

Immunotherapeutic Targets in Liver Diseases: A Literature Review

Felya Evelina^{1*}

¹Program Studi Magister Immunologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Airlangga, Jl. Airlangga 4-6, Surabaya 60286, Jawa Timur, Indonesia;

Article History

Received : October 20th, 2025

Revised : October 28th, 2025

Accepted : November 02th, 2025

*Corresponding Author: **Felya Evelina**, Program Studi Magister Immunologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Airlangga, Jl. Airlangga 4-6, Surabaya 60286, Jawa Timur, Indonesia; Email: felya.evelina-2024@pasca.unair.ac.id

Abstract: Liver diseases, including alcoholic liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), are major global health problems associated with high morbidity and mortality. Both conditions share overlapping immunopathogenic mechanisms characterized by hepatocyte injury, oxidative stress, and chronic inflammation driven by innate and adaptive immune activation. This review aims to summarize recent advances in identifying immunotherapeutic targets for ALD and NAFLD. Key immune pathways involved include activation of Kupffer cells, neutrophil infiltration, and cytokine release (such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6), which promote hepatocellular damage and fibrosis. Emerging therapeutic strategies focus on inhibiting inflammasomes, modulating Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling, targeting chemokine receptors (CCR2/CCR5), enhancing IL-22-mediated regeneration, and restoring gut-liver axis balance through probiotics or fecal microbiota transplantation. Furthermore, agents acting on metabolic immune cross talk, such as PPAR and FXR agonists, have shown promising outcomes in preclinical and clinical studies. Overall, immunotherapeutic approaches offer a promising avenue for mitigating liver inflammation and fibrosis. Continued exploration of these targets may lead to effective, individualized therapies for chronic liver disease.

Keywords: ALD, NAFLD, liver disease, inflammation, immunotherapeutic.

Pendahuluan

Penyakit hati (*liver disease*) merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia. Hati berperan penting dalam metabolisme, detoksifikasi, dan regulasi sistem imun tubuh. Gangguan fungsi hati dapat menimbulkan dampak sistemik terhadap berbagai organ dan menyebabkan masalah kesehatan yang serius. Data terkini menunjukkan bahwa penyakit hati menyebabkan 2 juta kematian tiap tahun secara global yang setara dengan 4% dari total kematian dunia (Devarbhavi *et al.*, 2023).

Beberapa dekade terakhir, perubahan pola hidup, peningkatan konsumsi alkohol, serta tingginya angka obesitas dan sindrom metabolik telah meningkatkan prevalensi penyakit hati kronis di berbagai negara. Kondisi tersebut menjadikan penyakit hati sebagai masalah kesehatan masyarakat yang kompleks, ditinjau dari aspek medis, sosial, maupun ekonomi.

Penyakit hati kronis terbagi menjadi dua entitas utama, yaitu penyakit hati alkoholik atau *alcoholic liver disease* (ALD) dan penyakit hati berlemak non alkoholik atau *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (Chalasani *et al.*, 2018).

Kedua penyakit ini melibatkan proses peradangan yang berperan penting dalam perkembangan kerusakan hati. Peradangan yang berlangsung terus-menerus dapat menyebabkan perkembangan menjadi bentuk yang lebih berat, yaitu steatohepatitis alkoholik (ASH) dan steatohepatitis nonalkoholik (NASH). Meskipun ALD dan NAFLD sama-sama berkaitan dengan peradangan, mekanisme terjadinya masing-masing memiliki perbedaan. ALD disebabkan oleh konsumsi alkohol dalam jangka panjang, sementara NAFLD lebih banyak dipengaruhi oleh kondisi metabolik seperti obesitas, resistensi insulin, dan sindrom metabolik. NAFLD juga dikenal sebagai bentuk manifestasi hati dari sindrom metabolik (Xu & Wang, 2022).

Patogenesis keduanya melibatkan peran penting dari sistem imun, baik bawaan maupun adaptif. Pada ALD, konsumsi alkohol kronis menyebabkan disbiosis usus dan kebocoran mukosa, memungkinkan translokasi lipopolisakarida (LPS) ke hati dan mengaktivasi *toll-like receptor* (TLR) pada sel imun, terutama sel Kupffer (Gao & Bataller, 2011). Sementara itu, NAFLD ditandai oleh resistensi insulin, akumulasi lipid hepatosit, dan inflamasi kronis yang diperantarai oleh sel T, makrofag, dan berbagai sitokin proinflamasi (Buzzetti *et al.*, 2016).

Pendekatan konvensional dalam manajemen penyakit hati yang telah dilakukan berfokus terhadap perubahan gaya hidup dan kontrol metabolik. Peningkatan pemahaman terhadap peran imunologi dalam progresivitas penyakit hati telah membuka peluang pengembangan terapi yang menargetkan komponen sistem imun. Beberapa target yang sedang dikembangkan termasuk antagonis reseptor, regulator sitokin, terapi antioksidan serta regulator mikrobiota (Ju & Tacke, 2016).

Oleh karena itu, kajian literatur ini bertujuan untuk meninjau berbagai target imunoterapeutik potensial pada penyakit hati akibat alkohol dan non-alkohol. Kajian ini juga membahas mekanisme imunopatologis yang mendasari penyakit, arah pengembangan terapi di masa depan, serta relevansinya terhadap penanganan penyakit hati kronis (ALD dan NAFLD). Pemahaman yang lebih baik mengenai hubungan antara sistem imun, metabolisme, dan mikrobiota diharapkan dapat menjadi dasar bagi pengembangan terapi yang lebih efektif, spesifik, dan berkelanjutan.

Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah kajian literatur yang menelaah berbagai sumber ilmiah relevan mengenai mekanisme imunologis, diagnosis, serta pendekatan imunoterapi pada *alcoholic liver disease* (ALD) dan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Penelusuran literatur dilakukan secara daring melalui beberapa basis data ilmiah seperti *PubMed*, *ScienceDirect*, *ResearchGate*, *NCBI*, dan *Google Scholar*. Pencarian menggunakan kata kunci “*alcoholic liver disease*”, “*non-alcoholic fatty liver disease*”, “*immunopathogenesis*”, “*therapeutic target*” dan “*immunotherapy*”.

Hasil dan Pembahasan

Patogenesis dan Peran Sel Imun pada ALD

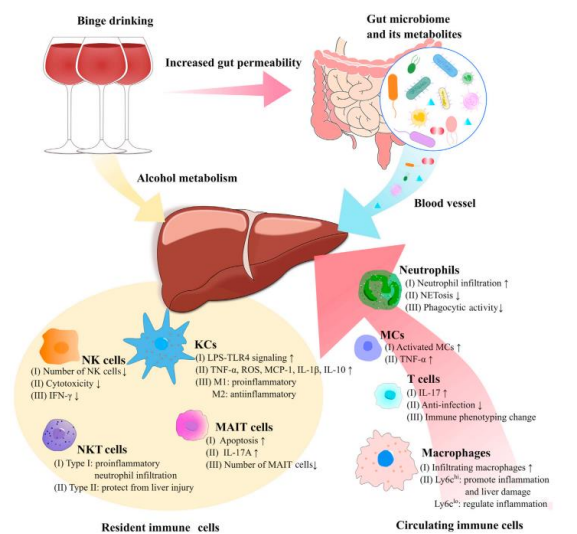
Patogenesis ALD melibatkan sejumlah mekanisme biologis kompleks yang saling berkaitan. Proses ini dimulai dari konsumsi alkohol kronis dan berlebihan yang menyebabkan metabolisme etanol secara dominan berlangsung di dalam hepatosit. Etanol dimetabolisme menjadi asetaldehida dan kemudian asetat, yang disertai dengan peningkatan rasio NADH/NAD⁺. Perubahan ini merangsang sintesis asam lemak dan menghambat oksidasi lipid, sehingga menyebabkan akumulasi lemak dalam hepatosit atau steatosis, yang merupakan tahap awal ALD. Selain itu, metabolit alkohol seperti asetaldehida memiliki efek hepatotoksik langsung yang memperburuk kerusakan sel hati (Gao & Bataller, 2011).

Konsumsi alkohol juga menginduksi stres oksidatif melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) yang merusak komponen seluler, serta meningkatkan permeabilitas usus, yang memungkinkan translokasi produk mikroba seperti lipopolisakarida (LPS) ke dalam sirkulasi portal. Produk-produk ini mengaktivasi sel imun residen hati, terutama sel Kupffer (KCs), serta sel-sel imun bawaan lainnya seperti sel NK dan sel T non-konvensional. Sel-sel imun ini, yang mencakup sekitar 10-20% dari total sel hati, berperan dalam mendeteksi antigen dalam darah dan menjaga toleransi imun di lingkungan hati. Aktivasi sel Kupffer dan sel imun lainnya menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , yang memperburuk peradangan dan kerusakan hepatoseluler (Kubes & Jenne, 2018).

Selanjutnya, hati akan merekrut sel-sel imun sirkulasi seperti neutrofil, makrofag, dan sel T yang memperkuat respons inflamasi lokal. Dalam kondisi patologis, seperti kerusakan hati akibat alkohol, respon imun ini tidak hanya bertujuan protektif tetapi juga berkontribusi terhadap kerusakan jaringan lebih lanjut. Aktivasi ini dipicu oleh keberadaan *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) dan *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) (Mandrekar & Szabo, 2009). Sel-sel imun seperti neutrofil, sel Kupffer (KC), sel *Natural Killer* (NK), dan sel *Natural Killer T* (NKT) mengenali sinyal bahaya ini melalui reseptor permukaan mereka dan memicu aktivasi kaskade inflamasi (Szabo *et al.*, 2012).

Peradangan kronis yang terus berlangsung

menyebabkan aktivasi sel stelata hati (*hepatic stellate cells/HSC*) yang bertanggung jawab atas produksi matriks ekstraseluler, mengarah pada fibrosis hati progresif. Dalam jangka panjang, proses ini dapat berkembang menjadi sirosis dan bahkan karsinoma hepatoseluler (HCC). Selain itu, gangguan dalam pembersihan endotoksin di hati dan interaksi silang antar-organ ikut memperkuat reaksi imun proinflamasi. Oleh karena itu, aktivasi sistem imun dan disfungsi sawar usus berperan penting dalam mempercepat progresivitas ALD (Chen *et al.*, 2015).



Gambar 1. Sel Imun pada Patogenesis ALD (Xu & Wang, 2022)

Peran sel imun pada ALD digambarkan pada gambar 1. Patogenesis penyakit hati akibat alkohol (ALD) melibatkan berbagai jenis sel imun yang terbagi menjadi dua kelompok utama, yaitu sel imun residen dan sel imun sirkulasi yang direkrut ke jaringan hati. Dalam progresi ALD, sel Kupffer (KCs) dapat diaktifkan melalui jalur sinyal LPS–TLR4, yang kemudian memicu pelepasan berbagai sitokin proinflamasi. Konsumsi alkohol diketahui menurunkan fungsi sel NK, yang berperan penting dalam sistem imun bawaan. Selain itu, dua jenis sel T non-konvensional, yaitu *natural killer T* (NKT) dan *mucosal-associated invariant T* (MAIT), juga telah dilaporkan berkontribusi terhadap perkembangan ALD (Kubes & Jenne, 2018; Xu & Wang, 2022).

Sebaliknya, alkohol dan beberapa jenis sitokin dapat merangsang infiltrasi sel imun sirkulasi seperti neutrofil, sel T, dan makrofag ke dalam hati. Neutrofil yang terinfiltrasi menghasilkan mediator proinflamasi dan dapat

menyebabkan disfungsi dalam respons terhadap infeksi. Alkohol juga mampu mengubah fenotipe sel T, yang berakibat pada peningkatan produksi interleukin-17 (IL-17), suatu sitokin yang memperparah peradangan hati. Selain aktivasi KCs, makrofag infiltratif juga ditemukan pada pasien dengan ALD, di mana keduanya memperlihatkan kesamaan sekaligus perbedaan dalam perannya terhadap progresi penyakit. Lebih lanjut, aktivasi sel mast (MC) juga telah dikaitkan dengan perkembangan ALD, meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami (Xu & Wang, 2022).

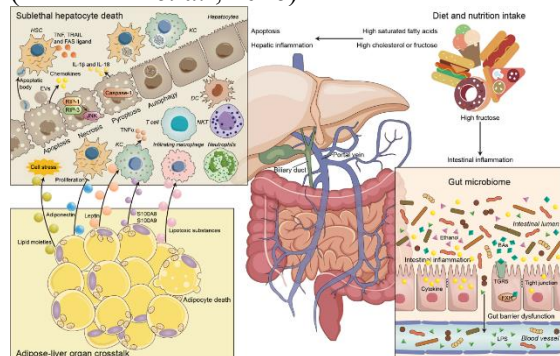
Patogenesis dan Peran Sel Imun pada NAFLD

Patogenesis NAFLD sangat kompleks dan melibatkan banyak faktor yang saling berkaitan. Teori “*two hit hypothesis*” kini sudah berkembang menjadi hipotesis multifaktorial, yang menjelaskan bahwa banyak faktor bekerja secara paralel dalam memicu penumpukan lemak dan peradangan hati (Chalasani *et al.*, 2018). Proses awal NAFLD adalah penumpukan lemak berlebih di hati (steatosis hepatik). Hal ini terjadi karena ketidakseimbangan antara pemasukan lemak (dari lipolisis jaringan adiposa dan sintesis *de novo lipogenesis*) dan penguraian lemak (melalui oksidasi asam lemak di mitokondria dan pembentukan VLDL). Jika penguraian terganggu, maka terbentuklah metabolit lipid toksik yang dapat menyebabkan stres pada sel hati (*lipotoxicity*), sehingga mendorong kerusakan sel hati dan perkembangan ke tahap peradangan (NASH) (Sunny *et al.*, 2011).

Resistensi insulin (IR) merupakan faktor kunci dalam NAFLD. IR menyebabkan peningkatan lipolisis di jaringan lemak sehingga kadar FFA di hati meningkat. Pada pasien obesitas, gangguan fungsi jaringan lemak juga meningkatkan penumpukan asam lemak bebas (FFA) di hati dan memperburuk IR (Buzzetti *et al.*, 2016). Penelitian juga menunjukkan bahwa peningkatan enzim DPP4 pada obesitas dapat memperparah IR dan inflamasi hati (Zheng *et al.*, 2018). Selain itu, produk akhir glikasi lanjut (AGE) juga ditemukan lebih tinggi pada NASH dan berhubungan dengan inflamasi (Leung *et al.*, 2016).

Gangguan fungsi barrier usus meningkatkan translokasi bakteri atau endotoksin ke hati melalui vena porta. Hal ini memicu inflamasi hati kronik. Mikrobiota usus yang tidak seimbang juga dapat memengaruhi

metabolisme asam empedu dan pensinyalan FXR, yang mendorong terjadinya steatosis hati (Bashiardes *et al.*, 2016).



Gambar 2. Pemicu Respon Imun pada NAFLD (Wang *et al.*, 2021)

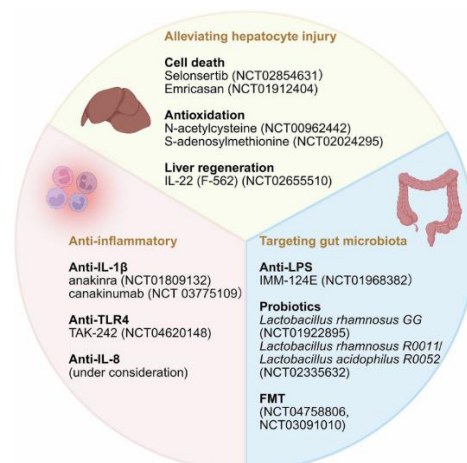
Pemicu respon imun pada penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) melibatkan berbagai faktor yang saling berinteraksi (gambar 2). Mikrobiota usus memainkan peran penting dalam patogenesis NAFLD melalui mekanisme gangguan fungsi barier usus. Ketika barier usus mengalami disfungsi, terjadi peningkatan translokasi bakteri dan produk turunannya ke dalam sirkulasi darah. Kerusakan barier vaskular usus akibat aktivitas mikrobiota memungkinkan bakteri atau produk bakteri masuk ke aliran darah, yang menjadi salah satu pemicu timbulnya inflamasi hati dan perkembangan steatohepatitis non-alkoholik (NASH). Selain itu, terdapat hubungan timbal balik antara jaringan adiposa dan hati yang berpengaruh pada metabolisme sistemik dan resistensi insulin. Jaringan adiposa berperan penting dalam regulasi perkembangan NASH melalui sekresi berbagai adipokinin dan sitokin seperti adiponektin, leptin, TNF- α , dan IL-6 (Shen *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2021).

Beberapa komponen lipid, seperti asam palmitat dan ceramide yang dilepaskan oleh sel-sel adiposa, juga dapat mengganggu fungsi retikulum endoplasma (ER) dan mitokondria, sehingga menimbulkan stres sel dan memicu kematian hepatosit. Kematian sel hati ini kemudian menjadi salah satu pemicu utama inflamasi hati yang mendorong progresi NAFLD menjadi NASH. Sel Kupffer (KC) berkontribusi dalam proses ini dengan menghasilkan TNF- α , TRAIL, dan ligan FAS melalui fagositosis badan apoptotik, yang pada akhirnya meningkatkan apoptosis hepatosit serta memicu hepatitis dan fibrosis. Selain itu, pelepasan IL-1 β dan IL-18 ke dalam sirkulasi turut mengaktivasi sistem imun secara sistemik.

Selain itu, perubahan fungsi autofagi pada hepatosit maupun sel non-parenkim, termasuk KCs dan sel stellata hati, semakin memperburuk jalannya patogenesis NASH. Kombinasi faktor-faktor ini menjelaskan kompleksitas respon imun yang berperan dalam perkembangan NAFLD menjadi kondisi yang lebih berat (Wang *et al.*, 2021).

Target Imunoterapeutik pada ALD

Intervensi yang saat ini efektif untuk ALD mencakup dukungan nutrisi, penghentian konsumsi alkohol, terapi hormonal, dan transplantasi hati (Chalasan *et al.*, 2018; O'Shea *et al.*, 2010; Thursz *et al.*, 2018). Agen farmakologis seperti naltrexone dan acamprosate juga terbukti efektif untuk gangguan penggunaan alkohol (*alcohol use disorder/AUD*) karena memodulasi jalur opioid di sistem saraf pusat (Jonas *et al.*, 2014). Kortikosteroid dapat meningkatkan kelangsungan hidup jangka pendek pada hepatitis alkoholik berat, terutama dalam 28 hari pertama, tetapi tidak berpengaruh pada kelangsungan hidup jangka panjang dan berisiko menimbulkan infeksi oportunistik (Louv *et al.*, 2007; Mathurin *et al.*, 2011). Pentoksifilin, inhibitor fosfodiesterase yang menurunkan sitokin proinflamasi, sempat dianggap menjanjikan, tetapi uji klinis menunjukkan tidak ada peningkatan signifikan dalam kelangsungan hidup (Moreno *et al.*, 2016; Thursz *et al.*, 2018).



Gambar 3. Target Imunoterapeutik pada ALD (Shen *et al.*, 2025)

Tiga strategi terapeutik utama sedang dikembangkan untuk pengobatan ALD (Gambar 3), yaitu: (1) melindungi hepatosit dengan menekan apoptosis, mengurangi stres oksidatif, dan mendukung regenerasi hati; (2) menargetkan jalur inflamasi untuk menekan

peradangan hati maupun sistemik; serta (3) memodulasi poros usus-hati melalui penurunan kadar LPS, suplementasi probiotik, atau transplantasi mikrobiota tinja. Ketiga pendekatan ini bertujuan mengatasi mekanisme utama progresivitas ALD dan meningkatkan luaran klinis pasien.

Target Inflammasome

Terapi yang menargetkan inflammasome merupakan fokus penelitian yang terus berkembang. Inhibisi *apoptosis signal-regulation kinase 1* (ASK1) pada mencit mutan *NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3* (NLRP3) terbukti dapat menurunkan fibrosis hati, kematian hepatosit, dan ekspresi TNF- α di hati, sehingga mendukung potensi penggunaan inhibitor ASK1 seperti selonsertib pada penyakit hati. Uji klinis fase 2 dengan desain double-blind dan placebo-controlled telah dilaksanakan untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas selonsertib yang dikombinasikan dengan prednisolon dibandingkan dengan placebo dan prednisolon (NCT02854631) (*A Phase 2, Double-Blind, Randomized Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of GS-4997 in Combination With Prednisolone Versus Prednisolone Alone in Subjects With Severe Alcoholic Hepatitis (AH)*, 2016; Sehrawat *et al.*, 2020).

Hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada respons Lille hari ke-7, perubahan skor MELD pada hari ke-28, maupun angka kematian pada hari ke-28 antara kelompok perlakuan dan kontrol. Tingkat infeksi juga tidak berbeda signifikan antar kelompok. Caspase 1 berperan memicu respon inflamasi, sedangkan caspase 8 berkontribusi dalam regulasi apoptosis dan nekrosis pada berbagai kondisi hati. Inhibitor pan-caspase, emricasan, telah diteliti pada pasien hepatitis alkoholik berat (severe AH; NCT01912404), tetapi uji coba dihentikan lebih awal karena bioavailabilitas obat yang rendah yang membatasi dosis aman (Taru *et al.*, 2024).

Target Lipopolisakarida (LPS)

Lipopolisakarida (LPS) merupakan salah satu pemicu utama respon inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa IMM-124E aman digunakan pada pasien dengan hepatitis alkoholik berat, tetapi tidak menurunkan kadar LPS sirkulasi maupun mortalitas (NCT01968382). TAK-242, sebuah inhibitor

TLR4, saat ini sedang diuji dalam uji klinis terkontrol acak (RCT) pada pasien sirosis hati akibat alkohol dan ACLF (NCT04620148). Kombinasi netralisasi LPS dengan inhibitor jalur pensinyalan hilir berpotensi menjadi strategi terapi yang menjanjikan pada penyakit hati terkait alkohol (ALD) (Basauri *et al.*, 2020; Engelmann *et al.*, 2022).

Target Sitokin IL-1, IL-22, dan Kemokin

Meskipun bukti eksperimental menunjukkan bahwa IL-1 berkontribusi signifikan terhadap progresivitas ALD, uji klinis dengan antagonis reseptor IL-1 (anakinra, NCT01809132) dan antibodi monoklonal (canakinumab, NCT03775109) pada pasien hepatitis alkoholik berat belum memberikan hasil yang memuaskan (Francque *et al.*, 2021; Shen *et al.*, 2025). Model praklinis ALD, antagonis reseptor kemokin ganda CCR2/CCR5, cenicriviroc, menunjukkan potensi dalam mencegah infiltrasi makrofag dan melindungi hati dari kerusakan inflamasi. Studi praklinis juga menunjukkan bahwa IL-22 efektif mengurangi cedera hati akibat ALD. F-652, protein fusi rekombinan yang terdiri dari IL-22 manusia dan IgG2-Fc, menargetkan IL-22R1 pada sel epitel dengan dampak minimal pada sel imun, sehingga melindungi jaringan dari kerusakan dan inflamasi serta mendukung perbaikan jaringan. Studi fase II terbuka terhadap F-652 menunjukkan perbaikan signifikan skor MELD pada 18 pasien pada hari ke-4. Penelitian lanjutan diperlukan untuk memastikan manfaat F-652 pada hepatitis alkoholik berat (Arab *et al.*, 2020).

Selain itu, jalur autokrin IL-8 meningkatkan rekrutmen dan aktivasi neutrofil pada hepatitis alkoholik berat, mempertahankan inflamasi hati melalui aktivasi p38 MAPK. Oleh karena itu, penargetan IL-8 atau CXCR1/2 berpotensi menjadi strategi terapi untuk sAH. Secara keseluruhan, terapi yang menargetkan sitokin atau kemokin menjanjikan untuk pengobatan ALD, tetapi masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan efektivitas dan keamanannya serta mengembangkan strategi terapi yang lebih efektif (Guan *et al.*, 2024).

Modulasi Gut Microbiota

Probiotik dan prebiotik digunakan untuk memperbaiki ketidakseimbangan mikrobiota usus pada kerusakan hati akibat alkohol (Taru *et al.*, 2024). Penelitian hewan terbaru

menunjukkan bahwa strain seperti *Lactobacillus plantarum* dan *Lactobacillus rhamnosus* GG dapat mengurangi steatosis hepatis terkait alkohol, cedera hati, dan disbiosis mikrobiota usus (Forsyth *et al.*, 2009). Diet tinggi serat larut juga terbukti menurunkan cedera hati akibat alkohol dengan meningkatkan jumlah *Bacteroides acidifaciens* (Shen *et al.*, 2025). Uji klinis prospektif terkontrol ganda lainnya sedang berlangsung untuk menilai efek suplementasi oral *Lactobacillus rhamnosus* R0011/*Lactobacillus acidophilus* R0052 pada pasien dengan hepatitis alkoholik (NCT02335632) (Tian *et al.*, 2015).

Saat ini, beberapa uji klinis komprehensif sedang menilai efektivitas transplantasi mikrobiota tinja (FMT) pada pasien dengan hepatitis alkoholik (misalnya, NCT04758806, NCT03091010) dan sirosis hati (misalnya, NCT04932577). Uji coba ini bertujuan mengevaluasi berbagai aspek terapi FMT, termasuk efektivitas, potensi efek samping, hasil jangka panjang, dan mekanisme kerja FMT pada kondisi tersebut. Meskipun FMT dianggap aman dan efektif, potensi risiko tetap ada, seperti infeksi, reaksi alergi, dan disfungsi gastrointestinal. Oleh karena itu, evaluasi kondisi pasien, faktor risiko, serta pemilihan donor dan rencana terapi yang tepat sangat penting sebelum pemberian FMT (Yoon & Kim, 2023).

Terapi Antioksidan

Target *N-acetylcysteine* (NAC), yang merupakan agen antioksidan, mampu meningkatkan kadar glutathione di dalam hepatosit dan mengurangi kerusakan hati akibat stres oksidatif (Abdelmegeed *et al.*, 2013; Moreno *et al.*, 2016; Nguyen-Khac *et al.*, 2011). Namun, pemberian NAC tidak memberikan manfaat peningkatan angka harapan hidup pada 6 bulan pada pasien dengan hepatitis alkoholik berat dibandingkan dengan placebo (NCT00962442) (Moreno *et al.*, 2016). Selain itu, penggunaan NAC sebagai tambahan prednisolon tidak menunjukkan peningkatan angka harapan hidup 6 bulan dibandingkan dengan prednisolon tunggal (NCT00863785). S-adenosylmethionine (SAME), yang berfungsi sebagai prekursor langsung glutathione, saat ini sedang dievaluasi terkait keamanan, efektivitas, dan kemanjurannya melalui uji klinis fase 4 yang masih berlangsung, baik pada pasien hepatitis alkoholik (NCT02024295) maupun pada pasien sirosis hati terkait alkohol

(NCT04250259) (Nguyen-Khac *et al.*, 2011; Yoon & Kim, 2023).

Imunoterapeutik pada NAFLD

Patogenesis NAFLD bersifat kompleks, melibatkan gangguan metabolisme lipid, resistensi insulin, stres oksidatif, inflamasi, hingga progresi menuju fibrosis dan sirosis. Kompleksitas ini menuntut strategi terapeutik yang tidak hanya menurunkan akumulasi lemak di hati, tetapi juga memperbaiki gangguan metabolik, menekan inflamasi, dan mencegah fibrosis. Seiring meningkatnya pemahaman tentang mekanisme molekuler NAFLD, berbagai target terapi baru telah diidentifikasi, termasuk analog hormon fibroblast growth factor (FGF), agonis reseptor PPAR, agonis GLP-1, reseptor terpasang protein G (GPCR), inhibitor SGLT-2, agonis FXR, dan inhibitor FASN. Terapi suportif dengan antioksidan juga menunjukkan potensi memperlambat progresi penyakit. Bagian berikut akan membahas secara ringkas mekanisme kerja, bukti klinis, serta potensi manfaat dan keterbatasan dari berbagai terapi tersebut.

Analog Fibroblast Growth Factor (FGF)

FGF21 merupakan anggota keluarga FGF yang meningkatkan sensitivitas insulin dan melindungi hati, sehingga dikembangkan sebagai kandidat hormon terapi untuk NAFLD. FGF21 juga menurunkan kadar trigliserida pada model hewan dan manusia, yang penting karena trigliserida tinggi meningkatkan risiko kardiovaskular pada NASH. Selain itu, FGF21 meningkatkan adiponektin, adipokin yang berperan dalam peningkatan sensitivitas insulin serta memiliki efek anti-obesitas, anti-inflamasi, dan anti-fibrotik (Mota *et al.*, 2016; Zarei *et al.*, 2020).

Analog FGF21 seperti pegbelfermin (uji klinis fase IIa) terbukti menurunkan kadar lemak hati pada pasien NASH, meskipun penggunaan jangka panjang berpotensi menimbulkan antibodi anti-pegbelfermin yang dapat memicu imunogenisitas. NGMBio juga mengembangkan antibodi NGM313 yang diberikan sebulan sekali dan menunjukkan penurunan lemak hati, HbA1c, serta enzim transaminase pada pasien NAFLD non-diabetes. Namun, risiko efek samping kardiovaskular dan kehilangan massa tulang masih perlu dikaji lebih lanjut (Dushay & Lai, 2019).

FGF19, hormon yang dihasilkan sel usus setelah makan melalui aktivasi reseptor FXR,

berperan mengatur sintesis asam empedu dan sesuai untuk pasien NAFLD dengan sindrom metabolik atau resistensi insulin. FGF19 menyeimbangkan energi, menekan glukoneogenesis, dan mengurangi lipogenesis dengan menghambat sinyal insulin, sehingga mencegah akumulasi lemak hati (Cicione *et al.*, 2012). Pengembangan terapinya meliputi analog FGF19 NGM282 dan agonis FXR seperti *obeticholic acid* (OCA) (Sciarrillo *et al.*, 2021).

Agonis Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)

PPAR memiliki tiga isoform: α , β/δ , dan γ , yang mengatur metabolisme lipid dan karbohidrat. Pada steatohepatitis non-alkoholik (NASH), PPAR α meningkatkan metabolisme lipid dan mengurangi inflamasi hati dengan menurunkan peradangan visceral dan permeabilitas usus (Bougarne *et al.*, 2018). PPAR β/δ banyak diekspresikan pada sel endotel sinusoidal dan makrofag hati, mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam imunitas bawaan dan inflamasi. PPAR γ meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan adiposa, menghambat aktivasi sel stelata hati, sehingga menurunkan risiko fibrosis (Zardi *et al.*, 2013). Pioglitazon, agonis PPAR γ , dapat mengurangi steatosis hati dan inflamasi lobular serta bermanfaat secara kardiometabolik, tetapi penggunaan jangka panjang dapat mengganggu metabolisme tulang dan meningkatkan risiko fraktur, serta meningkatkan mortalitas pada gagal jantung akibat retensi cairan (Francque *et al.*, 2021; Kernan *et al.*, 2016).

Agonis Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)

GLP-1 adalah hormon alami dari sel enteroendokrin di saluran pencernaan yang mengatur metabolisme glukosa, homeostasis energi, menunda pengosongan lambung, dan menekan nafsu makan. GLP-1 juga menekan inflamasi, sehingga agonis GLP-1 dapat memperbaiki sensitivitas insulin pada NAFLD (Drucker, 2016; Gupta *et al.*, 2010). Studi menunjukkan liraglutide dan exenatide menurunkan enzim hati, memperbaiki histologi hati dengan meningkatkan oksidasi asam lemak, menurunkan steatosis (Svegliati-Baroni *et al.*, 2011) dan mengurangi inflamasi akibat penumpukan lemak. Exenatide dilaporkan lebih efektif dari liraglutide dalam menurunkan enzim hati dan berat badan (Teshome *et al.*, 2020).

SGLT-2i

SGLT-2i banyak terdapat di tubulus

proksimal ginjal dan berfungsi reabsorpsi glukosa. Inhibitor SGLT-2 seperti empagliflozin dapat menghambat progresi NAFLD pada tikus apoE(-/-) dengan meningkatkan autofagi dan mengurangi stres retikulum endoplasma (Nasiri-Ansari *et al.*, 2021). SGLT-2i menurunkan glukosa darah dengan mencegah reabsorpsi glukosa dan meningkatkan ekskresinya melalui urin, juga menurunkan berat badan, massa lemak, dan tekanan darah. Obat ini juga memiliki efek kardioprotektif dan renoprotektif, dan disetujui untuk pasien DM tipe 2. Lebih dari separuh pasien DM tipe 2 juga memiliki NAFLD, yang menunjukkan hubungan patologi dua arah akibat resistensi insulin (Inoue *et al.*, 2019; Neal *et al.*, 2017). Studi menunjukkan SGLT-2i dapat memperbaiki kadar enzim hati, lipid darah, resistensi insulin, berat badan, inflamasi, dan fibrosis hati. Namun, efeknya pada resistensi insulin dinilai lebih rendah dibanding GLP-1 Ras (Pradhan *et al.*, 2022).

Agonis Farnesoid X receptor (FXR)

FXR adalah reseptor nuklir yang berperan mengatur sintesis asam empedu dan metabolisme glukosa, lipid, serta energi. Aktivasi FXR menghambat lipogenesis melalui SREBP-1c, meningkatkan β -oksidasi mitokondria, dan ekskresi kolesterol, sehingga menghambat fibrosis, inflamasi, dan resistensi insulin. Selain itu, asam empedu dapat memicu produksi peptida antimikroba melalui FXR, yang dapat memengaruhi flora usus (Chiang, 2017). Obeticholic acid (OCA), agonis alami FXR, menurunkan resistensi insulin dan steatosis hati pada penelitian praklinis dan uji klinis fase 2 (Mudaliar *et al.*, 2013).

Inhibitor Fatty Acid Synthase (FASN)

FASN adalah enzim kunci sintesis palmitat dalam jalur *de novo* lipogenesis. Aktivitas FASN meningkat pada pasien NAFLD dan berkontribusi pada fibrosis hati. TVB-2640, inhibitor FASN, pada uji klinis acak terkontrol plasebo, terbukti menurunkan produksi lemak hati, resistensi insulin, inflamasi, stres oksidatif, dan memperbaiki fibrosis hati secara *dose-dependent* (Loomba *et al.*, 2021).

Terapi Antioksidan

Vitamin C dan E memiliki aktivitas antioksidan untuk mengurangi kerusakan sel hati. Vitamin E merupakan antioksidan lipofilik yang paling banyak diteliti manfaatnya untuk

penyakit hati, dengan kemampuan mengurangi stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis (Chalasani *et al.*, 2018; Oseini & Sanyal, 2017). Vitamin C (asam askorbat) juga antioksidan kuat yang menekan fibrosis hati dengan menetralkan radikal bebas, mengurangi aktivasi sel stellata, serta memodulasi adiponektin untuk mengurangi akumulasi lemak, resistensi insulin, dan inflamasi (Moser & Chun, 2016).

Tantangan dan Arah Pengobatan Masa Mendatang

Penyakit hati, termasuk penyakit hati berlemak akibat alkohol (ALD) dan non-alkohol (NAFLD), kini menjadi salah satu gangguan hati paling umum di dunia. Keduanya dapat berkembang dari penumpukan lemak menjadi peradangan, kerusakan jaringan, hingga kanker hati jika tidak ditangani. Peradangan, stres oksidatif, dan disfungsi imun berperan besar dalam memperburuk kondisi ini. Saat ini, pengobatan masih bergantung pada perubahan gaya hidup seperti diet dan olahraga karena belum ada obat khusus yang terbukti efektif. Tantangan utama meliputi variasi gejala antar pasien, kesulitan menilai tingkat keparahan tanpa prosedur invasif, dan kompleksitas jalur imun yang terlibat. Arah penelitian ke depan difokuskan pada pengembangan obat antiinflamasi yang menargetkan sistem imun, metode diagnosis yang lebih praktis, dan terapi kombinasi yang disesuaikan dengan kondisi pasien (Roeb, 2021).

Kesimpulan

Pendekatan dari sisi imunoterapeutik memberikan peluang besar dalam penanganan penyakit hati kronis (ALD dan NAFLD) dengan menargetkan mekanisme imunopatologis yang mendasarinya. Mekanisme tersebut meliputi aktivasi makrofag, ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi, serta disfungsi sel T dan sinyal inflamasi hati. Terapi berbasis imun, seperti modulasi reseptor dan sitokin serta pengaturan mikrobiota, berpotensi menekan inflamasi kronik sekaligus mendukung regenerasi hepatosit. Meskipun hasil penelitian pra-klinik dan klinik awal menunjukkan prospek yang menjanjikan, tantangan utama tetap terletak pada optimasi target spesifik, keamanan jangka panjang, dan efektivitas klinis pada pasien dengan berbagai derajat keparahan penyakit. Oleh karena itu, penelitian translasi dan uji klinis lebih lanjut sangat dibutuhkan untuk menjembatani temuan molekuler dengan

pengembangan terapi yang efektif dan terstandar bagi pasien ALD maupun NAFLD.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang terlibat dalam penulisan kajian literatur ini.

Referensi

- A Phase 2, Double-Blind, Randomized Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of GS-4997 in Combination With Prednisolone Versus Prednisolone Alone in Subjects With Severe Alcoholic Hepatitis (AH)*. (2016). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02854631>
- Abdelmegeed, M. A., Banerjee, A., Jang, S., Yoo, S.-H., Yun, J.-W., Gonzalez, F. J., Keshavarzian, A., & Song, B.-J. (2013). CYP2E1 potentiates binge alcohol-induced gut leakiness, steatohepatitis, and apoptosis. *Free Radical Biology & Medicine*, 65, 1238–1245. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.009>
- Arab, J. P., Sehwat, T. S., Simonetto, D. A., Verma, V. K., Feng, D., Tang, T., Dreyer, K., Yan, X., Daley, W. L., Sanyal, A., Chalasani, N., Radaeva, S., Yang, L., Vargas, H., Ibacache, M., Gao, B., Gores, G. J., Malhi, H., Kamath, P. S., & Shah, V. H. (2020). An Open-Label, Dose-Escalation Study to Assess the Safety and Efficacy of IL-22 Agonist F-652 in Patients With Alcohol-associated Hepatitis. *Hepatology*, 72(2). https://journals.lww.com/hep/fulltext/2020/08000/an_open_label_dose_escalation_study_to_assess_the.9.aspx
- Basauri, A., González-Fernández, C., Fallanza, M., Bringas, E., Fernandez-Lopez, R., Giner, L., Moncalián, G., de la Cruz, F., & Ortiz, I. (2020). Biochemical interactions between LPS and LPS-binding molecules. *Critical Reviews in Biotechnology*, 40(3), 292–305. <https://doi.org/10.1080/07388551.2019.1709797>
- Bashiardes, S., Shapiro, H., Rozin, S., Shibolet, O., & Elinav, E. (2016). Non-alkoholic fatty liver and the gut microbiota. *Molecular Metabolism*, 5(9), 782–794.

- <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.momet.2016.06.003>
- Bougarne, N., Weyers, B., Desmet, S. J., Deckers, J., Ray, D. W., Staels, B., & De Bosscher, K. (2018). Molecular Actions of PPAR α in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocrine Reviews*, 39(5), 760–802. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00064>
- Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism - Clinical and Experimental*, 65(8), 1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- Chen, P., Stärkel, P., Turner, J. R., Ho, S. B., & Schnabl, B. (2015). Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor I and mediates alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*, 61(3). https://journals.lww.com/hep/fulltext/2015/03000/dysbiosis_induced_intestinal_inflammation.21.aspx
- Chiang, J. Y. L. (2017). Bile acid metabolism and signaling in liver disease and therapy. *Liver Research*, 1(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2017.05.001>
- Cicione, C., Degirolamo, C., & Moschetta, A. (2012). Emerging role of fibroblast growth factors 15/19 and 21 as metabolic integrators in the liver. *Hepatology*, 56(6), 2404–2411. <https://doi.org/10.1002/hep.25929>
- Devarbhavi, H., Asrani, S. K., Arab, J. P., Nartey, Y. A., Pose, E., & Kamath, P. S. (2023). Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of Hepatology*, 79(2), 516–537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- Drucker, D. J. (2016). The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism*, 24(1), 15–30. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.009>
- Dushay, J., & Lai, M. (2019). Is Trimming the Fat Enough? Fibroblast Growth Factor 21 as An Emerging Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, 70(5). https://journals.lww.com/hep/fulltext/2019/11000/is_trimming_the_fat_enough_fibroblast_growth.35.aspx
- Engelmann, C., Habtesion, A., Hassan, M., Kerbert, A. J., Hammerich, L., Novelli, S., Fidaleo, M., Philips, A., Davies, N., Ferreira-Gonzalez, S., Forbes, S. J., Berg, T., Andreola, F., & Jalan, R. (2022). Combination of G-CSF and a TLR4 inhibitor reduce inflammation and promote regeneration in a mouse model of ACLF. *Journal of Hepatology*, 77(5), 1325–1338. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.006>
- Forsyth, C. B., Farhadi, A., Jakate, S. M., Tang, Y., Shaikh, M., & Keshavarzian, A. (2009). Lactobacillus GG treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*, 43(2), 163–172. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2008.12.009>
- Francque, S., Szabo, G., Abdelmalek, M. F., Byrne, C. D., Cusi, K., Dufour, J.-F., Roden, M., Sacks, F., & Tacke, F. (2021). Nonalcoholic steatohepatitis: the role of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(1), 24–39. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00366-5>
- Gao, B., & Bataller, R. (2011). Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*, 141(5), 1572–1585. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.002>
- Guan, Y., Feng, D., Maccioni, L., Wang, Y., & Gao, B. (2024). New therapeutic target for alcohol-associated hepatitis (AH): AH-associated IL-8(+) neutrophils. *EGastroenterology*, 2(4). <https://doi.org/10.1136/egastro-2024-100166>
- Gupta, N. A., Mells, J., Dunham, R. M., Grakoui, A., Handy, J., Saxena, N. K., & Anania, F. A. (2010). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Is Present on Human Hepatocytes and Has A Direct Role in Decreasing Hepatic Steatosis in Vitro

- Modulating Elements of the Insulin Signaling Pathway. *Hepatology*, 51(5). https://journals.lww.com/hep/fulltext/2010/05000/glucagon_like_peptide_1_receptor_is_present_on.16.aspx
- Inoue, M., Hayashi, A., Taguchi, T., Arai, R., Sasaki, S., Takano, K., Inoue, Y., & Shichiri, M. (2019). Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Diabetes Investigation*, 10(4), 1004–1011. <https://doi.org/10.1111/jdi.12980>
- Jonas, D. E., Amick, H. R., Feltner, C., Bobashev, G., Thomas, K., Wines, R., Kim, M. M., Shanahan, E., Gass, C. E., Rowe, C. J., & Garbutt, J. C. (2014). Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 311(18), 1889–1900. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3628>
- Ju, C., & Tacke, F. (2016). Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: From pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Cellular and Molecular Immunology*, 13(3), 316–327. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.104>
- Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Furie, K. L., Young, L. H., Inzucchi, S. E., Gorman, M., Guarino, P. D., Lovejoy, A. M., Peduzzi, P. N., Conwit, R., Brass, L. M., Schwartz, G. G., Adams, H. P., Berger, L., Carolei, A., Clark, W., Coull, B., Ford, G. A., Kleindorfer, D., ... Winder, T. R. (2016). Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*, 374(14), 1321–1331. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1506930>
- Kubes, P., & Jenne, C. (2018). Immune Responses in the Liver. *Annual Review of Immunology*, 36, 247–277. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052415>
- Leung, C., Rivera, L., Furness, J. B., & Angus, P. W. (2016). The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(7), 412–425. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.85>
- Loomba, R., Mohseni, R., Lucas, K. J., Gutierrez, J. A., Perry, R. G., Trotter, J. F., Rahimi, R. S., Harrison, S. A., Ajmera, V., Wayne, J. D., O'Farrell, M., McCulloch, W., Grimmer, K., Rinella, M., Wai-Sun Wong, V., Ratzliff, V., Gores, G. J., Neuschwander-Tetri, B. A., & Kemble, G. (2021). TVB-2640 (FASN Inhibitor) for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: FASCINATE-1, a Randomized, Placebo-Controlled Phase 2a Trial. *Gastroenterology*, 161(5), 1475–1486. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.025>
- Louvet, A., Naveau, S., Abdelnour, M., Ramond, M.-J., Diaz, E., Fartoux, L., Dharancy, S., Texier, F., Hollebecque, A., Serfaty, L., Boleslawski, E., Deltenre, P., Canva, V., Pruvot, F.-R., & Mathurin, P. (2007). The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*, 45(6). https://journals.lww.com/hep/fulltext/2007/06000/the_lille_model_a_new_tool_for_therapeutic.6.aspx
- Mandrekar, P., & Szabo, G. (2009). Signalling pathways in alcohol-induced liver inflammation. *Journal of Hepatology*, 50(6), 1258–1266. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.03.007>
- Mathurin, P., O'Grady, J., Carithers, R. L., Phillips, M., Louvet, A., Mendenhall, C. L., Ramond, M.-J., Naveau, S., Maddrey, W. C., & Morgan, T. R. (2011). Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*, 60(2), 255–260. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.224097>
- Moreno, C., Deltenre, P., Senterre, C., Louvet, A., Gustot, T., Bastens, B., Hittélet, A., Piquet, M. A., Laleman, W., Orlent, H., Lasser, L., Sersté, T., Starkel, P., De Koninck, X., Negrin Dastis, S., Delwaide, J., Colle, I., De Galocsy, C., Francque, S., ... Trépo, E. (2016). Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients with Severe Alcoholic Hepatitis Treated with Corticosteroids. *Gastroenterology*, 150(4), 903–910.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.038>
- Moser, M. A., & Chun, O. K. (2016). Vitamin C and heart health: A review based on findings from epidemiologic studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8).

- <https://doi.org/10.3390/ijms17081328>
- Mota, M., Banini, B. A., Cazanave, S. C., & Sanyal, A. J. (2016). Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 65(8), 1049–1061. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.014>
- Mudaliar, S., Henry, R. R., Sanyal, A. J., Morrow, L., Marschall, H., Kipnes, M., Adorini, L., Sciacca, C. I., Clopton, P., Castelloe, E., Dillon, P., Pruzanski, M., & Shapiro, D. (2013). Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 145(3), 574–582.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.042>
- Nasiri-Ansari, N., Nikolopoulou, C., Papoutsis, K., Kyrou, I., Mantzoros, C. S., Kyriakopoulos, G., Chatzigeorgiou, A., Kalotychou, V., Randeve, M. S., Chatha, K., Kontzoglou, K., Kaltsas, G., Papavassiliou, A. G., Randeve, H. S., & Kassi, E. (2021). Empagliflozin attenuates non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in high fat diet fed ApoE(-/-) mice by activating autophagy and reducing ER stress and apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms22020818>
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondy, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 644–657. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
- Nguyen-Khac, E., Thevenot, T., Piquet, M.-A., Benferhat, S., Gorla, O., Chatelain, D., Tramier, B., Dewaele, F., Ghrib, S., Rudler, M., Carbonell, N., Tossou, H., Bental, A., Bernard-Chabert, B., & Dupas, J.-L. (2011). Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 365(19), 1781–1789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1101214>
- O'Shea, R. S., Dasarthy, S., McCullough, A. J., & Gastroenterology, P. G. C. of the A. A. for the S. of L. D. and the P. P. C. of the A. C. of. (2010). Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*, 51(1). https://journals.lww.com/hep/fulltext/2010/01000/alcoholic_liver_disease.37.aspx
- Oseini, A. M., & Sanyal, A. J. (2017). Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver International*, 37(S1), 97–103. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/liv.13302>
- Pradhan, R., Yin, H., Yu, O., & Azoulay, L. (2022). Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 45(4), 819–829. <https://doi.org/10.2337/dc21-1953>
- Roeb, E. (2021). Non-alcoholic fatty liver diseases: current challenges and future directions. *Annals of Translational Medicine*, 9(8), 726–726. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3760>
- Sciarrillo, C. M., Keirns, B. H., Koemel, N. A., Anderson, K. L., & Emerson, S. R. (2021). Fibroblast Growth Factor 19: Potential modulation of hepatic metabolism for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 41(5), 894–904. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/liv.14802>
- Sehrawat, T. S., Liu, M., & Shah, V. H. (2020). The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 5(5), 494–506. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30326-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30326-7)
- Shen, H., Liangpunsakul, S., Iwakiri, Y., Szabo, G., & Wang, H. (2025). Immunological mechanisms and emerging therapeutic targets in alcohol-associated liver disease. *Cellular & Molecular Immunology*, 22(10), 1190–1204. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01291-w>
- Sunny, N. E., Parks, E. J., Browning, J. D., & Burgess, S. C. (2011). Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metabolism*, 14(6), 804–810. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.11.004>
- Svegliati-Baroni, G., Saccomanno, S., Rychlicki, C., Agostinelli, L., De Minicis, S., Candelaresi, C., Faraci, G., Pacetti, D.,

- Vivarelli, M., Nicolini, D., Garelli, P., Casini, A., Manco, M., Mingrone, G., Risaliti, A., Frega, G. N., Benedetti, A., & Gastaldelli, A. (2011). Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International*, 31(9), 1285–1297. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02462.x>
- Szabo, G., Petrasek, J., & Bala, S. (2012). Innate Immunity and Alcoholic Liver Disease. *Digestive Diseases*, 30(Suppl. 1), 55–60. <https://doi.org/10.1159/000341126>
- Taru, V., Szabo, G., Mehal, W., & Reiberger, T. (2024). Inflammasomes in chronic liver disease: Hepatic injury, fibrosis progression and systemic inflammation. *Journal of Hepatology*, 81(5), 895–910. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.06.016>
- Teshome, G., Ambachew, S., Fasil, A., & Abebe, M. (2020). <p>Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Analogs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review</p>. *Hepatic Medicine: Evidence and Research, Volume 12*, 139–151. <https://doi.org/10.2147/hmer.s265631>
- Thursz, M., Gual, A., Lackner, C., Mathurin, P., Moreno, C., Spahr, L., Sterneck, M., & Cortez-Pinto, H. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 69(1), 154–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>
- Tian, F., Chi, F., Wang, G., Liu, X., Zhang, Q., Chen, Y., Zhang, H., & Chen, W. (2015). *Lactobacillus rhamnosus* CCFM1107 treatment ameliorates alcohol-induced liver injury in a mouse model of chronic alcohol feeding. *Journal of Microbiology*, 53(12), 856–863. <https://doi.org/10.1007/s12275-015-5239-5>
- Wang, H., Mehal, W., Nagy, L. E., & Rotman, Y. (2021). Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cellular and Molecular Immunology*, 18(1), 73–91. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00579-3>
- Xu, H., & Wang, H. (2022). Immune cells in alcohol-related liver disease. *Liver Research*, 6(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2022.01.001>
- Yoon, E. L., & Kim, W. (2023). Current and future treatment for alcoholic-related liver diseases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 38(8), 1218–1226. <https://doi.org/10.1111/jgh.16257>
- Zardi, E. M., Navarini, L., Sambataro, G., Piccinni, P., Sambataro, F. M., Spina, C., & Dobrina, A. (2013). Hepatic PPARs: Their Role in Liver Physiology, Fibrosis and Treatment. In *Current Medicinal Chemistry* (Vol. 20, Issue 27, pp. 3370–3396). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/09298673113209990136>
- Zarei, M., Pizarro-Delgado, J., Barroso, E., Palomer, X., & Vázquez-Carrera, M. (2020). Targeting FGF21 for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 41(3), 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.12.005>
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>