESSZIÓJÁRÓL

A kezdeti tapasztalatokat a fibrózis, illetve a cirrózis regressziójáról azon betegségekhez kapcsolódóan sikerült összegyűjteni, amelyek esetében a legkorábban nyílt meg az út a kóroki kezelés felé. Így pl. egy Wilson-kórban szenvedő gyermeknél 2 éves penicillaminkezelés során a májcirrózis regresszióját észlelték, s azt megbízhatónak tűnő módon, sebészi májbiopsziával igazolták.⁵ Egy 12 fős Wilson-kóros betegcsoport kezelése kapcsán az eredmények szórtaak: 6 beteg fibrózisa romlott, 6 beteg javult.⁶ Meggyőzőbbek viszont egy hemokromatózisos betegekkel végzett vizsgálat eredményei: Niederau és mtsai multicentrikus vizsgálatban 251 beteg vizsgálták, átlagosan 14

éves kezelés során, 185 betegnél ismételt májbiopszia történt. A fibrózis mértéke 141 esetben nem változott, 42 esetben javult, és mindössze 2 esetben romlott.⁴ Czaja és mtsai 87 autoimmun hepatitiszben szenvedő beteg adatait dolgozták fel retrospektíven. A fibrózis-score 46 beteg esetében javult, 23 beteg esetében változatlan maradt, és csak 8 beteg esetében romlott. A betegek közül 14 főnek volt cirrózisa a kezelés előtt, közülük négyenél a cirrózis is regrediált.³

Nagyszámú betegen a cirrózis regresszióját a krónikus B és C vírushepatitisz ellen kifejlesztett modern terápiák jóvoltából sikerült igazolni. A számos közlemény közül a továbbiakban három nagy vizsgálatot ismertetünk.

Nemzetközi multicentrikus vizsgálatban 348 krónikus B hepatitiszes betegről számoltak be, akik több mint 240 hétig részesültek antivirális kezelésben, és akiknél a terápia előtt, majd a terápia alatt 1 év és 5 év után végeztek májbiopsziát.¹³ A betegek egyik része 48 hétig adefovirt, majd 192 hétig entecavirt, másik részük végig entecavirt kapott. A terápia során a gyulladási aktivitás az esetek túlnyomó többségében jelentősen csökkent; az enyhe gyulladási aktivitású betegek részaránya (Knodel-pontszám: 0–3)

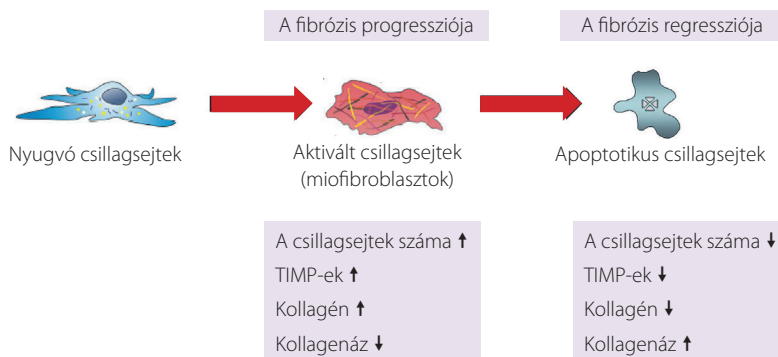
a terápia előtt 8%, a terápia végén 80% volt. A fibrózis tekintetében szintén jelentősnek találták a javulást: enyhe fibrózis a terápia előtt (Ishak-pontszám: 0–2) a betegek 39%-ánál, a terápia végén 63%-uknál volt észlelhető. Cirrózis a terápia előtt 96 betegnél, a terápia végén csupán 26 betegnél állt fenn.

A krónikus C hepatitisz kezelésével kapcsolatosan két tanulmányt emelünk ki. George és mtsai 150 C hepatitiszes beteget kezeltek, akik közül 116-nak volt legalább Ishak 2 fokú fibrózisa.¹⁴ Ezeknek a betegeknek ajánlották fel a májbiopsziát; végül 49 olyan beteg volt, akinél mind a terápia előtt, mind a virológiai gyógyulás (sustained virological response, SVR) után legalább 4 évvel megtörtént a májbiopszia. A fibrózis az alacsony kiindulási pontszámú betegek közül 8 főnél stagnált, 29 betegnél csökkent, többeknél 2-3 ponttal is. A 8 cirrózisos beteg közül kettőnél a fibrózis-pontszám 5-ről 6-ra nőtt, 6 betegnél azonban csökkent, mégpedig 3 betegnél 4-es, 3 betegnél 2-es Ishak-pontszámra!

Hasonló eredményekről számoltak be Ambrosio és mtsai.¹⁵ C vírus okozta cirrózisban szenvedő, eredményesen kezelt betegek adatait dolgozták fel. A májbiop-

02. ÁBRA

A fibrózis progressziója és regressziója



TIMP-ek: mátrix-metalloproteázok szöveti inhibitorai

01. TÁBLÁZAT

▶ A fibrózis gátlása, illetve a regeneráció előmozdítása különböző támadáspontokon; az erősebb háttérrel jelölt szerekkel humán, a többivel állatkísérletek folynak

MÁJVÉDŐK	A CSILLAGSEJTEK AKTIVÁLÁSÁNAK GÁTLÁSA	A CSILLAGSEJTEK EFFEKTOR FUNKCIÓJÁNAK GÁTLÁSA	A CSILLAGSEJTEK APOPTÓZISÁNAK FOKOZÁSA	A MÁJ REGENERÁCIÓJA
▶ Silymarin	Pioglitazon	ARB-k	Apoptózisligandok	Őssejtkezelés
▶ Farnesoid-X receptor ligand	Alfa-interferon	Perfenidon	Kannabinoid	Halofuginon
▶ Kaszpázinhibitorok	Gamma-interferon	Kolchicin	Gliotoxin	TIMP-ek
▶ HGF-mimetikumok	Toll-like receptor-4 antagonisták	ET-1-antagonisták	Sulfasalazin	MMP génterápia
			TGF-béta-antagonisták	
			Sztatinok	
			Rapamycin	

ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; ET-1: 1-es endotelinreceptor, HGF: hepatocita növekedési faktor, MMP: mátrix-metalloproteáz; TGF: transzformáló növekedési faktor; TIMP-ek: mátrix-metalloproteázok szöveti inhibitorai

szíát 38 betegnél végezték el a terápia előtt és az SVR után 5 évvel. A fibrózist METAVIR pontszámában fejezték ki, melyben a cirrózis F4-nek felel meg, az F3 a súlyos, az F2 a közepes, az F1 az enyhe fibrózis kategóriája. Annak ellenére, hogy a terápia előtt mind a 38 beteg bioptátuma F4 stádiumú volt, a terápia után 5 évvel a fibrózis jelentős mértékben csökkent: F1: 5,2% (2/38); F2: 18,3% (7/38); F3: 36,8% (14/38); F4: 39,5% (15/38). Számítógépes morfometriás módszerrel mérve a szövettani metszetekben a fibrotikus területek nagysága a követéses biopsziákban átlagosan 71,8%-kal csökkent.

ÖSSZEGRZÉS

Korábbi ismereteink a májcirrhózis irreverzibilis voltáról megdőlni látszanak. Annak eredményeképpen, hogy egyes májbetegségekben hatásos kóroki kezelésre van lehetőségünk (elsősorban a C és a B vírus-hepatitisz esetében), másokban legalább a patomechanizmusba eredményesen tudunk beavatkozni (mint pl. az autoimmun hepatitisz esetében), kiderült, hogy a máj kötőszövetes elváltozásai jelentősen regrediálhatnak, még igen előrehaladott fibrózisban, vagy akár cirrózisban is. Tökéle-

tes szövettani restitúciót ugyan nem tudunk elérni, de az eredményes kezelések hatására a májbetegség aktivitása megszűnhet, és a már kialakult kötőszöveti struktúrákat is legalább részben képes lebontani a szervezet; mindezek következtében a máj funkciója is jelentősen javulhat. Ezeket a jelentős eredményeket eddig egyedül a májat károsító tényező megszüntetésével érte el az orvostudomány. A májfibrózis patomechanizmusának részletes feltárásával azonban várható, hogy további támadáspontokon ható, célzott terápiás szerek is rendelkezésünkre fognak állni a fibrogenézis gátlására és a már kialakult fibrózis regressziójának elősegítésére.



Levelezési cím:
schuller@lamb.hu



Irodalom:

1. A máj és az epeutak betegségei. In: Magyar I, szerk. A belgyógyászat alapvonalai. Bp., Medicina, 1986
2. Gógl Á, Pár A. A máj. In: Varró V, szerk. Gastroenterologia. Bp., Medicina, 1997
3. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. J Hepatol 2004;40:646–652

4. Niederau C, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology 1996;110:1107–1119
5. Falkmer S, et al. Penicillamine-induced normalization of clinical signs, and liver morphology and histochemistry in a case of Wilson's disease. Pediatrics 1970;45:260–268
6. Cope-Yokoyama S, et al. Wilson disease: histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies. World J Gastroenterol 2010;16:1487–1494
7. Hoofnagle JH. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. N Engl J Med 1986;315(25):1575–1578
8. Liu Y, et al. Generation of functional organs from stem cells. Cell Regen (London) 2013;2(1):1–6
9. Issa R, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. Gastroenterology 2004;126(7):1795–1808
10. Abdel-Aziz G, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in experimentally induced cholestasis in rat. Am J Pathol 1990;137(6):1333–1342
11. Lee YA, et al. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. Gut 2015;64(5):830–841
12. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Gastroenterology 2008;134(6):1655–1669
13. Marcellin P, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381(9865):468–475
14. George SL, et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. Hepatology. 2009;49(3):729–738
15. D'Ambrosio R, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. Hepatology 2012;56(2):532–543