

Е.А. Кулебина, А.Н. Сурков

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ**

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Фиброз печени (ФП) – динамический процесс развития в печени соединительной ткани, который развивается при многих хронических заболеваниях печени. В случае сохранения воздействия повреждающего агента ФП прогрессирует вплоть до формирования цирроза печени (ЦП). Единственной терапевтической возможностью при декомпенсированном ЦП является исключительно трансплантация органа. В настоящее время ведется поиск молекул и клеток, играющих ключевую роль в формировании ФП. Основным нерешенным вопросом остается механизм активации звездчатых клеток печени. Понимание молекулярных механизмов развития ФП – ключевое направление работы ученых, занимающихся проблемой разработки антифибротической терапии. Цель данного обзора – осветить современные представления о механизмах формирования ФП, раскрыть роль ключевых молекул и клеток, участвующих в данном процессе.

Ключевые слова: фиброз печени, звездчатые клетки печени, миофибробласты, альфа-актин гладких мышц, эпителиально-мезенхимальный переход.

Цит.: Е.А. Кулебина, А.Н. Сурков. Механизмы формирования фиброза печени: современные представления. *Педиатрия*. 2019; 98 (6): 166–170.

Е.А. Kulebina, A.N. Surkov

**THE MECHANISMS OF LIVER FIBROSIS FORMATION
CURRENT VIEWS**

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

Liver fibrosis (LF) is a dynamic process of connective tissue deposition in liver, which develops in many chronic liver diseases. If the exposure of damaging agent continues, LF progresses up to the formation of cirrhosis (LC). The only therapeutic option for decompensated LC is organ transplantation. Currently, a search is underway for molecules and cells that play a key role in LF formation. The main unresolved issue remains the mechanism of liver stellate cells activation. Understanding the molecular mechanisms of LF development is a key area of work for scientists involved in the development of antifibrotic therapy. Objective of this review is to present modern ideas about the mechanisms of LF formation, to reveal the role of key molecules and cells involved in this process.

Keywords: liver fibrosis, stellate liver cells, myofibroblasts, smooth muscle alpha-actin, epithelial-mesenchymal transition.

Quote: E.A. Kulebina, A.N. Surkov. The mechanisms of liver fibrosis formation current views. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 166–170.

Фиброз печени (ФП), или избыточное развитие соединительной ткани, является ответом на повреждение печеночной паренхимы [1–4]. На ранних стадиях заболевания ФП обратим: устранение причинно-значимого агента способно привести к регрессу фиброзования, однако выраженный ФП трудно поддается обратному

развитию [2, 3, 5]. При сохранении и персистенции повреждающего триггера регенерация печеночной ткани нарушается, что обуславливает прогрессирование ФП вплоть до цирротической трансформации и терминальной стадии заболевания с соответствующими осложнениями [1, 4, 6].

Контактная информация:

Кулебина Елена Анатольевна – врач-педиатр, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2, стр. 1
Тел.: (968) 929-25-82, **E-mail:** e.kulebina@gmail.com
Статья поступила 29.10.19, принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Kulebina Elena Anatolyevna – pediatrician, graduate student of the Gastroenterological Department with hepatological group, National Medical Research Center of Children's Health
Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovskiy prospect, 2/1
Tel.: (968) 929-25-82, **E-mail:** e.kulebina@gmail.com
Received on Oct. 29, 2019, submitted for publication on Nov. 20, 2019

Цирроз печени (ЦП) – серьезная проблема мирового здравоохранения [7–9]. К осложнениям ЦП относятся портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия, печеночная недостаточность. Кроме того, сформированный ЦП – фактор риска гепатоцеллюлярной карциномы [9, 10].

К настоящему времени мировая медицина не располагает апробированным лекарственным средством против ФП [4]. Методом терапии ЦП является исключительно трансплантация органа, однако из-за нехватки донорских органов человечество нуждается в разработке эффективного антифибротического лекарственного препарата [4].

Звездчатые клетки печени (ЗКП) – главные предшественники миофибробластов, продуцирующих волокна экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в процессе фиброгенеза. Трансформирующий фактор роста β (TGF β) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) – два основных цитокина, инициирующих активацию и пролиферацию ЗКП. Контроль процесса их активации – оптимальная стратегия терапии ФП [4, 11]. Именно поэтому понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе активации ЗКП, – ключевое направление работы ученых, занимающихся проблемой разработки терапии ФП, и данный обзор имеет целью осветить последние представления ученых о механизмах формирования ФП.

Источники активированных миофибробластов. В нормальных тканях миофибробласты отсутствуют. Временная активация миофибробластов способствует восстановлению целостности ткани после повреждения путем образования рубца, который обычно редуцируется при восстановлении тканей – происходит удаление миофибробластов путем апоптоза или инактивации [12, 13]. И, напротив, постоянная активация миофибробластов вызывает накопление коллагенового ЭЦМ, что в конечном итоге приводит к фиброзу.

Наиболее широко используемым маркером активности миофибробластов в исследованиях и клинической практике является экспрессия альфа-актина гладких мышц (α -SMA). Возможна оценка экспрессии таких маркеров, как F-актин, винкулин и ED-A фибронектин в ткани печени [12].

Установлено, что миофибробласты продуцируют компоненты соединительной ткани в почках, легких и печени, являясь при этом гетерогенной популяцией клеток. Происхождение миофибробластов зависит от типа поврежденной ткани и от характера ее повреждения. По данным литературы, источниками миофибробластов при ФП могут быть эпителиальные, мезенхимальные, стромальные, мезотелиальные клетки, фиброциты, ЗКП и портальные фибробласты. Хотя передовые генетические методы предоставили убедительные доказательства того, что ЗКП – это основной источник миофибробластов при многих типах экспериментального повреждения печени, некоторые противоречия в этом вопросе остаются неразрешенными до настоящего

времени, как, например, вклад фиброцитов в популяцию миофибробластов, роль портальных фибробластов/миофибробластов при раннем холестатическом повреждении печени и возможное участие мезотелиальных клеток при внутрипеченочном холестазае [4].

В целом, для установления происхождения миофибробластов печени применяют три метода, из которых наиболее валидированный – использование индуцибельной генетической трассировки: предполагаемую клетку-предшественник маркируют CRE (CreERT2), скрещенным с флуоресцентным репортерным геном *GFP*, после чего лабораторную мышь подвергают прототипному повреждению печени для индукции фиброгенеза. Если полученные клетки миофибробластов, которые идентифицированы с помощью вышеперечисленных маркеров, также экспрессируют репортерный ген, как в клетке-предшественнике, то логично предположить, что миофибробласты происходят из популяции клеток-предшественников [4]. Тем не менее, этот подход к отслеживанию доступен только для ограниченного числа типов клеток, например, для холангиоцитов. Тамоксифен, наиболее широко используемый агент, вызывающий экспрессию CRE, может давать ложноположительные результаты, изменяя физиологию клеток печени [4].

Альтернативный подход к идентификации миофибробластов состоит в использовании уже известных маркеров миофибробластов или репортерных генов (таких как *коллаген-GFP* типа I или α -SMA-GFP – α -гладкомышечный актин) с последующим анализом гетерогенной популяции миофибробластов для идентификации маркеров, соответствующих происхождению их предшественника [4]. В результате иммуногистохимических исследований было идентифицировано большое количество маркеров для популяций клеток, которые потенциально могут стать миофибробластами. К ограничению этого подхода можно отнести то, что репортерные гены могут быть приобретены или потеряны клетками во время активации, создавая ложное впечатление о происхождении клетки [4].

Третий подход, разработанный для исследований костного мозга, который также может служить источником активированных миофибробластов, наиболее надежен и концептуально прост. Методика заключается в том, что лабораторных мышей подвергают смертельному облучению с последующей трансплантацией костного мозга с генетически маркированными клетками (такими, как коллаген типа I-GFP). Экспериментальное животное затем подвергают повреждению печени (например, через зонд CCl₄, BDL), так что любые производные от костного мозга миофибробласты могут быть легко идентифицированы [14, 15].

Воспалительные цитокины. Недавние исследования продемонстрировали важную роль интерлейкинов IL17, IL22 и IL33 в фиброгенезе.

IL17 продуцируют главным образом Т-хелперы 17, и активация его происходит при гепатите В и С, алкогольной болезни печени и аутоиммунном гепатите [16]. IL17 является провоспалительным и профиброгенным цитокином, который активирует NF-κB и STAT3 в клетках Купфера и ЗКП. Стимулированные IL17 ЗКП повышают уровень коллагена I, αSMA и TGFβ, способствуя ФП [17]. Мыши с дефицитом IL17A или IL17RA устойчивы к холестазу и токсин-индуцированному ФП [17]. Интересно, что антифиброзный эффект передачи сигналов эндоканнабиноидным рецептором CB2 опосредуется путем ингибирования продукции IL17 [18].

Эпителиально-мезенхимальный переход – это процесс, при котором паренхиматозные (эпителиальные) клетки становятся миофибробластами [19]. Исследования, поддерживающие эту концепцию, были основаны на изучении клеток, которые экспрессировали маркеры для эпителиоцитов и миофибробластов (например, выделяющих как цитокератин 19, так и коллаген типа I) и индуцированной TGFβ конверсии паренхиматозных клеток в фибробластоподобные клетки в культуре [16, 17, 19]. Однако эксперименты по отслеживанию клонов, которые постоянно маркируют холангиоциты (K19), гепатоциты (альбумин) или эпителиальные клетки-предшественники (альфа-фетопротеин), явно продемонстрировали, что миофибробласты, индуцированные в моделях ФП, не происходят от эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки, такие как холангиоциты и гепатоциты, изменяют свои профили экспрессии генов во время повреждения печени и экспрессируют некоторые мезенхимальные маркеры. Это наиболее четко продемонстрировано в роли экспрессии *de novo* в гепатоцитах при CCl4-индуцированном ФП [18].

В некоторых работах по применению генетического картирования клеток, было показано, что эпителиально-мезенхимальный переход не способствует формированию пула миофибробластов и ФП у мышей. В исследованиях помечали гепатоциты и холангиоциты с использованием технологии Cre-loxP (Albumin-Cre, CK19-Cre и AFP-Cre соответственно) и отслеживали эти клетки во время развития ФП. Результаты свидетельствуют о том, что источником миофибробластов не являются ни гепатоциты, ни холангиоциты [16, 17, 20].

Следует иметь в виду, что экспериментальные работы на животных не могут повторить все заболевания человека. Однако в настоящее время получены убедительные доказательства того, что эпителиально-мезенхимального перехода не происходит, ЗКП – основной источник миофибробластов при гепатотоксическом ФП, портальные фибробласты вносят важный вклад в популяцию миофибробластов при раннем холестатическом повреждении печени, мезотелиальные клетки могут дифференцироваться в ЗКП и миофибробласты при повреждении печени.

Клетки, полученные из костного мозга. Существует два потенциальных источника миофибробластов костного мозга: фиброциты и мезенхимальные стволовые (стромальные) клетки (МСК). Последние были предложены в качестве источника миофибробластов в поврежденных тканях, в которые они были завербованы. Более поздние исследования с использованием МСК показали, что эти клетки на самом деле имеют кратковременный срок пребывания в ткани, проявляют антифибротические свойства при добавлении к поврежденной ткани и могут фактически обеспечивать защитную микросреду, возможно, посредством иммуносупрессии [21]. Продолжающиеся клинические испытания направлены сейчас на изучение роли МСК в терапии ФП [22].

Фиброциты – миелоидные клетки, происходящие из костного мозга, рекрутирующиеся затем в различные места повреждения. В патологически измененной ткани они могут дифференцироваться в макрофаги или миофибробласты. Исследования показывают, что диапазон вклада фиброцитов в популяцию миофибробластов составляет от 3 до 50% [22, 23]. Важно отметить, что многие эксперименты, выполненные с использованием метода генетического отслеживания клонов, учитывают почти все миофибробласты, поступающие из источников, отличных от костного мозга, поэтому их количественный вклад в миофибробласты должен быть небольшим [24, 25].

Клетки мезотелия. Эксперименты по картированию клеток с использованием мезотелина, *Msx2* (*msh-like 2*) или гомолога опухоли Вильмса 1 (*Wt1*) в качестве маркеров убедительно показывают, что эпителиальные мезотелиальные клетки служат источником как портальных фибробластов, так и ЗКП во время эмбрионального развития [26, 27]. Не ясно, могут ли мезотелиоциты и эпителиоциты, выстилающие брюшину и другие полости тела, быть источником миофибробластов при ФП. В недавнем исследовании использована технология клеточной сортировки методом флуоресценции (FACS) для разграничения трех разных популяций клеток. Мезотелиальные клетки, идентифицированные маркером *GRM6*, не экспрессируют мРНК коллагена I типа. Следовательно, эти клетки, обозначенные как происходящие из мезотелиальных клеток, не являются источником миофибробластов в экспериментальной модели холестатического повреждения печени [28]. Тем не менее, мезотелиоциты могут способствовать фиброзу капсулы печени, что часто имеет место при ЦП. Возможно, разночтения относительно вклада ЗКП, портальных фибробластов и мезотелиальных клеток могут быть следствием того, что все три типа клеток происходят из одной и той же клетки во время развития и могут экспрессировать общие маркеры.

Звездчатые клетки печени. ЗКП – главные предшественники активированных миофибробластов, которые, в свою очередь, являются

главными продуцентами белков ЭЦМ при формировании ФП.

Пул миофибробластов также образуют портальные фибробласты, источник которых – гепатоциты [25]. Вклад различных типов клеток в пул миофибробластов может быть обусловлен разной этиологией ФП.

К. Iwaisako и соавт. (2014) провели исследование с использованием фенотипического анализа для идентификации двух коллаген-продуцирующих клеточных популяций: витамин А-позитивные ЗКП и витамин А-негативные портальные фибробласты. Результаты показали, что миофибробласты дифференцируются из ЗКП при гепатотоксин-индуцированном фиброзе. На ранней стадии холестатических заболеваний печени главным источником пула миофибробластов служат портальные фибробласты [25].

Y. Li и соавт. (2013) показали, что в процессе печеночного повреждения происходит переход клеток мезотелия в пул ЗКП [30]. При этом мезотелиоциты способны к дифференцировке также и непосредственно в миофибробласты. В случае холестатического повреждения печени именно портальные фибробласты осуществляют вклад в миофибробластический пул клеток [29].

Е. Seki и соавт. (2015) попытались установить, какие именно клетки являются предшественниками миофибробластов, на экспериментальной модели трансгенных мышей под контролем промотора лецитин ретинолацилтрансферазы (Lrat) – фермента, необходимого для метаболизма витамина А, экспрессия которого преимущественно происходит в ЗКП [30]. Исследование показало, что последние являются первичными клетками, которые дифференцируются в миофибробласты при всех экспериментальных моделях ФП (токсическое, холестатическое поражение, жировой гепатоз). Ученые также продемонстрировали, что источником Lrat-положительных ЗКП не является костный мозг, и, кроме того, они не дифференцируются в гепатоциты и холангиоциты при регенерации печени [11, 30].

Трансформирующий фактор роста β . TGF β играет центральную роль в процессах фиброобразования [25, 31]. Главные его продуценты – это печеночные макрофаги (клетки Купфера), а также ЗКП. TGF β поступает из клеток в неактивной форме и в последующем активируется интегрином альфа-V (αv integrin) [29, 32]. Связывание биоактивного TGF β с рецептором TGF β типа II фосфорилирует рецептор TGF β типа I, что, в свою очередь, активирует Smad- и не-Smad пути активации апоптоза [25]. В ЗКП TGF β -опосредованная активация пути Smad2/3

индуцирует продукцию коллагенов I и III типов.

N. Ding и соавт. (2013) продемонстрировали роль ядерного рецептора витамина D (VDR) в модуляции Smad пути передачи сигналов TGF β . Активация этого рецептора противодействует связыванию Smad с промоторной областью профиброгенных генов в ЗКП. Соответственно, дефицит фактора витамина D, наоборот, способствует, а лечение витамином D ослабляет скорость процесса фиброобразования печени у экспериментальных мышей [16, 33].

Современные направления терапии ФП

В ряде современных работ показано, что нейтрализация TGF β на животных моделях ингибирует процесс формирования ФП и снижает риск развития холангиокарциномы [34, 35]. Фрезолимуаб (GC1008) представляет собой человеческое моноклональное антитело против TGF β 1, которое нейтрализует все изоформы TGF β [36, 37]. В настоящее время проводится клиническое исследование II фазы фрезолимуаба.

Лизофосфатидная кислота (LPA) является липидным медиатором, который вырабатывается в основном активированными тромбоцитами путем гидролиза лизофосфатидилхолина аутоаксином. LPA является биологически активным липидом, участвующим в нескольких функциях, включая пролиферацию, апоптоз, миграцию и инвазию раковых клеток [38]. LPA и рецептор LPA1 (LPA1R) усиливаются при многих воспалительных состояниях, включая легочный фиброз, ФП и системный склероз [39]. LPA оказывает различное физиологическое воздействие на рецепторы паренхиматозных клеток, а антагонисты LPA1R показали антифиброзный эффект на моделях ФП, фиброза легких и склеродермии [39].


Заключение

В настоящее время патогенез формирования ФП остается не до конца выясненным. Актуальным остается вопрос отличий в механизмах фиброгенеза при болезнях печени различной этиологии, в частности, аутоиммунных и метаболических заболеваниях. Понимание этапов продукции соединительнотканного матрикса откроет возможности патогенетической терапии ФП, что позволит предотвратить формирование ЦП у многих пациентов.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Kulebina E.A.  0000-0001-9798-9617

Surkov A.N.  0000-0002-3697-4283

Литература

1. Джоши Д., Кин Д., Бринд Э. Наглядная гепатология: учебное пособие. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 168 с.
2. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Туманова Е.Л. Динамика маркеров фиброобразования при хронических болезнях печени у детей. Российский педиатрический журнал. 2009; 3: 23–27.

3. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Герасимова Н.П., Зиновьева А.Е. Взаимосвязи сывороточных маркеров фиброобразования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей. Российский педиатрический журнал. 2010; 2: 28–31.

4. Seki E, Brenner D. Recent advancement of molecular

mechanisms of liver fibrosis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015; 22 (7): 512–518.

5. *Brenner DA.* Reversibility of liver fibrosis. *Gastroenterology & Hepatology.* 2013; 9 (11): 737–739.

6. *Игнатювич Т.В., Зафранская М.М.* Иммунопатогенез фиброза. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2019; 1: 6–17.

7. *Zhang CY, Yuan WG, He P, Lei JH, Wang CX.* Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (48): 10512–10522.

8. *Weiskirchen R, Tacke F.* Liver Fibrosis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Dig. Dis.* 2016; 34 (4): 410–422.

9. *Pinzani M.* Pathophysiology of Liver Fibrosis. *Dig. Dis.* 2015; 33 (4): 492–497.

10. *Tacke F, Trautwein C.* Mechanisms of liver fibrosis resolution. *J. Hepatol.* 2015; 63 (4): 1038–1039.

11. *Seki E, Schwabe RF.* Hepatic Inflammation and Fibrosis: Functional Links and Key Pathways. *Hepatology.* 2015; 61 (3): 1066–1079.

12. *Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmouliere A, Varga J, De Wever O, Mareel M, Gabbiani G.* Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am. J. Pathol.* 2012; 180 (4): 1340–1355.

13. *Hinz B.* Myofibroblasts. *Exp. Eye Res.* 2016; 142: 56–70.

14. *Hammerich L, Heymann F, Tacke F.* Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. *Clin. Dev. Immunol.* 2011; 2011: 345803.

15. *Meng F, Wang K, Aoyama T, Grivennikov SI, Paik Y, Scholten D, Cong M3, Iwaisako K, Liu X, Zhang M, Österreicher CH, Stickel F, Ley K, Brenner DA, Kisseleva T.* Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. *Gastroenterology.* 2012; 143 (3): 765–776.e3.

16. *Taura K, Miura K, Iwaisako K, Österreicher CH, Kodama Y, Penz-Österreicher M, Brenner DA.* Hepatocytes do not undergo epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis in mice. *Hepatology.* 2010; 51 (3): 1027–1036.

17. *Chu AS, Diaz R, Hui JJ, Yanger K, Zong Y, Alpini G, Stanger BZ, Wells RG.* Lineage tracing demonstrates no evidence of cholangiocyte epithelial-to-mesenchymal transition in murine models of hepatic fibrosis. *Hepatology.* 2011; 53 (5): 1685–1695.

18. *Rowe RG, Lin Y, Shimizu-Hirota R, Hanada S, Neilson EG, Greenson JK, Weiss SJ.* Hepatocyte-derived Snail1 propagates liver fibrosis progression. *Mol. Cell Biol.* 2011; 31 (12): 2392–2403.

19. *Scholten D, Österreicher CH, Scholten A, Iwaisako K, Gu G, Brenner DA, Kisseleva T.* Genetic labeling does not detect epithelial-to-mesenchymal transition of cholangiocytes in liver fibrosis in mice. *Gastroenterology.* 2010; 139 (3): 987–998.

20. *Scholten D, Weiskirchen R.* Questioning the challenging role of epithelial-to-mesenchymal transition in liver injury. *Hepatology.* 2011; 53 (3): 1048–1051.

21. *Prockop DJ.* Inflammation, fibrosis, and modulation of the process by mesenchymal stem/stromal cells. *Matrix Biol.* 2016; 51: 7–13.

22. *Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, Quintana-Bustamante O, Segovia JC, Schwabe RF, Brenner DA.* Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. *J. Hepatol.* 2006; 45 (3): 429–438.

23. *Lua I, Li Y, Pappoe LS, Asahina K.* Myofibroblastic Conversion and Regeneration of Mesothelial Cells in Peritoneal and Liver Fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2015; 185 (12): 3258–3273.

24. *Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, Huebener P, Mu X, Dapito DH, Pradere JP, Schwabe RF.* Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2823.

25. *Iwaisako K, Jiang C, Zhang M, Cong M, Moore-Morris TJ, Park TJ, Liu X, Xu J, Wang P, Paik YH, Meng F, Asagiri M, Murray LA, Hofmann AF, Iida T, Glass CK, Brenner DA, Kisseleva T.* Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (32): E3297–3305.

26. *Rinkevich Y, Mori T, Sahoo D, Xu PX, Bermingham JR Jr, Weissman IL.* Identification and prospective isolation of a mesothelial precursor lineage giving rise to smooth muscle cells and fibroblasts for mammalian internal organs, and their vasculature. *Nat. Cell Biol.* 2012; 14 (12): 1251–1260.

27. *Asahina K, Zhou B, Pu WT, Tsukamoto H.* Septum transversum-derived mesothelium gives rise to hepatic stellate cells and perivascular mesenchymal cells in developing mouse liver. *Hepatology.* 2011; 53 (3): 983–995.

28. *Lua I, Li Y, Zagory JA, Wang KS, French SW, Sevigny J, Asahina K.* Characterization of hepatic stellate cells, portal fibroblasts, and mesothelial cells in normal and fibrotic livers. *J. Hepatol.* 2016; 64 (5): 1137–1146.

29. *Li Y, Wang J, Asahina K.* Mesothelial cells give rise to hepatic stellate cells and myofibroblasts via mesothelial-mesenchymal transition in liver injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (6): 2324–2329.

30. *Guillot A, Hamdaoui N, Bizy A, Zoltani K, Souktani R, Zafrani ES, Mallat A, Lotersztajn S, Lafdil F.* Cannabinoid receptor 2 counteracts interleukin-17-induced immune and fibrogenic responses in mouse liver. *Hepatology.* 2014; 59 (1): 296–306.

31. *Dooley S, ten Dijke P.* TGF-beta in progression of liver disease. *Cell Tissue Res.* 2012; 347 (1): 245–256.

32. *Henderson NC, Arnold TD, Katamura Y, Giacomini MM, Rodriguez JD, McCarty JH, Pellicoro A, Raschperger E, Betsholtz C, Ruminiski PG, Griggs DW, Prinsen MJ, Maher JJ, Iredale JP, Lacy-Hulbert A, Adams RH, Sheppard D.* Targeting of alpha v integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs. *Nat. Med.* 2013; 19 (12): 1617–1624.

33. *Ding N, Yu RT, Subramaniam N, Sherman MH, Wilson C, Rao R, Leblanc M, Coulter S, He M, Scott C, Lau SL, Atkins AR, Barish GD, Gunton JE, Liddle C, Downes M, Evans RM.* A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. *Cell.* 2013; 153 (3): 601–613.

34. *Koyama Y, Xu J, Liu X, Brenner DA.* New Developments on the Treatment of Liver Fibrosis. *Dig. Dis.* 2016; 34: 589–596.

35. *Fan X, Zhang Q, Li S, Lv Y, Su H, Jiang H, Hao Z.* Attenuation of CCL4-induced hepatic fibrosis in mice by vaccinating against TGF-β1. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e82190.

36. *Lacouture ME, Morris JC, Lawrence DP, Tan AR, Olencki TE, Shapiro GI, Dezube BJ, Berzofsky JA, Hsu FJ, Guitart J.* Cutaneous keratoacanthomas/squamous cell carcinomas associated with neutralization of transforming growth factor β by the monoclonal antibody fresolimumab (GC1008). *Cancer Immunol. Immunother.* 2015; 64: 437–446.

37. *Morris JC, Tan AR, Olencki TE, Shapiro GI, Dezube BJ, Reiss M, Hsu FJ, Berzofsky JA, Lawrence DP.* Phase I study of GC1008 (fresolimumab): a human anti-transforming growth factor-beta (TGFβ) monoclonal antibody in patients with advanced malignant melanoma or renal cell carcinoma. *PLoS One.* 2014; 9: e90353.

38. *Mazzocca A, Dituri F, Lupo L, Quaranta M, Antonaci S, Giannelli G.* Tumor-secreted lysophosphatidic acid accelerates hepatocellular carcinoma progression by promoting differentiation of peritumoral fibroblasts in myofibroblasts. *Hepatology.* 2011; 54: 920–930.

39. *Ohashi T, Yamamoto T.* Antifibrotic effect of lysophosphatidic acid receptors LPA1 and LPA3 antagonist on experimental murine scleroderma induced by bleomycin. *Exp. Dermatol.* 2015; 24: 698–702.