

CORELAȚIA
MOLECULARĂ ȘI CLINICĂ
ÎNTRE FIBROZA RENALĂ ȘI CEA
HEPATICĂ: MECANISME COMUNE
ȘI IMPLICAȚII TERAPEUTICE

Victoria ROTARU, Ala AMBROS

IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).25](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).25)

Rezumat

Fibroza reprezintă stadiul final al proceselor inflamatorii cronice, contribuind la apariția unor disfuncții organice severe. Miofibroblastele, activate prin mecanisme complexe (TGF- β /SMAD, Wnt/ β -catenină), joacă un rol central în progresia fibrozei, atât la nivel renal, cât și hepatic. În plus, tranziția epitelial-mezenchimală (EMT) și expresia crescută a Galectinei-3 amplifică răspunsurile profibrotice. A fost realizat un studiu bibliografic pe baza articolelor indexate în PubMed privind fibroza renală și hepatică. Activarea miofibroblastelor, provenite din multiple surse (fibroblaste rezidente, tranziție epitelial-mezenchimală – EMT, celule stelate hepatice – HSC), conduce la acumularea excesivă de matrice extracelulară (ECM) și la progresia fibrozei. TGF- β 1 și calea Wnt/ β -catenină joacă un rol esențial în reglarea acestor procese, iar galectina-3 se evidențiază atât ca biomarker, cât și ca potențială țintă terapeutică. La nivel renal, TGF- β 1 activează Smad2/3, stimulând expresia collagenului și a α -SMA. În ficat, activarea HSC și transformarea acestora în miofibroblaste sunt strict controlate de TGF- β și de interacțiunea cu calea Wnt. Conexiunile funcționale și moleculare dintre ficat și rinichi sugerează că fibrogenza unui organ poate influența progresia fibrozei în celălalt. Înțelegerea mecanismelor comune și interconectate ale fibrogenzei hepatice și renale deschide perspective pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice inovatoare. Inhibarea căilor TGF- β /SMAD, Wnt/ β -catenină și a galectinei-3 ar putea oferi un efect antifibrotic dual, cu potențial de a limita simultan progresia fibrozei hepatice și renale.

Cuvinte-cheie: fibroză renală, fibroză hepatică, TGF- β , Wnt/ β -catenină, Galectina-3, Vitamina D.

Summary

Molecular and clinical correlation between renal and hepatic fibrosis: common mechanisms and therapeutic implications

Fibrosis represents the final stage of chronic inflammatory processes, contributing to the development of severe organ dysfunction. Myofibroblasts, activated through complex mechanisms (TGF- β /SMAD, Wnt/ β -catenin), play a central role in the progression of fibrosis, both in the kidney and the liver. Additionally, epithelial-mesenchymal transition (EMT) and increased expression of Galectin-3 amplify profibrotic responses. A bibliographic study was conducted based on articles indexed in PubMed concerning renal and hepatic fibrosis. Activation of myofibroblasts, derived from multiple sources (resident fibroblasts, EMT, hepatic stellate cells – HSCs), leads to excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) and fibrosis progression. TGF- β 1 and the Wnt/ β -catenin pathway

play essential roles in regulating these processes, and Galectin-3 emerges as both a biomarker and a potential therapeutic target. In the kidney, TGF- β 1 activates Smad2/3, promoting the expression of collagen and α -SMA. In the liver, activation of HSCs and their transformation into myofibroblasts are tightly regulated by TGF- β and interaction with the Wnt pathway. Functional and molecular connections between the liver and kidneys suggest that fibrosis in one organ may influence the progression of fibrosis in the other. Understanding the common and interconnected mechanisms of hepatic and renal fibrogenesis opens the door to innovative therapeutic strategies. Inhibition of the TGF- β /SMAD, Wnt/ β -catenin pathways, and Galectin-3 may provide a dual antifibrotic effect, potentially limiting fibrosis progression in both the liver and the kidneys.

Keywords: renal fibrosis, hepatic fibrosis, TGF- β , Wnt/ β -catenin, Galectin-3, Vitamin D.

Резюме

Молекулярная и клиническая корреляция между почечным почечным фиброзом и фиброзом печени: общие механизмы и терапевтические значения

Фиброз представляет собой конечную стадию хронического воспалительного процесса, способствуя развитию тяжёлых органных дисфункций. Миофибробласты, активируемые посредством сложных механизмов (TGF- β /SMAD, Wnt/ β -катенин), играют ключевую роль в прогрессировании фиброза как в почках, так и в печени. Кроме того, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) и повышенная экспрессия галектина-3 усиливают профибротические реакции. Был проведён библиографический обзор статей, индексированных в базе данных PubMed, касающихся почечного и печёночного фиброза. Активация миофибробластов, происходящих из различных источников (резидентные фибробласты, EMT, звездчатые клетки печени - HSC), приводит к чрезмерному накоплению внеклеточного матрикса (ECM) и прогрессированию фиброза. TGF- β 1 и путь Wnt/ β -катенин играют важную роль в регуляции этих процессов, а галектин-3 выделяется как биомаркер и потенциальная терапевтическая мишень. В почках TGF- β 1 активировывает Smad2/3, способствуя экспрессии коллагена и α -SMA. В печени активация HSC и их превращение в миофибробласты строго контролируются TGF- β и взаимодействием с путём Wnt. Функциональные и молекулярные связи между печенью и почками позволяют предположить, что фиброз одного органа может способствовать прогрессии фиброза в другом. По-

нимание общих и взаимосвязанных механизмов фиброгенеза печени и почек открывает перспективы для разработки инновационных терапевтических стратегий. Ингибирование путей TGF- β /SMAD, Wnt/ β -катенин и галектина-3 может обеспечить двойной антифибротический эффект, потенциально ограничивая прогрессию фиброза в обоих органах.

Ключевые слова: почечный фиброз, печёночный фиброз, TGF- β , Wnt/ β -катенин, Галектин-3, Витамин D

Introducere

Fibroza reprezintă stadiul final al multor afecțiuni inflamatorii cronice, contribuind frecvent la disfuncții organice. Celulele centrale în acest proces sunt fibroblastele și miofibroblastele, care, în urma leziunii tisulare, se activează și proliferază ca răspuns la modificările din microambient. Miofibroblastele, un tip de fibroblaste cu fenotip similar celulelor musculare netede, prezintă o capacitate crescută de contracție și secreție a matricei extracelulare (ECM). Depunerea excesivă de ECM contribuie la înlocuirea matricei provizorii și favorizează progresia fibrozei. Deși fibroblastele rezidente sunt considerate principalele surse celulare implicate, dovezile recente indică faptul că tranziția epitelial-mezenchimală (EMT) joacă un rol important în generarea acestor celule. Astfel, pe lângă inhibarea activării fibroblastelor, blocarea EMT ar putea constitui o strategie terapeutică eficientă împotriva fibrogenezei [15].

Fibroza renală reprezintă manifestarea finală comună a bolii cronice de rinichi, fiind caracterizată prin glomeruloscleroză, atrofi tubulară, inflamație interstițială cronică și reducerea rețelei vasculare. Aceasta rezultă dintr-o vindecare tisulară dereglată, asociată cu acumularea excesivă de proteine ale ECM (precum fibronectina și colagenii). Leziunile renale determină activarea fibroblastelor și pericitelor locale, care contribuie la secreția de mediatori inflamatori și la sinteza de ECM. În cazul afectărilor repetate sau severe, acumularea continuă de ECM duce la alterarea structurii renale, disfuncție progresivă și eventual insuficiență renală [22].

Fibroza hepatică este o afecțiune cronică a ficatului, fiind un factor major în dezvoltarea carcinomului hepatocelular în fază terminală. Boala se manifestă prin acumularea progresivă a ECM în spațiul lui Disse, situat în jurul celulelor sinusoidale. Această depunere anormală de țesut fibrotic rezultă dintr-un dezechilibru între procesele de sinteză și degradare ale ECM [8; 21].

Afectarea cronică a parenchimului hepatic, indusă de infecțiile virale (în special hepatitele B și C), consumul excesiv de alcool, boala hepatică grasă non-alcoolică, steatohepatita non-alcoolică, hepatita autoimună și hepatotoxicitatea medicamentoasă,

contribuie semnificativ la inițierea și progresia procesului fibrotic. Dintre aceste etiologii, infecțiile virale cronice cu virusurile hepatice B și C, alături de abuzul de alcool, continuă să constituie principalele cauze ale fibrozei hepatice la nivel global [2].

Un factor esențial implicat în dezvoltarea fibrozei renale și hepatice este TGF- β 1, care își exercită activitatea biologică prin activarea unor căi de semnalizare atât dependente, cât și independente de proteinele SMAD. Factorul de creștere și transformare beta (TGF- β) acționează în principal prin stimularea SMAD2 și SMAD3, dar poate fi supus unui control negativ prin intermediul proteinei inhibitoare SMAD7 [1, 8;].

Scopul cercetării a fost studierea mecanismelor moleculare și fiziologice comune care conduc la dezvoltarea fibrozei în rinichi și ficat, precum și impactul reciproc al fibrozei unui organ asupra funcției celuilalt, cu scopul de a identifica terapii inovatoare combinate.

Materiale și metode

Lucrarea reprezintă un studiu bibliografic al literaturii de specialitate referitoare la fibroza renală și hepatică. Au fost studiate articole din baza de date *PubMed*. La baza căutării au stat următoarele cuvinte-cheie: fibroză renală, fibroză hepatică, TGF- β , Wnt/ β -catenină, Galectina-3, Vitamina D. 29 de articole consacrate fibrozei renale și hepatice au fost considerate relevante pentru prezenta lucrare și au fost studiate.

Rezultate și discuții

Miofibroblastele reprezintă componente celulare cheie implicate în dezvoltarea fibrozei, deoarece odată fiind activate vor sintetiza excesiv ECM. Acestea pot proveni dintr-o varietate de surse, cum ar fi: fibroblaste locale, EMT, tranziția endotelial-mezenchimală (EndoMT), pericite, tranziția mezo-telial-mezenchimală (MMT), celule stelate [11; 16].

La nivelul ficatului, în timpul activării celulele stelate hepatice (HSC) își pierd conținutul lipidic intracelular, dobândesc o morfologie fibroblastoidă și încep să exprime intens actina α a mușchiului neted (α -SMA), alături de componente ale ECM. Deși HSC-urile constituie principala sursă de miofibroblaste în ficat, alte tipuri celulare, cum ar fi pericitele și fibroblastele portale, pot, de asemenea, suferi conversie către fenotipul miofibroblastic. În plus, celulele endoteliale și epiteliale — incluzând hepatocitele și colangiocitele — pot contribui la acumularea de miofibroblaste prin intermediul EndoMT și, respectiv, EMT [3].

TGF- β 1 este una dintre principalele citokine care joacă un rol important în patogeneza inflamației și

fibrozei atât renale, cât și hepatice. Expresia TGF- β 1 este persistent amplificată în țesuturile afectate, fiind asociată cu o acumulare excesivă a ECM, specifică proceselor fibrotice. Proteinele SMAD, principalii mediatori intracelulari ai semnalizării TGF- β 1, au fost intens investigate pentru rolul lor central în reglarea transcripției genelor implicate în fibrogenază [8; 14; 26].

TGF- β este sintetizat sub forma unei precursora-re inactive, pro-TGF- β , care include proteine asociate latenței (LAP). Deși aceste componente sunt clivate în aparatul Golgi, LAP rămâne legat necovalent de TGF- β , formând un complex inactiv. Proteinele de legare a formei latente a TGF- β (LTBP-1/2), conectate prin punți disulfidice, fixează acest complex la ECM. Activarea TGF- β implică eliberarea sa din complexul latent, proces mediat prin clivaj proteolitic de către plasmină sau metaloproteinaze matriceale (MMP-2 și MMP-9), prin interacțiuni cu integrine, acțiunea trombospondinei sau expunerea la acizi slabi. După activare, TGF- β interacționează cu receptorii de tip I și II de pe suprafața celulară, inițiind cascade de semnalizare intracelulară [7, 17].

Leziunile hepatice, fie ele acute sau cronice, determină supraexpresia TGF- β de către multiple tipuri celulare. TGF- β activat contribuie la acumularea colagenului și la inducerea EMT, mecanisme implicate în transformarea fibroblastelor în celule cu fenotip mezenchimal, precum și în activarea HSC. În contextul injuriei hepatice, HSC-urile suferă activare și pierd depozitele lipidice, exprimând markerul α -SMA și diferențiindu-se în miofibroblaste – celule implicate major în sinteza colagenului și a altor componente ale ECM. Remodelarea ECM hepatică, specifică progresiei fibrozei, este strâns reglată de semnalizarea TGF- β . Dereglarea echilibrului între SMAD2 și SMAD3 determină trecerea sintezei colagenului de la tipul II la tipurile I și III. Fosforilarea complexului Smad2/3 stimulează în paralel expresia MMP-1, α -SMA și colagenului de tip I, activând enzima LOXL1 – un promotor al fibrogenzei hepatice. În afară de calea canonică SMAD, TGF- β activează HSC-urile și prin mecanisme alternative non-SMAD, cum ar fi căile MAPK, ERK, p38 și JNK. De exemplu, TGF- β induce expresia kindlin-2 prin semnalizarea p38/MAPK, iar kindlin-2 acționează într-un circuit de feedback pozitiv, amplificând fosforilarea Smad2/3 și potențând astfel răspunsul fibrotic [6].

La nivel de rinichi calea de semnalizare TGF- β 1-SMAD3 se produce în felul următor: în urma legării TGF- β 1 de receptorul T β RII, este activată kinaza T β RI, care determină fosforilarea proteinelor Smad2 și Smad3. Acestea formează un complex cu Smad4 și migrează în nucleu, unde modulează expresia genelor țintă, inclusiv a inhibitorului Smad7. Smad7 acționează ca regulator negativ al căii TGF- β /Smad,

prin interferarea cu activarea Smad2/3 și promovarea degradării receptorului T β RI și a proteinelor Smad. În plus, Smad7 exercită un efect antiinflamator prin inducerea expresiei I κ B α , care inhibă activitatea factorului de transcripție NF- κ B. De remarcat că angiotensina II (Ang II) și produsele finale ale glicozilării avansate (AGEs) pot activa căile Smad independent de TGF- β 1, prin intermediul semnalizării alternative implicând cascadele ERK, p38 și MAPK [9]. Calea de semnalizare TGF- β 1/SMAD conduce, în etapa finală, la activarea unor categorii variate de acizi ribonucleici necodificatori (ncRNA), precum microRNA-urile (miRNA), RNA-urile interferente mici (siRNA), RNA-urile asociate cu proteinele Piwi (piRNA) și RNA-urile lungi necodificatoare (lncRNA). MicroRNA-urile, care au aproximativ 22 de nucleotide, sunt molecule scurte de RNA cu rol esențial în reglarea post-transcripțională a expresiei genice. Activarea căii TGF- β 1/SMAD stimulează expresia unor miRNA-uri pro-fibrotice, cum ar fi miR-21, miR-192 și miR-377, în timp ce suprimă miRNA-uri cu rol antifibrotic, precum miR-200 și miR-29 [1].

Calea de semnalizare Wnt/ β -catenină, denumită și calea Wnt canonică, reprezintă un mecanism conservat și fundamental implicat în reglarea diverselor procese de semnalizare celulară. Această cale are un rol esențial în numeroase funcții fiziologice, precum controlul proliferării și diferențierii celulare, inducerea apoptozei, migrarea și invazia celulară, precum și menținerea echilibrului și funcționalității țesuturilor. Calea de semnalizare TGF- β prezintă numeroase puncte de interacțiune cu calea Wnt canonică, aceste conexiuni implicând factori moleculari precum proteinele Smad, AXIN, DVL și β -catenina. TGF- β poate induce activarea cascadei TGF- β /Smad prin stimularea expresiei genelor Wnt2, Wnt4, Wnt5a, Wnt7a și Wnt10a, alături de co-receptorul LRP5. De asemenea, TGF- β contribuie la creșterea stabilității și la acumularea nucleară a β -cateninei în celulele stromale din măduva osoasă umană, susținând astfel integrarea semnalelor între cele două căi [19].

Calea de semnalizare Wnt/ β -catenină joacă un rol central în patogeneza fibrozării renale, prin modularea mai multor mecanisme pro-fibrotice, incluzând semnalizarea TGF- β 1/SMAD, RAS, Snail1, Twist1, MMP-7, TRPC6, PAI-1, precum și activarea fibroblastelor și macrofagelor. Wnt este secretat predominant de celulele tubulare, iar semnalizarea se desfășoară fie prin calea canonică (Wnt/ β -catenină), fie prin căile necanonice (Wnt/PCP și Wnt/Ca²⁺). În condiții fiziologice, β -catenina citoplasmatică este inactivată prin fosforilare de către complexul de distrugere format din Axin, CK1, APC, GSK3 β și DVL. În contexte patologice, activarea receptorilor Frizzled și co-receptorilor LRP5/6 de către liganzii Wnt inhibă

acest complex, rezultând acumularea β -cateninei active, care migrează în nucleu și formează un complex cu TCF/LEF. Acesta induce expresia genelor implicate în procesele fibrotice. Deși mai puțin explorate, căile necanonice Wnt contribuie la reglarea polarității celulare și tranziția epitelial-mezenchimală, procese esențiale în remodelarea tisulară [1].

Ficatul reprezintă un organ central în reglarea metabolismului uman. Calea de semnalizare Wnt/ β -catenină este implicată în patogeneza unor afecțiuni hepatice prevalente, precum colestaza, fibroza hepatică, steatoza hepatică și boala polichistică a ficatului [12].

Semnalizarea Wnt/ β -catenină este strâns legată de mecanismele de activare ale HSC, implicate în fibrogeneza hepatică. Analizele de expresie genică efectuate pe HSC activate *in vitro* au evidențiat o supraexpresie a liganzilor Wnt4 și Wnt5a, precum și a coreceptorilor Frizzled-1 și Frizzled-2, în absența activării căii canonice Wnt/ β -catenină. Aceste date sugerează un rol predominant al semnalizării Wnt necanonice, mediată independent de β -catenină, în procesul de activare celulară. Confirmând aceste observații, un studiu ulterior a demonstrat că supraexpresia Wnt5a într-o linie celulară de HSC determină creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii și al colagenului, precum și intensificarea proliferării celulare, fără implicarea directă a căii canonice Wnt/ β -catenină [10].

Studiile au demonstrat că niveluri serice crescute de Galectina-3 au fost corelate cu severitatea inflamației și fibrozei, astfel fiind un biomarker util în diagnosticul și prognosticul fibrozei hepatice și renale. Galectina-3 (codificată de gena LGALS3) reprezintă o lectină cu afinitate pentru β -galactozide, cu un rol emergent major în patogeneza fibrozării și a inflamației nu doar la nivel hepatic și renal, dar și la nivel cardiac și pulmonar. Galectina-3 potențează procesele de fibroză prin stimularea secreției și activarea TGF- β 1, transformarea fibroblastului în miofibroblast, EndoMT, EMT, creșterea sintezei de matrice extracelulare și depunerea de colagen. Rezultatele experimentale și clinice indică faptul că inhibarea selectivă a galectinei-3 ar putea constitui o strategie terapeutică eficientă pentru combaterea fibrozei tisulare. Abordarea terapeutică inovatoare care vizează galectina-3 este deosebit de relevantă, deoarece inhibitorii galectinei-3 pot modula interacțiunea dintre galectina-3 și receptorul TGF- β , reducând astfel efectele profibrotice și progresia bolii [5; 20; 23; 25].

Fibroza renală constituie etapa finală a progresiei bolii cronice renale, iar fibroza hepatică reprezintă o afecțiune hepatică cronică și constituie unul dintre principalii factori de risc pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular în stadiu avansat [8; 18].

Recent, studiile au raportat că nivelul de vitamina D este scăzut la pacienții cu boală hepatică și renală cronică. Vitamina D are un rol esențial în reglarea metabolismului osos și menținerea echilibrului homeostatic al calciului. Vitamina D este un prohormon steroidian, sintetizat printr-o serie de reacții la nivel cutanat, hepatic și renal. În piele, 7-dehidrocolesterolul se convertește sub acțiunea radiațiilor UVB (290–315 nm) în pre-vitamina D₃, care ulterior se transformă în vitamina D₃ (colecalfiferol) prin izomerizare termică. Aceasta este transportată la ficat prin intermediul proteinei VDBP, unde enzimele citocromului P450 (CYP27A1 și CYP2R1) catalizează hidroxilarea la carbonul 25, formând 25-hidroxi-vitamina D₃ (calcidiol). În rinichi, 1 α -hidroxilaza (CYP27B1) adaugă o grupare hidroxil la carbonul 1, generând forma activă 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ (1,25D₃), responsabilă de efectele sale biologice prin legarea de receptorul specific VDR și activarea complexului transcripțional 1,25D₃/VDR-RXR α . În mod remarcabil, studii recente au evidențiat potențialele efecte antifibrotice ale vitaminei D în contextul fibrogenezei hepatice și renale. Datele provenite din studii experimentale pe modele animale susțin ipoteza că vitamina D activă și analogii săi pot exercita efecte renoprotectoare semnificative. Dincolo de funcția sa principală în menținerea homeostaziei calciului și fosforului, vitamina D are un rol crucial în reglarea proliferării celulare, a inflamației, a proceselor de diferențiere celulară și a răspunsurilor imune. În contextul patologiei renale, vitamina D reduce severitatea leziunilor prin inhibarea proceselor de fibroză, inflamație și apoptoză, modulând diverse căi de semnalizare asociate cu afectarea renală, inclusiv sistemul renină-angiotensină-aldosteron, factorul nuclear- κ B, axa TGF- β /Smad și calea de semnalizare Wnt/ β -catenină. Analiza mecanismelor moleculare extracelulare și intracelulare implicate în fibrogeneza hepatică evidențiază rolul protector al vitaminei D împotriva fibrozei hepatice. Prin intermediul receptorului său specific (VDR), vitamina D modulează activitatea fibrogenică indusă de TGF- β în celulele stelate hepatice (HSC), contribuind la inhibarea proceselor fibrotice. Studiile epidemiologice recente au arătat că nivelurile reduse de vitamina D sunt frecvent întâlnite la pacienții cu boli hepatice cronice și corelate cu severitatea fibrozei hepatice. Suplimentarea cu vitamina D a fost asociată cu scăderea producției de citokine pro-fibrogenice, sugerând astfel că deficitul de vitamina D ar putea reprezenta un factor de risc în dezvoltarea fibrozei hepatice. Totuși, relația dintre nivelurile scăzute de vitamina D circulantă și mecanismele implicate în progresia fibrozei hepatice necesită investigații suplimentare pentru a fi pe deplin înțeleasă [13, 18, 24, 27, 28, 29].

Concluzii

Fibroza hepatică și renală reprezintă procese complexe mediate de interacțiuni celulare și moleculare multiple, având la bază activarea miofibroblastelor și acumularea excesivă ECM. Transformarea fibroblastelor și a HSC în miofibroblaste constituie un pas critic în progresia fibrozei, fiind reglată în principal prin semnalizarea TGF- β /Smad și interacțiunea acesteia cu calea Wnt/ β -catenină. Alte citokine (ex. Galectina-3) și ncRNA-uri (ex. miR-21) contribuie la amplificarea răspunsului fibrotic. De asemenea, vitamina D și receptorul său VDR exercită efecte antifibrotice importante, contracarând semnalizarea TGF- β și remodelarea ECM. Înțelegerea detaliată a acestor mecanisme deschide perspective pentru dezvoltarea de terapii țintite împotriva fibrozării tisulare.

Mulțumiri

Aducem sincere mulțumiri Societății de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova, Disciplina de Gastroenterologie și Laboratorului de Gastroenterologie USMF "Nicolae Testemițanu" pentru oportunitatea de a participa la cel de-al VI-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- NICULAE A., și al. Pathway from Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease: Molecules Involved in Renal Fibrosis. In: *MDPI*, 2023. 21 p. DOI: 10.3390/ijms241814019.
- KHANAM A., PAUL SALEEB P.G., KOTTILIL A. Pathophysiology and Treatment Options for Hepatic Fibrosis: Can It Be Completely Cured? In: *MDPI*, 2021. 22 p. DOI: 10.3390/cells 10051097.
- BEDAIR DEWIDAR B., CHRISTOPH MEYER CH., STEVEN DOOLEY ST., MEINDL-BEINKER N. TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis—Updated 2019. In: *MDPI*, 2019. 35 p. DOI: 10.3390/cells8111419.
- CHANG SEONG KIM, SOO WAN KIM. Vitamin D and chronic kidney disease. In: *Korean J Intern Med*, 2014. 12 p. DOI: 10.3904/kjim.2014.29.4.416.
- DAE-HWAN KIM, et al. Galectin 3-binding protein (LGALS3BP) depletion attenuates hepatic fibrosis by reducing transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) availability and inhibits hepatocarcinogenesis. In: *Cancer Communications*, 2024. 24 p. DOI: 10.1002/cac2.12600.
- PENG D., et al. Targeting TGF- β signal transduction for fbrosis and cancer therapy. In: *BioMed Central*, 2022. 20 p. DOI: 10.1186/s12943-022-01569-x.
- POHLERS D., et al. TGF- β and fibrosis in different organs — molecular pathway imprints. In: *Elsevier B.V.*, 2009. 11 p. DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.06.004.
- XU F., et al. TGF- β /SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. In: *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2016. 11 p. DOI: 10.1369/0022155415627681.
- LAN HY. Diverse Roles of TGF- β /Smads in Renal Fibrosis and Inflammation. In: *Ivyspring International Publisher*, 2011. 12 p.
- RUSSELL J.O., MONGA P.M. Wnt/ β -Catenin Signaling in Liver Development, Homeostasis, and Pathobiology. In: *Annu Rev Pathol.*, 2018. 35 p. DOI: :10.1146/annurev-pathol-020117-044010.
- JIA W., ZIHAO X., XIANG Y. The role of the macrophage-to-myofibroblast transition in renal fibrosis. In: *Frontiers in Immunology*, 2022. 6 p. DOI: 10.3389/fimmu.2022.934377.
- JIAQI L., et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. In: *Springer Nature*, 2021. 23 p. DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6.
- LUÍS E.D. et al. Vitamin D and chronic kidney disease: Insights on lipid metabolism of tubular epithelial cell and macrophages in tubulointerstitial fibrosis. In: *Frontiers in Physiology*, 2023. 11 p. DOI: 10.3389/fphys.2023.1145233.
- MORIKAWA M., DERYNCK R., MIYAZONO K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. In: *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 2016. 25 p. DOI: : 10.1101/cshperspect.a021873.
- MEIRONG L., et al. Epithelial-mesenchymal transition: An emerging target in tissue fibrosis. In: *Society for experimental biology and medicine*, 2016. 13 p. DOI: 10.1177/1535370215597194.
- ZHANG M., et al. Hepatic stellate cell senescence in liver fibrosis: Characteristics, mechanisms and perspectives. In: *Mechanisms of Ageing and Development*, 2021. 12 p. DOI: 10.1016/j.mad.2021.111572.
- FRANGOIANNIS N. G. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. In: *Journal of Experimental Medicine*, 2020. 16 p. DOI: 10.1084/jem.20190103.
- ARFIAN N., et al. Vitamin D Attenuates Kidney Fibrosis via Reducing Fibroblast Expansion, Inflammation, and Epithelial Cell Apoptosis. In: *Kobe University*, 2016. 7 p.
- PAN SONG, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy. In: *Journal of Hematology & Oncology*, 2024. 30 p. DOI: 10.1186/s13045-024-01563-4.
- RAKIN A., KHAIRUL A., HAFIZ A. Development of Galectin-3 Targeting Drugs for Therapeutic Applications in Various Diseases. In: *MDPI*, 2023. 24 p. DOI: 10.3390/ijms24098116.
- BATALLER R., BRENNER D>A. Liver fibrosis. In: *The Journal of Clinical Investigation*, 2005. 10 p. DOI: 10.1172/JCI200524282.
- RONGSHUANG HUANG, PING FU, LIANG MA. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines. In: *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023. 20 p. DOI: 10.1038/s41392-023-01379-1.
- BOUFFETTE S., BOTEZ IU., DE CEUNINCK F. Targeting galectin-3 in inflammatory and fibrotic diseases. In: *Elsevier Ltd.*, 2023. 13 p. DOI: 10.1016/j.tips.2023.06.001.

24. SHANY SH., SIGAL-BATIKOFF I., LAMPRECHT S. Vitamin D and Myofibroblasts in Fibrosis and Cancer: At Cross-purposes with TGF- β /SMAD Signaling. In: *Anticancer Research*, 2016. 10 p. DOI: 10.21873/anticancerres.11216
25. SHUO-MING O., et al. Urinary Galectin-3 as a Novel Biomarker for the Prediction of Renal Fibrosis and Kidney Disease Progression. In: *MDPI*, 2022. 13 p. DOI: 10.3390/ biomedicines10030585.
26. RENDE U., et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for tubulointerstitial fibrosis. In: *The Journal of Physiology*, 2023. 26 p. DOI: 10.1113/JP284289.
27. UDOMSINPRASERT W, JITTIKOON J. Vitamin D and liver fibrosis: Molecular mechanisms and clinical studies. In: *Elsevier Masson*, 2019. 10 p. DOI: 10.1016/j. biopha.2018.10.140.
28. YAHN-YIR CH., JUHI K. Vitamin D in Chronic Kidney Disease. In: *Springer*, 2012. 12 p. DOI: 10.1007/s12098-012-0765-1.
29. LUO Y., et al. Association between serum vitamin D and severity of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a systematic meta-analysis. Zhejiang University și Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014. 7 p. DOI: 10.1631/jzus.B1400073.

Autor corespondent:

Victoria Rotaru, Facultatea de Medicină,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: +37360693882

e-mail: dubceacvictoria076@gmail.com