

# Interleukin-22 Ameliorates Neutrophil-Driven Nonalcoholic Steatohepatitis Through Multiple Targets

Seonghwan Hwang, Yong He, Xiaogang Xiang, Wonhyo Seo, Seung-Jin Kim, Jing Ma, Tianyi Ren, Seol Hee Park, Zhou Zhou, Dechun Feng, George Kunos, and Bin Gao

## Περίληψη άρθρου

### Εισαγωγή & Σκοποί

Η μη αλκοολική νόσος του ήπατος περιλαμβάνει ένα φάσμα νοσημάτων που εκτείνονται από την απλή στεάτωση έως τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (nonalcoholic steatohepatitis -NASH), την κίρρωση και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Έως σήμερα, παραμένει ασαφές το πώς η στεάτωση προοδεύει σε NASH, ενώ αποτελεσματικές θεραπείες απουσιάζουν. Η ηπατική έκφραση του C-X-C motif συνδέτη χημειοκινών 1 (CXCL1), μιας χημειοκίνης-κλειδί για τη διήθηση των ουδετεροφίλων (ένα σήμα κατατεθέν της NASH), είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε ασθενείς με NASH, όχι όμως και σε λιπώδη ήπατα σε παχύσαρκα άτομα ή σε ποντικούς σιτιζόμενους με δίαιτα υψηλή σε λιπαρά (high-fat diet -HFD). Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να ελέγξουμε το αν η ίδια η υπερέκφραση CXCL1 στο ήπαρ μπορεί να επάγει NASH σε HFD-σιτιζόμενους ποντικούς και να δοκιμάσουμε το θεραπευτικό δυναμικό της IL-22 σε αυτό το νέο μοντέλο NASH.

### Προσέγγιση & Αποτελέσματα

Η υπερέκφραση του *Cxcl1* στο ήπαρ, από μόνη της προάγει την πρόοδο της στεάτωσης σε NASH σε HFD-σιτιζόμενους ποντικούς, επάγοντας ουδετεροφιλική διήθηση, οξειδωτικό stress, και ενεργοποίηση stress κινασών [όπως είναι η ASK-1 (apoptosis signal-regulating 1) και η p38 mitogen-activated protein kinase]. Η ειδική για τα μυελοκύτταρα εξάλειψη του γονιδίου του ουδετεροφιλικού κυτταροπλασματικού παράγοντα 1 (neutrophil cytosolic factor 1 -*Ncf1*)/*p47<sup>phox</sup>*, το

οποίο κωδικοποιεί ένα συστατικό του συμπλέγματος της NADPH οξειδάσης 2 που διαμεσολαβεί την ουδετεροφιλική οξειδωτική έκρηξη, ελάττωσε σημαντικά την επαγόμενη από τον CXCL1 NASH και ενεργοποίηση των κινασών του stress σε HFD-σιτιζόμενους ποντικούς. Η θεραπεία με ιντερλευκίνη-22 (IL)-22, μια κυτταροκίνη με πολλαπλούς στόχους, βελτίωσε τη CXCL1/HFD-επαγόμενη NASH ή την επαγόμενη από δίαιτα ελλιπή σε μεθειονίνη-χολίνη NASH σε ποντικούς. Μηχανιστικά, η IL-22 μπλόκαρε το ηπατικό οξειδωτικό stress και τις σχετιζόμενες με αυτό stress κινάσες διά της επαγωγής μεταλλοθειονίνης, ενός από τους πιο ισχυρούς αντιοξειδωτικούς παράγοντες. Επιπλέον, παρόλο που δε στοχεύει τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, η θεραπεία με IL-22 εξασθένησε τις φλεγμονώδεις λειτουργίες των ηπατικής προέλευσης πλουσίων σε μιτοχονδριακό DNA εξωκυττάρων φυσαλίδων, καταστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την ηπατική φλεγμονή στην NASH.

### **Συμπεράσματα**

Η ηπατική υπερέκφραση του CXCL1 είναι επαρκής στο να οδηγήσει την πρόοδο της στεάτωσης σε NASH σε HFD-σιτιζόμενους ποντικούς διά των ουδετεροφιλικής προέλευσης δραστικών ειδών οξυγόνου και της ενεργοποίησης κινασών του stress, τα οποία μπορούν να αντιστραφούν με θεραπεία IL-22 δια της επαγωγής μεταλλοθειονίνης.

### **Σχόλιο άρθρου**

Η μελέτη των Hwang et al. επιτυγχάνει να ρίξει φως στη σύνθετη παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και των διαφορετικών μορφών αυτής, αναδεικνύοντας τη σημασία της ηπατικής υπερέκφρασης του CXCL1 στην έκλυση φλεγμονής στο πειραματικό τους μοντέλο στεάτωσης (HFD-σιτιζόμενων ποντικών). Η απλή στεάτωση που χαρακτηρίζει το μοντέλο HFD-σιτιζόμενων ποντικών εκτρέπεται σε στεατοηπατίτιδα όταν υπερκφραστεί ο CXCL-1 δια της προσέλκυσης ουδετεροφίλων (ενός σήματος- κατατεθέν της NASH), της έκλυσης από αυτά δραστικών ειδών οξυγόνου και ενεργοποίησης κινασών του stress (ASK-1, p38). Σημαντικότερο ωστόσο εύρημα της μελέτης είναι η δυνατότητα ρύθμισης της

φλεγμονής αυτής στο παρόν μοντέλο με τη χορήγηση IL22, η οποία φαίνεται να ασκεί το ηπατοπροστατευτικό της αποτέλεσμα δια της επαγωγής του ισχυρού αντιοξειδωτικού παράγοντα της μεταλλοθειονίνης, μπλοκάροντας το ηπατικό οξειδωτικό stress και τις σχετιζόμενες με το stress κινάσες. Τα ανωτέρω ευρήματα σε συνδυασμό με προηγηθείσες μελέτες που ανέδειξαν την ηπατοπροστατευτική της δράση και ασφάλεια και σε άλλες ηπατικές νόσους<sup>1</sup>, αναδεικνύουν την IL22 ως μια θεραπευτική επιλογή για την NASH που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε κλινικές μελέτες στο μέλλον.

**Link άρθρου:** <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31031>

### **Σχετική βιβλιογραφία**

1. Arab JP, Sehrawat T, Simonetto DA, Verma V, Feng D, Tang T, et al. An open label, cohort dose escalation study to assess the safety and efficacy of IL-22 agonist F-652 in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2019 Nov 27. doi: 10.1002/hep.31046.

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**

**Παθολόγος**

**Υποψήφιος Διδάκτωρ**

**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος**

**Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας**