MANGOSTEEN CAN IMPROVE STEATOHEPATITIS THROUGH MODULATING INFLAMMATORY AND AUTOPHAGY/APOPTOSIS CELLINJURY: AN ANIMAL MODEL STUDY

S.M. MOHAMED [1], D.S. MOHAMMED [1], N.G. ELHALIEM [1], M.I. ELBADRY [2], E.E. ABU-DIEF [3 *]

[1] Department of Histology, Faculty of Medicine, Sohag University, Egypt
[2] Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Faculty of Medicine, Sohag University, Egypt
[3] Department of Histology, Faculty of Medicine, Sohag and Merit Universities, Egypt

E-mail: eman_elmadany@yahoo.com

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by triglycerides deposition in hepatocytes causing their injury and leading to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis and cirrhosis. Mangosteen (MG) is a tropical fruit that contains a lot of bioactive anti-oxidant, and anti-adipogenic compounds. Aim: To investigate the ability of MG to ameliorate NAFLD/NASH and its role in the regulation of apoptosis and autophagy within the injured hepatocytes. A total number of 50 adult male mice were divided into 5 groups: GI were fed with standard diet, GII were fed with high fat diet (HFD), GIII were fed with HFD concomitant with MG by oral gavage for 16 weeks, GIV were fed with HFD for 16 weeks followed by MG for 2 weeks, and GV were fed with HFD for 16 weeks followed by standard diet (SD) for 2 weeks. MG reduced body weight gain, liver weight coefficient, and plasma free fatty acids levels. There was a decrease in lipid accumulation with improved liver function. Most of the histopathological changes observed in NASH were ameliorated. Immunohistochemical results showed that MG increased autophagy process and suppressed hepatocyte apoptosis. There was a significant decrease in CD68 positive macrophages and a significant decrease in α-SMA expression. MG exerts effects by regulating hepatic lipid homeostasis, inflammation, apoptosis, and autophagy. Therefore, it could be a new approach to a dietary based method that suspends the onset and development of steatohepatitis, liver cirrhosis and HCC risk by the prevention and management of NAFLD//NASH.

Key words: *Non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, mangosteen, apoptosis, autophagy.*

© S.M. MOHAMED, D.S. MOHAMMED, N.G. ELHALIEM, M.I. ELBADRY, E.E. ABU-DIEF, 2021

МАНГОСТАН МОЖЕ ВИКЛИКАТИ ПОЗИТИВНУ ДИНАМІКУ СТЕАТОГЕПАТИТУ ШЛЯХОМ МОДУЛЯЦІЇ УШКОДЖЕННЯ КЛІТИН ВНАСЛІДОК ЗАПАЛЕННЯ ТА АУТОФАГІЇ/АПОПТОЗУ: ДОСЛІДЖЕННЯ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИНАХ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) характеризується накопиченням тригліцеридів у гепатоцитах, що спричиняє їх ушкодження і призводить до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу і цирозу. Мангостан (МГ) – це тропічний фрукт, що містить багато біоактивних антиоксидантних та антиліпогенних сполук. Дослідити здатність МГ покращувати стан при НАЖХП/НАСГ та його роль у регулюванні апоптозу і аутофагії ушкоджених гепатоцитів. Загальну кількість (50) дорослих самців мишей розділили на 5 груп: ГІ годували за стандартною дієтою, ГІІ годували за дієтою з високим вмістом жирів (ВЖД), ГІІІ годували за ВЖД з одночасним пероральним введенням МГ протягом 16 тижнів, ГІV годували за ВЖД протягом 16 тижнів з наступним введенням МГ впродовж 2 тижнів, а ГV годували за ВЖД протягом 16 тижнів з наступною стандартною дієтою (СД) впродовж 2 тижнів. МГ знижує збільшення маси тіла, коефіцієнт маси печінки і рівні вільних жирних кислот у плазмі крові. Було зафіксовано накопичення ліпідів при покращеній функції печінки. Більшість гістопатологічних змін, які спостерігалися при НАСГ, були пом'якшені. Імуногістохімічні результати продемонстрували, що МГ підвищує рівень аутофагії і пригнічує апоптоз гепатоцитів. Було зафіксоване значне підвищення рівня CD68 позитивних макрофагів і значне зниження експресії α-SMA. МГ здійснює свій вплив шляхом регулювання ліпідного гомеостазу, запалення, апоптозу та аутофагії. Таким чином, це може стати новим підходом, що базуватиметься на дієті, який допоможе припиняти початок та розвиток стеатогепатиту, цирозу печінки та попереджатиме ризик ГЦР шляхом попередження та керування НАЖХП/НАСГ.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатогепатит, мангостан, апоптоз, аутофагія.

REFERENCES

Abdelmegeed MA et al. (2017) Corrigendum: Cytochrome P450-2E1 promotes fast food-mediated hepatic fibrosis. Sci Rep 7:42566

Bloomgarden ZT (2003) Inflammation and insulin resistance. Diabetes Care 26(6):1922-6

Chae HS et al. (2016) Mangosteen Extract Attenuates the Metabolic Disorders of High-Fat-Fed Mice by Activating AMPK. J Med Food 19(2):148–154

Chin YW, Kinghorn AD. (2008) Structural Characterization, Biological Effects, and Synthetic Studies on Xanthones from Mangosteen (Garcinia mangostana), a Popular Botanical Dietary Supplement. Mini Rev Org Chem 5(4):355–364

Grundy ScottM. (2004) Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metabol 89(6):2595–2600

Hansen HH et al. (2017) Mouse models of nonalcoholic steatohepatitis in preclinical drug development. Drug Discov Today 22(11):1707–1718

Inami Yoshihiro et al. (2011) Hepatic steatosis inhibits autophagic proteolysis via impairment of autophagosomal acidification and cathepsin expression. Biochemical and biophysical research communications 412(4):618–625

Jordan Tierney et al. (2019) Comparison of bleaching protocols utilizing hematoxylin and eosin stain and immunohistochemical proliferation marker MCM3 in pigmented melanomas. J Histotechnol 1-6

Karim N, Rahman A. (2019) Mangosteen Vinegar Rind from Garcinia mangostana Prevents High-Fat Diet and Streptozotocin-Induced Type II Diabetes Nephropathy and Apoptosis 84(5):1208–1215

Karim, Naymul, Jeenduang, Nutjaree, Tangpong, Jitbanjong (2018) Renoprotective effects of xanthone derivatives from Garcinia mangostana against high fat diet and streptozotocin-induced type II diabetes in mice. Walailak Journal of Science and Technology (WJST) 15(2):107–116

Kim HM et al. (2017) Alpha-Mangostin ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance by inhibition C-C chemokine receptor 2 12(6):e0179204

Markowicz J et al. (2019) Antitumor and anti-nematode activities of alpha-mangostin. Eur J Pharmacol 863:172678

Moreira Roger Klein, (2007) Hepatic stellate cells and liver fibrosis. Archives of pathology & laboratory medicine 131(11):1728–1734

Neuman M G, Cohen LB, Nanau RM. (2014) Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. Can J Gastroenterol Hepatol 28(11):607–618

Ovalle-Magallanes B, Eugenio-Perez D, Pedraza-Chaverri J. (2017) Medicinal properties of mangosteen (Garcinia mangostana L.): A comprehensive update. Food Chem Toxicol 109 (Pt 1):102–122

Ramadori Giuliano, Saile Bernhard. (2004) Portal tract fibrogenesis in the liver. Laboratory Investigation 84 (2):153

Seki Shuichi et al. (2002) In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases. J Hepatol 37(1): 56–62.

Shen Q et al. (2014) Adipocyte reporter assays: application for identification of anti-inflammatory and antioxidant properties of mangosteen xanthones. Mol Nutr Food Res 58(2):239–247.

Sinha Rohit Anthony et al. (2012) Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. J Clini Investigat 122(7):2428–243.

Thapa Manoj et al. (2015) Liver fibrosis occurs through dysregulation of MyD88-dependent innate B-cell activity. Hepatology 61(6):2067–2079

Tsai SY et al. (2016) Alpha-mangostin from mangosteen (Garcinia mangostana Linn.) pericarp extract reduces high fat-diet induced hepatic steatosis in rats by regulating mitochondria function and apoptosis. Nutr Metab (Lond) 13:88.

Vanheule E et al. (2008) An intravital microscopic study of the hepatic microcirculation in cirrhotic mice models: relationship between fibrosis and angiogenesis. Int J Exp Pathol 89(6):419-432

Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. (2011) Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Alimentary pharmacology & therapeutics 34(3):274–285

Wanninger Josef et al. (2011) Lipid accumulation impairs adiponectin-mediated induction of activin A by increasing TGFbeta in primary human hepatocytes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids 1811(10):626–633

Weiskirchen Ralf, Tacke Frank (2014) Cellular and molecular functions of hepatic stellate cells in inflammatory responses and liver immunology. Hepatobiliary surgery and nutrition 3(6):344

Wudtiwai B, Pitchakarn P, Banjerdpongchai R. (2018) Alpha-mangostin, an active compound in Garcinia mangostana, abrogates anoikis-resistance in human hepatocellular carcinoma cells . Toxicol In Vitro 53:222–232.

Yang Ling et al. (2010) Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. Cell metabolism 11(6):467–478.

Received March 27, 2020
Received June 05, 2020
Accepted September 18, 2021