

THE INFLUENCE OF THE IMMUNE RESPONSE ON LIVER FIBROSIS PROGRESSION IN CHRONIC LIVER DISEASES

UTICAJ IMUNOLOŠKOG ODGOVORA NA RAZVOJ FIBROZE KOD HRONIČNIH BOLESTI JETRE RAZLIČITE ETIOLOGIJE

Ankica Vujović^{1,2}, Ivana Milošević^{1,2}, Marina Đelić³

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za infektivne i tropske bolesti, Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za fiziologiju „Rihard Burijan“, Beograd, Srbija

Correspondence: ankica.vujovic88@gmail.com

Abstract

Chronic Liver Disease (CLD) is presented by continuous inflammation, destruction and regeneration of hepatocytes lasting more than six months. The progression leads to fibrosis, liver cirrhosis and, in the most severe cases, hepatocellular carcinoma (HCC).

The role of the immune system in CLD was recognized several decades ago, but not all the immune mechanisms of liver damage, which could be significant as potential therapeutic options, have been elucidated to date. Cytokines of the interleukin (IL)-23/IL-17 axis have been described as the key cytokines involved in the immunopathogenesis of CLD. Numerous studies have described the influence of the IL-23/IL-17 axis on the development of liver fibrosis with heterogeneous results. These results mainly described the pathophysiology, but also and potential immunotherapeutic options. The most contradictory results published in current studies concern chronic hepatitis C (HHC) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH).

It is still unclear whether there are variations in local and systemic proinflammatory cytokine concentrations in HHC which can potentially guide immunotherapeutic strategies in these patients. On the other hand, in NASH inflammation is one of the key drivers of disease progression and development of fibrosis. The regulation of inflammation is controversial, depending on several intrahepatic and extrahepatic factors, and so far the mechanisms of immunopathogenesis have not been clearly revealed even in this chronic liver disease.

Further research is needed to clearly suggest whether some of the immunohepatotoxicity significant mechanisms in chronic liver diseases could be a potential prognostic and immunotherapeutic factor.

Keywords:

chronic hepatitis C,
non-alcoholic
steatohepatitis,
inflammation

Sažetak

Hronična bolest jetre (engl. *Chronic Liver Disease* - CLD) postepena je, kontinuirana inflamacija, destrukcija i regeneracija hepatocita trajanja dužeg od šest meseci, čija progresija dovodi do fibroze, potom ciroze jetre, a u najtežim slučajevima hepatocelularnog karcinoma (HCC).

Uloga imunološkog sistema u CLD je prepoznata pre nekoliko decenija, ali do danas nisu razjašnjeni svi imunološki mehanizmi oštećenja jetre koji bi mogli biti značajni i kao potencijalne terapijske opcije. Citokini osovine interleukin (IL)-23/IL-17 ključni su citokini uključeni u imunopatogenezu CLD. Brojne studije su opisivale uticaj osovine IL-23/IL-17 na razvoj fibroze jetre sa heterogenim rezultatima. Ovi rezultati su uglavnom opisivali patofiziologiju, ali su se bavili i potencijalnim imunoterapijskim opcijama. Najkontradiktorniji rezultati, objavljeni u aktuelnim studijama koje se bave ovom temom, odnose se na hronični hepatitis C (HHC) i nealkoholni steatohepatitis (NASH).

Još uvek je nejasno da li postoje varijacije u koncentraciji proinflamatornih citokina na lokalnom i sistemskom nivou u HHC koje potencijalno mogu usmeravati imunoterapeutske strategije kod ovih pacijenata. S druge strane, u NASH-u je zapaljenje jedan od ključnih pokretača progresije bolesti i razvoja fibroze. Regulacija upale je kontroverzna, u zavisnosti od više intrahepatičnih i ekstrahepatičnih faktora, te do sada nisu jasno otkriveni mehanizmi imunopatogeneze ni kod ove hronične bolesti jetre.

Potrebna su dalja istraživanja koja bi jasno sugerisala da li bi neki od imunopatogenetski značajnih mehanizama kod hroničnih bolesti jetre mogao biti potencijalni prognostički i imunoterapijski faktor.

Ključne reči:

hronični hepatitis C,
nealkoholni
steatohepatitis,
inflamacija

Uvod

Hronična bolest jetre (engl. *Chronic Liver Disease* - CLD) postepena je, kontinuirana inflamacija, destrukcija i regeneracija hepatocita trajanja dužeg od šest meseci, čija progresija dovodi do fibroze, potom ciroze jetre, a u najtežim slučajevima hepatocelularnog karcinoma (HCC) (1). Ciroza je završni stadijum hroničnog oboljenja jetre kod kojeg, usled narušavanja arhitekture jetrine građe, dolazi do formiranja široko rasprostranjenih nodula, vaskularne reorganizacije, neoangiogeneze i depozicije ekstracelularnog matriksa. Osnovni mehanizam fibroze i ciroze na ćelijskom nivou je regrutovanje zvezdastih ćelija (engl. *Hepatic Stellate Cells* - HSC) i fibroblasta koji izazivaju fibrozu, dok se regeneracija parenhima oslanja na matične ćelije jetre (2-4). Usled svih navedenih promena, hronična bolest jetre posledično dovodi do oštećenja jetrine funkcije, što uključuje poremećaj proizvodnje faktora koagulacije i drugih proteina, poremećaj u detoksikaciji štetnih produkata metabolizma i poremećaj varenja. Takođe, tokom procesa fibroze, venski protok u jetri se smanjuje, što izaziva povišen pritisak u portnom sistemu. Portna hipertenzija posledično dovodi do splenomegalije, izazivajući anemiju i trombocitopeniju, što sve za posledicu ima pojavu ascitesa, hepatorenalnog sindroma, varikoziteta i hepatične encefalopatije (5,6).

Danas se najčešća hronična oboljenja jetre pripisuju nealkoholnoj masnoj bolesti jetre (engl. *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* - NAFLD) (59%), zatim virusu hepatitisa B (HBV) (29%), virusu hepatitisa C (HCV) (9%) i alkoholnoj bolesti jetre (engl. *Alcoholic Liver Disease* - ALD) (2%). Manje od 1% slučajeva uzrokuju ostale bolesti jetre, kao što su primarni bilijarni holangitis, primarni sklerozirajući holangitis, nedostatak alfa-1-antitripsina, Vilsonova

bolest i autoimuni hepatitis. Vodeći uzrok CLD donedavno su bile hronične virusne infekcije jetre, ali su poboljšane strategije prevencije u slučaju hepatitisa B i lečenja u slučaju hepatitisa C dovele do promene trendova CLD (7). Broj slučajeva CLD (uključujući bilo koju fazu bolesti) širom sveta procenjuje se na 1,5 milijardi (8), izazivajući 1,32 miliona smrtnih slučajeva u 2017. godini, otprilike dve trećine među muškarcima i jednu trećinu među ženama (7). U 2019. godini, CLD i ciroza su bili deveti vodeći uzrok smrti kod osoba muškog pola (1,9%) (9).

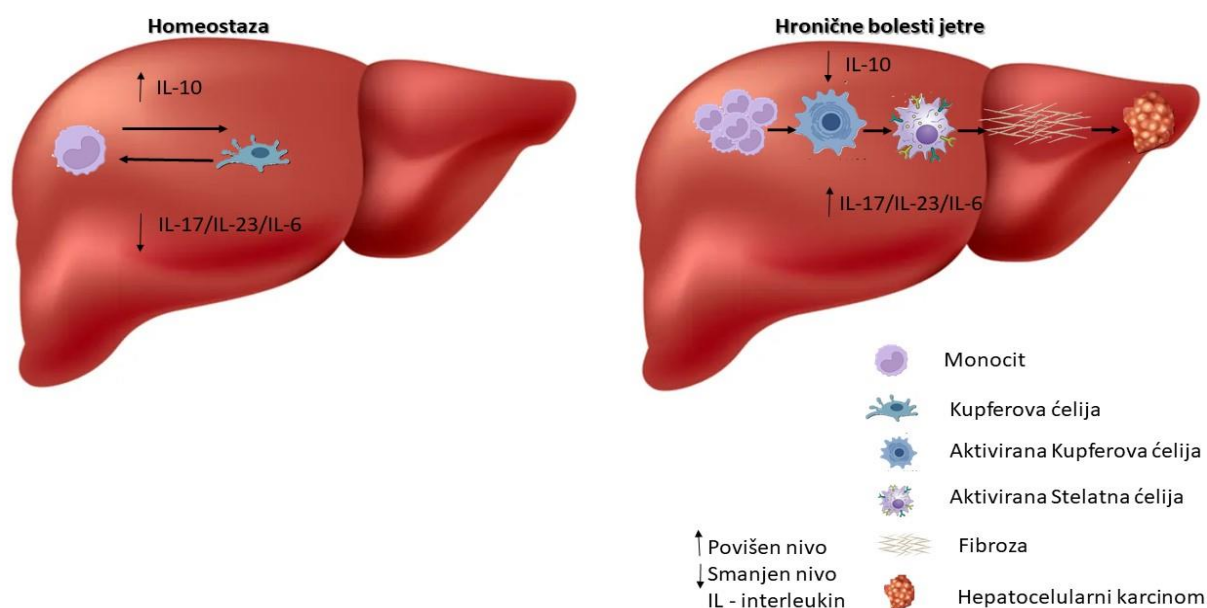
Nealkoholna masna bolest jetre, nedavno preimenovana u bolest masne jetre povezana sa metaboličkom disfunkcijom (engl. *Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* - MAFLD) kompleksna je, multifaktorska bolest koja uključuje jednu ili više komponenti metaboličkog sindroma, kao što su sistemska hipertenzija, dislipidemija, visceralna gojaznost, insulinska rezistencija ili dijabetes (10,11). Progresiju NAFLD karakteriše makrovezikularna steatoza jetre koja može biti praćena blagom inflamacijom, kada se govori o nealkoholnom steatohepatitisu (engl. *Non-alcoholic steatohepatitis* - NASH), koji uz prisustvo upale ima i pojavu baloniranih hepatocita sa pojačanom akumulacijom masti, sa ili bez fibroze. Prevalencija NASH-a progresivno raste širom sveta. U poslednje tri decenije, stope prevalencije su porasle sa 25% na 38%, a NASH će verovatno postati glavna indikacija za transplantaciju jetre u bliskoj budućnosti (12-15). S druge strane, hronični hepatitis C (HHC) zarazna je bolest uzrokovana HCV infekcijom. Virus hepatitisa C je jednolančani RNK flavivirus, sa sedam poznatih podtipova definisanih prema različitim genotipovima, 1a, 1b, 2, 3, 4, 5 i 6. Ovi genotipovi imaju različitu prevalenciju u različitim zemljama. Zbog sklonosti HCV ka hroničnoj nekroinflamaciji, on ostaje vodeći uzrok hroničnih hepatopatija, uključujući

cirozu jetre i hepatocelularni karcinom (7). Akutna HCV infekcija retko prolazi spontano. Približno 80% inficiranih osoba postaju hronični nosioci, od kojih će 10 - 20% pacijenata razviti cirozu jetre, a 1 - 5% će razviti hepatocelularni karcinom u roku od 20 - 30 godina (16).

Imunološki sistem u hroničnim bolestima jetre

Uloga imunološkog sistema u CLD je prepoznata pre nekoliko decenija (17, 18), ali do danas nisu razjašnjeni svi imunološki mehanizmi oštećenja jetre koji bi mogli biti značajni i kao potencijalne terapijske opcije. Citokini osovine interleukin (IL)-23/IL-17 ključni su citokini uključeni u imunopatogenezu CLD (19) (**slika 1**). Uloga osovine IL-23/IL-17 je dobro poznata i u drugim hroničnim bolestima, kao što su reumatske bolesti, inflamatorne bolesti creva, hronične inflamatorne bolesti kože i hronična limfocitna leukemija (20-23). Kod hronične upale, antigenom stimulisan dendritične ćelije i makrofagi proizvode IL-23, koji promoviše razvoj pomoćnih T ćelija (Th)17/ThIL-17 ćelija. Ćelije Th17/ThIL-17 potom proizvode IL-17, koji pojačava stimulaciju T-ćelija i pokreće snažan inflamatorni odgovor, indukujući proizvodnju različitih inflamatornih medijatora. Interleukin 23 deluje i na dendritične ćelije i makrofage na autokrini/parakrini način kako bi stimulisao stvaranje proinflamatornih citokina, kao što su IL-1, IL-6, IL-17 i faktor tumorske nekroze- α (engl. *Tumor Necrosis Factor* - TNF). S druge strane, Th1 ćelije stimulisane IL-12 proizvode interferon gama (IFN- γ) i potiskuju diferencijaciju Th17/ThIL-17 ćelija. Pomoćne T1 (Th1) ćelije mogu imati imunoregulatornu, tačnije zaštitnu ulogu u razvoju hronične inflamacije (24,25). Brojne studije su opisivale uticaj osovine IL-23/IL-17 na razvoj fibroze jetre sa heterogenim rezultatima (19,26). Ovi rezultati su uglavnom opisivali patofiziologiju, ali su se bavili i potencijalnim imunoterapijskim opcijama (27,28). Najkontradiktorniji rezultati, objavljeni u aktuelnim studijama koje se bave ovom temom, odnose se na HHC i NASH.

Uvođenje direktnih antivirusnih lekova (engl. *Direct-acting antiviral agents* - DAA) promenilo je paradigmu HCV infekcije i omogućilo izlečenje HHC. Iako je ova terapija značajno poboljšala tok HHC zahvaljujući održavanju stabilnog virusološkog odgovora, ono što je još uvek nepoznato je da li će se time u potpunosti izbeći progresija bolesti, posebno kod pacijenata sa visokim stepenom fibroze (29). Ovo je razlog kontinuirane potrebe za istraživanjem različitih faktora koji karakterišu HHC, na prvom mestu imunoloških. Imunološki odgovor na HCV infekciju ima specifičnu ulogu u fibrogenezi jetre. Višestruki faktori rasta, inflamatorni citokini i hemokini mogu regulisati aktivaciju HSC i njihovu transformaciju u miofibroblaste (30). Iako imunopatogeneza HCV nije u potpunosti razjašnjena, pokazalo se da CD4+ T-ćelije, koje proizvode IL-17, imaju značajnu ulogu u procesu imunogeneze (31). Pored toga, istraživanje Riosa i saradnika (32) otkrilo je da je jedina podgrupa limfocita povezana sa uznapredovalom fibrozom Th17. Međutim, još uvek je nejasno da li postoje varijacije u koncentraciji proinflamatornih citokina na lokalnom i sistemskom nivou u HHC koje potencijalno mogu usmeravati imunoterapeutske strategije kod ovih pacijenata. Kod oboljenja jetre, pre nego što se uspostavi ciroza, aktiviraju se višestruki putevi fibrogeneze kao rezultat kontinuirane interakcije između faktora povezanih sa patogenom, genetike domaćina, kao što su određeni humani leukocitni antigen (HLA) haplotipovi i polimorfizmi gena citokina, rezidualnih ćelija jetre i imunog sistema (33). U imunopatogenezi HHC postoje dva moguća puta. Prvi mehanizam je proizvodnja stromalnog limfopoetina timusa od strane hepatocita inficiranih HCV infekcijom, u procesu koji zavisi od nuklearnog faktora kapa B (NF- κ B), što dovodi do aktivacije antigen prezentujućih ćelija (APC) koje proizvode IL-1, IL-6, IL-21 i IL-23. Drugi mehanizam uključuje ligand receptora-2 sličan *tollu*, koji sam po sebi promoviše aktivaciju APC za proizvodnju inflamatornih citokina koji favorizuju Th17 diferencijaciju. Nakon diferencijacije, Th17 ćelije luče svoje citokine (IL-17, IL-21 i IL-22), pri čemu je IL-17 glavni pokretač



Slika 1. Prikaz narušene homeostaze usled povećane proinflamacije kod hroničnih bolesti jetre

lanca događaja koji stimulišu proinflamatorne i profibrotičke puteve. Interleukin 17 indukuje transformaciju HSC u miofibroblaste i epitelno-mezenhimalnu tranziciju hepatocita, promovirajući sintezu ekstracelularnog matriksa, kontraktilnost ćelija i sve promene u mikrostrukтури i mikrocirkulaciji jetre koje dovode do progresije fibroze (34). Uloga IL-23/IL-17 ose u patogenezi bolesti jetre opširno je procenjena na višestrukim mišjim modelima oštećenja jetre. Jan (*Ian*) i sar. su pokazali da genetska delecija IL-17RA ili IL-17A ili neutralizacija IL-17A, posredovana antitelom, može obezbediti zaštitu od indukovanog hepatitisa, kao i da se nivoi IL-17 i IL-6 povećavaju paralelno sa ozbiljnošću povrede jetre. Pomoću ALT i histološkog testa (27). Meng (*Meng*) i sar. su pokazali da osovina IL-23/Th17 igra važnu ulogu u antivirusnom odgovoru kod hronične HCV infekcije. Interleukin 23 može da pojača antivirusnu aktivnost terapije zasnovane na interferonu modulacijom ekspresije molekula povezanih sa Th17 ćelijama kod pacijenata inficiranih HCV infekcijom (19). Takođe, neke od prethodnih studija su pokazale da pacijenti sa HHC imaju povećan nivo IL-17A i IL-23 u poređenju sa zdravom populacijom, ali ove studije nisu uključile stepen fibroze jetre u analizu (19). Prema istraživanju Suza-Kruza (*Souza-Cruz*) i sar, pacijenti sa HHC kod kojih je bolest napredovala do stadijuma teške fibroze jetre (F3/F4) imali su znatno više serumske nivoe proinflamatornih citokina, kao što su IL-6 i IL-17 (35). S druge strane, jedna od prethodnih studija je pokazala smanjene nivoe antiinflamatornog IL-10 u kontrolnoj grupi u poređenju sa grupom bolesnika kod kojih je dokazan hronični hepatitis (36). Dorkas (*Dorkas*) i sar. pokazali su da se 25% (41/163) anti-HCV pozitivnih učesnika oporavilo od HCV-a. Ovi oporavljeni pacijenti imali su značajno veće koncentracije IL-10 u poređenju sa onima sa aktivnom HCV infekcijom (37). Abušuš (*Aboushousha*) i sar. pokazali su pozitivnu korelaciju između ekspresije IL-17 u tkivu jetre bolesnika sa izraženim stepenom aktivnosti HCV virusa i većim stepenom fibroze jetre u poređenju sa bolesnicima kod kojih je bolest u stadijumu lake ili bez fibroze (38). Takođe, Tan i sar. izvestili su da je intrahepatična ekspresija IL-17 u pozitivnoj korelaciji sa serumskim indeksima hepatične fibroze (39). Studija Gomesa i sar. sugeriše da IL-17 u HHC može da inicira steatohepatitis koji napreduje do HCC (40). Nedavna studija je opisala povećane proporcije i cirkulišućih i Th17 ćelija koje infiltriraju jetru kod pacijenata sa HHC u poređenju sa zdravim osobama, a nivoi Th17 ćelija su bili u korelaciji sa stepenom oštećenja jetre (41). Maček Jilkova i sar. zaključili su da je kod hroničnog hepatitisa broj IL-17(+) neutrofila u fibrotičnim septama i portalnim područjima u snažnoj korelaciji sa stadijumima fibroze, što značajno doprinosi ukupnoj proizvodnji IL-17 u tkivu jetre (42). Neke od prethodnih studija su predložile serumski nivo IL-10 kao potencijalni biomarker fibroze jetre kod HHC (36,43).

U NASH-u je zapaljenje jedan od ključnih pokretača progresije bolesti i razvoja fibroze. Regulacija upale je kontroverzna, u zavisnosti od više intrahepatičnih i ekstrahepatičnih faktora. Prema istraživanju Tanga i saradnika,

pacijenti sa NASH-om imali su znatno više nivoe hepatične ekspresije gena povezanih sa Th17 ćelijama (retinoidni receptor gama (ROR)γ, IL-17, IL-21 i IL-23) od zdrave kontrole. Broj Th17 ćelija i nivoi IL-17 bili su povezani sa steatozom jetre i proinflamatornim odgovorom u NASH-u i doveli su do progresije steatoze u steatohepatitis (44). S druge strane, Heredia i saradnici pokazali su da delecija receptora IL-23 ne utiče na inflamatorne promene u jetri i fibrozu u modelu NASH-a sa nedostatkom holina i dijetom izazvanom visokim sadržajem masti. Ovi rezultati su doveli do hipoteze da IL-23 zapravo nije ključan za patogenezu NASH-a u pretkliničkim modelima i da blokiranje ovog puta možda nije uspešna terapijska strategija za usporavanje progresije bolesti kod ovih pacijenata (26). Takođe, nedavne studije su pokazale da su nivoi proinflamatornih citokina osovine IL-23/IL-17 povećani kod pacijenata sa NASH-om u poređenju sa zdravom populacijom (44,45). Pored toga, Rau i sar. su zaključili da su kod pacijenata sa NASH-om nivoi IL-6 povećani u poređenju sa kontrolnom grupom (46). Jedna od studija na eksperimentalnim životinjama je pokazala više serumske nivoe IL-10 u grupi kod koje je indukovan NASH u poređenju sa kontrolnom grupom (47), ali Vongia (*Vonghia*) i sar. (48) nisu pokazali statističku razliku u nivoima IL-10 u serumu kod NASH i kontrolne grupe. Takođe je pokazano da je ekspresija IL-6 u jetri u pozitivnoj korelaciji sa stepenom inflamacije i stepenom fibroze kod pacijenata sa NASH-om, uz činjenicu da zasićene masne kiseline indukuju proizvodnju IL-6 hepatocitima in vitro (49). Beihui i sar, kao i Li i sar, pokazali su da su nivoi citokina povezanih sa Th17 ćelijama (IL-6, IL-17 i IL-23) u serumu i u tkivu jetre povećani na eksperimentalnim životinjskim modelima kod kojih je izazvan NASH u poređenju sa kontrolnom grupom, ali nisu analizirane razlike između nivoa u serumu i tkivu jetre (50,51). Elbanan i sar. (52) opisali su pozitivnu korelaciju između nivoa IL-17 u serumu i transaminaza, kao i negativnu korelaciju između IL-17 i serumskih albumina. Jedna od prethodnih studija je istraživala da li LDL može direktno uticati na upalu jetre kod miševa. Miševima je ubrizgan bolus okLDL i žrtvovani su nakon 2, 6 i 24 sata od injekcije. Nakon injekcije okLDL, otkriveno je da je lizozomska apsorpcija okLDL u korelaciji sa povišenom ekspresijom gena za inflamaciju jetre (53). Dakle, ovi podaci ukazuju na uzročnu vezu između nivoa LDL i upale jetre i pružaju nove osnove za prevenciju i lečenje NASH-a.

Zaključak

Ovaj pregledni članak se bavio imunopatogenezom etiološki različitih hroničnih oboljenja jetre, tačnije hroničnim hepatitisom C i nealkoholnim steatohepatitisom. Sa imunološkog aspekta, ono što spaja ove dve bolesti jeste pokretanje osovine IL-23/IL-17, čiji proinflamatorni citokini dovode do različitih nivoa hepatičnog oštećenja, ali ostaje nepoznato da li bi neki od puteva pokrenutih ovom osovinom mogao biti potencijalna prognostička, kao i terapijska opcija u cilju smanjenja progresije fibroze jetre, posledično potrebe za transplantacijom i, na kraju, smanjenja

stope mortaliteta od hroničnih bolesti jetre. Stoga su potrebna dalja istraživanja koja bi dala uvid u imunohepatotoksičnost etiološki različitih hroničnih bolesti jetre.

Literatura

- Sharma A, Nagalli S. Chronic Liver Disease. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/>.
- Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2003; 38(3):257-65.
- Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*. 2003; 37(3):493-503.
- Tsushima T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(7):397-411.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014; 60(2):715-35.
- Buob S, Johnston AN, Webster CR. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med*. 2011; 25(2):169-86.
- Cheemera S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin. Liver Dis*. 2021; 17(5):365-70.
- Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 18(12):2650-66.
- Heron M. Deaths: Leading causes for 2019. National Vital Statistics Reports. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2021; 70(9):1-113.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158(7):1999-2014.e1.
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121(1):91-100.
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology* 2023; 77(4):1335-47.
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77(5):1797-835.
- Kountouras J, Kazakos E, Kyralidi F, Polyzos SA, Zavos C, Arapoglou S, et al. Innate immunity and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Gastroenterol*. 2023; 36(3):244-56.
- Yuan L, Hanlon CL, Terrault N, Alqahtani S, Tamim H, Lai M, et al. Portrait of Regional Trends in Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117(3), 433-44.
- Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(32):11033-53.
- Sherlock S. The immunology of liver disease. *Am J Med*. 1970; 49:693-706.
- Peters M, Vierling J, Gershwin EM, Milich D, Chisari FV, Hoofnagle JH. Immunology and the liver. *Hepatology* 1991; 13(5): 977-94.
- Meng P, Zhao S, Niu X, Fu N, Su S, Wang R, et al. Involvement of the Interleukin-23/Interleukin-17 Axis in Chronic Hepatitis C Virus Infection and Its Treatment Responses. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(7):1070.
- Li H, Tsokos GC. IL-23/IL-17 Axis in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 60(1):31-45.
- Cătană CS, Berindan Neagoe I, Cozma V, Magdas C, Tăbăran F, Dumitrascu DL. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(19):5823-30.
- Menter A, Krueger GG, Paek SY, Kivelevitch D, Adamopoulos IE, Langley RG. Interleukin-17 and Interleukin-23: A Narrative Review of Mechanisms of Action in Psoriasis and Associated Comorbidities. *Dermatol Ther*. 2021; 11(2):385-400.
- Bankir M, Acik DY. IL-17 and IL-23 levels in patients with early-stage chronic lymphocytic leukemia. *North Clin Istanbul*. 2020; 8(1):24-30.
- Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004; 21(4):467-76.
- Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006; 116(5):1218-22.
- Heredia JE, Sorenson C, Flanagan S, Nunez V, Jones C, Martzall A, et al. IL-23 signaling is not an important driver of liver inflammation and fibrosis in murine non-alcoholic steatohepatitis models. *PLoS One*. 2022; 17(9):e0274582.
- Yan S, Wang L, Liu N, Wang Y, Chu Y. Critical role of interleukin-17/interleukin-17 receptor axis in mediating Con A-induced hepatitis. *Immunol Cell Biol*. 2012; 90(4):421-8.
- He Y, Hwang S, Ahmed YA, Feng D, Li N, Ribeiro M, et al. Immunopathobiology and therapeutic targets related to cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18(1):18-37.
- Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *J Hepatol*. 2021; 74(5):1053-63.
- Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25(2):195-206.
- Bălănescu P, Lădaru A, Voiosu T, Nicolau A, Ene M, Bălănescu E. Th17 and IL-17 immunity in chronic hepatitis C infection. *Rom J Intern Med*. 2012; 50(1):13-8.
- Rios DA, Casciato PC, Caldirola MS, Gaillard MI, Giadans C, Ameigeiras B, et al. Chronic Hepatitis C Pathogenesis: Immune Response in the Liver Microenvironment and Peripheral Compartment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11:712105.
- Falletti E, Fabris C, Toniutto P, Fontanini E, Cussigh A, Bitetto D, et al. Interleukin-6 polymorphisms and gender: Relationship with the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with end-stage liver disease. *Oncology*. 2009; 77(5):304-13.
- Paquissi FC. Immunity and Fibrogenesis: The Role of Th17/IL-17 Axis in HBV and HCV-induced Chronic Hepatitis and Progression to Cirrhosis. *Front Immunol*. 2017; 8:1195.
- de Souza-Cruz S, Victória MB, Tarragô AM, da Costa AG, Pimentel JP, Pires EF, et al. Liver and blood cytokine microenvironment in HCV patients is associated to liver fibrosis score: A proinflammatory cytokine ensemble orchestrated by TNF and tuned by IL-10. *BMC Microbiol*. 2016; 16:3.
- El-Emshaty HM, Nasif WA, Mohamed IE. Serum Cytokine of IL-10 and IL-12 in Chronic Liver Disease: The Immune and Inflammatory Response. *Dis Markers*. 2015; 2015:707254.
- Owusu DO, Phillips R, Owusu M, Sarfo FS, Frempong M. Increased levels of circulating IL-10 in persons recovered from hepatitis C virus (HCV) infection compared with persons with active HCV infection. *BMC Res Notes*. 2020; 13(1):472.
- Aboushousha T, Emad M, Rizk G, Ragab K, Hammam O, Fouad R, et al. IL-4, IL-17 and CD163 Immunoreexpression and IL-6 Gene Polymorphism in Chronic Hepatitis C Patients and Associated Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021; 22(4):1105-13.
- Tan Z, Qian X, Jiang R, Liu Q, Wang Y, Chen C, et al. IL-17A plays a critical role in the pathogenesis of liver fibrosis through hepatic stellate cell activation. *J Immunol*. 2013; 191(4):1835-44.
- Gomes AL, Teijeiro A, Burén S, Tummala KS, Yilmaz M, Waisman A, et al. Metabolic Inflammation-Associated IL-17A Causes Non-alcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell*. 2016; 30(1):161-75.
- Chang Q, Wang YK, Zhao Q, Wang CZ, Hu YZ, Wu BY. Th17 cells

- are increased with severity of liver inflammation in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27(2):273-8.
42. Macek Jilkova Z, Afzal S, Marche H, Decaens T, Sturm N, Jouvin-Marche E, et al. Progression of fibrosis in patients with chronic viral hepatitis is associated with IL-17(+) neutrophils. *Liver Int.* 2016; 36(8):1116-22.
43. Santiago AM, da Silva Graça Amoras E, Queiroz MAF, da Silva Conde SRS, Cayres-Vallinoto IMV, Ishak R, et al. TNFA -308G>A and IL10 -1082A>G polymorphisms seem to be predictive biomarkers of chronic HCV infection. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1):1133.
44. Tang Y, Bian Z, Zhao L, Liu Y, Liang S, Wang Q, et al. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Immunol.* 2011; 166(2):281-90.
45. Belinchón-Romero I, Bellot P, Romero-Pérez D, Herraiz-Romero I, Marco F, Frances R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with bacterial translocation and a higher inflammation response in psoriatic patients. *Sci Rep.* 2021; 11(1):8593.
46. Rau M, Schilling AK, Meertens J, Hering I, Weiss J, Jurowich C, et al. Progression from Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis Is Marked by a Higher Frequency of Th17 Cells in the Liver and an Increased Th17/Resting Regulatory T Cell Ratio in Peripheral Blood and in the Liver. *J Immunol.* 2016; 196(1):97-105.
47. Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T, Yoshiji H, Fujimoto M, Uemura M, et al. Immunotherapy for nonalcoholic steatohepatitis using the multiple cytokine production modulator Y-40138. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(44):5533-40.
48. Vonghia L, Magrone T, Verrijken A, Michielsen P, Van Gaal L, Jirillo E, et al. Peripheral and Hepatic Vein Cytokine Levels in Correlation with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)-Related Metabolic, Histological, and Haemodynamic Features. *PLoS One.* 2015; 10(11):e0143380.
49. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(6):1372-9.
50. He B, Wu L, Xie W, Shao Y, Jiang J, Zhao Z, et al. The imbalance of Th17/Treg cells is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *BMC Immunol.* 2017; 18(1):33.
51. Li Y, Jiang HT, Han LB, Xiao L, Gan JH. MiR-195 regulates CD40 to maintain Th17/Treg balance in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Biomed Pharmacother.* 2020; 124:109930.
52. Elbanan WK, Fathy SA, Ibrahim RA, Hegazy MGA. Assessment of interleukin 17 and transforming growth factor-beta 1 in hepatitis C patients with disease progression. *Trop Biomed.* 2020; 37(4):1093-104.
53. Bieghs V, Walenbergh SM, Hendrikx T, van Gorp PJ, Verheyen E, Olde Damink SW, et al. Trapping of oxidized LDL in lysosomes of Kupffer cells is a trigger for hepatic inflammation. *Liver Int.* 2013; 33(7):1056-61.