

ΜΙΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΟΡΦΗ ΛΙΠΑΡΟΥ ΟΞΕΟΣ (ICOSABUTATE) ΚΑΤΑΣΤΕΛΛΕΙ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΙΝΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ NASH

D.A. Fraser, X. Wang, J. Lund, N. Nikolic, M. Iruarrizaga-Lejarreta, T. Skjaeret, C. Alonso, J. J.P. Kastelein, A. C. Rustan, Y. O. Kim, "A structurally engineered fatty acid, icosabutate, suppresses liver inflammation and fibrosis in NASH", Journal of Hepatology 2021 Dec.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μακράς αλυσίδας Ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται πως μέσω ποικίλων μονοπατιών εμπλέκονται στη ρύθμιση της διαδικασίας φλεγμονής των ηπατοκυττάρων και ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος. Ωστόσο, το γεγονός ότι αφενός είναι επιρρεπή σε υπεροξείδωση και αφετέρου χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας από τα ηπατοκύτταρα, περιορίζουν την κλινική τους αποτελεσματικότητα. Οι Fraser et al. συνέκριναν τον μεταβολισμό του εικοσιπενταενοϊκού οξέος (EPA) με μία τροποποιημένη εργαστηριακά μορφή του EPA, το icosabutate, καθώς και την επίδραση τους στο μεταβολισμό της ηπατικής γλουταθειονίνης, των οξειδωμένων λιπαρών οξέων, τη φλεγμονή και την ίνωση του ηπατικού παρεγχύματος σε ποντίκια με NASH και σε ασθενείς με προδιάθεση για λιπώδη νόσο ήπατος.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση του ρυθμού οξείδωσης και της περιεκτικότητας των ηπατοκυττάρων σε EPA και icosabutate. Ακόμη, έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας της καθυστερημένης θεραπείας με χαμηλή (56mg/kg) ή υψηλή δόση (112mg/kg) icosabutate έναντι θεραπείας με EPA (91mg/kg) ή GLP-1 αγωνιστή σε μοντέλα ποντικών με NASH. Επιπλέον, έγινε εκτίμηση του πιθανού κλινικού οφέλους, όπως αυτό εκφράζεται μέσω βελτίωσης των τιμών των ηπατικών ενζύμων και του FIB-4 σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία και αυξημένο BMI που ανήκαν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη NASH.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε αντίθεση με το EPA, το icosabutate δεν υφίστατο οξείδωση ενώ δεν ενσωματωνόταν εντός των ηπατοκυττάρων. Η απουσία συγκέντρωσης εντός των ηπατοκυττάρων, είχε ως αποτέλεσμα υψηλές εξωκυττάρια συγκεντρώσεις και την αποφυγή αύξησης του οξειδωτικού στρες που παρατηρείται με τα μη δομικά τροποποιημένα Ω-3 λιπαρά οξέα. Ακόμη, το icosabutate μείωνε τη φλεγμονή και την ανάπτυξη ίνωσης στο ηπατικό παρέγχυμα. Αντιθέτως, το EPA δεν είχε ουσιαστική επίδραση σε καμία παράμετρο και μάλιστα φάνηκε να επιδεινώνει την ίνωση. Σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία με αυξημένο κίνδυνο NASH, το icosabutate ομαλοποίησε ταχέως τις τιμές των τρανσαμινασών (ALT, AST, γ-GT, ALP), ενώ διαπιστώθηκε μείωση στο FIB-4 σε ασθενείς με αυξημένη ALT ή/και AST.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το icosabutate δε συσσωρεύεται στα ηπατοκύτταρα και συνεισφέρει θετικά στη μείωση του οξειδωτικού στρες , στη μείωση της φλεγμονής και της ίνωσης σε ποντίκια. Σε συνδυασμό με τη μείωση των δεικτών ηπατικής βιοχημείας σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία φαίνεται πως τα δομικώς τροποποιημένα μακράς αλύσου Ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να αποτελέσουν μία νέα προσέγγιση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της NASH.

Μανδηλαρά Διονυσία

Ειδικευόμενη Εσωτερικής Παθολογίας

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΗΠΑΤΟΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

Γ.Ο.Ν.Κ. «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»