

Abstrakt

Úvod a cíle: Nealkoholické ztukovatění jater a steatohepatitida (NAFLD/NASH), pokud nejsou léčeny, vedou k jaterní fibróze, cirhóze a karcinomu. Vzhledem k absenci specifické farmakologické léčby NASH jsme se soustředili na studium několika molekulárních cílů, jakými jsou mTOR („mammalian target of rapamycin“), SREBP („sterol regulatory element-binding protein“) a galaninergní systém, potenciálně ovlivňujících energetický metabolismus glukózy a lipidů. Cílem práce bylo prozkoumat možné pozitivní farmakologické účinky inhibitoru mTORC1/C2 - Ku-0063794 (KU), inhibitoru SREBP1/2 - fatostatinu (FAT) a modulátoru galaninergního systému - celastrolu (CEL) v preklinických modelech NAFLD/NASH.

Metody a výsledky: KU, FAT a CEL zmírnily *in vitro* lipotoxicitu indukovanou kyselinou palmitovou v primárních buněčných kulturách hepatocytů. V pilotní farmakokinetické *in vivo* studii KU vykazoval vyšší biologickou dostupnost po intraperitoneálním (i.p.) než perorálním podání. Ve všech farmakodynamických studiích byli samci myši C57BL/6 krmeni vysokotučnou dietou západního typu (WD) s fruktózou a glukózou (FG) v pitné vodě po dobu 8-16 týdnů, aby se indukovala NAFLD/NASH, a následně jim byly aplikovány jednotlivé látky i přes pokračující WD/FG dietu. KU (5 mg/kg i.p. denně po dobu 3 týdnů nebo 3krát týdně po dobu 16 týdnů) snížil hepatotoxicitu, oxidativní stres, obsah jaterních triglyceridů a TNF- α mRNA, i když zcela nezvrátil histopatologickou progresi NASH. FAT (15 mg/kg i.p. každé 2-3 dny po dobu 4 týdnů) a CEL (200 μ g/kg i.p. obden po 4 týdny) snížily: glykémii, hmotnost myši, jaterní a tukové tkáně, dále hladiny jaterních enzymů a cholesterolu v séru, jaterní steatózu, skóre aktivity NAFLD a také některé lipogenní a prozánětlivé geny v játrech. FAT však způsobil systémový zánět (resp. zvýšení sérového TNF- α) a ekzematózní příznaky na kůži. CEL naproti tomu snížil peroxidaci lipidů a zvýšil expresi genů *Ppargc1a* a *Galr2* v játrech bez jakékoli zaznamenané toxicity.

Závěr: Všechny testované látky, KU, FAT a CEL, vykazovaly určitý pozitivní účinek na zmírnění progresu NAFLD do NASH. KU měl však omezený efekt, zatímco FAT byl vysoce účinný při potlačování metabolických anomálií a histopatologických změn v játrech, ale způsobil kožní toxicitu. Jelikož CEL byl dostatečně účinný a bezpečný, stává se slibným kandidátem pro pokročilé testování farmakologické léčby NASH a dalších onemocnění souvisejících s metabolickou dysfunkcí.

Klíčová slova: NAFLD, NASH, Ku-0063794, fatostatin, celastrol, *in vivo*, *in vitro*