

DOI: <https://doi.org/10.46296/gt.v9i18.0404>

ENTRECruzAMIENTO DE COLÁGENO Y RESISTENCIA A LA DEGRADACIÓN: ANÁLISIS FISIOPATOLÓGICO DE LA INEFICACIA CLÍNICA DE LOS ANTICUERPOS ANTI-LOXL2

COLLAGEN CROSS-LINKING AND RESISTANCE TO DEGRADATION: PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF THE CLINICAL INEFFICACY OF ANTI-LOXL2 ANTIBODIES

Rodríguez-Burnham Enrique Xavier ¹; Cruz-Zapata Danna Carolina ²;
Dueñas-Lliguichuzca David Alejandro ³; Carriel-Rodríguez Maritza Anamilet ⁴

¹ Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

Correo: xavier.rodriguez@ug.edu.ec. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4275-3831>

² Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

Correo: danna.cruzz@ug.edu.ec. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8413-2958>

³ Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

Correo: david.duenas2704@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1534-7672>

⁴ Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

Correo: anamiletcarriel6@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4568-092X>

Resumen

La cirrosis hepática es una enfermedad progresiva caracterizada por la acumulación de matriz extracelular y colágeno. La enzima LOXL2 contribuye a la estabilización de la fibrosis y, aunque su inhibición ha mostrado resultados favorables en modelos murinos, no ha demostrado beneficios clínicos significativos en humanos. Se realizó una revisión narrativa bajo el marco SALSA, analizando 28 artículos publicados entre 2020 y 2026, obtenidos de PubMed/MEDLINE y Google Académico. Las fuentes fueron seleccionadas, evaluadas y sintetizadas según su relevancia. La fibrosis hepática resulta de una interacción compleja entre inflamación, muerte celular y acumulación de matriz extracelular. El fracaso del anticuerpo anti-LOXL2 se relaciona con diferencias entre los modelos murinos y humanos, especialmente en la respuesta inmunitaria, actividad enzimática y características de la matriz fibrótica. Por ello, la inhibición aislada de LOXL2 resulta insuficiente, siendo necesario desarrollar estrategias combinadas que favorezcan la degradación de la fibrosis y modulen el microambiente hepático. Esta revisión analiza las causas de aquella discrepancia.

Palabras claves: Cirrosis hepática, fibrosis experimental, lisil oxidasa 2, terapéutica antifibrótica, modelo murino.

Abstract

Liver cirrhosis is a progressive disease characterized by the accumulation of extracellular matrix and collagen. The LOXL2 enzyme contributes to the stabilization of fibrosis, and although its inhibition has shown favorable results in murine models, it has not demonstrated significant clinical benefits in humans. A narrative review was conducted using the SALSA framework, analyzing 28 articles published between 2020 and 2026, obtained from PubMed/MEDLINE and Google Scholar. The sources were selected, assessed, and synthesized according to their relevance. Liver fibrosis results from a complex interaction between inflammation, cell death, and extracellular matrix accumulation. The failure of anti-LOXL2 antibodies is related to differences between murine and human models, especially in the immune response, enzyme activity, and characteristics of the fibrotic matrix. Therefore, isolated inhibition of LOXL2 is insufficient, making

Información del manuscrito:

Fecha de recepción: 14 de julio de 2026.

Fecha de aceptación: 21 de septiembre de 2026.

Fecha de publicación: 20 de octubre de 2026.



it necessary to develop combined strategies that promote fibrosis degradation and modulate the hepatic microenvironment. This review analyzes the causes of this discrepancy.

Keywords: Liver cirrhosis, experimental fibrosis, lysyl oxidase 2, antifibrotic therapy, murine model.

1. Introducción

La cirrosis es una enfermedad en la que el hígado, aquel órgano interno y la glándula más voluminosa del cuerpo, presenta cicatrización y con frecuencia, un daño permanente (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2026). La acumulación excesiva de enzimas y proteínas en la matriz extracelular (MEC) —en particular de colágenos fibrilares— constituye la principal característica de este proceso, posicionándose así como una causa relevante de morbilidad y mortalidad a escala global (Klepfish et al., 2020).

Sus etiologías se atribuyen a un amplio abanico de situaciones, entre las cuales las enfermedades virales (VHB y VHC) destacan como las más prevalentes a nivel mundial. Sin dejar atrás otras causas clásicas, como el consumo de alcohol, la MASH (esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica) y las enfermedades autoinmunes (Faruk et al., 2026).

El tiempo o estadio clínico en el que detecta esta patología, el hecho de que se encuentre en fases iniciales o descompensada y el nivel de la escala de Child-Pugh en el que se ubique, vendrían a ser factores clave que guían el esquema terapéutico. A partir de aquello se determinará si el paciente requiere un tratamiento específico dirigido a eliminar la causa etiológica (viral, alcohólica, MASH) o si, por el contrario, debido a sus condiciones clínicas, precisará únicamente un manejo sintomático y de soporte que es característico de la fase descompensada.

La fisiopatología permite explicar por qué los modelos experimentales murinos presentan cierta capacidad de resolución frente a esta enfermedad. Los diversos factores etiológicos y procesos crónicos de daño hepático, desencadenan la cascada profibrótica, en la cual las enzimas de la familia de la lisil oxidasa (como la LOXL2) catalizan el entrecruzamiento del colágeno y la elastina. En condiciones patológicas, esta reticulación refuerza la

estabilidad de los enlaces de la MEC, haciendo que la regresión del proceso fibrótico sea difícil de alcanzar (Klepfish et al., 2020).

Ese fracaso en la implementación humana se debe a la existencia de vías compensatorias alternativas y la inhibición de las enzimas fibrinolíticas que limitan la capacidad de restauración del daño hepático (C.-Y. Zhang et al., 2023). Bajo este contexto, la presente revisión narrativa tiene como objetivo analizar la fisiopatología de la fibrogénesis y la cirrosis hepática y así poder explicar las causas del fracaso en la transferencia clínica de terapias antifibróticas dirigidas a la inhibición de LOXL2 entre modelos experimentales y seres humanos.

2. Metodología

Se consideró oportuno, tras analizar el tratamiento fallido en esta patología —en exclusiva de la cirrosis descompensada—, realizar una recopilación bibliográfica de artículos que puedan ser de valor para entender la fisiopatología de la cirrosis, así como las razones por las cuales la mayoría de los modelos

murinos resultan eficaces para el tratamiento y por qué aquello no logran ser transferible ni adaptable en la práctica clínica humana.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica enfocada en la terapia anti-LOXL2 y las diferencias clave entre la fibrosis experimental y la cirrosis humana. Para garantizar la búsqueda y mantener una línea de rigor y orden metodológico, el proceso se estructuró mediante el marco SALSA. La pesquisa bibliográfica abarcó publicaciones entre los años 2020 y 2026, empleando bases de datos reconocidas como PubMed/MEDLINE y Google Académico.

La discriminación de la evidencia se llevó a cabo mediante la lectura y evaluación crítica de títulos y resúmenes. Los ejes temáticos fundamentales del manuscrito se sustentan en 4 artículos centrales obtenidos de PubMed, pertenecientes a revistas científicas indexadas de alto impacto clasificadas en los cuartiles Q1 y Q2. Esta información se complementó con 24 fuentes secundarias orientadas a contextualizar los

aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y conceptuales del estudio. Finalmente fue analizada y sintetizada en relación al propósito principal de la investigación.

3. Resultados y discusión

Etiología de la cirrosis hepática

Como repercusión de una lesión hepática, la cirrosis se caracteriza por la cicatrización de la MEC, conduciendo al deterioro de su función (American College of Gastroenterology, 2026). Este deterioro es la secuela directa de la progresión de la fibrosis, siendo esta un proceso cambiante derivado de la inflamación persistente en el tejido del hígado, causada por los distintos factores etiológicos anticipadamente descritos.

Aquella inflamación promueve la producción de colágeno y la acumulación de MEC, dando lugar a la formación de un tejido fibrótico que termina por formar nódulos de regeneración (Juanola et al., 2025). A pesar de representar un intento de reparación tisular, la formación de nódulos de regeneración resulta patológica. Esta alteración en la

arquitectura lobulillar impide el establecimiento de una microcirculación y un drenaje biliar adecuados, lo que conduce al aumento de la resistencia intrahepática y al consecuente compromiso de la perfusión del órgano. Así se establece la alteración hemodinámica de hipertensión portal, la cual constituye uno de los principales determinantes de las complicaciones graves de la enfermedad, tales como la ascitis, hemorragia por várices gastroesofágicas y la encefalopatía hepática. (De Franchis et al., 2022).

La respuesta a la agresión del microambiente parenquimatoso y estromal del hígado está coordinada por una compleja red celular. Los hepatocitos, siendo la unidad funcional metabólica principal, representan el foco central sobre el cual recae el daño. La inflamación a largo plazo provoca un daño sostenido en el tejido hepático y en los hepatocitos; estos últimos, al volverse disfuncionales, liberan una serie de señales, entre las que se incluyen los patrones moleculares asociados al daño (DAMP), promoviendo así el origen y

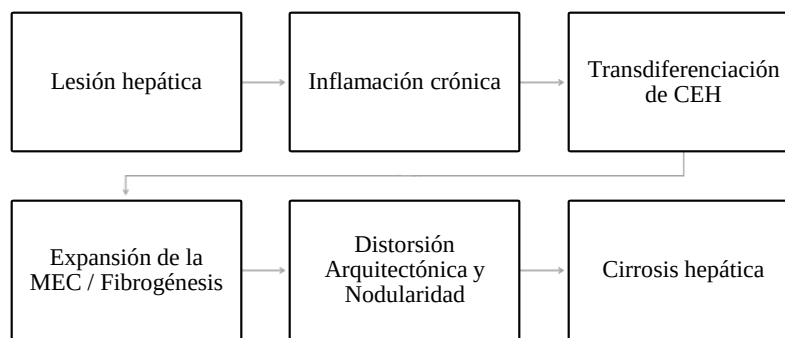
desarrollo de la inflamación (Dong et al., 2024).

Esta señalización actúa sobre las células vecinas estimulando a los macrófagos residentes —las células de Kupffer (CK), que constituyen aproximadamente el 80% de la población total de macrófagos del organismo— y a los macrófagos reclutados (J. Chen et al., 2020). Juntas, estas poblaciones celulares perpetúan el microambiente inflamatorio e inducen la conversión de las células estrelladas hepáticas (CEH) desde su estado quiescente, hacia un fenotipo profibrogénico, responsable del depósito excesivo de MEC (Akkız et al., 2024)

Se ha demostrado en modelos murinos que los macrófagos pueden experimentar un cambio fenotípico durante el proceso de la fibrosis hepática. Al cesar la lesión crónica, las señales moleculares locales promueven la transición de monocitos profibrogénicos a macrófagos prorestauradores, los cuales facilitan la resolución de la fibrosis al secretar metaloproteinasas de matriz y otras enzimas proteolíticas. A raíz de esto, se han propuesto nuevas estrategias

para tratar la enfermedad hepática dirigidas a los macrófagos (Klepfish et al., 2020).

A medida que el parénquima funcional se destruye y la arquitectura lobulillar se distorsiona, se desencadena la activación de las células progenitoras hepáticas (células ovaladas) como un mecanismo “compensatorio” de regeneración tisular (Zuñiga-Aguilar & Ramírez-Fernández, 2022). Sin embargo, en un entorno estructuralmente alterado y fibrótico, esta proliferación hepatocitaria atípica y desorganizada conduce inexcusablemente a la formación de nódulos de regeneración rodeados de septos fibrosos, consolidando así el fenotipo histológico definitivo de la cirrosis, como ya se lo describió anticipadamente.

Gráfico 1

Nota. Diagrama de flujo que resumen la fisiopatología de la cirrosis hepática

A nivel molecular, la composición del estroma del hígado cambia debido a esta cascada de señalización, conduciendo a un reemplazo progresivo de sus componentes fisiológicos. En contraste con el hígado sano, donde predominan los colágenos no fibrilares y de la lámina basal (tipos IV, V y VI), en el hígado cirrótico predomina la acumulación descontrolada de colágenos fibrilares densos, principalmente de tipos I y III, sintetizados de forma anómala por las CEH activadas (Ortiz et al., 2021).

Mecanismos de Muerte Celular en la Fibrosis

La fibrosis hepática involucra diversos mecanismos de muerte celular regulada que condicionan la inflamación, el daño parenquimatoso y la progresión de esta enfermedad (Lu et al., 2023). Aquí se encuentran

mecanismos de base programada y no programada entre ellas la necrosis, la piroptosis, la apoptosis y la necroptosis.

En relación con la piroptosis, esta se caracteriza morfológicamente por hinchazón celular, perforación y ruptura de la membrana plasmática conservando el núcleo intacto, lo cual se acompaña de la liberación de factores inflamatorios (Liu et al., 2024). Todo esto ocurre debido al aumento de las caspasas inflamatorias, que promueve la fragmentación de la gasdermina D (una proteína encargada de la lisis celular); su parte activa liberada se ensambla en la membrana celular, perforándola, desencadenando así el proceso (Yang et al., 2025).

Asimismo, la apoptosis constituye una forma de muerte celular programada cuyo fin es afectar a

diversos tipos celulares en el tejido hepático, rindiendo un papel ambivalente en el desarrollo y la resolución de la fibrosis. Por un lado, la apoptosis hepatocitaria resulta perjudicial, ya que promueve el incremento de la fibrosis y la acumulación de MEC. Por el contrario, la apoptosis de las CEH se ha considerado beneficiosa; al eliminar las células responsables de la producción de colágeno, se logra inhibir su proliferación y revertir el proceso fibrótico, aquello probado en modelos murinos (Lu et al., 2023)

A su vez, la necroptosis de los hepatocitos, como se observa en la MASH mediada por cinasas, contribuye directamente al daño lobulillar. En esta condición, la eliminación eficiente de dichas células se ve comprometida por diversos mecanismos, incluyendo la desregulación del eje CD47/SIRP α , impidiendo su fagocitosis limpia por parte de los macrófagos, provocando que las unidades parenquimatosas se rompan in situ, derramen DAMP y amplifiquen la respuesta inflamatoria y la fibrosis en el lobulillo hepático (Shi et al., 2022).

Finalmente, la ferroptosis es una muerte lítica dependiente de hierro caracterizada por la inhibición del glutatión peroxidasa 4 (GPX4) y la ruptura de la membrana celular debido a la acumulación excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) (C.-Y. Zhang et al., 2023).

El poder entender estas vías de muerte celular ha transformado la comprensión de la enfermedad, permitiendo que se dé un gran desarrollo con respecto a las estrategias terapéuticas. Ejemplos clave de este enfoque en modelos experimentales son la administración de compuestos como el curcumol, capaz de desencadenar ferroptosis específica en las células estrelladas hepáticas activadas mediante mecanismos autofágicos, así como el uso de gomisidinas (como la gomisina D), las cuales logran bloquear las señales de crecimiento e inducir la apoptosis de estas mismas células; en ambos casos, se logra así la eliminación de las poblaciones celulares profibróticas y la consecuente interrupción en el depósito de MEC (C.-Y. Zhang et al., 2023).

Enzimas de Reticulación (Familia LOX/LOXL2) y Resistencia a la Degradación

Las enzimas de la familia de la lisil oxidasa (LOX) son responsables de la reticulación del colágeno y la elastina en condiciones patológicas como la fibrosis. Particularmente en el hígado, tanto esta reticulación como la sobreexpresión de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) otorgan mayor estabilidad al tejido fibroso frente a la proteólisis, favoreciendo su depósito excesivo y comprometiendo de forma negativa la reversibilidad del proceso (Klepfish et al., 2020).

En este sentido, está bien establecido que tanto la lisil oxidasa como sus isoformas lisil oxidasa 1–4 (LOXL1–4) no solo se relacionan con la fibrosis hepática, sino que además participan en el desarrollo de diversas conectivopatías, entre las que destacan la elastólisis y el síndrome de Ehlers-Danlos (Erasmus et al., 2020).

De manera específica, la isoforma LOXL2 destaca como una enzima clave, la cual favorece la progresión de la fibrosis mediante el

entrecruzamiento covalente del colágeno. La relevancia fisiopatológica de este mecanismo ha sido demostrada en modelos murinos, donde el bloqueo selectivo de LOXL2 logró reducir significativamente la fibrosis acumulada y mejorar las tasas de supervivencia (Odagiri et al., 2021).

Hay que recordar que el primer obstáculo en un hígado fibroso es la acumulación masiva de colágeno fibrilar (tipos I y III) en el espacio de Disse. Para que esta matriz extracelular anormal sea removida y el parénquima pueda regenerarse, es necesaria la acción de un sistema proteolítico eficaz. Por eso es tan relevante el papel de las MMP, si estas se inactivaran por completo (debido a niveles altos de TIMP-1 o TIMP-2), la cicatriz de colágeno sería permanente. Asimismo, las colagenasas y las gelatinasas que son aquellas enzimas capaces de fragmentar estas fibras gruesas de colágeno para que puedan ser eliminadas (Khurana et al., 2021).

Anticuerpo anti LOXL2 en ensayos clínicos

El simtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une

a la enzima LOXL2 (lisil oxidasa like 2) y la inhibe (W. Chen et al., 2020) .

Diversos ensayos clínicos han evaluado su eficacia terapéutica en múltiples patologías hepáticas crónicas, demostrando de manera consistente una falta de beneficio clínico significativo. En dos ensayos de fase IIb, este fármaco fue ineficaz para disminuir el contenido de colágeno hepático o su estadio en pacientes con fibrosis en puente e infección por el virus de la hepatitis C (Guo & Lu, 2020).

Asimismo, otro estudio evaluó a 258 pacientes con cirrosis por MASH, simtuzumab no alcanzó el objetivo principal, pues tras 96 semanas la reducción del Gradiente de Presión Venosa Hepática fue de solo -0,1 mmHg (igual al placebo), confirmando así la ineficacia de inhibir LOXL2 de forma aislada (Zeng et al., 2026).

Reforzando estos hallazgos negativos, el Simtuzumab tampoco demostró un beneficio clínico en pacientes con colangitis esclerosante primaria o MASH. Entre las principales razones atribuidas a este fracaso se encuentra una débil

capacidad para antagonizar a la LOXL2 en humanos. Asimismo, existen dudas sobre la capacidad del fármaco para penetrar adecuadamente el tejido de la cicatriz hepática y alcanzar una concentración suficiente para ejercer su actividad a nivel intracelular (Cheng et al., 2023).

A diferencia del ser humano, donde la agresión hepática persiste durante décadas generando una matriz madura e hiper-reticulada, en los modelos animales estándar de fibrosis la deposición de colágeno es menos desarrollada (Lee & Seki, 2023). Al retirarse la toxina en el laboratorio, este andamio "joven" conserva un bajo grado de entrecruzamiento por LOXL2, lo que permite que las colagenasas de los macrófagos la degraden y reviertan la fibrosis; un proceso que fracasa en humanos debido a la rigidez e insolubilidad del tejido acumulado durante años (Klepfish et al., 2020). Datos como este evidencian que dirigirse a LOXL2 en ensayos clínicos con un anticuerpo anti-LOXL2 humanizado no ha mostrado ningún beneficio clínico hasta el momento (Caligiuri et al., 2021).

Los modelos in vivo en roedores constituyen el estándar experimental para el estudio de la fibrosis hepática al recrear escenarios fisiopatológicos de relevancia clínica. Según su etiología, la inducción del daño tisular se clasifica en modelos químicos mediante hepatotóxicos como CCl₄ y etanol, nutricionales orientados al desarrollo de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica a través de dietas especializadas, así como enfoques genéticos e infecciosos (Mohammed et al., 2023).

En consecuencia, el fracaso de Simtuzumab evidencia la necesidad de desarrollar terapias combinadas que no solo bloqueen la síntesis de colágeno, sino que también estimulen activamente la degradación de la cicatriz y modulen el microambiente inflamatorio.

4. Conclusiones

Los hallazgos analizados sugieren que la cascada fibrogénica como proceso patológico resulta determinante pues permite comprender el porqué del fracaso de

diversas propuestas farmacológicas (Zhao et al., 2022)

A partir de la evidencia evaluada, diversos factores fisiopatológicos complejos podrían explicar las limitaciones de estos mecanismos y su escasa efectividad en la práctica clínica humana. Entre ellos, destacan las notables diferencias presentes en la fibrosis hepática entre roedores y seres humanos, explicadas por variaciones en la actividad de las enzimas, la sensibilidad inmunitaria y de las HSC, la composición de la microbiota intestinal y la heterogeneidad genética. Aquellas diferencias impiden que los roedores reproduzcan con exactitud la patología humana (Lee & Seki, 2023). En concordancia con ello, Guo & Lu (Guo & Lu, 2020) señalan que los mecanismos de la fibrosis no se han esclarecido totalmente y reafirman que los modelos animales resultan insuficientes para replicar con exactitud las patologías del hígado en personas.

En la mayoría de las investigaciones analizadas, fue precisamente la fase II el punto donde se comprobó la falta de beneficio clínico, a pesar de que la fase preclínica y la fase I se

superaron con éxito. En la etapa preclínica se confirmó que las intervenciones no inducían toxicidad grave en las dosis administradas, logrando resultados favorables en modelos in vitro y animales; sin embargo, en la evaluación clínica real, la eficacia demostrada no superó de manera significativa a la del placebo (Guo & Lu, 2020).

Frente a esta problemática, resulta prioritario abordar las principales barreras mecánicas y biológicas identificadas por los investigadores, tales como la incapacidad para penetrar adecuadamente la matriz hiperreticulada o la dificultad para limitar la capacidad compensatoria enzimática característica de la familia de las LOX (N. Zhang et al., 2024). Para superar estos desafíos, cobraron un papel relevante los estudios enfocados en la nanomedicina y en la combinación sinérgica de fármacos.

En conjunto, esta investigación y recopilación de datos nos permite entender detalladamente por qué el bloqueo aislado de la LOXL2 o las intervenciones sobre los macrófagos resultan aún insuficientes, lo que subraya la necesidad de seguir

trabajando y perfeccionando nuevas estrategias terapéuticas orientadas a conseguir la efectiva regresión de los procesos fibróticos en los pacientes con cirrosis.

Bibliografía

Akkız, H., Gieseler, R. K., & Canbay, A. (2024). Liver Fibrosis: From Basic Science towards Clinical Progress, Focusing on the Central Role of Hepatic Stellate Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(14), 7873. <https://doi.org/10.3390/ijms25147873>

American College of Gastroenterology. (2026, septiembre 22). Cirrosis hepática. <https://gi.org/patients/recursos-en-espanol/cirrosis-hepatica/>

Caligiuri, A., Gentilini, A., Pastore, M., Gitto, S., & Marra, F. (2021). Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Liver Fibrosis Regression. *Cells*, 10(10), 2759. <https://doi.org/10.3390/cells10102759>

Chen, J., Deng, X., Liu, Y., Tan, Q., Huang, G., Che, Q., Guo, J., & Su, Z. (2020). Kupffer Cells in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe?

- International Journal of Biological Sciences, 16(13), 2367-2378.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.47143>
- Chen, W., Yang, A., Jia, J., Popov, Y. V., Schuppan, D., & You, H. (2020). Lysyl Oxidase (LOX) Family Members: Rationale and Their Potential as Therapeutic Targets for Liver Fibrosis. *Hepatology*, 72(2), 729-741.
<https://doi.org/10.1002/hep.31236>
- Cheng, F., Yang, F., Wang, Y., Zhou, J., Qian, H., & Yan, Y. (2023). Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-27b-3p alleviates liver fibrosis via downregulating YAP/LOXL2 pathway. *Journal of Nanobiotechnology*, 21, 195.
<https://doi.org/10.1186/s12951-023-01942-y>
- De Franchis, R., Bosch, J., Garcia-Tsao, G., Reiberger, T., Ripoll, C., Abraldes, J. G., Albillos, A., Baiges, A., Bajaj, J., Bañares, R., Barrufet, M., Benajiba, L., Berzigotti, A., Bureau, C., Calvaruso, V., Cardenas, A., D'Amico, G., De Gottardi, A., Dell'Era, A., ... Yoshiji, H. (2022). Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 76(4), 959-974.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
- Dong, Z., Wang, Y., & Jin, W. (2024). Liver cirrhosis: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *MedComm*, 5(10), e721.
<https://doi.org/10.1002/mco2.721>
- Erasmus, M., Samodien, E., Lecour, S., Cour, M., Lorenzo, O., Dlodla, P., Pheiffer, C., & Johnson, R. (2020). Linking LOXL2 to Cardiac Interstitial Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5913.
<https://doi.org/10.3390/ijms21165913>
- Faruk, Md. O., Ahmed, Md. K. U., Ishrat, N., Mritika, S. A., Alam, Md. S., Hasan, Md. M., Tanjum, F. A., Mohammad, N., Mahmud, Md. A., & Amin, M. N. (2026). Liver cirrhosis: Epidemiology, risk factors, potential complications, and possible treatment strategies. *Gastroenterology & Endoscopy*, 4(2), 117-129.
<https://doi.org/10.1016/j.gand.2026.03.001>
- Guo, Y.-C., & Lu, L.-G. (2020). Antihepatic Fibrosis Drugs in Clinical Trials. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 8(3), 304-312.
<https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00023>
- Juanola, A., Pose, E., & Ginès, P. (2025). Cirrosis hepática: Enfermedad antigua, reto nuevo. *Medicina Clínica*,

- 164(5), 238-246.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.11.002>
- Khurana, A., Sayed, N., Allawadhi, P., & Weiskirchen, R. (2021). It's all about the spaces between cells: Role of extracellular matrix in liver fibrosis. *Annals of Translational Medicine*, 9(8), 728.
<https://doi.org/10.21037/atm-20-2948>
- Klepfish, M., Gross, T., Vugman, M., Afratis, N. A., Havusha-Laufer, S., Brazowski, E., Solomonov, I., Varol, C., & Sagi, I. (2020). LOXL2 Inhibition Paves the Way for Macrophage-Mediated Collagen Degradation in Liver Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, 11, 480.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00480>
- Lee, Y.-S., & Seki, E. (2023). In Vivo and In Vitro Models to Study Liver Fibrosis: Mechanisms and Limitations. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 16(3), 355-367.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.05.010>
- Liu, Y., Pan, R., Ouyang, Y., Gu, W., Xiao, T., Yang, H., Tang, L., Wang, H., Xiang, B., & Chen, P. (2024). Pyroptosis in health and disease: Mechanisms, regulation and clinical perspective. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 245.
<https://doi.org/10.1038/s41392-024-01958-2>
- Lu, J.-L., Yu, C.-X., & Song, L.-J. (2023). Programmed cell death in hepatic fibrosis: Current and perspectives. *Cell Death Discovery*, 9, 449.
<https://doi.org/10.1038/s41420-023-01749-8>
- Mohammed, O. S., Attia, H. G., Mohamed, B. M. S. A., Elbaset, M. A., & Fayed, H. M. (2023). Current investigations for liver fibrosis treatment: Between repurposing the FDA-approved drugs and the other emerging approaches. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 26, 11808.
<https://doi.org/10.3389/jpps.2023.11808>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2026, septiembre 22). Cirrosis. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
<https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-higado/cirrosis>
- Odagiri, N., Matsubara, T., Sato-Matsubara, M., Fujii, H., Enomoto, M., & Kawada, N. (2021). Anti-fibrotic treatments for chronic liver

- diseases: The present and the future. *Clinical and Molecular Hepatology*, 27(3), 413-424. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0187>
- Ortiz, C., Schierwagen, R., Schaefer, L., Klein, S., Trepats, X., & Trebicka, J. (2021). Extracellular Matrix Remodeling in Chronic Liver Disease. *Current Tissue Microenvironment Reports*, 2(3), 41-52. <https://doi.org/10.1007/s43152-021-00030-3>
- Shi, H., Wang, X., Li, F., Gerlach, B. D., Yurdagul, A., Moore, M. P., Zeldin, S., Zhang, H., Cai, B., Zheng, Z., Valenti, L., & Tabas, I. (2022). CD47-SIRP α axis blockade in NASH promotes necroptotic hepatocyte clearance by liver macrophages and decreases hepatic fibrosis. *Science translational medicine*, 14(672), eabp8309. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abp8309>
- Yang, S., Zou, Y., Zhong, C., Zhou, Z., Peng, X., & Tang, C. (2025). Dual role of pyroptosis in liver diseases: Mechanisms, implications, and therapeutic perspectives. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1522206>
- Zeng, R., Shao, Y., Lin, R., Shen, X., Sun, Q., Xin, X., Liu, P., Fan, J., Hu, Y., & Feng, Q. (2026). Drug Development for MASH-Related Compensated Cirrhosis: Past, Present and Future. *Liver International*, 46(8), e70784. <https://doi.org/10.1111/liv.70784>
- Zhang, C.-Y., Liu, S., & Yang, M. (2023). Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future. *World Journal of Hepatology*, 15(6), 755-774. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i6.755>
- Zhang, N., Yang, A., Zhang, W., Li, H., Xu, A., Yan, X., Han, Q., Wang, B., You, H., & Chen, W. (2024). Crosstalk of lysyl oxidase-like 1 and lysyl oxidase prolongs their half-lives and regulates liver fibrosis through Notch signal. *Hepatology Communications*, 8(4), e0391. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000391>
- Zhao, M., Wang, L., Wang, M., Zhou, S., Lu, Y., Cui, H., Racanelli, A. C., Zhang, L., Ye, T., Ding, B., Zhang, B., Yang, J., & Yao, Y. (2022). Targeting fibrosis: Mechanisms and clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 206. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01070-3>
- Zuñiga-Aguilar, E., & Ramírez-Fernández, O. (2022). Fibrosis and hepatic

regeneration mechanism.
Translational
Gastroenterology and
Hepatology, 7(0).
<https://doi.org/10.21037/tgh.2020.02.21>