



Karaciğer Fibrozisinde Sitokinlerin Rolü

Role of Cytokines in Liver Fibrosis

Merve Anapalı, Eda Balkan

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ABSTRACT

Liver fibrosis is a characterized by activation of hepatic stellate cells (HSCs) that mainly associated with collagen production which initiate the expression of a series of proteins such as the α -smooth muscle actin (α -SMA) protein that causes accumulation of extracellular matrix (ECM) in different regions of the hepatic parenchyma. In worldwide, Liver fibrosis occurs as a result of various chronic liver disorders including steatohepatitis due to viral infections, alcohol intake or metabolic syndrome, autoimmune diseases and cholestasis due to biliary obstruction. Liver fibrosis is an important health problem that results in severe morbidity. The release of inflammatory cells and profibrogenic cytokines collected in the damaged area plays a critical role in the pathogenesis of the disease. Inflammatory response occurs in 3 ways in liver pathogenesis. Type 1 inflammation which is characterized by the production of IL-1 β , IL-6, TNF- α and IFN- γ is proinflammatory, anti-fibrogenic and associated with liver inflammation. Type 2 inflammation characterized by the production of IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25 and IL-33 is associated with liver progression and associated with reduced hepatic inflammation. The current theory is that the imbalance between type 1 and type 2 inflammation triggers liver fibrosis. Type 3 inflammation is characterized by IL-17A, IL-17F, IL-22 and IL-26, group 3 initiating lymphoid cell (ILC3), T helper cell 17 (Th17) and T helper cell 22 (Th22). Type 3 cytokines have a pathologically important role in tissue homeostasis. The disorder that occurs in type 3 immunity is associated with abnormal tissue repair, chronic inflammatory diseases, bowel and lung cancers. In our study, we aim to review the role of cytokines in liver fibrosis.

Key words: T lymphocyte; liver fibrosis; cytokines

ÖZET

Karaciğer fibrozisi, hepatik parankimanın farklı bölgelerinde ekstraselüler matriks (ECM) birikimine neden olan α -smooth muscle actin (α -SMA) proteini gibi bir seri proteinin ekspresyonunu başlatan ve esas olarak kolajen üretimi ile ilişkili olan hepatik stellat hücrelerinin (HSCs) aktivasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Tüm dünyada yaygın olarak görülen karaciğer fibrozisi; viral enfeksiyonlar, alkol alımı veya metabolik sendrom sebebiyle steatohepatit, otoimmün hastalıklar ve safra tıkanıklığına bağlı olarak kolestaz da dahil olmak üzere çeşitli kronik karaciğer bozukluklarının bir sonucu olarak

ortaya çıkmaktadır. Karaciğer fibrozisi, ciddi morbidite oranı ile sonuçlanan önemli bir sağlık sorunudur. Hastalığın patogeneğinde hasarlı bölgeye toplanan inflammatuar hücrelerin ve profibrogenik sitokinlerin salınımı kritik rol oynamaktadır. Karaciğer patogeneğinde inflammatuar yanıt 3 yolla oluşmaktadır. IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ üretimi ile karakterize olan tip 1 inflamasyon proinflammatuar ve anti-fibrogenik özellikte olup karaciğer inflamasyonu ile ilişkilidir. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25 ve IL-33 üretimi ile karakterize olan tip 2 inflamasyon karaciğer progresyonu ile ilişkili olup azalan hepatik inflamasyonla ilişkilidir. Mevcut teori tip 1 ve tip 2 inflamasyon arasındaki dengesizliğin karaciğerdeki fibrozisi tetiklediği yönündedir. Tip 3 inflamasyon ise IL-17A, IL-17F, IL-22 ve IL-26, grup 3 başlatıcı lenfoid hücre (ILC3), T yardımcı hücre 17 (Th17) ve T yardımcı hücre 22 (Th22) ile karakterizedir. Tip 3 sitokinler doku homeostazında patolojik olarak önemli bir role sahiptir. Tip 3 immünitede meydana gelen bozukluk anormal doku tamiri, kronik inflammatuar hastalıklar, bağırsak ve akciğer kanserleri ile ilişkilidir. Bu çalışma ile sitokinlerin karaciğer fibrozisi üzerindeki rolünü derlemeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: T lenfosit; karaciğer fibrozisi; sitokinler

Giriş

Karaciğer metabolik faaliyetlerin düzenlenmesi, büyüme ve sindirim için gerekli biyokimyasalların sentezlenmesi, glikojenin depolanması, hormon sentezi ve metabolitlerin detoksifiye edilmesi gibi birçok metabolik olayda rol oynayan önemli bir organdır¹. Tüm bunların dışında içerdiği immün hücrelerle inflammatuar süreçte rol oynamaktadır. İnflamasyonun ortadan kaldırılmasında meydana gelen bozukluk fibrozis ve siroz ile ilişkili olarak karaciğer hasarına neden olmaktadır². Karaciğer fibrozisi ekstraselüler matriks birikimi ile karakterize kronik karaciğer hasarıdır. İleri düzeyde karaciğer hasarı genellikle karaciğer transplantasyonu gerektiren siroz, karaciğer yetmezliği ve portal

İletişim/Contact: Merve Anapalı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye • **Tel:** 0536 935 15 69 • **E-mail:** merveanapali@atauni.edu.tr • **Geliş/Received:** 20.05.2020 • **Kabul/Accepted:** 12.09.2020

ORCID: Merve Anapalı, 0000-0003-0212-3760 • Eda Balkan, 0000-0002-7065-8161

hipertansiyona neden olmaktadır. Aktif hepatik stellat hücreleri, portal fibroblastlar ve kemik iliği orijinli miyofibroblastlar hasarlı karaciğerde kolajen üretiminden sorumlu ana hücrelerdir. Bu hücreler fibrojenik sitokinler varlığında aktive edilmektedir. Sitokinler fizyolojik ve patolojik şartlar altında pek çok hücre tarafından üretilen küçük proteinlerdir. Sitokinler hedef hücredeki spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak proliferasyon, adezyon, göç ve apoptoz gibi hücre sel fonksiyonlar üzerinde etkili olan sinyal kaskadında görev almaktadır³. Ayrıca sitokinler hepatik fibrozisin gelişiminde ve kronik hasara karşı karaciğerin yara iyileşme cevabında kritik rol oynamaktadır. Karaciğer patogenezinde inflammatuar yanıt 3 yolla oluşmaktadır⁴. IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ üretimi ile karakterize olan tip 1 inflamasyon proinflammatuar özellikte olup karaciğer inflamasyonu ile ilişkilidir ancak antifibrojeniktir^{5,6}. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25 ve IL-33 üretimi ile karakterize olan tip 2 inflamasyon azalan hepatik inflamasyonla ilişkilidir ancak karaciğer fibrozisinin progresyonu ile uyumludur⁶. Mevcut teori tip 1 ve tip 2 inflamasyon arasındaki dengesizliğin karaciğerdeki fibrozisi tetiklediği yönündedir⁷. Tip 3 inflamasyon ise IL-17A, IL-17F, IL-22 ve IL-26, grup 3 başlatıcı lenfoid hücre (ILC3), T yardımcı hücre 17 (Th17) ve T yardımcı hücre 22 (Th22) ile karakterizedir⁴. Tip 3 sitokinler doku homeostazında patolojik olarak önemli bir role sahiptir. Tip 3 immünitede meydana gelen bozukluk anormal doku tamiri, kronik inflammatuar hastalıklar, bağırsak ve akciğer kanserleri ile ilişkilidir⁸. Bu çalışmada sitokinlerin patolojik rolünü dikkate alarak karaciğer üzerindeki etkisini derlemeyi amaçladık.

Karaciğer

Karaciğer endokrin sistemin kontrolü, kolesterol ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi, vitaminlerin depolanması ve ksenobiyotiklerin degradasyonunu gibi birçok metabolik olayda rol oynayan fizyolojik açıdan önemli bir organdır¹. Tüm bunların yanı sıra içerdiği immün hücrelerle akut faz proteinlerine, kompleman bileşenlerine, sitokin ve kemokinlere yanıt oluşturmaktadır^{9,10}. İnflamatuar süreç ek sinyallerle birlikte hepatotropik patojenler, malign hücreler ve metabolik aktivitenin toksik ürünleri varlığında uyarılmaktadır. İnflamasyonun ortadan kaldırılmasında meydana gelen bozukluk patolojik inflamasyona, fibrozis, siroz ve karaciğer hasarıyla ilişkili olarak bozulmuş doku homeostazına neden olmaktadır². Profesyonel antijen sunucu hücreler (ASH) ve miyeloid hücrelerin yanı sıra doğal ve edinsel lenfoid hücreler gibi konak

immün hücreler Disse boşluğu olarak adlandırılan ve lenfositlerin toplanarak portal alan boyunca lenfatik kanallara aktığı sub-endotelial alanda ve karaciğer sinüzoidlerinde bulunmaktadır¹¹⁻¹³. Ek olarak, karaciğer içerdiği sinüzoidal endotelial hücreler (LSECs) ile kanın hızlı bir şekilde hepatositlere ulaşmasını ve bakteriyel endotoksin gibi immünolojik moleküllerin degradasyonunu kolaylaştırmaktadır². Hepatositler ve Kupffer hücreleri eksprese ettikleri tanıma reseptörleri ile mikrobiyal ilişkili moleküler yapılar (MAMP) ve hasar ilişkili moleküler yapılar (DAMP) bağlanmaktadır¹⁴⁻¹⁶. Bu yapılar hepatositler ve Kupffer hücreleri tarafından degrid edilmektedir. Bu verilerden yola çıkarak sağlıklı bir karaciğerde bulunan immün hücreler inflamasyonun düzenlenmesinde ve organ homeostazının sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır.

CD4⁺ T Lenfositleri

T lenfositler immün sistemin önemli bir parçasıdır. Kemik iliğinde üretilir ve timusta olgunlaşır. CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositler olmak üzere iki ana hücre tipine ayrılmaktadır. CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreler timusta öncül T lenfositlerinden gelişmektedir. Pozitif ve negatif seçilimi takiben periferde salınan olgun naif T hücreleri dalak ve lenf nodülleri arasında dolaşmaktadır. Antijen sunan hücreler aracılığıyla antijenleri tanıyan T lenfositleri çok sayıda efektör hücreye farklılaşarak enfeksiyon bölgesindeki enfekte hücreleri temizlemektedir. Enfeksiyon temizlendikten sonra efektör hücrelerin büyük bir kısmı apoptoza uğrarken çok az bir kısmı bellek hücresi olarak dolaşımında uzun süre bulunmaktadır¹⁷. CD4⁺ T hücreleri Th1, Th2, Th17, Tfh (T foliküler hücre) ya da çevresel faktörlere bağlı olarak Treg ve Tr1 hücreleri gibi düzenleyici hücrelere farklılaşmaktadır^{18,19}. Her bir hücre fenotipik olarak karakteristiktir ve her bir hücrenin belirli özellikleri bulunmaktadır. Th1, Th2 ve Th17 intraselüler patojenler, ekstraselüler parazit, bakteri ve mantarlar üzerinde etkiliyken Tfh hücreleri B hücrelerine yardım etmektedir. Treg hücreleri ise immün dengenin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Her bir CD4⁺ T hücresi spesifik gen ekspresyonu ve sitokin salınımını uyararak transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu ile tanımlanmaktadır¹⁷.

CD4⁺ T Lenfositleri ve Alt Grupları

CD4⁺ T hücreleri, inflammatuar yanıtlarını enfeksiyona göre uyarlayarak güçlendirmekte ve fibroziste rol oynayan birçok hücreyi koordine etmektedir²⁰⁻²². CD4⁺ T hücrelerinin karaciğer inflamasyonu ve karaciğer

fibrozisi üzerindeki etkisi bildirilmiştir²³. IL-17, IL-17A ve IL-22 gibi sitokinlerin salınımının düzenlenmesiyle birlikte pek çok otoimmün hastalıkta ve konak hücre savunmasında rol oynamaktadır²⁴. Gu ve ark çalışmalarında IL-17A ve IL-22 seviyesinin hepatik stellat hücre (HSCs) aktivasyonu ile ilişkili olarak karaciğer fibrozisi üzerinde etkili olduğunu bildirmiştir²⁵. Bu sebeple karaciğer dokularında tespit edilen IL-17A ve IL-22 seviyesi karaciğer fonksiyonlarının ölçülmesinde bir kriter olarak değerlendirilebilmektedir. CD4⁺ T hücreleri Th17, Th9, Th22, T foliküler yardımcı hücreler (Tfh) ve düzenleyici T hücreleri (Treg) ve Th1 ve Th2 hücreler olmak üzere 7 alt gruba ayrılmaktadır²⁶. Th1 hücreleri spesifik olarak antiviral immün yanıt oluşturan ve doku fibrozisinin iyileşmesinde rol oynayan yüksek oranda interferon-gama (IFN- γ) üretmektedir^{22,27}. Th2 hücrelerinin yara iyileşmesinde rol oynadığı ve Th2 hücre farklılaşması ile fibrozis arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir^{20,21,28}. Th2 hücreleri hepatit B virüsü (HBV) replikasyonu ile ilişkili olarak kronik karaciğer immunopatolojisine neden olmaktadır. Ayrıca, fibroblastlarda kolajen sentezini uyarak fibrozis ile ilişkili olan IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinlerini üretmektedir^{22,27,29}. Th17 hücre seviyesinin karaciğer hastalıklarında arttığı ve karaciğer fibrozisini uyardığı bildirilmiştir³⁰. Yapılan çalışmalarla Th17 ve Treg hücreleri arasındaki dengesizliğin karaciğer fibrozisinin ana belirteci olabileceği rapor edilmiştir^{25,31}. Xuan ve ark çalışmalarında karbontetra klorür (CCl₄) ile oluşturulan karaciğer fibrozis modelinde Th17 oranının, artan IL-17A ve IL-22 seviyesinin yanı sıra karaciğerde görülen fonksiyon bozukluğunun bir belirteci olan artan AST ve ALT seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir³².

1. T helper 17 (th17) hücreleri

Çalışmalarda Th17 hücrelerinin karaciğer hasarı ve karaciğer fibrozisi üzerindeki rolü bildirilmiştir³³⁻³⁶. İntrahepatik Th17 hücre sayısı hepatit B virüsü (HBV)-enfekte hastalarda ve HBV-ilişkili akut/kronik karaciğer hastalıklarında artmaktadır. Th17 ile ilişkili olarak IL-17 seviyesi karaciğer hasarında ve inflamasyon gelişiminde etkilidir^{33,34}. Pek çok çalışma ile IL-17'nin nötrofil ve monositleri biraraya toplayarak hepatik stellat hücrelerini (HSCs) etkilediği gösterilmiştir³⁵⁻³⁷. Antijen aktivasyonu esnasında TGF- β ve IL-6'ya maruz kalan naif CD4⁺ T hücrelerin Th17 hücre-spesifik transkripsiyonel faktör retinoid orphan nükleer reseptör γ 'nin regülasyonunu artırarak Th17 hücrelerine farklılaştığı bildirilmiştir^{38,39}. Aktivasyondan sonra,

Th17 hücreleri IL-17, IL-21, IL-22, IL-6, IL-9 ve TNF- α gibi sitokinleri salgılamaktadır. Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-22'nin CCl₄ ile uyarılan akut karaciğer hasar modelinde, HBC ya da HCV'nin sebep olduğu kronik hepatitlerde ve alkolik karaciğer hastalığı gibi farklı karaciğer hastalıklarında hepatoprotektif ya da patolojik etkilere neden olduğu bildirilmiştir⁴⁰⁻⁴³. Zhao ve ark IL-22'nin karaciğer sirközisli HBV-enfekte hastalarda hepatit ve fibrozis ile ilişkili olduğunu ve HBV transgenik fare modelinde IL-22'nin Th17 hücre yığılmasını artırarak kronik hepatit ve fibrozisi artırdığını bildirmiştir⁴³. Ancak bazı araştırmacılar kronik hepatit B (CHB) hastalarında IL-22 seviyesinde azalma tespit etmiştir⁴⁴. Diğer bir Th17 hücre ilişkili sitokin IL-21'dir. Çalışmalarda karaciğer hasarı ile IL-21⁺CD3⁺CD8⁺ T hücre sayısı ve intrahepatik IL-21 seviyesi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir^{42,45,46}.

2. T düzenleyici hücreler (treg)

CD4⁺CD25⁺ Treg hücreleri Forkhead box P3 (FoxP3) faktör ekspresyonu ve TGF- β üretimi ile karakterize CD4⁺ T hücre soyudur⁴⁷. Treg hücreleri IL-10, TGF- β ve IL-35 gibi inhibitör sitokinler salgılayarak hücre ile direkt etkileşime girerek immünsupresif olarak etki göstermektedir. IL-10, antijen sunucu hücreler aracılığıyla Th1 ve Th2 hücre cevabını inhibe edebilmektedir⁴⁸. Ayrıca, IL-10'nun Th17 hücre cevabının başlamasını engelleyebildiği ancak Th17 hücre aracılı kronik inflamasyon üzerinde baskılayıcı etkisinin olmadığı bildirilmiştir⁴⁹. Hepatit B virüsünün (HBV) neden olduğu hastalık progresyonunda IL-10'nun pro-inflamatuar Th17 hücre cevabını düzenleyen negatif feedback mekanizması olarak rol aldığı bildirilmiştir⁵⁰. IL-35 Treg hücreleri tarafından üretilen bir diğer inhibitör sitokindir. Bardel ve ark.⁵¹, insanlarda yeterli miktarda IL-35'in eksprese edilmediğini bildirmesine rağmen çalışmalar kronik hepatit B (CHB) hastalarından izole edilen CD4⁺ T hücrelerinde IL-35'in tespit edildiğini ve IL-35'in karaciğer sirközisi (LC) ve hepatit B ilişkili karaciğer fibrozisi (HBVLF) patogenezini inhibe edebildiğini göstermiştir^{52,53}. Karaciğer fibrozisi ile Treg/Th17 oranı arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir³⁰. Ancak bazı araştırmacılar ise HBV ilişkili LC hastaları ile fare modellerindeki karaciğer fibrozisi arasında Treg/Th17 oranında bir korelasyon olduğunu bildirmiştir^{31,54}. Xu ve ark.⁵⁵, otolog kemik iliği mezenkimal kök hücrelerden yapılan transplantasyon sonrası karaciğer fonksiyonundaki gelişmenin Treg/Th17 oranındaki değişim ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Yu ve ark.⁵⁴, CCl₄ ile karaciğer fibrozis modeli

oluşturulan farelerde Treg hücreleri üzerinde baskın olan Th17 hücrelerinin HSC'yi aktive ettiğini göstermiştir. Çalışmalar karaciğer fibrozisi ile Treg ve Th17 hücreleri arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir^{30,31,54}.

3. T helper 9 hücreleri (th9), t helper 22 hücreleri (th22) ve t foliküler yardımcı hücreleri (tfh)

Yüksek seviyedeki TGF- β ve IL-4 varlığında, naif CD4⁺ T hücreleri IL-9 üreten Th9 hücrelerine farklılaşmaktadır⁵⁶. Th9 hücrelerinin alerjik inflamasyon, otoimmün hastalıklar ve tümör immünitesindeki rolü pek çok çalışma ile gösterilmekle birlikte karaciğer hasarı üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir⁵⁷. Th22, IL-6 ve TNF- α varlığında naif CD4⁺ T lenfositlerinden farklılaşmaktadır ve ağırlıklı olarak IL-22 üretmektedir⁵⁸. Th22 hücrelerinin ve intrahepatik IL-22'nin ilaçla uyarılmış hepatoselüler hasar modelindeki hepatoprotektif etkisi rapor edilmiştir⁵⁹. Ancak HBVLF'de Th22 ve IL-22'nin rolü tam olarak bilinmemektedir. IL-22 özellikle Th17 hücreleri olmak üzere diğer hücreler tarafından da üretilmektedir. Tfh hücreleri yüksek seviyede kemokin reseptör 5, indüklenbilir ko-stimülatör, programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1) ve CD40L ekspres etmektedir⁶⁰. IL-4 ve IL-21 sitokinleriyle birlikte bu yüzey moleküllerinin ekspresyonu Tfh hücrelerinin T ve B hücrelerini düzenlemesine olanak sağlamaktadır. HCC hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla IL-21 üretiminde bozulma ile birlikte dolaşımdaki Tfh hücrelerinde azalma olduğu bildirilmiştir⁶¹.

Treg ve th17 hücreleri ile ilişkili sitokinler

• IL-17A

IL-17A, Th1 ve Th2 hücrelerinden farklılaşan proinflamatuvar özelliklere sahip spesifik CD4⁺ T hücrelerinin bir alt grubu olan Th17 hücrelerinden üretilmektedir. IL-17A, IL-17 sitokin ailesinin üyesidir. IL-17A ve IL-17F birbirleriyle yakın ilişkilidir. Bu 2 molekülün aminoasit dizi homolojileri %50 oranında benzemektedir. Çalışmalar IL-17A ve IL-17F'nin inflamatuvar cevaba ilişkili olarak benzer biyolojik aktivitelerinin olduğunu bildirmiştir^{62,63}. IL-17'nin profibrojenik rolü deri, akciğer ve karaciğer fibrozisinde gösterilmiştir^{37,64,65}. Th17 hücrelerinin farklılaşması için IL-1 β , TGF- β , IL-6 ve IL-23 sitokinlerinin aktivasyonu gerekmektedir^{66,67}. Aktif Kupffer hücreleri ve diğer hücreler tarafından uyarılan bu sitokinler Th17 hücrelerinin gelişimi için gerekli olan soy-spesifik transkripsiyon faktör orphan nükleer reseptör retinoik asit reseptör

γ t (ROR γ t, farelerde) ya da RORc (insanlarda) ekspresyonunu uyarmaktadır. IL-17A nötrofil birikimi, angiogenesis, inflamasyon, IL-17AR ve MAPK sinyal yolağı aracılığıyla pulmoner ve kardiyak fibrozisi kapsayan otoimmün hastalıklarda rol almaktadır⁶⁶. Pek çok çalışma ile IL-17A'nın karaciğer fibrozisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁶⁸. Tan ve ark çalışmalarında CCl₄ ile uyarılmış karaciğer hasar modelinde fibrotik karaciğer dokusunda IL-17A'nın regülasyonunda artış ve karaciğer fibrozisi ile IL-17AR'nın arasında bir ilişkili olduğunu bildirmiştir³⁷. Dolayısıyla IL-17A karaciğer fibrozisinin patogenezinde kritik bir öneme sahiptir. Bu bulgular karaciğerde artan kolajen ve α -SMA seviyeleriyle ilişkilidir³⁷. IL-17A inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarla CD4⁺ T hücrelerinin, NKT hücrelerinin ve $\gamma\delta$ T hücrelerinin IL-17A ürettiği gösterilmiştir⁶⁹⁻⁷¹. Concanavalin A ile uygulanan farelerde bloke edilen IL-17A ile α -SMA ekspresyonunda ve serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinde azalma görüldüğü bildirilmiştir. Sonuçlar bu durumun fibrozis ve ilişkili olarak karaciğer hasarında iyileşmeyi uyardığını göstermektedir³⁰. Tan ve ark. ise IL-17A reseptör-eksik farelerde yaptıkları çalışmada yabancı tip farelere kıyasla proinflamatuvar sitokin seviyesinde, nötrofil yığılımında ve hepatoselüler nekroziste azalma olduğunu bildirmiştir³⁷. Zheng ve ark.⁷², kemik iliğinden elde edilen kök hücreleri HBV-aracılı dekompanse sirkozis hastalarına naklettiklerinde IL-17 seviyesinde azalma tespit etmişlerdir. Bu hastaların karaciğer fonksiyonunda ciddi anlamda iyileşme görüldüğü rapor edilmiştir. IL-17A nötralizasyonunun kronik hepatit ve karaciğer fibrozisi hastalar için faydalı olabileceği düşünülmektedir.

• IL-21

IL-21, tip I sitokin ailesi üyelerinden biridir⁷³. IL-21, aktif doğal öldürücü (NK) hücrelerden, efektör ve bellek CD4⁺ T hücrelerinden ve farklılaşmış T yardımcı (Th) hücrelerinden üretilmektedir⁷⁴⁻⁷⁶. IL-21 makrofajların aktivasyonunu ve makrofajlarda IL-4 ve IL-13 ekspresyonunu artırarak Th2 cevabını desteklemektedir. IL-21 Th17 hücrelerinin uyarılmasında, büyümesinde ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir^{77,78}. Korn ve ark., IL-21 reseptöründen eksik T hücrelerini IL-6 ve TGF- β ile inkübe ettiğinde Th17 hücre sıklığında %50 azalma olduğunu ve IL-21'in, IL-6-eksik farelerde TGF β -odaklı FoxP3 + Treg hücre farklılaşmasının önlenmesinde IL-6'ya en etkili alternatif sitokinlerden biri olduğunu bildirmiştir⁷⁸. IL-21

tek başına hem plazma hücresi farklılaşması için gerekli olan B lenfosit kaynaklı olgunlaşma proteini-1'i (Blimp 1) hem de germinal merkez için gerekli olan transkripsiyon faktörü Bcl-6'yı doğrudan uyarabilmektedir⁷⁹. Farklılaşmış T foliküler hücreler (Tfh) IL-21, IL-21 reseptörü, indüklenebilir ko-stimülatör (ICOS), CXC kemokin reseptör (CXCR) ve programlanmış hücre ölüm proteini-1 (PD-1)'i eksprese etmektedir. IL-21 ve ICOS T foliküler hücre (Tfh) oluşumu ve B hücrelerinin yardımcı fonksiyonu için önemlidir. Dahası, IL-21 CD8⁺ T hücrelerinin ve diğer immün ve immün olmayan hücrelerin aktivitesini düzenleyebilmektedir. Önceki çalışmalar IL-21 ve IL-21R'nün immünoglobulin üretimi, otoantikör üretimi ve B lenfosit hiperaktivitesi ile ilişkili olduğunu bildirdiğinden IL-21'in otoimmün hastalıkların patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁸⁰⁻⁸⁴.

• IL-23

IL-23, IL-6 süper ailesinin bir üyesidir. Doğal immünite ile ilişkili olan IL-23'ün kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklardaki rolü bildirilmiştir. IL-23, CD4⁺ T hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasında, Th17 hücre proliferasyonunda ve Th17 hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Nötrofil kemoatraktan ve proinflamatuvar sitokin olan IL-17 salınımını düzenlemektedir⁸⁵. IL-23R, Th17 hücrelerinin fonksiyonel olarak aktivasyonu ve gelişimiyle sonuçlanan STAT3 yolağının aktivasyonunu uyarılmaktadır⁸⁶. IL-23R aracılı sinyalin başlaması için makrofajlardan ve dentritik hücrelerden salınan IL-23 sitokininin reseptörüne bağlanmasını gerektirmektedir. Karaciğerde, yüksek orandaki IL-23 seviyesi ile Th17 hücre farklılaşması primer safra sirkozisi ile ilişkilidir⁸⁷⁻⁹⁰. Wang ve ark.⁹¹, çalışmalarında HBV-enfekte konjenital kalp yetmezliği (CHB) ve akut kronik karaciğer hasarı (ACLF) hastalarında IL-23 ve IL-23R'nin yüksek seviyede olduğunu ve IL-23 nötralize edici antikorların dikkate değer biçimde *in vitro* olarak IL-17 üretimini azalttığını bildirmiştir.

• IL-22

IL-22, Th17 ve Th22 hücreleri tarafından üretilen IL-10 sitokin ailesinin bir üyesidir⁹². IL-22, IL-10R1 ve IL-22R2 heterodimerik transmembran reseptörlerinin de yardımıyla Janus-kinaz sinyal dönüştürücüyü, STAT3, Jak1 ve tyk2 gibi transkripsiyon moleküllerinin aktivatörlerini aktive etmektedir^{93,94}. Fare modelleri ile yapılan çalışmalar IL-22 uygulamasının karaciğer fibrozisini iyileştirdiğini gösterse de Zhao ve ark.⁴³, HBV

transgenik farelerde bloke edilen IL-22'nin Th17 hücre birikimini azalttığını, karaciğer fibrozisi ve inflamasyonu iyileştirdiğini bildirmiştir. Diğer bir HBV transgenik fare modelinde Zhang ve ark.⁴⁰, HBV-immünize farelerle yaptıkları çalışmada IL-22 nötralizasyonunun karaciğerde lökosit alt tiplerinin ve intrahepatik kemokin ekspresyonunu azaltarak karaciğer hasarında iyileşmeyi uyardığını bildirmiştir. IL-22 akut karaciğer hasarı boyunca hepatoprotektif etki gösterilmiş olsa da gösterdiği bu fonksiyonel etki tartışmalıdır^{95,96}. *In vivo* çalışmalarda gerek IL-22 sinyal eksikliğinin gerek IL-22'nin farmakolojik olarak inhibisyonunun hepatik fibrozisi azalttığı bildirilmiştir⁹⁷. IL-22'nin hepatik fibrozisi azalttığına dair bildirilen verilerden farklı olarak IL-22'nin karaciğer ve akciğer üzerindeki etkisinin hasarın süresi ve etiyojisine bağlı olarak değiştiği rapor edilmiştir^{41,43,98}. IL-22'nin HSC'ler üzerinde pro- veya antifibrojenik fonksiyon gösterip göstermediği tartışmalıdır⁹⁹. Bazı çalışmalar, *in vitro* olarak IL-22'nin 24 saat sonra p21 veya β -katenin indüksiyonu yoluyla HSC'lerin yaşlanmasını uyardığını, ancak apoptoza karşı koruduğunu bildirmiştir^{42,100}. Buna karşılık, Fabre ve ark.⁹⁷, çalışmalarında 48. saat RNA-seq analizinde, IL-22'nin yaşlanmayı değil, primer HSC'lerde p21 degradasyonunu uyardığını rapor etmiştir.

• IL-10

IL-10, nötrofil infiltrasyonunu kontrol eden ve pek çok pro-inflamatuvar mediatörü baskılayan anti-inflamatuvar bir faktördür¹⁰¹. IL-10 karaciğerde hepatositlerden, Kupffer hücrelerinden, HSClerden, düzenleyici B (Breg) ve T (Treg) hücrelerinden üretilmektedir¹⁰². Karaciğer fibrozisi ve hepatosit proliferasyonunu düzenlemektedir. IL-10 uygulaması pro-inflamatuvar sitokin salınımını azaltıp hepatosit apoptozunu önleyerek hepatik dokunun nekrozunu geciktirmektedir^{103,104}. IL-10 HSC aktivasyonunu engellemenin yanı sıra Th1, Th2 ve Th17 cevabını inhibe etmektedir¹⁰⁵. CCl₄ ile uyarılmış fare modelinde, IL-10 geninin delesyonunun fibrozisle sonuçlandığı bildirilmiştir¹⁰⁶. Ek olarak, thioasetamid ile uyarılmış IL-10 knockout farelerde IL-10 geninin ekzojen uygulamasının mevcut hepatik fibrozisi geri çevirebildiği rapor edilmiştir¹⁰⁷. Tüm bunlar dikkate alındığında IL-10'nun karaciğer fibrozisinde ve HBV enfeksiyonunda potansiyel bir tedavi olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

• IL-35

IL-35 immünsupresif/anti-inflamatuvar IL-12 ailesinin bir üyesidir¹⁰⁸. IL-35, Treg ve Breg hücreleri, dentritik

hücreler, endotelial hücreler ve monositler tarafından üretilmektedir¹⁰⁹⁻¹¹². Son çalışmalar IL-35'in HBVLF ve sirközis patogeneziye negatif olarak etki ettiğini bildirmiş olsa da IL-35 ve kronik HBV enfeksiyonu arasındaki ilişki sınırlıdır⁵². IL-12p35 alt ünitesinin kodlandığı genin silindiği farelerde Th17 cevabının uyarıldığı, Th1 hücre cevabının inhibe edildiği ve karaciğer fibrozisinin görüldüğü rapor edilmiştir¹¹³. Tüm bu sonuçlar IL-35'in karaciğer fibrozisi ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir.

• IL-33

IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi olan IL-33, kronik hepatitle birlikte karaciğer hasarı ve karaciğer fibrozisi ile yakın ilişkilidir^{114,115}. Karaciğerde bulunan IL-33 aktif HSCler ve sinüzoidal endotelial hücreler tarafından üretilmektedir¹¹⁵. IL-33, Th2 hücre cevabını uyararak IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 sitokinlerinin üretimini artırmaktadır¹¹⁴⁻¹¹⁶. Marvie ve ark.¹¹⁵, kronik karaciğer hasarında IL-33'ün fibrozis ile yakından ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Fibrotik karaciğerde IL-33'ün primer kaynağının hepatositler olduğu bildirilmiştir. Hepatosit hasarında, IL-33 kolajen salınımına neden olan HSC'ler üzerine direkt olarak etki etmektedir¹¹⁷. Farelerde CCl₄ ve tiyoasetamid (TAA) ile uyarılmış karaciğer fibrozis modelinde ve *Schistosoma mansoni* enfeksiyonunda IL-33 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir¹¹⁸. Zhao ve ark., IL-33'ün HBV'ye karşı humoral immüniteyi hızlandıran Tfh hücrelerini aktive ettiğini rapor etmiştir¹¹⁹. IL-33 karaciğerde bulunan konak lenfoid hücre tipi II (ILC2)'de IL-13 üretimini uyarır. IL-13 sinyali daha sonra karaciğer fibrozisini uyararak HSC'lerde IL-4R α ve STAT6 aracılığıyla TGF- β sinyalini artırmaktadır¹¹⁸. Li ve ark.¹²⁰, IL-33'ün inflamatuvar hücreleri biraraya getirerek pulmonar fibrozisin başlamasını uyardığını ve hastalığın progresyonunu tetiklediğini bildirmiştir.

• CD4+ T hücrelerindeki yüzey molekülleri

CD4⁺ T hücreleri PD-1, sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4, T hücre immünoglobulin domain ve musin domain-içeren molekül 3 (TIM-3), lenfosit aktivasyon gen 3 ve CD244'ü kapsayan yüzey ko-inhibitör moleküllerini eksprese etmektedir. Yüzey molekülleri antijen sunan hücrelerde eksprese olan ligandlar ile etkileşime girerek sitokin üretimi ile hücre proliferasyonu ile ilişkili olan sinyal yollarında rol almaktadır¹²¹.

PD-1: CD279 olarak da bilinen programlanmış hücre ölüm proteini-1 (PD-1), CD28 süperailisinin bir üyesidir. PD-1, sitokin reseptörleri ve T hücre antijen

reseptörleri aracılığıyla T hücrelerinde indüklenen 288 aminoasitlik bir proteindir¹²². PD-1 aktif T hücrelerinde, B hücrelerinde ve miyeloid hücrelerde eksprese edilmektedir¹²³. T hücrelerinde PD-1 transkripsiyonu NFAT'in nüklear translokasyonunu ve NFATc1 (NFAT2)'in *PDCDI* promotörüne bağlanmasını gerektirmektedir¹²⁴. PD-L1 ve PD-L2 farklı ekspresyon kalıplarına sahip PD-1 ligandlarıdır¹²². PD-L1 (B7-H1 ya da CD274) ve ya PD-L2 (B7-DC ya da CD273) ligandlarına bağlanarak T hücrelerinin aktivasyonunda immünregülatör olarak rol oynamaktadır¹²⁵. PD-L1 antijen sunucu hücrelerin yanı sıra vasküler endotelial hücreler, pankreatik adacık hücreleri, plasenta, testis ve göz gibi hematopoetik olmayan hücre tiplerinde düşük seviyede eksprese edilmektedir¹²⁵. PD-L1 ekspresyonu tip I ve II interferon, TNF- α ve VEGF gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılmaktadır. PD-L2 dentritik hücreler ve makrofajlar tarafından eksprese edilmektedir. PD-L1 regülasyonunda rol oynayan sitokinler PD-L2 regülasyonunda da rol oynamaktadır¹²⁵. Murin karaciğerinde PD-L1 hepatositlerde, HSC'lerde, karaciğer sinüzoidal endotelial hücrelerde ve Kupffer hücrelerinde eksprese edilirken PD-L2 karaciğer sinüzoidal hücrelerde, Kupffer hücrelerinde ve intrahepatik lökositlerde eksprese edilmektedir¹²³. PD-1'in Treg hücreleri üzerindeki etkisi karaciğerde immün tolerans ile ilişkilidir¹²⁶. Raziorrouh ve ark.¹²⁷, DRB1*01-sınırlı MHC sınıf II tetramer kullanarak CD4⁺ T hücrelerinde artan PD-1 ekspresyonu tespit etmiştir. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalardan elde edilen CD4⁺ T hücrelerinde PD-1 ekspresyonunun arttığı ve bloke edilen PD-L1/PD-IL2, IL-10 ve TGF- β 1'in CD4⁺ T hücrelerinin yayılımını artırdığı rapor edilmiştir¹²⁸. Xu ve ark.¹²⁹, PD-1 ekspresyonunun LC ve HCC durumunda arttığını bildirmesine rağmen PD-1 ve karaciğer hasarı arasındaki direkt ilişki ile ilgili veriler literatürde sınırlıdır.

Tim-3: T hücre immünoglobulin (Ig) ve musin domain protein 3 (Tim-3), T hücre immünoglobulin musin protein (Tim) ailesinin bir üyesidir. Yapılan çalışmalarla Tim-3'ün aktif Th1 hücre yüzeyinde eksprese edildiği ancak Th2 hücrelerinde eksprese edilmediği gösterilmiştir^{130,131}. Tim-3, Th1 hücrelerini negatif olarak düzenleyen galektin-9 ligandına bağlanarak Th1 hücre apoptozunu uyarır^{132,133}. Tim-3 ayrıca doğal immün yanıtı düzenleyen makrofajlar, NK hücreleri ve dentritik hücreler gibi doğal immün yanıtın bir parçası olan hücrelerin yüzeyinde eksprese edilmektedir¹³⁴⁻¹³⁶. Tim-3 sinyal yolağı makrofaj aktivasyonunu düzenlemektedir¹³⁷. Tim-3 regülasyonundaki azalmanın pek

çok immün hastalıkta T hücre fonksiyonunu artırdığı gösterilmiştir¹³⁰. Doğal bağışıklık hücreleri üzerinde etkili olan Tim-3 sinyalleri edinsel bağışıklığın düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır¹³⁷⁻¹³⁹. Tim-3, inflamasyonu artırmak için Toll benzeri reseptör (TLR) sistemi ile birlikte sinerjik olarak hareket edebilmektedir. Th1 hücre aktivasyonunu takiben Tim-3 ekspresyonu farklılaşmış Th1 hücrelerinde artmaktadır. Bu sebeple, Tim-3 doğal ve edinsel immün sistemde rol oynayan hücreler üzerinde farklı sinyalleri uyatabilmektedir¹³⁵. Tim-3/galectin-9 aksisi ayrıca Treg hücrelerinin homeostazı için önemlidir^{140,141}. Zhao ve ark.¹⁴², farelerde CCl₄ ile oluşturdukları karaciğer hasar modelinde Tim-3 ekspresyon seviyesinde artış tespit etmiştir. Son çalışmalar sağlıklı kontrol grubuna kıyasla CHB hastalarında CD4⁺ T hücrelerinde Tim-3 ekspresyonunun arttığını ve HBV enfeksiyonu ile Tim-3 seviyesi arasında pozitif olarak bir ilişki olduğunu bildirmiştir^{121,143}. Ek olarak, antiviral tedavi sonrası Tim-3 seviyesinin azaldığı rapor edilmiştir¹⁴³. Raziorrouh ve ark.¹²⁷, CHB hastalarında Tim-3 seviyesindeki azalmanın ve bloke edilen Tim-3'ün CD4⁺ T hücre fonksiyonu üzerinde çok az bir etkisi olduğunu bildirmiştir. Tim-3'ün negatif düzenleyici etkisi göz önüne alınarak erken karaciğer hasarında terapötik bir ajan olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Cannabinoid reseptör 2 (CB2): CB2 birçok tüm immün hücrelerde eksprese edilmektedir¹⁴⁴. Yüzey reseptörlerinden biri olan CB2'nin fare karaciğerindeki anti-inflamatuar ve anti-fibrotik özellikleri bildirilmiştir¹⁴⁵. Safra kanalı ligasyonu yapılan CB2-eksik farelerde intrahepatik Th17 hücreleri ve IL-17 seviyesinin yabani tip farelere kıyasla arttığı görülmüştür¹⁴⁵. CCl₄ ile uyarılmış CB2-eksik farelerde ALT seviyesi ve hepatosit apoptozunda artış görüldüğü ve karaciğer rejenerasyonunda gecikme olduğu rapor edilmiştir¹⁴⁶.

Tartışma

Dünya genelinde alkol kullanımı, hepatik viral enfeksiyonlar ve alkolik olmayan steatohepatit; karaciğer fibrozisi, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomaya neden olan kronik karaciğer inflamasyonu ve karaciğer hasarının ana sebepleridir. Karaciğer fibrozisi ağırlıklı olarak aktif hepatik stellat hücreleri tarafından üretilen ekstraselüler matris proteinlerinin birikimi ile karakterizedir. Çalışmalar hepatik stellat hücreleri ile immün hücreleri arasındaki etkileşimin fibrogenesis ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁴⁷. CD8⁺ T hücreleri hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ile karaciğer fibrozisini

uyarmaktadır¹⁴⁸. Ancak, doğal öldürücü hücreler (NK) aktif hepatik stellat hücrelerinin ortadan kaldırarak karaciğer fibrozisini inhibe etmektedir¹⁴⁹. CD4⁺ T hücreleri, inflamatuvar yanıtları kontrol ederek fibroziste rol oynayan birçok hücreyi koordine etmektedir²⁰⁻²². Yapılan çalışmalarla CD4⁺ T hücrelerinin karaciğer inflamasyonu ve karaciğer fibrozisi üzerindeki etkisi bildirilmiştir²³. Sitokinler fizyolojik ve patolojik şartlar altında pek çok hücre tarafından üretilen küçük proteinlerdir. Hedef hücredeki spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak pek çok hücre fonksiyon üzerinde rol oynamaktadır³. CD4⁺ T hücreleri Th17, Th9, Th22, T foliküler yardımcı hücreler (Tfh) ve düzenleyici T hücreleri (Treg) ve Th1 ve Th2 hücreler olmak üzere 7 alt gruba ayrılmaktadır²⁶. Bu hücrelerin ve ilişkili sitokinlerinin karaciğer fibrozisi üzerindeki etkisi yapılan çalışmalarla bildirilmiştir^{20-22,27,28}. Bu çalışmada karaciğerde bulunan immün hücreler ile hücreler arası sinyal kaskadında rol oynayan sitokinlerin karaciğer fibrozisi üzerindeki rolü derlenmiştir.

Kaynaklar

1. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol* 2017;27(21):R1147-R51.
2. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol* 2016;13(3):267-76.
3. Balkwill F. *The Cytokine Network*. Oxford University Press 2000.
4. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(3):626-35.
5. Baroni GS, D'Ambrosio L, Curto P, Casini A, Mancini R, Jezequel AM, et al. Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis. *Hepatology* 1996;23(5):1189-99.
6. Gieseck RL, 3rd, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol* 2018;18(1):62-76.
7. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2011;6:425-56.
8. Brockmann L, Giannou AD, Gagliani N, Huber S. Regulation of TH17 Cells and Associated Cytokines in Wound Healing, Tissue Regeneration, and Carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2017;18(5)
9. Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009;27:147-63.
10. Nemeth E, Baird AW, O'Farrelly C. Microanatomy of the liver immune system. *Semin Immunopathol* 2009;31(3):333-43.
11. Kelly A, Fahey R, Fletcher JM, Keogh C, Carroll AG, Siddachari R, et al. CD141(+) myeloid dendritic cells are enriched in healthy human liver. *J Hepatol* 2014;60(1):135-42.

12. Doherty DG, Norris S, Madrigal-Estebas L, McEntee G, Traynor O, Hegarty JE, et al. The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3+CD56+ natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns. *J Immunol* 1999;163(4):2314–21.
13. Norris S, Collins C, Doherty DG, Smith F, McEntee G, Traynor O, et al. Resident human hepatic lymphocytes are phenotypically different from circulating lymphocytes. *J Hepatol* 1998;28(1):84–90.
14. Janeway CA, Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today* 1992;13(1):11–6.
15. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140(6):805–20.
16. Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology* 2012;143(5):1158–72.
17. Brummelman J, Pilipow K, Lugli E. The Single-Cell Phenotypic Identity of Human CD8(+) and CD4(+) T Cells. *Int Rev Cell Mol Biol* 2018;341:63–124.
18. Tubo NJ, Jenkins MK. TCR signal quantity and quality in CD4(+) T cell differentiation. *Trends Immunol* 2014;35(12):591–6.
19. Christie D, Zhu J. Transcriptional regulatory networks for CD4 T cell differentiation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2014;381:125–72.
20. Henderson NC, Iredale JP. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution. *Clin Sci (Lond)* 2007;112(5):265–80.
21. Holt AP, Salmon M, Buckley CD, Adams DH. Immune interactions in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008;12(4):861–82, x.
22. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008;214(2):199–210.
23. Zhang S, Liang R, Luo W, Liu C, Wu X, Gao Y, et al. High susceptibility to liver injury in IL-27 p28 conditional knockout mice involves intrinsic interferon-gamma dysregulation of CD4+ T cells. *Hepatology* 2013;57(4):1620–31.
24. Shigematsu K, Nakano H, Watanabe Y, Sekimoto T, Shimizu K, Nishizawa A, et al. Characteristics, risk factors and mortality of stroke patients in Kyoto, Japan. *BMJ Open* 2013;3(3)
25. Gu L, Deng WS, Sun XF, Zhou H, Xu Q. Rapamycin ameliorates CCl4-induced liver fibrosis in mice through reciprocal regulation of the Th17/Treg cell balance. *Mol Med Rep* 2016;14(2):1153–61.
26. Cheng LS, Liu Y, Jiang W. Restoring homeostasis of CD4(+) T cells in hepatitis-B-virus-related liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2015;21(38):10721–31.
27. Marra F, Aleffi S, Galastri S, Provenzano A. Mononuclear cells in liver fibrosis. *Semin Immunopathol* 2009;31(3):345–58.
28. Sandler NG, Mentink-Kane MM, Cheever AW, Wynn TA. Global gene expression profiles during acute pathogen-induced pulmonary inflammation reveal divergent roles for Th1 and Th2 responses in tissue repair. *J Immunol* 2003;171(7):3655–67.
29. Navarro-Partida J, Martinez-Rizo AB, Gonzalez-Cuevas J, Arrevillaga-Boni G, Ortiz-Navarrete V, Armendariz-Borunda J. Pirfenidone restricts Th2 differentiation in vitro and limits Th2 response in experimental liver fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2012;678(1–3):71–7.
30. Li J, Qiu SJ, She WM, Wang FP, Gao H, Li L, et al. Significance of the balance between regulatory T (Treg) and T helper 17(Th17) cells during hepatitis B virus related liver fibrosis. *PLoS One* 2012;7(6): e39307.
31. Sun XF, Gu L, Deng WS, Xu Q. Impaired balance of T helper 17/T regulatory cells in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. *World J Gastroenterol* 2014;20(8):2062–70.
32. Xuan J, Guo SL, Huang A, Xu HB, Shao M, Yang Y, et al. MiR-29a and miR-652 Attenuate Liver Fibrosis by Inhibiting the Differentiation of CD4+ T Cells. *Cell Struct Funct* 2017;42(2):95–103.
33. Zhang JY, Zhang Z, Lin F, Zou ZS, Xu RN, Jin L, et al. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51(1):81–91.
34. Yang B, Wang Y, Zhao C, Yan W, Che H, Shen C, et al. Increased Th17 cells and interleukin-17 contribute to immune activation and disease aggravation in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Immunol Lett* 2013;149(1–2):41–9.
35. Sun HQ, Zhang JY, Zhang H, Zou ZS, Wang FS, Jia JH. Increased Th17 cells contribute to disease progression in patients with HBV-associated liver cirrhosis. *J Viral Hepat* 2012;19(6):396–403.
36. Du WJ, Zhen JH, Zeng ZQ, Zheng ZM, Xu Y, Qin LY, et al. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection. *Diagn Pathol* 2013;8:40.
37. 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.
38. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6(11):1123–32.
39. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6(11):1133–41.
40. Zhang Y, Cobleigh MA, Lian JQ, Huang CX, Booth CJ, Bai XF, et al. A proinflammatory role for interleukin-22 in the immune response to hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2011;141(5):1897–906.
41. Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012;56(3):1150–9.
42. Kong X, Feng D, Mathews S, Gao B. Hepatoprotective and anti-fibrotic functions of interleukin-22: therapeutic potential for the treatment of alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28 Suppl 1:56–60.

43. Zhao J, Zhang Z, Luan Y, Zou Z, Sun Y, Li Y, et al. Pathological functions of interleukin-22 in chronic liver inflammation and fibrosis with hepatitis B virus infection by promoting T helper 17 cell recruitment. *Hepatology* 2014;59(4):1331–42.
44. Xiang X, Gui H, King NJ, Cole L, Wang H, Xie Q, et al. IL-22 and non-ELR-CXC chemokine expression in chronic hepatitis B virus-infected liver. *Immunol Cell Biol* 2012;90(6):611–9.
45. Pan Q, Yu Y, Tang Z, Xi M, Jiang H, Xun Y, et al. Increased levels of IL-21 responses are associated with the severity of liver injury in patients with chronic active hepatitis B. *J Viral Hepat* 2014;21(9): e78–88.
46. Hu X, Ma S, Huang X, Jiang X, Zhu X, Gao H, et al. Interleukin-21 is upregulated in hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure and associated with severity of liver disease. *J Viral Hepat* 2011;18(7):458–67.
47. Walker MR, Kasprovicz DJ, Gersuk VH, Benard A, Van Landeghen M, Buckner JH, et al. Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells. *J Clin Invest* 2003;112(9):1437–43.
48. Sabat R, Grutz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, et al. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21(5):331–44.
49. Naundorf S, Schroder M, Hoflich C, Suman N, Volk HD, Grutz G. IL-10 interferes directly with TCR-induced IFN-gamma but not IL-17 production in memory T cells. *Eur J Immunol* 2009;39(4):1066–77.
50. Wu W, Li J, Chen F, Zhu H, Peng G, Chen Z. Circulating Th17 cells frequency is associated with the disease progression in HBV infected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(4):750–7.
51. Bardel E, Larousserie F, Charlot-Rabiega P, Coulomb-L'Hermine A, Devergne O. Human CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells do not constitutively express IL-35. *J Immunol* 2008;181(10):6898–905.
52. Shi M, Wei J, Dong J, Meng W, Ma J, Wang T, et al. Function of interleukin-17 and -35 in the blood of patients with hepatitis B-related liver cirrhosis. *Mol Med Rep* 2015;11(1):121–6.
53. Liu F, Tong F, He Y, Liu H. Detectable expression of IL-35 in CD4+ T cells from peripheral blood of chronic hepatitis B patients. *Clin Immunol* 2011;139(1):1–5.
54. Yu X, Guo R, Ming D, Su M, Lin C, Deng Y, et al. Ratios of regulatory T cells/T-helper 17 cells and transforming growth factor-beta1/interleukin-17 to be associated with the development of hepatitis B virus-associated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(5):1065–72.
55. Xu L, Gong Y, Wang B, Shi K, Hou Y, Wang L, et al. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(8):1620–8.
56. Kaplan MH. Th9 cells: differentiation and disease. *Immunol Rev* 2013;252(1):104–15.
57. Schmitt E, Klein M, Bopp T. Th9 cells, new players in adaptive immunity. *Trends Immunol* 2014;35(2):61–8.
58. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine* 2015;74(1):5–17.
59. Lai R, Xiang X, Mo R, Bao R, Wang P, Guo S, et al. Protective effect of Th22 cells and intrahepatic IL-22 in drug induced hepatocellular injury. *J Hepatol* 2015;63(1):148–55.
60. Ma CS, Deenick EK, Batten M, Tangye SG. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. *J Exp Med* 2012;209(7):1241–53.
61. Jia Y, Zeng Z, Li Y, Li Z, Jin L, Zhang Z, et al. Impaired function of CD4+ T follicular helper (Tfh) cells associated with hepatocellular carcinoma progression. *PLoS One* 2015;10(2): e0117458.
62. Toy D, Kugler D, Wolfson M, Vanden Bos T, Gurgel J, Derry J, et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol* 2006;177(1):36–9.
63. Iwakura Y, Nakae S, Saijo S, Ishigame H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol Rev* 2008;226:57–79.
64. Gasse P, Riteau N, Vacher R, Michel ML, Fautrel A, di Padova F, et al. IL-1 and IL-23 mediate early IL-17A production in pulmonary inflammation leading to late fibrosis. *PLoS One* 2011;6(8): e23185.
65. Nakashima T, Jinnin M, Yamane K, Honda N, Kajihara I, Makino T, et al. Impaired IL-17 signaling pathway contributes to the increased collagen expression in scleroderma fibroblasts. *J Immunol* 2012;188(8):3573–83.
66. Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:345803.
67. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009;361(9):888–98.
68. Lafdil F, Miller AM, Ki SH, Gao B. Th17 cells and their associated cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2010;7(4):250–4.
69. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2010;10(7):479–89.
70. Sharma AK, LaPar DJ, Zhao Y, Li L, Lau CL, Kron IL, et al. Natural killer T cell-derived IL-17 mediates lung ischemia-reperfusion injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(11):1539–49.
71. Hamada S, Umemura M, Shiono T, Tanaka K, Yahagi A, Begum MD, et al. IL-17A produced by gammadelta T cells plays a critical role in innate immunity against listeria monocytogenes infection in the liver. *J Immunol* 2008;181(5):3456–63.
72. Zheng L, Chu J, Shi Y, Zhou X, Tan L, Li Q, et al. Bone marrow-derived stem cells ameliorate hepatic fibrosis by down-regulating interleukin-17. *Cell Biosci* 2013;3(1):46.
73. Zeng R, Spolski R, Casas E, Zhu W, Levy DE, Leonard WJ. The molecular basis of IL-21-mediated proliferation. *Blood* 2007;109(10):4135–42.
74. Liu Z, Yang L, Cui Y, Wang X, Guo C, Huang Z, et al. IL-21 enhances NK cell activation and cytolytic activity and induces Th17 cell differentiation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(8):1133–44.

75. Parrish-Novak J, Foster DC, Holly RD, Clegg CH. Interleukin-21 and the IL-21 receptor: novel effectors of NK and T cell responses. *J Leukoc Biol* 2002;72(5):856–63.
76. Wang T, Diaz-Rosales P, Costa MM, Campbell S, Snow M, Collet B, et al. Functional characterization of a nonmammalian IL-21: rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* IL-21 upregulates the expression of the Th cell signature cytokines IFN- γ , IL-10, and IL-22. *J Immunol* 2011;186(2):708–21.
77. Fina D, Sarra M, Fantini MC, Rizzo A, Caruso R, Caprioli F, et al. Regulation of gut inflammation and th17 cell response by interleukin-21. *Gastroenterology* 2008;134(4):1038–48.
78. Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jager A, Strom TB, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T (H)17 cells. *Nature* 2007;448(7152):484–7.
79. Ettinger R, Kuchen S, Lipsky PE. Interleukin 21 as a target of intervention in autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67 Suppl 3: iii83–6.
80. Ozaki K, Spolski R, Feng CG, Qi CF, Cheng J, Sher A, et al. A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production. *Science* 2002;298(5598):1630–4.
81. Young DA, Hegen M, Ma HL, Whitters MJ, Albert LM, Lowe L, et al. Blockade of the interleukin-21/interleukin-21 receptor pathway ameliorates disease in animal models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1152–63.
82. Pesce J, Kaviratne M, Ramalingam TR, Thompson RW, Urban JF, Jr., Cheever AW, et al. The IL-21 receptor augments Th2 effector function and alternative macrophage activation. *J Clin Invest* 2006;116(7):2044–55.
83. Hesse M, Modolell M, La Flamme AC, Schito M, Fuentes JM, Cheever AW, et al. Differential regulation of nitric oxide synthase-2 and arginase-1 by type 1/type 2 cytokines in vivo: granulomatous pathology is shaped by the pattern of L-arginine metabolism. *J Immunol* 2001;167(11):6533–44.
84. Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M, Vuthoori S, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest* 2005;115(1):56–65.
85. Li L, Huang L, Vergis AL, Ye H, Bajwa A, Narayan V, et al. IL-17 produced by neutrophils regulates IFN- γ -mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2010;120(1):331–42.
86. Lee PW, Smith AJ, Yang Y, Selhorst AJ, Liu Y, Racke MK, et al. IL-23R-activated STAT3/STAT4 is essential for Th1/Th17-mediated CNS autoimmunity. *JCI Insight* 2017;2(17)
87. Yamaguchi R, Sakamoto A, Yamamoto T, Narahara S, Sugiuchi H, Yamaguchi Y. Differential regulation of IL-23 production in M1 macrophages by TIR8/SIGIRR through TLR4- or TLR7/8-mediated signaling. *Cytokine* 2017;99:310–5.
88. Bao S, Zheng J, Li N, Huang C, Chen M, Cheng Q, et al. Role of interleukin-23 in monocyte-derived dendritic cells of HBV-related acute-on-chronic liver failure and its correlation with the severity of liver damage. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017;41(2):147–55.
89. Wang X, Sun R, Wei H, Tian Z. High-mobility group box 1(HMGB1)-Toll-like receptor (TLR)4-interleukin (IL)-23-IL-17A axis in drug-induced damage-associated lethal hepatitis: Interaction of gammadelta T cells with macrophages. *Hepatology* 2013;57(1):373–84.
90. Yang CY, Ma X, Tsuneyama K, Huang S, Takahashi T, Chalasani NP, et al. IL-12/Th1 and IL-23/Th17 biliary microenvironment in primary biliary cirrhosis: implications for therapy. *Hepatology* 2014;59(5):1944–53.
91. Wang Q, Zhou J, Zhang B, Tian Z, Tang J, Zheng Y, et al. Hepatitis B virus induces IL-23 production in antigen presenting cells and causes liver damage via the IL-23/IL-17 axis. *PLoS Pathog* 2013;9(6): e1003410.
92. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009;119(12):3573–85.
93. Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. *J Immunol* 2000;164(4):1814–9.
94. Wolk K, Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R. Biology of interleukin-22. *Semin Immunopathol* 2010;32(1):17–31.
95. Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ, Karow M, Flavell RA. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity* 2007;27(4):647–59.
96. Radaeva S, Sun R, Pan HN, Hong F, Gao B. Interleukin 22(IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. *Hepatology* 2004;39(5):1332–42.
97. Fabre T, Molina MF, Soucy G, Goulet JP, Willems B, Villeneuve JP, et al. Type 3 cytokines IL-17A and IL-22 drive TGF- β -dependent liver fibrosis. *Sci Immunol* 2018;3(28)
98. Sonnenberg GF, Nair MG, Kirn TJ, Zaph C, Fouser LA, Artis D. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A. *J Exp Med* 2010;207(6):1293–305.
99. Molina MF, Abdelnabi MN, Fabre T, Shoukry NH. Type 3 cytokines in liver fibrosis and liver cancer. *Cytokine* 2019;124:154497.
100. Hu BL, Shi C, Lei RE, Lu DH, Luo W, Qin SY, et al. Interleukin-22 ameliorates liver fibrosis through miR-200a/ β -catenin. *Sci Rep* 2016;6:36436.
101. Frangogiannis NG, Mendoza LH, Lindsey ML, Ballantyne CM, Michael LH, Smith CW, et al. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury. *J Immunol* 2000;165(5):2798–808.
102. Hammerich L, Tacke F. Interleukins in chronic liver disease: lessons learned from experimental mouse models. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:297–306.
103. Zhang LJ, Wang XZ. Interleukin-10 and chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(11):1681–5.

104. Louis H, Le Moine O, Peny MO, Quertinmont E, Fokan D, Goldman M, et al. Production and role of interleukin-10 in concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Hepatology* 1997;25(6):1382–9.
105. Wang SC, Ohata M, Schrum L, Rippe RA, Tsukamoto H. Expression of interleukin-10 by in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 1998;273(1):302–8.
106. Thompson K, Maltby J, Fallowfield J, McAulay M, Millward-Sadler H, Sheron N. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis. *Hepatology* 1998;28(6):1597–606.
107. Hung KS, Lee TH, Chou WY, Wu CL, Cho CL, Lu CN, et al. Interleukin-10 gene therapy reverses thioacetamide-induced liver fibrosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;336(1):324–31.
108. Luo M, Peng H, Chen P, Zhou Y. The immunomodulatory role of interleukin-35 in fibrotic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(4):431–9.
109. Collison LW, Chaturvedi V, Henderson AL, Giacomini PR, Guy C, Bankoti J, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nat Immunol* 2010;11(12):1093–101.
110. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 2007;450(7169):566–9.
111. Dixon KO, van der Kooij SW, Vignali DA, van Kooten C. Human tolerogenic dendritic cells produce IL-35 in the absence of other IL-12 family members. *Eur J Immunol* 2015;45(6):1736–47.
112. Choi J, Leung PS, Bowlus C, Gershwin ME. IL-35 and Autoimmunity: a Comprehensive Perspective. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49(3):327–32.
113. Tsuda M, Zhang W, Yang GX, Tsuneyama K, Ando Y, Kawata K, et al. Deletion of interleukin (IL)-12p35 induces liver fibrosis in dominant-negative TGFβ receptor type II mice. *Hepatology* 2013;57(2):806–16.
114. Wang J, Cai Y, Ji H, Feng J, Ayana DA, Niu J, et al. Serum IL-33 levels are associated with liver damage in patients with chronic hepatitis B. *J Interferon Cytokine Res* 2012;32(6):248–53.
115. Marvie P, Lisbonne M, L'Helgoualc'h A, Rauch M, Turlin B, Preisser L, et al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *J Cell Mol Med* 2010;14(6B):1726–39.
116. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23(5):479–90.
117. Tan Z, Liu Q, Jiang R, Lv L, Shoto SS, Maillat I, et al. Interleukin-33 drives hepatic fibrosis through activation of hepatic stellate cells. *Cell Mol Immunol* 2018;15(4):388–98.
118. McHedlidze T, Waldner M, Zopf S, Walker J, Rankin AL, Schuchmann M, et al. Interleukin-33-dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. *Immunity* 2013;39(2):357–71.
119. Zhao PW, Shi X, Li C, Ayana DA, Niu JQ, Feng JY, et al. IL-33 Enhances Humoral Immunity Against Chronic HBV Infection Through Activating CD4(+)CXCR5(+)TFH Cells. *J Interferon Cytokine Res* 2015;35(6):454–63.
120. Li D, Guabiraba R, Besnard AG, Komai-Koma M, Jabir MS, Zhang L, et al. IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(6):1422–32 e11.
121. Wang L, Zhao C, Peng Q, Shi J, Gu G. Expression levels of CD28, CTLA-4, PD-1 and Tim-3 as novel indicators of T-cell immune function in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Biomed Rep* 2014;2(2):270–4.
122. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007;19(7):813–24.
123. Affolter T, Llewellyn HP, Bartlett DW, Zong Q, Xia S, Torti V, et al. Inhibition of immune checkpoints PD-1, CTLA-4, and IDO1 coordinately induces immune-mediated liver injury in mice. *PLoS One* 2019;14(5): e0217276.
124. Oestreich KJ, Yoon H, Ahmed R, Boss JM. NFATc1 regulates PD-1 expression upon T cell activation. *J Immunol* 2008;181(7):4832–9.
125. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med* 2016;375(18):1767–78.
126. Makarova-Rusher OV, Medina-Echeverez J, Duffy AG, Gretten TF. The yin and yang of evasion and immune activation in HCC. *J Hepatol* 2015;62(6):1420–9.
127. Raziourrouh B, Heeg M, Kurktschiev P, Schraut W, Zachoval R, Wendtner C, et al. Inhibitory phenotype of HBV-specific CD4+ T-cells is characterized by high PD-1 expression but absent coregulation of multiple inhibitory molecules. *PLoS One* 2014;9(8): e105703.
128. Raziourrouh B, Ulsenheimer A, Schraut W, Heeg M, Kurktschiev P, Zachoval R, et al. Inhibitory molecules that regulate expansion and restoration of HCV-specific CD4+ T cells in patients with chronic infection. *Gastroenterology* 2011;141(4):1422–31, 31 e1–6.
129. Xu P, Chen YJ, Chen H, Zhu XY, Song HF, Cao LJ, et al. The expression of programmed death-1 in circulating CD4+ and CD8+ T cells during hepatitis B virus infection progression and its correlation with clinical baseline characteristics. *Gut Liver* 2014;8(2):186–95.
130. Sanchez-Fueyo A, Tian J, Picarella D, Domenig C, Zheng XX, Sabatos CA, et al. Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance. *Nat Immunol* 2003;4(11):1093–101.
131. Kuchroo VK, Umetsu DT, DeKruyff RH, Freeman GJ. The TIM gene family: emerging roles in immunity and disease. *Nat Rev Immunol* 2003;3(6):454–62.
132. Zhu C, Anderson AC, Schubart A, Xiong H, Imitola J, Khoury SJ, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol* 2005;6(12):1245–52.

133. Niwa H, Satoh T, Matsushima Y, Hosoya K, Saeki K, Niki T, et al. Stable form of galectin-9, a Tim-3 ligand, inhibits contact hypersensitivity and psoriatic reactions: a potent therapeutic tool for Th1- and/or Th17-mediated skin inflammation. *Clin Immunol* 2009;132(2):184–94.
134. Yan W, Liu X, Ma H, Zhang H, Song X, Gao L, et al. Tim-3 fosters HCC development by enhancing TGF-beta-mediated alternative activation of macrophages. *Gut* 2015;64(10):1593–604.
135. Anderson AC, Anderson DE, Bregoli L, Hastings WD, Kassam N, Lei C, et al. Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells. *Science* 2007;318(5853):1141–3.
136. Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, Yoshiyama H, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nat Immunol* 2012;13(9):832–42.
137. Frisancho-Kiss S, Coronado MJ, Frisancho JA, Lau VM, Rose NR, Klein SL, et al. Gonadectomy of male BALB/c mice increases Tim-3(+) alternatively activated M2 macrophages, Tim-3(+)T cells, Th2 cells and Treg in the heart during acute coxsackievirus-induced myocarditis. *Brain Behav Immun* 2009;23(5):649–57.
138. Frisancho-Kiss S, Nyland JF, Davis SE, Barrett MA, Gatewood SJ, Njoku DB, et al. Cutting edge: T cell Ig mucin-3 reduces inflammatory heart disease by increasing CTLA-4 during innate immunity. *J Immunol* 2006;176(11):6411–5.
139. Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, Ryu A, Waldner H, Chernova T, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature* 2002;415(6871):536–41.
140. Ju Y, Shang X, Liu Z, Zhang J, Li Y, Shen Y, et al. The Tim-3/galectin-9 pathway involves in the homeostasis of hepatic Tregs in a mouse model of concanavalin A-induced hepatitis. *Mol Immunol* 2014;58(1):85–91.
141. Wang F, Wan L, Zhang C, Zheng X, Li J, Chen ZK. Tim-3-Galectin-9 pathway involves the suppression induced by CD4+CD25+ regulatory T cells. *Immunobiology* 2009;214(5):342–9.
142. Zhao L, Liang J, Rao W, Cui M, Ren S, Zhang L, et al. Cross-regulation by TLR4 and T cell Ig mucin-3 determines severity of liver injury in a CCL4-induced mouse model. *Scand J Immunol* 2020;91(4): e12851.
143. Wu W, Shi Y, Li J, Chen F, Chen Z, Zheng M. Tim-3 expression on peripheral T cell subsets correlates with disease progression in hepatitis B infection. *Virology* 2011;8:113.
144. Basu S, Dittel BN. Unraveling the complexities of cannabinoid receptor 2(CB2) immune regulation in health and disease. *Immunol Res* 2011;51(1):26–38.
145. Guillot A, Hamdaoui N, Bizy A, Zoltani K, Souktani R, Zafrani ES, et al. Cannabinoid receptor 2 counteracts interleukin-17-induced immune and fibrogenic responses in mouse liver. *Hepatology* 2014;59(1):296–306.
146. Teixeira-Clerc F, Belot MP, Manin S, Deveaux V, Cadoudal T, Chobert MN, et al. Beneficial paracrine effects of cannabinoid receptor 2 on liver injury and regeneration. *Hepatology* 2010;52(3):1046–59.
147. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134(6):1655–69.
148. Safadi R, Ohta M, Alvarez CE, Fiel MI, Bansal M, Mehal WZ, et al. Immune stimulation of hepatic fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin-10 from hepatocytes. *Gastroenterology* 2004;127(3):870–82.
149. Melhem A, Muhanna N, Bishara A, Alvarez CE, Ilan Y, Bishara T, et al. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC. *J Hepatol* 2006;45(1):60–71.