

Obrazloženje znanstvene vrijednosti predloženog rada i doprinos području istraživanja

Rad pod naslovom "NKG2D-mediated detection of metabolically stressed hepatocytes by innate-like T cells is essential for initiation of NASH and fibrosis" objavljen je 2023. godine u prestižnom znanstvenom časopisu Science Immunology (Q1; IF=30,658; 5/604). Predložena za nagradu, dr. sc. Sonja Marinović, prvi je autor na radu, a dopisni autor je prof. dr. sc. Bojan Polić.

Veliki broj pretilih ljudi boluje od nealkoholne bolesti masne jetre. Početna, najbenignija faza je steatoza jetre („masna jetra“) koja u otprilike 25% slučajeva prelazi u upalu i fibrozu jetre koji se naziva nealkoholni steatohepatitis ili NASH, od čega jedan dio dalje progredira do ciroze i zatajenja jetre. S obzirom na to da je prijelaz iz steatoze u steatohepatitis ključni događaj za progresiju bolesti, nas je zanimalo ima li imunološki sustav ulogu u nastanku upale i razvoju fibroze.

U ovom radu smo pokazali da steatotične stanice jetre, koje su pod metaboličkim stresom, izražavaju na svojoj površini ligande za aktivacijski receptor NKG2D. Nadalje, uočili smo da urođeni limfociti T, poglavito gamma-delta ($\gamma\delta$) limfociti T, pojačano izražavaju NKG2D receptor u slučaju izloženosti masnoj dijeti te da se vrlo rano aktiviraju i luče proupalni citokin IL-17. Također smo pokazali da IL-17A pokreće proupalnu kaskadu tako što potiče hepatocite na proizvodnju citokina koji regrutiraju proupalne mijeloidne stanice u jetru što u konačnici dovodi do nastanka NASH-a i fibroze jetre. Kada smo genetički uklonili receptor NKG2D, unatoč steatozi nije se razvila upala jetre i fibroza. Sličan rezultat smo dobili i genetičkim uklanjanjem $\gamma\delta$ limfocita T. Drugim riječima, pokazali smo da je NKG2D receptor na $\gamma\delta$ limfocitima T ključan za detekciju metabolički promijenjenih jetrenih stanica i započinjanje upalnog procesa. Također smo napravili manji klinički korelat te smo utvrdili da i masne humane jetrene stanice izražavaju ligande za receptor NKG2D te da broj NKG2D⁺IL-17⁺ $\gamma\delta$ limfocita T u krvi bolesnika korelira s progresijom bolesti. Zaključno, otkriće mehanizma aktivacije imunskog sustava u bolesti masne jetre predstavlja podlogu za pronalazak mogućih novih načina terapije i prevencije bolesti, a isto tako bi moglo poslužiti i u dijagnostici.