

Rola białka MCP1P1 w metabolizmie lipidów, utrzymaniu homeostazy wątroby oraz rozwoju niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby

dr Natalia Pydyn✉,

dr Jerzy Kotlinowski

Zakład Biochemii Ogólnej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

https://doi.org/10.18388/pb.2021_446

✉ autor korespondujący: natalia.pydyn@uj.edu.pl

Słowa kluczowe: MCP1P1, wątroba, NAFLD

Wykaz skrótów: ARE – sekwencje bogate w pary zasad AU (ang. *AU-rich elements*); MCP1P1 – białko indukowane przez czynnik MCP-1 (ang. *Monocyte chemoattractant protein-1 induced protein 1*); NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *Non-alcoholic fatty liver disease*); NASH – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *Non-alcoholic steatohepatitis*); PGC1- α – koaktywator typu 1 alfa receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów (ang. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*); PPAR – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów (ang. *Peroxisome proliferator-activated receptors*); TXNIP – białko wchodzące w interakcje z tioredoksyną (ang. *Thioredoxin interacting protein*); UTR – region mRNA nieulegający translacji (ang. *Untranslated region*); VLDL – lipoproteina bardzo małej gęstości (ang. *Very low density lipoprotein*); ZC3H12A – gen kodujący białko zawierające motyw palca cynkowego CCCH 2A (ang. *Zinc finger CCCH-type containing 12A*)

STRESZCZENIE

Niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (ang. *Non-alcoholic fatty liver disease*; NAFLD) charakteryzuje nadmierne gromadzenie się tłuszczu w obrębie hepatocytów. U 25% pacjentów NAFLD ulega progresji do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby charakteryzującego się rozwojem stanu zapalnego i zwłóknieniem tego narządu. Obecnie szacuje się, że 24% światowej populacji cierpi na NAFLD. Białko MCP1P1 (ang. *Monocyte chemoattractant protein-1 induced protein 1*) jest RNazą, której najszerzej opisaną rolę jest zaangażowanie w kontrolę procesów zapalnych. Ponadto, MCP1P1 odgrywa rolę w metabolizmie lipidów, bowiem hamuje proces adipogenezy, a myszy z delecją genu kodującego to białko charakteryzują się dyslipidemią i zmniejszoną zawartością tłuszczu w organizmie. Z kolei w przypadku urazu niedokrwienno-reperfuzyjnego wątroby białko MCP1P1 chroni przed rozwojem stanu zapalnego oraz uszkodzeniami tego organu. Akumulacja lipidów przez hepatocyty wiąże się z obniżeniem poziomu białka MCP1P1. Ponadto, białko MCP1P1 może wpływać na proces lipogenezy za pośrednictwem białka PPAR γ . W badaniach *in vivo* wykazano, iż obecność białka *Mcp1p1* zarówno w leukocytach linii mieloidalnej, jak i komórkach epitelialnych wątroby jest kluczowa dla utrzymania homeostazy wątroby.

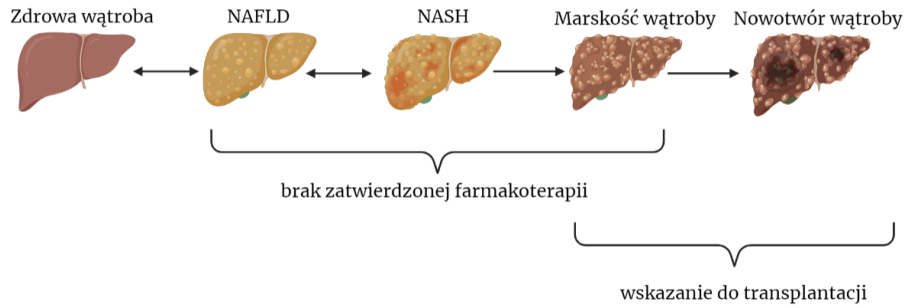
ROZWÓJ I PROGRESJA NAFLD

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *Non-alcoholic fatty liver disease*; NAFLD) to termin określający chorobę dotykającą ludzi, którzy spożywają niewielkie ilości alkoholu (≥ 20 g dziennie w przypadku kobiet, lub ≥ 30 g dziennie w przypadku mężczyzn), lub nie spożywają go w ogóle, co stanowi kryterium diagnostyczne odróżniające tę chorobę od alkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Jak wskazuje nazwa choroby, główną cechą NAFLD jest nadmierne gromadzenie się tłuszczu w obrębie hepatocytów – do diagnozy NAFLD dochodzi u pacjentów, u których do akumulacji lipidów doszło w co najmniej 5% hepatocytów. Brak charakterystycznych objawów utrudnia jednak rozpoznanie tej przypadłości [1]. W pierwszym etapie choroby, NAFLD ma postać względnie łagodnego niealkoholowego stłuszczenia wątroby (ang. *Non-alcoholic fatty liver*; NAFL), które rozwija się z powodu zaburzeń metabolizmu lipidów w hepatocytach [2]. Główną przyczyną rozwoju NAFLD może być nadmierne pobieranie kwasów tłuszczowych przez hepatocyty, ale także obniżony poziom oksydacji kwasów tłuszczowych, wzmożona *de novo* lipogeneza lub zmniejszona synteza i wydzielanie VLDL (ang. *Very low density lipoprotein*) przez te komórki [2]. Choć większość pacjentów cierpi na łagodny przebieg NAFLD, u około 25% z nich choroba ta ulega progresji do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. *Non-alcoholic steatohepatitis*; NASH) [3]. W NASH oprócz nadmiernej akumulacji tłuszczu, występuje chroniczny stan zapalny, przejawiający się podwyższonym poziomem cytokin oraz infiltracją makrofagów. Zachodzi także reorganizacja macierzy wewnątrzkomórkowej, co prowadzi do rozwoju zwłóknienia wątroby. Ciągła progresja tej choroby, może ostatecznie doprowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia wątroby – w tym marskości tego narządu, a nawet raka wątrobowokomórkowego (Ryc. 1) [4].

EPIDEMIOLOGIA NAFLD

NAFLD może występować zarówno u osób szczupłych jak i otyłych, jednak z badań wynika, że otyłość, cukrzyca typu 2 i dyslipidemia to częste czynniki ryzyka związane z występowaniem NAFLD [4]. Ocenia się, że u około 75% osób cierpiących na otyłość, można również zdiagnozować stłuszczenie wątroby [5]. Przypadłość ta może rozwinąć się także pod wpływem zażywania niektórych leków (np. tamoxifen wpływa hamująco na β -oksydację w mitochondriach), interwencji chirurgicznych, żywienia pozajelitowego lub infekcji wirusowych (zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C) [6]. Według Światowej Organizacji Zdrowia w 2016 roku ponad 1,9 miliarda dorosłych charakteryzowała nadwaga (BMI 25–29,9 kg/m²), z czego ponad 650 mln osób rozwinęło otyłość (BMI \geq

Progresja NAFLD



Rycina 1. Schemat ilustrujący progresję NAFLD. Zaprojektowano przy użyciu BioRender.

30 kg/m²) [7]. Wiadomo także, że częstotliwość występowania otyłości na świecie zwiększyła się prawie trzykrotnie w latach 1975–2016, co wpływa również na zwiększony odsetek pacjentów cierpiących na NAFLD. Jak opisał Loomis i wsp., ryzyko wystąpienia NAFLD wzrasta liniowo wraz ze wzrostem BMI (ang. *Body mass index*), który jest klasycznym wskaźnikiem oceny stopnia otyłości [8]. Według wyników tych badań, ryzyko rozwinięcia NAFLD jest od 4,1 do 14-krotnie wyższe u pacjentów z BMI przekraczającym normę [8].

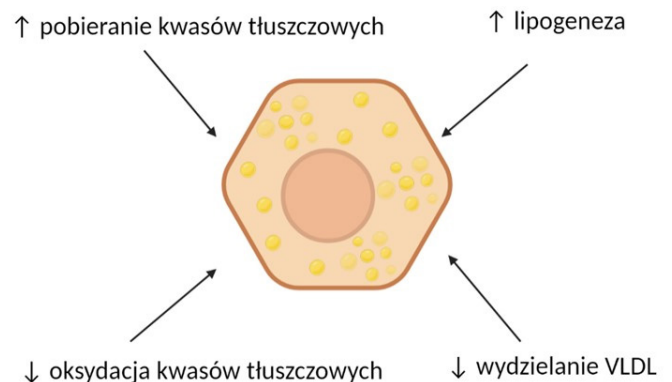
Obecnie szacuje się, że 24% światowej populacji cierpi na NAFLD, jednak nie jest to dokładna estymacja, bowiem stosowane metody diagnostyczne są niedokładne [9]. Nieinwazyjnym sposobem diagnozy NAFLD jest badanie ultrasonograficzne, które jednak często nie wykrywa wczesnych etapów stłuszczenia wątroby. Kolejnym takim sposobem jest analiza aktywności enzymów ALT (ang. *Alanine aminotransferase*) i AST (ang. *Aspartate aminotransferase*), jednak również ona nie odzwierciedla rzeczywistej częstości występowania NAFLD. Aktywności ALT i AST mieszczą się w normie w 50–80% przypadków NAFLD, nie zawsze jest są więc podwyższone [10]. Tak zwanym „złotym standardem” w diagnostyce NAFLD, jest analiza fragmentu wątroby pobranego poprzez biopsję. Okazuje się jednak, że analiza histopatologiczna stosunkowo małego fragmentu wątroby nie zawsze prowadzi do prawidłowej diagnozy [1]. Niemniej jednak, opierając się na przeprowadzonych diagnozach, Younossi i wsp. opublikowali dane wykazujące częstość występowania NAFLD w różnych miejscach na świecie. Według tego artykułu, największy odsetek pacjentów cierpiących na NAFLD odnotowano w Ameryce Południowej (31%) i na Bliskim Wschodzie (32%), a następnie w Azji (27%), Stanach Zjednoczonych (24%), Europie (23%) i Afryce (14%). Łącznie, na całym świecie ponad miliard ludzi jest dotkniętych tą chorobą [9,11]. Według analizy przeprowadzonej w 2012 roku, 78% otyłych osób w Polsce rozwija NAFLD [12]. Obecnie szacuje się, że około 26,2% polskiej populacji, czyli około 8 milionów ludzi cierpi na tę chorobę [13].

MOLEKULARNE MECHANIZMY ROZWOJU NAFLD

Nieprawidłowe nawyki żywieniowe oraz czynniki genetyczne i środowiskowe mogą prowadzić do rozwoju

oporności na insulinę, otyłości oraz zaburzeń składu mikrobiomu jelitowego. Wszystkie te czynniki występujące równolegle indukują rozwój NAFLD [14]. Skutkiem insulinooporności jest zwiększony poziom lipogenezy *de novo* w hepatocytach, zaburzone wydzielanie adipokin i cytokin przez tkankę tłuszczową oraz jej nadmierna lipoliza, co z kolei zwiększa dostępność kwasów tłuszczowych dla komórek wątroby [15]. W patogenezie NAFLD rolę odgrywają także bakterie jelitowe, poprzez wzmożoną produkcję kwasów tłuszczowych, zwiększenie przepuszczalności jelit oraz uwalnianie cytokin prozapalnych [16]. Duża zawartość kwasów tłuszczowych oraz ich metabolitów w hepatocytach działa na komórki lipotoksycznie, skutkując dysfunkcją mitochondriów, produkcją reaktywnych form tlenu oraz stresem siateczki śródplazmatycznej, co w konsekwencji aktywuje procesy prozapalne [17]. U osób cierpiących na NAFLD procesy takie jak pobieranie kwasów tłuszczowych, lipogeneza, oksydacja kwasów tłuszczowych i wydzielanie VLDL są zaburzone, co skutkuje nadmierną akumulacją trójglicerydów w hepatocytach [5] (Ryc. 2).

Podobnie jak w przypadku innych chorób metabolicznych, szlaki molekularne regulujące rozwój i progresję NAFLD są bardzo złożone. Pomimo dość dobrej znajomości procesów metabolizmu lipidów, wciąż potrzebne jest pozyskanie bardziej szczegółowej wiedzy dotyczącej molekularnych



Rycina 2. Schemat ilustrujący molekularne mechanizmy wzmożonej akumulacji lipidów przez hepatocyty. Zaprojektowano przy użyciu BioRender i Servier Medical Art.

larnych mechanizmów odpowiadających za rozwój NAFL i progresję do NASH.

TERAPIE NAFLD

Fenotyp chorobowy w przypadku NAFLD można odwrócić poprzez modyfikację stylu życia, a co za tym idzie, utratę masy ciała. Badania wykazały, że utrata nawet 7–10% wagi skutkuje remisją choroby u 70% pacjentów [18]. Natomiast utrata $\geq 10\%$ masy ciała skutkuje regresją zwłóknienia u 45% pacjentów i wycofaniem stłuszczenia u 100% badanych osób [19]. Aby zmniejszyć masę ciała, polecane jest stosowanie diet niskokalorycznych, takich jak np. dieta śródziemnomorska zalecana według wytycznych EASL – EASD – EASO (ang. *European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity*) [20]. W celu utraty masy ciała, pacjentom zaleca się także aktywność fizyczną – jak wykazano regularne ćwiczenia wpływają na zmniejszenie poziomu stłuszczenia wątroby, oraz obniżają ryzyko progresji NAFL do NASH [21]. W terapii NAFLD zaleca się także przepisywanie leków zmniejszających insulinooporność i hiperlipidemię [22]. Co ważne, jak dotąd nie dopuszczono do sprzedaży żadnego leku, który byłby specyficznie stosowany w celu leczenia NAFLD, a obecna farmakoterapia tej choroby bazuje na lekach normujących ogólnoustrojowy metabolizm lipidów i węglowodanów [1]. Pomimo to, istnieje kilka obiecujących leków, nad których zastosowaniem w terapii NAFLD obecnie prowadzone są badania kliniczne [23]. W trzeciej fazie badań klinicznych znajdują się: związki blokujące receptory chemokin CCR2 (ang. *C-C Motif Chemokine Receptor 2*) i CCR5 (ang. *C-C Motif Chemokine Receptor 5*) (Cenicriviroc), co zapobiega infiltracji monocytów i makrofagów, a także aktywacji komórek gwiazdzistych wątroby [24]; agonści białek PPAR α/δ (ang. *Peroxisome proliferator-activated receptor*) (Elafibranor) i PPAR γ (Pioglitazone), które wpływają na regulację ekspresji genów związanych z metabolizmem lipidów [25,26]; agonista białka FXR (ang. *Farnesoid X receptor*) (kwas obetycholowy), który reguluje metabolizm lipidów, działa antyzapalnie, i zapobiega rozwojowi zwłóknienia [27]; oraz analog hormonu jelitowego GLP-1 (ang. *Glucagon-like peptide-1*) (Liraglutide), który wpływa na zahamowanie apetytu, obniżenie poziomu glukozy we krwi oraz unormowanie procesów transportu lipidów, oksydacji kwasów tłuszczowych i lipogenezę w hepatocytach [28].

EKSPERYMENTALNE MODELE NAFLD

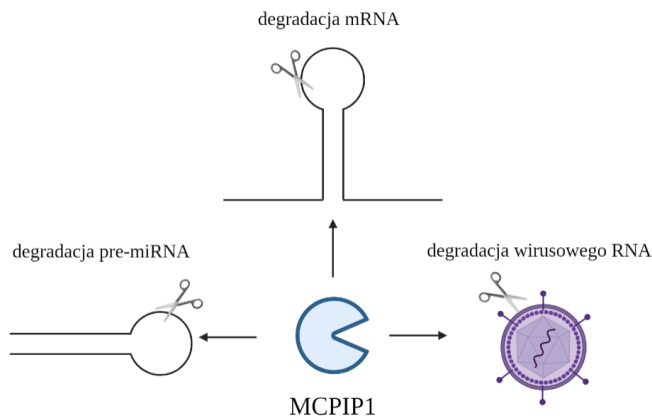
Aby zbadać molekularne mechanizmy leżące u podstaw rozwoju stłuszczenia wątroby, wykorzystuje się modele *in vitro* oraz *in vivo*. W modelach *in vitro* stosuje się unieśmiertnione linie komórek wątroby, trójwymiarowe hodowle komórkowe lub kokultury hepatocytów i adipocytów [29]. Komórki te inkubowane są z kwasem oleinowym lub palmitynowym, w celu wywołania w nich akumulacji lipidów [30]. W warunkach fizjologicznych, z tych właśnie kwasów tłuszczowych syntetyzowane są trójglicerydy w wątrobach zarówno pacjentów z NAFLD, jak i osób zdrowych [31]. Jednakże, aby odzwierciedlić złożoność procesów zachodzących w obrębie organizmu w rozwoju NAFLD, stosuje się modele zwierzęce tej choroby. U myszy rozwój NAFLD może być indukowany modyfikacją genetyczną lub odpo-

wiednio dobraną dietą. Wśród powszechnie stosowanych modeli genetycznych NAFLD wyróżniamy myszy ob/ob, mutacją w obrębie genu kodującego leptynę, db/db mutacją w obrębie genu kodującego leptynę, Ldlr/-/ posiadające delecję genu kodującego receptor dla LDL (ang. *low-density lipoprotein*) oraz myszy Apoe/-/ z delecją genu kodującego apolipoproteinę E [32]. Myszy posiadające powyżej opisane mutacje rozwijają cechy charakterystyczne dla ludzkiego zespołu metabolicznego, jednakże ze względu na to, że fenotyp ten jest wywołany mutacjami rzadko występującymi u ludzi, możliwości zbadania etiologii otyłości, oporności na insulinę i stłuszczenia wątroby są w modelach genetycznych ograniczone [33]. Bardziej odpowiednim podejściem, odpowiadającym fizjologicznemu rozwojowi NAFLD u ludzi, wydaje się być zastosowanie odpowiednio dobranych pasz. W celu wywołania stłuszczenia wątroby odpowiadającego NAFL stosuje się np. paszę wysokotłuszczową (ang. *High-fat diet*; HFD), a w celu wywołania fenotypu odpowiadającego NASH można zastosować paszę pozbawioną choliny i metioniny (ang. *Methionine choline-deficient diet*; MCD) [34]. Myszy karmione paszą wysokotłuszczową rozwijają stłuszczenie wątroby, otyłość i oporność na insulinę [33], lecz tylko w niewielkim stopniu stan zapalny oraz zwłóknienie po pięćdziesięciu tygodniach stosowania tej diety [35]. Z kolei myszy karmione paszą MCD nie rozwijają otyłości, natomiast brak choliny w diecie powoduje zahamowanie wydzielania cząsteczek VLDL z hepatocytów, co powoduje rozwój stłuszczenia, stresu oksydacyjnego, apoptozy hepatocytów, stanu zapalnego i zwłóknienia wątroby [33]. Jednakże, w tym modelu myszy tracą masę i rozwijają kacheksję, przy jednoczesnym braku oporności na insulinę, a poziom glukozy, leptyny i trójglicerydów w osoczu utrzymuje się na niskim poziomie [33]. W modelu tym myszy nie rozwijają więc cech zespołu metabolicznego towarzyszącego rozwojowi NASH u ludzi, co stanowi jego największą wadę [32].

BIAŁKO MCPIP1

CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA

Białko MCPIP1 (ang. *Monocyte chemoattractant protein-1 induced protein 1*), zwane również Regnazą-1, jest kodowane przez gen *ZC3H12A* liczący 9860 par zasad, który znajduje się w obrębie chromosomu 1. Ekspresja genu *ZC3H12A* jest zróżnicowana, zarówno w tkankach ludzkich jak i mysich. W ludzkich komórkach najwyższy poziom mRNA *ZC3H12A* zaobserwowano w leukocytach. Ponadto, gen ten ulega ekspresji także w sercu, śledzionie, wątrobie, łożysku, i płucach [36]. Natomiast w tkankach mysich mRNA *Zc3h12a* wykryto w grasicy, płucach, jelitach i śledzionie [37]. MCPIP1 jest rybonukleazą zbudowaną z 599 aminokwasów, a jego masa cząsteczkowa wynosi 66 kDa [38]. Białko MCPIP1 należy do rodziny białek MCPIP, w skład której wchodzi także białka MCPIP2, MCPIP3 i MCPIP4 [39]. Dla tych białek charakterystyczne jest występowanie domeny palca cynkowego typu CCCH, która służy wiązaniu białek do RNA, oraz domeny PIN (ang. *PilT N-Terminus*), związanej z rybonukleolityczną aktywnością [36,39,40].



Rycina 3. Schemat ilustrujący rodzaje RNA degradowanego przez białko MCPIP1. Zaprojektowano przy użyciu BioRender.

FUNKCJE BIAŁKA MCPIP1

Substratami dla MCPIP1 są mRNA, pre-miRNA oraz wirusowe RNA [40-42] (Ryc. 3). Białka z motywem palca cynkowego typu CCCH np. TTP (ang. *Tristetrapoline*) zwykle rozpoznają elementy *cis*-regulatorowe w obrębie 3'UTR (ang. *Untranslated region*) transkryptów, takie jak sekwencje ARE (ang. *AU-rich elements*) [43]. W przeciwieństwie do tych białek, MCPIP1 rozpoznaje struktury typu „spinki do włosów” w obrębie 3'UTR RNA [44]. Ponadto wykazano, że w obrębie tych sekwencji MCPIP1 rozpoznaje trójnukleotydowy motyw: pirymidyna-puryna-pirymidyna (preferencyjnie UAU lub UGU) [44], jednakże obecność tego motywu nie jest niezbędna do rozpoznania mRNA przez MCPIP1, bowiem część transkryptów regulowanych przez MCPIP1, takich jak *BCL2L1* (ang. *BCL2 like 1*) i *BIRC3* (ang. *Baculoviral inhibitor of apoptosis repeat containing 3*) nie posiada takiego motywu [45]. Co ciekawe, w przypadku transkryptów białek Tet1 (ang. *Ten-eleven translocation*), Tet2, i Tet3 degradacja przez MCPIP1 nie jest zależna od regionu 3'UTR, lecz od regionu znajdującego się w obrębie sekwencji kodującej [46]. Wilamowski i wsp. opisali natomiast, że w przypadku transkryptu IL-6 (ang. *Interleukin 6*), MCPIP1 najpierw tnie pętlę w obrębie struktury typu „spinka do włosów”, a następnie degraduje powstałe jednoniciowe RNA, aż do osiągnięcia przez nie długości 6 nukleotydów [47]. MCPIP1 lokalizuje się w siateczce śródplazmatycznej i/lub cytoplazmie, wiąże się z rybosomem i degraduje translacyjnie aktywne mRNA. Nie inicjacja, lecz terminacja translacji jest wymagana do rozpoczęcia degradacji mRNA przez MCPIP1. Kluczową sekwencją w tym procesie jest region terminacji translacji, który stanowi 20 par zasad między kodonem STOP, a rozpoznawaną przez MCPIP1 pętlą w obrębie 3'UTR. Ponadto, niezbędne dla tego procesu jest związanie przez białko MCPIP1 helikazy UPF-1 (ang. *Regulator of nonsense transcripts*), co stymuluje jego enzymatyczną aktywność [44].

miRNA to jednoniciowe cząsteczki kwasu nukleinowego, o długości około 22 nukleotydów, których funkcjonowanie również jest regulowane przez białko MCPIP1. Prekursorowe cząsteczki mi-RNA (pre-miRNA) posiadają w swo-

jej strukturze pętlę, przypominającą strukturę typu „spinki do włosów”. Białko MCPIP1 poprzez cięcie nukleolityczne w obrębie sekwencji umieszczonej w pętli terminalnej pre-miRNA, hamuje biogenezę miRNA. W tym procesie białko MCPIP1 działa antagonistycznie w stosunku do białka Dicer, odgrywającego ważną rolę w dojrzewaniu tych cząsteczek [41].

MCPIP1 bierze także udział w deubikwitynacji białek. Przez długi czas sądzono, że MCPIP1 posiada właściwości deubikwitynazy [37], lecz obecnie wiadomo, że udział tego białka w procesie deubikwitynacji zachodzi wskutek jego interakcji z deubikwitynazą USP10 (ang. *Ubiquitin specific peptidase*). Kompleks białkowy MCPIP1-USP10-TANK (ang. *TRAF family member-associated NFκB activator*) prowadzi do deubikwitynacji białka TRAF6 (ang. *Tumor necrosis factor receptor-associated factor*), skutkując zahamowaniem aktywacji białka NFκB (ang. *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) [48].

ROLA BIAŁKA MCPIP1 W STANIE ZAPALNYM

Najszerzej opisaną rolą białka MCPIP1 jest jego zaangażowanie w kontrolę procesów zapalnych, głównie ze względu na degradację transkryptów cytokin prozapalnych. W pierwszych pracach na ten temat, które ukazały się równolegle w 2009, wykazano, że substratami dla białka MCPIP1 są transkrypty IL-6, IL-12p40 (ang. *Interleukin 12p40*) oraz IL-1β (ang. *Interleukin 1β*) [36,40]. Doświadczenia prowadzone z użyciem limfocytów T wykazały, że białko MCPIP1 degraduje także transkrypty IL-2 (ang. *Interleukin 2*), Ox40 (ang. *Tumor necrosis factor receptor superfamily member*) i c-Rel (ang. *Protooncogene c-REL*), które odgrywają rolę w aktywacji i proliferacji limfocytów T [49,50]. Również różnicowanie limfocytów Th17 regulowane jest poprzez degradację transkryptów Iκbζ (ang. *NF-kappa-B inhibitor zeta*), Iκbns (ang. *Inducible nuclear inhibitor κB*) oraz Irf4 (ang. *Interferon regulatory factor 4*) przez białko MCPIP1 [51]. MCPIP1 odgrywa więc w rolę w zapobieganiu nadmiernej aktywacji limfocytów T. Ponadto, MCPIP1 degraduje mRNA IL-8 (ang. *Interleukin 8*), co może odgrywać rolę w zahamowaniu zależnej od IL-8 chemotaksji neutrofilów do miejsca uszkodzenia [52]. MCPIP1 zaburza także przekaz sygnału zależny od IL-17 (ang. *Interleukin 17*), poprzez degradację transkryptów IL-17RA (ang. *Interleukin 17 Receptor A*) i IL-17RC (ang. *Interleukin 17 Receptor C*), które są receptorami tej cytokiny [53]. Kolejnym dowodem na przeciwzapalną aktywność białka MCPIP1, jest zachodząca pod wpływem IL-4 (ang. *Interleukin 4*), zależna od białka MCPIP1 polaryzacja makrofagów do antyzapalnego fenotypu alternatywnie aktywowanego (M2), poprzez hamowanie biogenezy cząsteczek miR-125 i miR-155, związanych z polaryzacją makrofagów do fenotypu aktywowanego klasycznie (M1) [54]. Skalniak i wsp. opisali mechanizm sprzężenia zwrotnego, który zachodzi między białkiem MCPIP1 a NFκB. Pod wpływem stymulacji komórek IL-1β dochodzi do aktywacji białka NFκB, co wpływa na wzrost ekspresji genu *ZC3H12A* i syntezy białka MCPIP1, które z kolei hamuje aktywację NFκB i degraduje swój własny transkrypt [55].

W celu określenia roli Mcpip1 w odpowiedzi immunologicznej *in vivo* uzyskano myszy z delecją genu *Zc3h12a*

we wszystkich tkankach. Analiza 8-tygodniowych zwierząt wykazała zaburzenia wzrostu oraz rozwoju narządów limfatycznych: grasicy, węzłów chłonnych oraz śledziony. Podwyższony poziom immunoglobulin we krwi oraz w skórze, płucach, aorticie i śledzionie, a także infiltracja limfocytów B i makrofagów do płuc, trzustki, przewodu żółciowego, a neutrofile i makrofagów w okolicy triady wątrobowej, świadczyły o rozwoju przez te myszy ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Również poziom cytokin prozapalnych był podwyższony zarówno w osoczu, jak i w śledzionie myszy *Zc3h12a*^{-/-}. W wyniku tych zaburzeń, doszło do śmierci 90% badanych zwierząt w ciągu 12 tygodni od urodzenia [40,56]. Ponadto, u myszy z delecją genu *Zc3h12a* podanie lipopolisacharydu poskutkowało szokiem septycznym, w wyniku którego w ciągu 72 godzin od stymulacji doszło do śmierci wszystkich 2-miesięcznych myszy *Zc3h12a*^{-/-}, wywołanej najprawdopodobniej zespołem ostrej niewydolności oddechowej [57]. Powyższe badania wykazały, że obecność białka MCPIP1 zapobiega rozwojowi poważnych zaburzeń immunologicznych. Tak więc badania *in vivo* roli białka MCPIP1 są utrudnione z powodu licznych zaburzeń i wysokiej śmiertelności myszy *Zc3h12a*^{-/-} po 3 miesiącach od urodzenia. Z tego powodu w badaniach procesów fizjologicznych i patologicznych obecnie stosowane są myszy posiadające delecję *Zc3h12a* tylko w określonym typie komórek, np. w limfocytach T, komórkach linii mieloidalnej, komórkach śródbłonka, komórkach epithelialnych wątroby czy keratynocytach.

ROLA BIAŁKA MCPIP1 W METABOLIZMIE LIPIDÓW

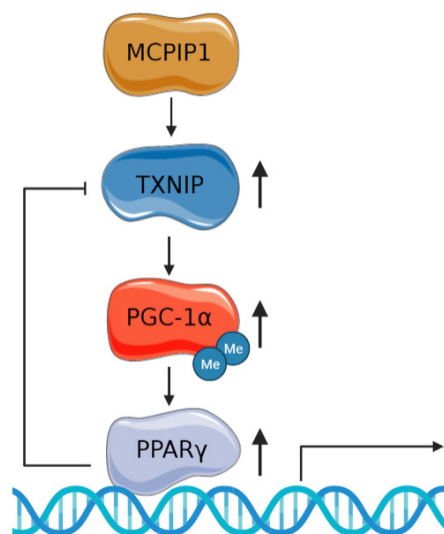
Pierwsze doniesienia dotyczące roli białka *Mcpip1* w metabolizmie lipidów, pochodzą z pracy opublikowanej przez Lipert i wsp. gdzie wykazano, że poziom białka *Mcpip1* jest istotnie obniżony w pierwszym dniu różnicowania mysich embrionalnych fibroblastów linii 3T3-L1 do adipocytów, a następnie wzrasta [58]. W celu zbadania roli RNazy *Mcpip1* w tym procesie, wykonano nadekspresję tego białka i wykazano, że degraduje ono transkrypt białka *C/ebpβ* (ang. *CCAAT/enhancer-binding protein β*), które jest induktorem procesu adipogenezy, a poprzez to hamuje różnicowanie komórek 3T3-L1 do adipocytów [58,59]. Spadek poziomu *Mcpip1* w pierwszym dniu różnicowania pozwala więc na wzrost ilości białka *C/ebpβ* i prawidłowy przebieg procesu adipogenezy [58]. W kolejnych latach, rola białka *Mcpip1* w procesie adipogenezy została bardziej szczegółowo zbadana. Wykazano, że *Mcpip1* hamuje biogenezę miRNA związanych z procesem adipogenezy, a także wpływa hamująco na poziom białka *Glut4* (ang. *Glucose transporter 4*), a w konsekwencji pobieranie glukozy przez adipocyty [60,61]. Ponadto, nadekspresja *Mcpip1* obniża aktywność szlaku insulinowego w tych komórkach [61]. Znaczenie białka *Mcpip1* zostało także zbadane w tkance tłuszczowej pobranej z myszy oraz od pacjentów. Wykazano, że poziom białka MCPIP1 jest znacząco obniżony w trzewnej tkance tłuszczowej myszy karmionych paszą wysokotłuszczową przez 12 tygodni w porównaniu do myszy karmionych paszą kontrolną [62]. Z kolei u pacjentów, poziom MCPIP1 w podskórnej tkance tłuszczowej spada wraz ze wzrostem wartości BMI [61].

W badaniach *in vitro*, prowadzonych przez Da i wsp. wykazano, że poziom MCPIP1 wzrasta w komórkach śródbłonka linii HUVEC (ang. *Human umbilical vein endothelial cells*) inkubowanych z roztworem cholesterolu. Wiąże się to ze zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu, co daje rezultat w postaci uszkodzeń DNA [63]. Również w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, poziom MCPIP1 jest zwiększony pod wpływem stymulacji roztworem cholesterolu, co wpływa na indukcję odróżnicowywania tych komórek, a także ich proliferację i migrację, czyli procesy istotne w rozwoju miażdżycy [64]. Natomiast w eksperymentach *in vivo* wykazano, że myszy z delecją genu kodującego receptor LDL, którym przeszczepiono szpik kostny od myszy pozbawionych ekspresji genu *Zc3h12a*, spożywające paszę o wysokiej zawartości tłuszczu oraz cholesterolu, charakteryzują się obniżonym poziomem cholesterolu w osoczu oraz mniejszymi zmianami miażdżycowymi, niż myszy kontrolne [65].

Kolejne badania *in vivo* w tej tematyce prowadzono z wykorzystaniem myszy z całkowitą delecją genu kodującego *Mcpip1*. W osoczu 6-tygodniowych myszy zaobserwowano obniżony poziom frakcji HDL (ang. *high-density lipoprotein*) cholesterolu oraz trójglicerydów, a zarazem podwyższony poziom frakcji LDL. Dyslipidemii w tym modelu towarzyszył spadek masy ciała i tkanki tłuszczowej, który był efektem zwiększenia tempa metabolizmu trójglicerydów w osoczu, zachodzącego na skutek wzrostu poziomu lipazy lipoproteinowej. Ponadto, u tych myszy poziom trójglicerydów w wątrobie był obniżony, w porównaniu do myszy kontrolnych [66].

ROLA BIAŁKA MCPIP1 W AKUMULACJI LIPIDÓW PRZEZ HEPATOCYTY

Aby zbadać rolę białka MCPIP1 w metabolizmie lipidów w komórkach wątroby, ludzką linię komórkową HepG2 oraz pierwotne mysie hepatocyty stymulowano oleinianem sodu. Zaobserwowano, że w początkowym etapie poziom MCPIP1 pod wpływem stymulacji kwasem tłuszczowym



Rycina 4. Schemat ilustrujący mechanizm regulacji poziomu i aktywności białka PPAR γ przez białko MCPIP1. Zaprojektowano przy użyciu BioRender i Servier Medical Art.

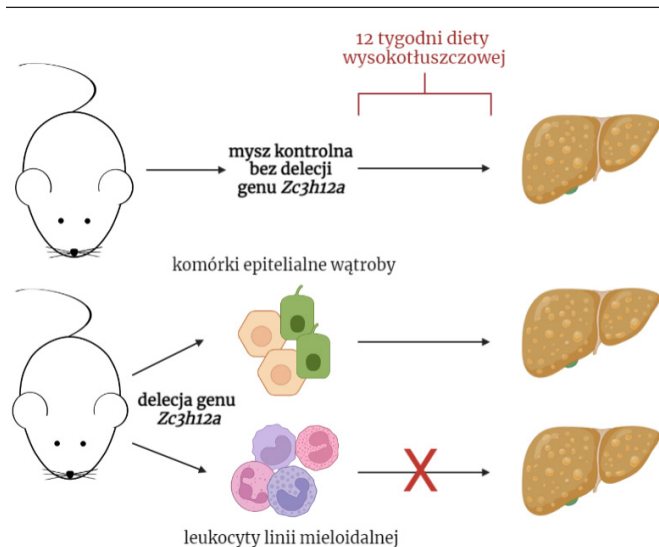
wzrasta względem komórek kontrolnych (po 24h stymulacji), a następnie obniża się po dłuższej, 9-dniowej inkubacji. W celu potwierdzenia wyników otrzymanych w modelu *in vitro*, w badaniach wykorzystano myszy model NAFLD indukowany spożyciem paszy wysokotłuszczowej, który odzwierciedla rozwój tej choroby u ludzi. Wykazano, że począwszy od czwartego tygodnia trwania doświadczenia dochodzi do obniżenia poziomu białka Mcpip1 w hepatocytach myszy karmionych paszą HFD, w porównaniu do myszy karmionych paszą kontrolną. Ponadto, nadekspresja genu kodującego białko MCP1P1 w komórkach HepG2 skutkuje wzrostem aktywności i poziomu białka PPAR γ , ważnego induktora lipogenezy w wątrobie, a regulacja ta zachodzi za pośrednictwem białek TXNIP (ang. *Thioredoxin interacting protein*) i PGC1- α (ang. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*) [62] (Ryc. 4).

ROLA BIAŁKA MCP1P1 W FIZJOLOGII WĄTROBY

Pierwsze doniesienia dotyczące ekspresji genu *ZC3H12A* w wątrobie pochodzą z 2009 r. [36]. Rok później wykazano, że ekspresja *Zc3h12a* wzrasta pod wpływem stymulacji mysich pierwotnych hepatocytów za pomocą IL-17 [67]. Następnie u myszy z całkowitą delecją genu kodującego *McPIP1* wykryto infiltrację neutrofilii i makrofagów do wątroby [56]. Poziom *McPIP1* stopniowo spada w mysich wątrobach w ciągu 24 godzin od wystąpienia urazu niedokrwienno-reperfuzyjnego. Aby zbadać rolę *McPIP1* w tym procesie, po raz pierwszy stworzono myszy model z delecją genu *Zc3h12a* w komórkach wątroby uzyskaną za pomocą systemu Cre-lox oraz model z nadekspresją białka *McPIP1* w hepatocytach. Następnie, u myszy tych wywoływano uraz niedokrwienno-reperfuzyjny wątroby. W ten sposób wykazano, że białko *McPIP1*, za pośrednictwem białka Hif-1 α (ang. *Hypoxia-inducible factor 1-alpha*) ma wpływ na zmniejszenie uszkodzeń wątroby, redukcję stanu zapalnego, zapobieganie apoptozie komórek oraz indukcję regeneracji wątroby po urazie niedokrwienno-reperfuzyjnym [68]. W dwóch kolejnych publikacjach opisano, że nadekspresja *McPIP1* w wątrobach myszy, którym podawano lipopolisacharyd, chroniła przed rozwojem stanu zapalnego oraz uszkodzeniami tego organu [69,70]. W badaniach przeprowadzonych przez Xiaoming i wsp. z kolei wyciszono ekspresję genu *Zc3h12a* w makrofagach, które następnie zostały podane myszom u których wywołano uraz niedokrwienno-reperfuzyjny wątroby. Makrofagi pozbawione białka *McPIP1* wykazywały preferencyjną polaryzację do prozapalnego fenotypu M1, co skutkowało poważniejszymi uszkodzeniami wątroby po urazie niedokrwienno-reperfuzyjnym [71].

WPŁYW DELECJI BIAŁKA MCP1P1 W KOMÓRKACH MIELOIDALNYCH LUB EPITELIALNYCH WĄTROBY NA HOMEOSTAZĘ WĄTROBY I ROZWÓJ NAFLD

Aby sprawdzić jak usunięcie białka *McPIP1* wpływa na homeostazę wątroby *in vivo* oraz rozwój NAFLD wykorzystano mysie modele. Pierwszy z nich to myszy z delecją genu kodującego *McPIP1* w leukocytach linii mieloidalnej, u których gen kodujący rekombinazę Cre został umieszczony pod kontrolą promotora lizozymu. Promotor ten aktywny jest w monocytach, makrofagach i neutrofilach,



Rycina 5. Schemat ilustrujący fenotyp myszy z delecją genu *Zc3h12a* w leukocytach linii mieloidalnej lub komórkach epitelialnych wątroby. Myszy kontrolne oraz myszy z delecją genu *Zc3h12a* w komórkach epitelialnych wątroby rozwinęły stłuszczenie wątroby po 12 tygodniach podawania paszy wysokotłuszczowej. Takich zmian nie obserwowano u myszy *LysM^{Cre}McPIP1^{fl/fl}*, które cechowały się ogólnoustrojowym stanem zapalnym. Zaprojektowano przy użyciu BioRender.

co wskazuje na to, że delecja genu zachodzi we wszystkich wymienionych typach komórek. Najbardziej intensywnymi zmianami obserwowanymi w wątrobie tych myszy był przerost cholangiocytoz, intensywny naciek zapalny, miejscowe zwłóknienie oraz martwica pojedynczych hepatocytów. Natomiast gdy myszy te karmione były paszą wysokotłuszczową przez 12 tygodni, co zaskakujące, nie rozwinęły stłuszczenia wątroby. Brak rozwoju stłuszczenia wątroby przez te myszy był najprawdopodobniej skutkiem zmniejszonego poboru kwasów tłuszczowych do komórek wątroby oraz obniżonego poziomu lipogenezy [72] (Ryc. 5).

Kolejne badania prowadzone z wykorzystaniem myszy posiadających delecję białka *McPIP1* w komórkach epitelialnych wątroby – hepatocytach i cholangiocytoz – pozwoliły na odkrycie, że białko *McPIP1* pełni istotną rolę w rozwoju chorób autoimmunologicznych wątroby. Myszy te rozwinęły cechy pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC, ang. *Primary biliary cholangitis*), takie jak podwyższony poziom alkalicznej fosfatazy, kwasów żółciowych, przeciwciał klasy IgG i IgM, oraz przeciwciał antyjądrowych (ANA, ang. *Antinuclear antibodies*) i antymitochondrialnych (AMA, ang. *Antimitochondrial antibodies*) w osoczu [73]. Ponadto, w wątrobach tych myszy zaobserwowano nadmierną proliferację komórek epitelialnych dróg żółciowych, naciek komórek układu immunologicznego oraz masywne zwłóknienie, co ostatecznie prowadziło do uszkodzenia nabłonka dróg żółciowych, niedrożności światła tych przewodów oraz ich destrukcji, a także do rozwoju cholestazy i ziarniników [73]. Natomiast w przypadku spożycia paszy wysokotłuszczowej przez 12 tygodni, poziom akumulacji lipidów w wątrobach tych myszy nie różnił się względem myszy kontrolnych, które również spożywały tę paszę. Uzyskane wyniki wskazują, że brak białka *McPIP1* w komórkach epitelialnych wątroby nie odgrywa istotnej roli w rozwoju NAFLD [72] (Ryc. 5).

PODSUMOWANIE

Dotychczasowe wyniki wykazują, że akumulacja lipidów zarówno przez adipocyty, jak i hepatocyty, jest związana ze spadkiem poziomu białka MCP1, jednakże mechanizm za to odpowiadający z pewnością wymaga dalszych badań. W badaniach *in vivo*, myszy z delecją białka *Mcp1* w komórkach mieloidalnych nie rozwijają NAFLD, pomimo spóźnioną paszy wysokotłuszczowej, co może być konsekwencją zaburzeń absorpcji lipidów w jelitach. Z kolei myszy z delecją białka *Mcp1* w komórkach epitelialnych wątroby rozwijają cechy pierwotnego zapalenia dróg żółciowych. Obserwacje te wskazują, że obecność białka *Mcp1* zarówno w leukocytach linii mieloidalnej, jak i komórkach epitelialnych wątroby jest kluczowa dla utrzymania homeostazy wątroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T, LIDO Study Group (2005) Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 128(7): 1898–906
2. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P (2018) Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci* 75(18): 3313–27
3. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R (2015) Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13(4): 643–654.e9
4. Strela LAM, Vere CC, Rogoveanu I, Strela CT (2015) Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: An open question. *World J Gastroenterol* 21(14): 4103–10
5. Anderson N, Borlak J (2008) Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol Rev* 60(3): 311–57
6. Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE (2012) Secondary causes of non-alcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 5(3): 199–207
7. WHO Obesity [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
8. Loomis KA, Kabadi S, Preiss D, Hyde C, Bonato V, Louis MS, Desai J, Gill JMR, Welsh P, Waterworth D, Sattar N (2016) Body mass index and risk of nonalcoholic fatty liver disease: Two electronic health record prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab* 101(3): 945–52
9. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64(1): 73–84
10. Mahady SE, George J (2018) Predicting the future burden of NAFLD and NASH. *J Hepatol* 69(4): 774–5
11. Ahmed M (2015) Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol* 7(11): 1450–9
12. Kargulewicz A, Stankowiak-Kulpa H, Grzymisławski M (2012) Assessment of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among obese polish people and the estimation of the knowledge of nutritional recommendations. *Now Lek* 81(6): 611–9
13. Hartleb M, Wunsch E, Cichoż-Lach H, Drobnik J, Mastalerz-Migas A (2019) Postępowanie z chorymi na niealkoholową tłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD) – rekomendacje dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Opracowane na podstawie zaleceń Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD. Wytyczne dla POZ. 5/2019; 323–31
14. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA (2016) The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 65(8): 1038–48
15. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G (2010) Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des* 16(17): 1941–51

16. Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ (2015) Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 48(13–14): 923–30
17. Cusi K (2009) Role of Insulin Resistance and Lipotoxicity in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 13(4): 545–63
18. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA (2011) Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: Distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 53(3): 810–20
19. Wong VWS, Wong GLH, Chan RSM, Shu SST, Cheung BHK, Li LS, Chim AML, Chan CKM, Leung JKY, Chu WCW, Woo J, Chan HLY (2018) Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 69(6): 1349–56
20. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, Tilg H, Roden M, Gastaldelli A, Yki-Jarvinen H, Schick F, Vettor R, Fruhbeck G, Mathus-Vliegen L (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64(6): 1388–402
21. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB (2011) Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 106(3): 460–8
22. Veena J, Muragundla A, Sidgiddi S, Subramaniam S (2014) Non-alcoholic fatty liver disease: Need for a balanced nutritional source. *Br J Nutr* 112(11): 1858–72
23. Pydyn N, Miękus K, Jura J, Kotliński J (2020) New therapeutic strategies in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on promising drugs for nonalcoholic steatohepatitis. *Pharmacol Reports* 72(1): 1–12
24. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, et al (2018) A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology* 67(5): 1754–67
25. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, et al (2016) Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 150(5): 1147–1159. e5
26. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco R, Soldevila-Pico C, Liu IC, Orsak B, Tio F, Cusi K (2018) Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 16(4): 558–566.e2
27. Abenavoli L, Falalyeyeva T, Boccutto L, Tsyryuk O, Kobylak N (2018) Obeticholic acid: A new era in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmaceuticals* 11(4): 1–10
28. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al (2016) Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 387(10019): 679–90
29. Kanuri G, Bergheim I (2013) In vitro and in vivo models of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Int J Mol Sci* 14(6): 11963–80
30. Gómez-Lechón MJ, Donato MT, Martínez-Romero A, Jiménez N, Castell JV, O'Connor JE (2007) A human hepatocellular in vitro model to investigate steatosis. *Chem Biol Interact* 165(2): 106–16
31. Araya J, Rodrigo R, Videla L a, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, Poniachik J (2004) Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n - 6/n - 3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 106(6): 635–43
32. Jahn D, Kircher S, Hermanns HM, Geier A (2019) Animal models of NAFLD from a hepatologist's point of view. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 1865(5): 943–53
33. Lau JKC, Zhang X, Yu J (2017) Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives and recent advances. *J Pathol* 241(1): 36–44
34. Machado MV, Michelotti GA, Xie G, De Almeida TP, Boursier J, Bohnic B, Guy CD, Diehl AM (2015) Mouse models of diet-induced non-alcoholic steatohepatitis reproduce the heterogeneity of the human disease. *PLoS One* 10(5): 1–16

35. Oligschlaeger Y, Shiri-Sverdlow R (2020) NAFLD preclinical models: More than a handful, less of a concern? *Biomedicines* 8 (2): 28
36. Mizgalska D, Wegrzyn P, Murzyn K, Kasza A, Koj A, Jura J, Jarzab B, Jura J (2009) Interleukin-1-inducible MCPIP protein has structural and functional properties of RNase and participates in degradation of IL-1 β mRNA. *FEBS J* 276(24): 7386–99
37. Liang J, Saad Y, Lei T, Wang J, Qi D, Yang Q, Kolattukudy PE, Fu M (2010) MCP-induced protein 1 deubiquitinates TRAF proteins and negatively regulates JNK and NF- κ B signaling. *J Exp Med* 207(13): 2959–73
38. Jura J, Skalniak L, Koj A (2012) Monocyte chemotactic protein-1-induced protein-1 (MCPIP1) is a novel multifunctional modulator of inflammatory reactions. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res* 1823(10): 1905–13
39. Liang J, Wang J, Azfer A, Song W, Tromp G, Kolattukudy PE, Fu M (2008) A novel CCCH-zinc finger protein family regulates proinflammatory activation of macrophages. *J Biol Chem* 283(10): 6337–46
40. Matsushita K, Takeuchi O, Standley DM, Kumagai Y, Kawagoe T, Miyake T, Satoh T, Kato H, Tsujimura T, Nakamura H, Akira S (2009) Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. *Nature* 458(7242): 1185–90
41. Suzuki HI, Arase M, Matsuyama H, Choi YL, Ueno T, Mano H, Sugimoto K, Miyazono K (2011) MCPIP1 ribonuclease antagonizes dicer and terminates microRNA biogenesis through precursor microRNA degradation. *Mol Cell* 44(3): 424–36
42. Lin RJ, Chien HL, Lin SY, Chang BL, Yu HP, Tang WC, Lin YL (2013) MCPIP1 ribonuclease exhibits broad-spectrum antiviral effects through viral RNA binding and degradation. *Nucleic Acids Res* 41(5): 3314–26
43. Lai WS, Kennington EA, Blackshear PJ (2002) Interactions of CCCH zinc finger proteins with mRNA. Non-binding tristetraprolin mutants exert an inhibitory effect on degradation of AU-rich element-containing mRNAs. *J Biol Chem* 277(11): 9606–13
44. Mino T, Murakawa Y, Fukao A, Vandenbon A, Wessels HH, Ori D, Uehata T, Tartey S, Akira S, Suzuki Y, Vinuesa CG, Ohler U, Standley DM, Landthaler M, Fujiwara T, Takeuchi O (2015) Regnase-1 and roquin regulate a common element in inflammatory mRNAs by spatiotemporally distinct mechanisms. *Cell* 161(5): 1058–73
45. Lai WS, Kennington EA, Blackshear PJ (2002) Interactions of CCCH zinc finger proteins with mRNA. Non-binding tristetraprolin mutants exert an inhibitory effect on degradation of AU-rich element-containing mRNAs. *J Biol Chem* 277(11): 9606–13
46. Jiang H, Lv X, Lei X, Yang Y, Yang X, Jiao J (2016) Immune Regulator MCPIP1 Modulates TET Expression during Early Neocortical Development. *Stem Cell Reports* 7(3): 439–53
47. Wilamowski M, Gorecki A, Dziejzicka-Wasylewska M, Jura J (2018) Substrate specificity of human MCPIP1 endoribonuclease. *Sci Rep* 8(1): 1–15
48. Wang W, Huang X, Xin HB, Fu M, Xue A, Wu ZH (2015) TRAF family member-associated NF- κ B activator (TANK) inhibits genotoxic nuclear factor κ B activation by facilitating deubiquitinase USP10-dependent deubiquitination of TRAF6 ligase. *J Biol Chem* 290(21): 13372–85
49. Li M, Cao W, Liu H, Zhang W, Liu X, Cai Z, Guo J, Wang X, Hui Z, Zhang H, Wang J, Wang L (2012) MCPIP1 Down-Regulates IL-2 Expression through an ARE-Independent Pathway. *PLoS One* 7(11): 1–11
50. Uehata T, Iwasaki H, Vandenbon A, Matsushita K, Hernandez-Cuellar E, Kuniyoshi K, Satoh T, Mino T, Suzuki Y, Standley DM, Tsujimura T, Rakugi H, Isaka Y, Takeuchi O, Akira S (2013) Malt1-induced cleavage of regnase-1 in CD4⁺ helper T cells regulates immune activation. *Cell* 153(5): 1036
51. Jeltsch KM, Hu D, Brenner S, Zöller J, Heinz GA, Nagel D, et al (2014) Cleavage of roquin and regnase-1 by the paracaspase MALT1 releases their cooperatively repressed targets to promote TH17 differentiation. *Nat Immunol* 15(11): 1079–89
52. Dobosz E, Wilamowski M, Lech M, Bugara B, Jura J, Potempa J, Koziol J (2016) MCPIP-1, Alias Regnase-1, Controls Epithelial Inflammation by Posttranscriptional Regulation of IL-8 Production. *J Innate Immun* 8(6): 564–78
53. Garg A V., Amatya N, Chen K, Cruz JA, Grover P, Whibley N, et al (2015) MCPIP1 Endoribonuclease Activity Negatively Regulates Interleukin-17-Mediated Signaling and Inflammation. *Immunity* 43(3): 475–87
54. Kapoor N, Niu J, Saad Y, Kumar S, Sirakova T, Becerra E, Li X, Kolattukudy PE (2015) Transcription Factors STAT6 and KLF4 Implement Macrophage Polarization via the Dual Catalytic Powers of MCPIP. *J Immunol* 194(12): 6011–23
55. Skalniak L, Mizgalska D, Zarebski A, Wyrzykowska P, Koj A, Jura J (2009) Regulatory feedback loop between NF- κ B and MCP-1-induced protein 1 RNase. *FEBS J* 276(20): 5892–905
56. Miao R, Huang S, Zhou Z, Quinn T, Treck B Van, Nayyar T, Dim D, Jiang Z, Papisian CJ, Chen YE, Liu G, Fu M (2013) Targeted Disruption of MCPIP1/Zc3h12a Results in Fatal Inflammatory Disease. *Immunol Cell Biol* 91(11): 368–76
57. Huang Shengping, Miao Ruidong, Zhou Zhou, Wang Tianyi, Liu Jianguo, Liu Gang, Chen Y Eugene, Xin Hong-Bo, Zhang Jifeng FM (2013) MCPIP1 Negatively Regulates Toll-like Receptor 4 Signaling and Protects Mice from LPS-induced Septic Shock. *Cell Signal* 25(5): 1228–34
58. Lipert B, Wegrzyn P, Sell H, Eckel J, Winiarski M, Budzynski A, Matlok M, Kotlinowski J, Ramage L, Malecki M, Wilk W, Mitus J, Jura J (2014) Monocyte chemoattractant protein-induced protein 1 impairs adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res* 1843(4): 780–8
59. Lipert B, Wilamowski M, Gorecki A, Jura J (2017) MCPIP1, alias Regnase-1 binds and cleaves mRNA of C/EBP β . *PLoS One* 12(3): 1–14
60. Losko M, Lichawska-Cieslar A, Kulecka M, Paziewska A, Rumieniczuk I, Mikula M, Jura J (2018) Ectopic overexpression of MCPIP1 impairs adipogenesis by modulating microRNAs. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res* 1865(1): 186–95
61. Losko M, Dolicka D, Pydyn N, Jankowska U, Kedracka-Krok S, Kulecka M, Paziewska A, Mikula M, Major P, Winiarski M, Budzynski A, Jura J (2020) Integrative genomics reveal a role for MCPIP1 in adipogenesis and adipocyte metabolism. *Cell Mol Life Sci* 77(23): 4899–919
62. Pydyn N, Kadluczka J, Kus E, Pospiech E, Losko M, Fu M, Jura J, Kotlinowski J (2019) RNase MCPIP1 regulates hepatic peroxisome proliferator-activated receptor gamma via TXNIP/PGC-1 α pathway. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Biol Lipids* 1864(10): 1458–71
63. Da J, Zhuo M, Qian M (2015) MCPIP is induced by cholesterol and participated in cholesterol-caused DNA damage in HUVEC. *Int J Clin Exp Pathol* 8(9): 10625–34
64. Shu S, Zhang Y, Li W, Wang L, Wu Y, Yuan Z, Zhou J (2019) The role of monocyte chemotactic protein-induced protein 1 (MCPIP1) in angiotensin II-induced macrophage apoptosis and vulnerable plaque formation. *Biochem Biophys Res Commun* 515(2): 378–85
65. Yu F, Du F, Wang Y, Huang S, Miao R, Major AS, Murphy A, Fu M, Fan D (2013) Bone marrow deficiency of MCPIP1 results in severe multi-organ inflammation but diminishes atherogenesis in hyperlipidemic mice. *PLoS One* 8(11): 137
66. Moody J, Yang C, Sedinkin J, Chang Y (2020) Systemic MCPIP1 deficiency in mice impairs lipid homeostasis. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 1: 1–9
67. Sparna T, Rétey J, Schmich K, Albrecht U, Naumann K, Gretz N, Fischer HP, Bode JG, Merfort I (2010) Genome-wide comparison between IL-17 and combined TNF- α /IL-17 induced genes in primary murine hepatocytes. *BMC Genomics* 11(1): 226
68. Sun P, Lu YX, Cheng D, Zhang K, Zheng J, Liu Y, Wang X, Yuan YF TY (2018) Monocyte Chemoattractant Protein-Induced Protein 1 Targets Hypoxia-Inducible Factor 1 α to Protect Against Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *Hepatology* 68(6): 2359–75
69. Li Z, Han S, Jia Y, Yang Y, Han F, Wu G, Li X, Zhang W, Jia W, He X, Han J, Hu D (2019) MCPIP1 regulates ROR α expression to protect against liver injury induced by lipopolysaccharide via modulation of miR-155. *J Cell Physiol* 234(9): 16562–72
70. Han S, Li Z, Ji P, Jia Y, Bai X, Cai W, Li X, Yang C, Yang Y, Yang K, Wu G, Zhang W, Hu D (2019) MCPIP1 alleviated lipopolysaccharide-induced liver injury by regulating SIRT1 via modulation of microRNA-9. *J Cell Physiol* 234(12): 22450–62

71. Xiaoming A, Wenbo J, Jinyi W, Bin W, Chunyang H, Qi C, Lianbao K (2020) Macrophage Regnase-1 Deletion Deteriorates Liver Ischemia/Reperfusion Injury Through Regulation of Macrophage Polarization. *Front Physiol* 11: 1–13
72. Pydyn N, Zurawek D, Koziel J, Kus E, Wojnar-Lason K, Jaształ A, Fu M, Jura J, Kotlinowski J (2021) Role of Mcpip1 in obesity-induced he-

patic steatosis as determined by myeloid and liver-specific conditional knockouts. *FEBS J* 288(22): 6563–6580

73. Kotlinowski J, Hutsch T, Czyzyska-Cichon I, Wadowska M, Pydyn N, Jaształ A, Kij A, Dobosz E, Lech M, Miekus K, Pościech E, Fu M, Jura J, Koziel J, Chlopicki S (2021) Deletion of Mcpip1 in Mcpip1^{fl/fl}Alb-Cre mice recapitulates the phenotype of human primary biliary cholangitis. *Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis* 1867(5): 1–11

Role of MCPIP1 protein in lipid metabolism, liver homeostasis and non-alcoholic fatty liver disease

Natalia Pydyn✉, Jerzy Kotlinowski

Department of General Biochemistry, Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology, Jagiellonian University, Cracow

✉corresponding author: natalia.pydyn@uj.edu.pl

Keywords: MCPIP1, liver, NAFLD

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by excessive accumulation of lipids in hepatocytes. Among NAFLD patients, in 25% of them this disease progress to nonalcoholic steatohepatitis, which is characterized additionally by the development of inflammation and fibrosis of liver. Currently, it is estimated that 24% of the world's population suffers from NAFLD. MCPIP1 protein is an RNase described as a negative regulator of inflammation. Also, MCPIP1 plays a role in lipid metabolism because it inhibits the process of adipogenesis and mice with a deletion of *Zc3h12a* gene are characterized by dyslipidemia and reduced body fat content. In the case of ischemia-reperfusion injury in liver, MCPIP1 is protective against the inflammation and damage of this organ. Lipid accumulation by hepatocytes is associated with a decrease of Mcpip1 level. In addition, MCPIP1 may influence the PPAR γ -mediated lipogenesis process. Presence of Mcpip1 in both myeloid leukocytes and liver epithelial cells is crucial for the maintenance of liver homeostasis.

