

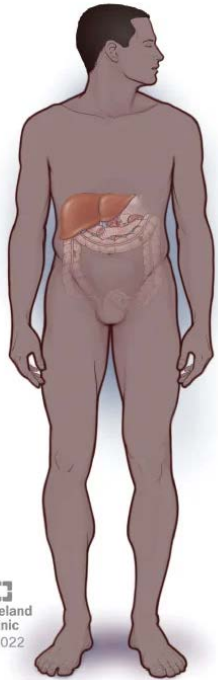
Reposicionament de fàrmacs pel tractament de l'esteatosi hepàtica en un model experimental en rata

Núria Roglans Ribas

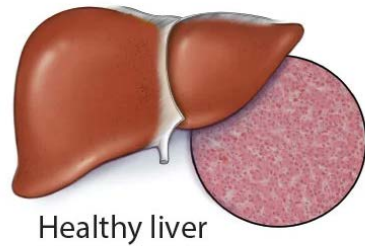
Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química terapèutica

Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia. Facultat de Farmàcia

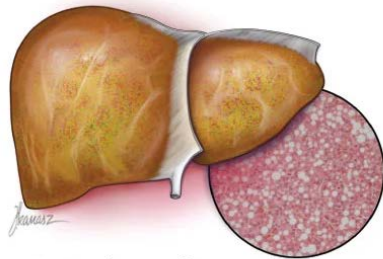
Malaltia del fetge gras no alcohòlic (NAFLD)



Cleveland
Clinic
©2022



Healthy liver



Fatty liver disease

No hi Tractament actualment



Proposta de reposicionament de fàrmacs:

- Pema fibrat
- Mirabegró
- Telmisartán
- Combinacions

Resultats obtinguts en el nostre model experimental

Índex

Introducció

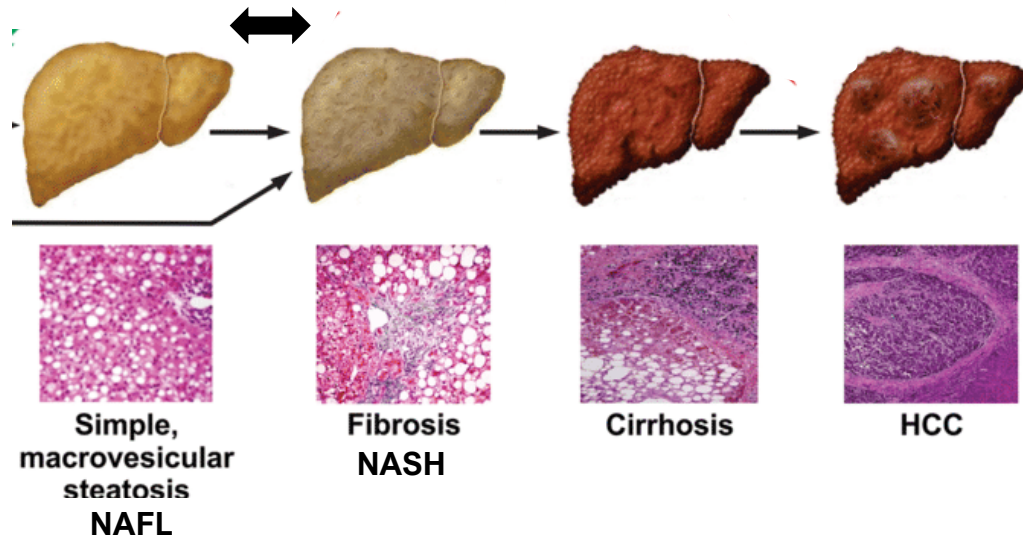
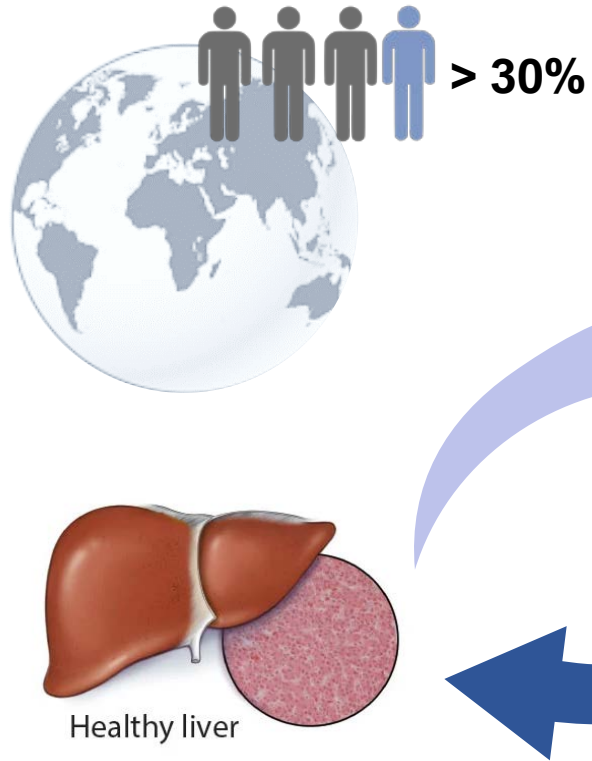
Metodologia

Resultats

Conclusions

INTRODUCCIÓ

Malaltia del fetge gras no alcohòlic (NAFLD)

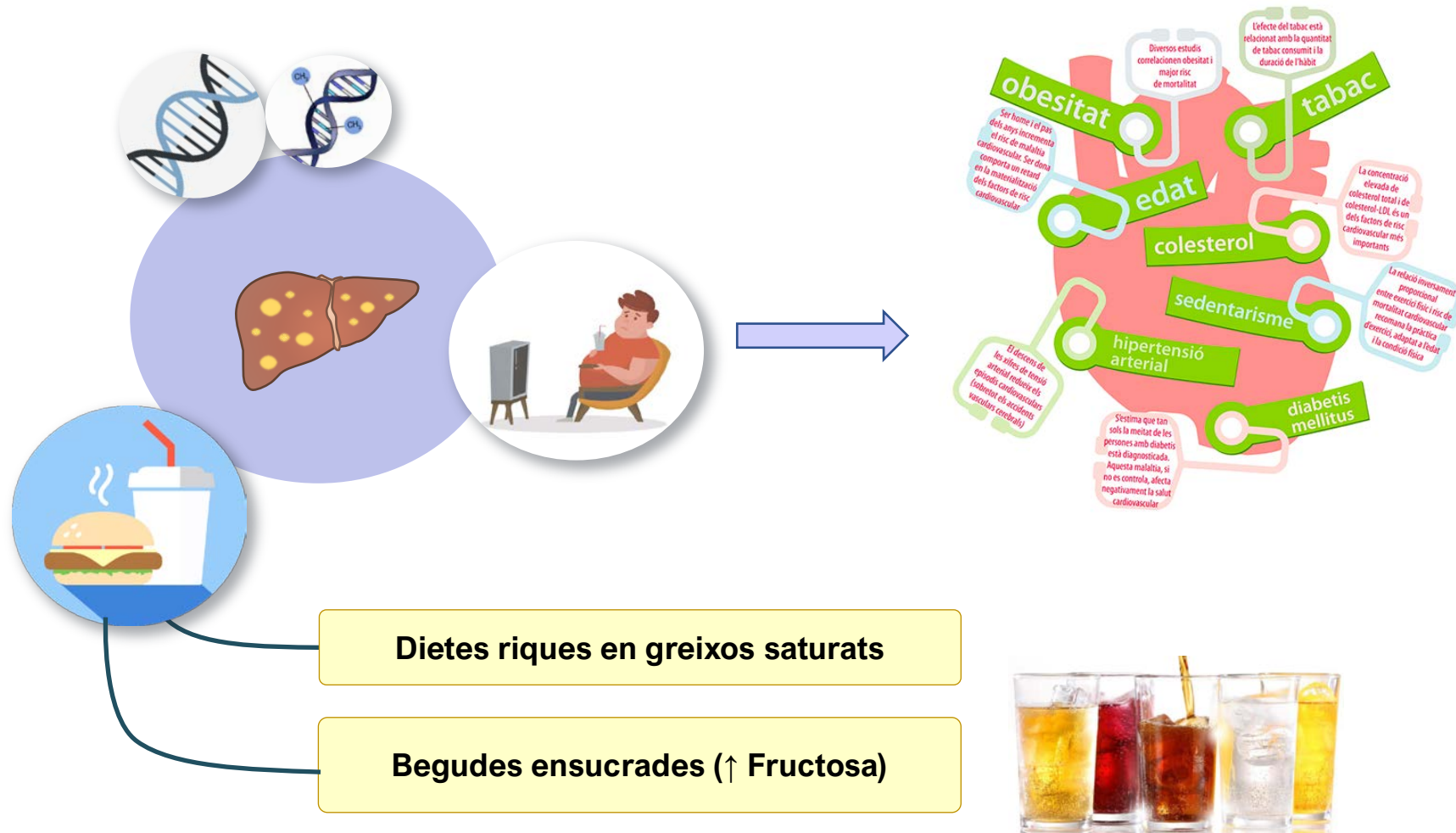


- Introducció
- Hipòtesi objectius
- Metodologia
- Resultats
- Conclusions

INTRODUCCIÓ

Malaltia del fetge gras no alcohòlic (NAFLD)

Principals factors de risc



Introducció

Hipòtesi objectius

Metodologia

Resultats

Conclusions

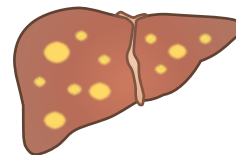
INTRODUCCIÓ

Models animals per a l'estudi de NAFLD

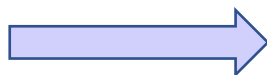
PACIENTS AMB NAFLD



↑ ↑ DNL



Rata



Mimetitza el patró de consum humà



High fat diet (HFD)

Greixos saturats
Colesterol → Inflamació



Begudes edulcorades

Introducció

Hipòtesi objectius

Metodologia

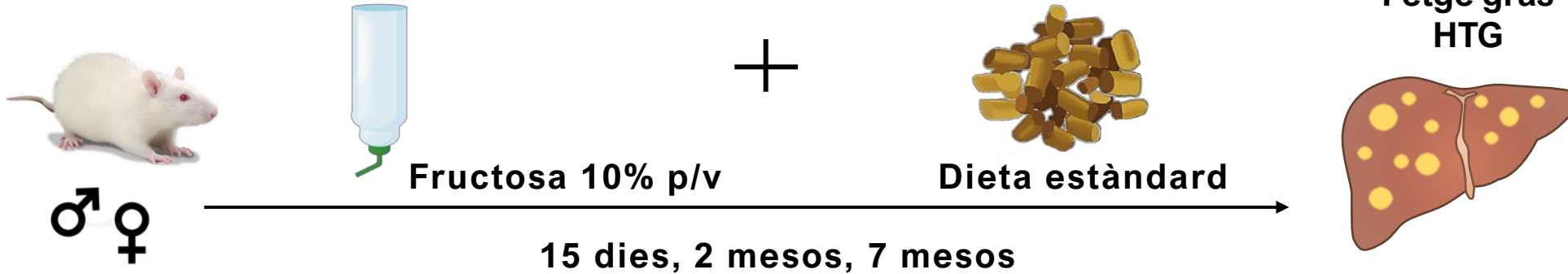
Resultats

Conclusions

INTRODUCCIÓ

Estudis previs del nostre grup de recerca

EN RATES



EN RATOLINS



Introducció

Hipòtesi
objectius

Metodologia

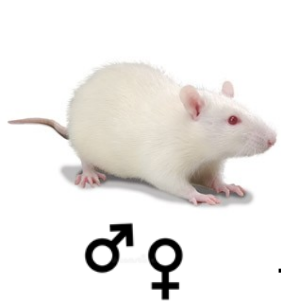
Resultats

Conclusions

INTRODUCCIÓ

Estudis previs del nostre grup de recerca

EN RATES



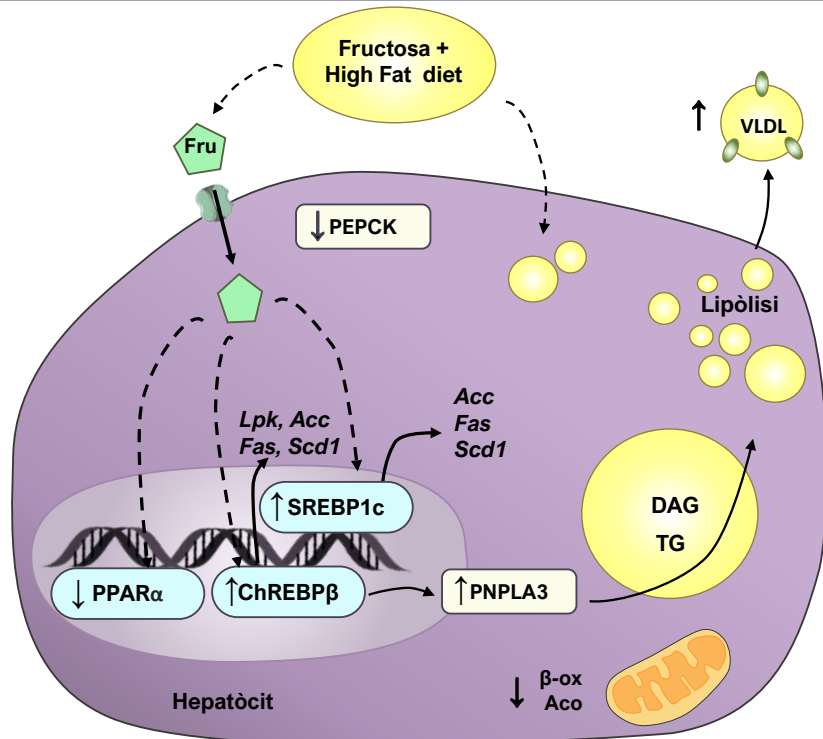
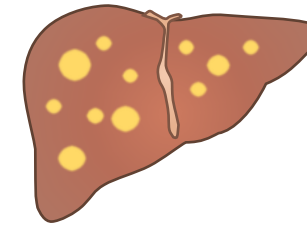
Fructosa 10% p/v

+
Dieta HF (- colesterol)

46,9% calories (Fat)
SFA=16:0 y 18:0
Cocoa butter

3 mesos

Fetge gras



↑↑ TG ↑↑ DAG

↑ *De Novo* Lipogènesi

↓ β-Oxidació dels AG

↑ Hipertrigliceridèmia

Introducció

Hipòtesi objectius

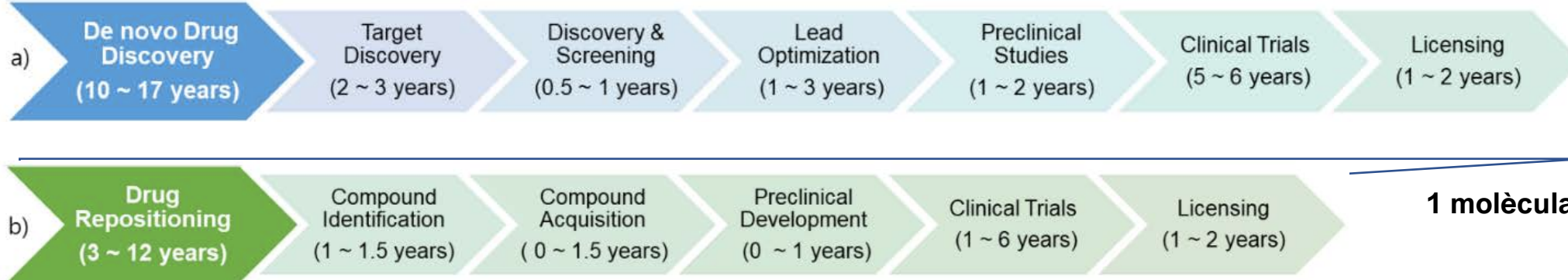
Metodologia

Resultats


Conclusions

INTRODUCCIÓ


Desenvolupament de Fàrmacs



DESENVOLUPAMENT TRADICIONAL

- ✗ POC ECONÒMIC 
- ✗ TASA D'ÈXIT BAIXA
- ✗ PROCÉS LENT

REPOSICIÓ DE FÀRMACS

- ✓ MENYS DEL 60% DEL COST 
- ✓ TASA D'ÈXIT ELEVADA
- ✓ PROCÉS RÀPID

Introducció

Hipòtesi objectius

Metodologia

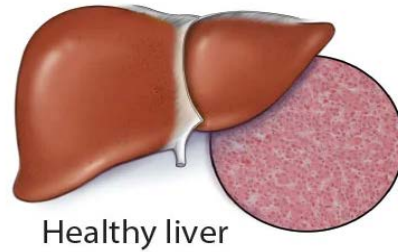
Resultats

Conclusions

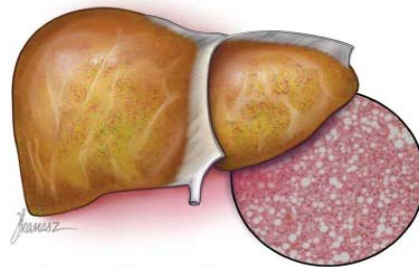
HFD | 46,9% calories (lípidis)
SFA=16:0 y 18:0
Mantega de cacao (vegetal)



Fructosa 10% p/v



Healthy liver



Fatty liver disease

REPOSICIONAMENT DE FÀRMACS

PEMAFIBRAT

MIRABEGRÓ

TELMISARTÁN

COMBINACIONS

Introducció

Hipòtesi
objectius

Metodologia

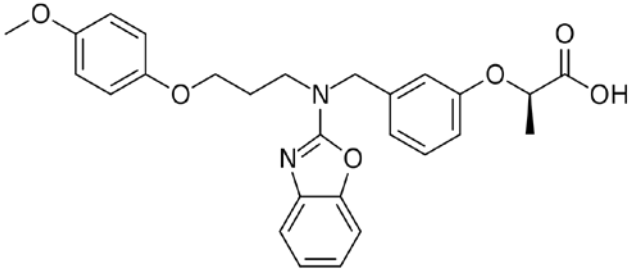
Resultats

Conclusions

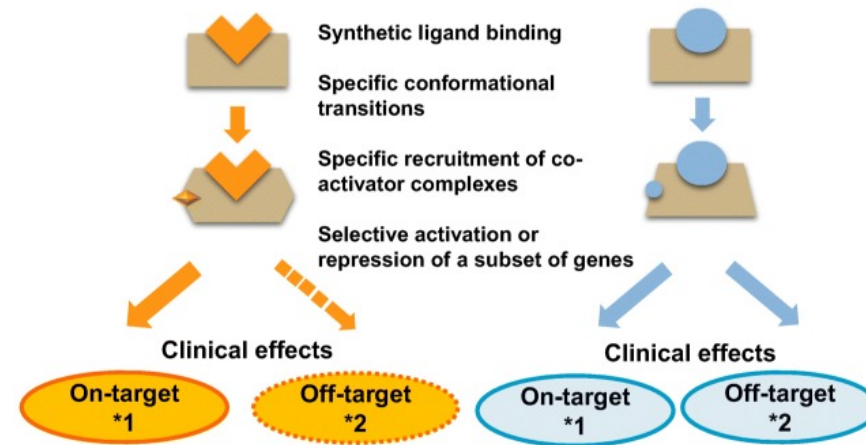
HIPÒTESI PROJECTE

Fàrmacs proposats per l'estudi 1

PEMAFIBRAT (PEMA)

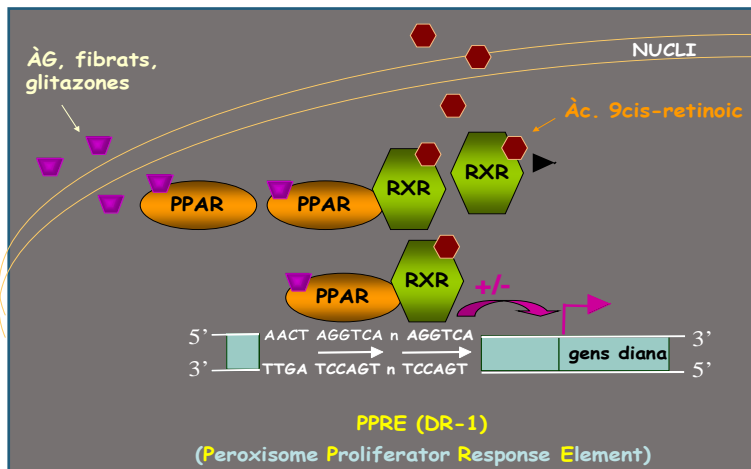


Modulador selectiu de PPARα (SPPAαM)



*1: TG ↓, TG rich lipoproteins ↓, HDL-C ↑
*2: ALT / γ-GT, Homocysteine, Creatinine / Cystatin C

FIBRATS



- Reduir hipertrigliceridèmia (TG ↓)
- Modificar el perfil de lipoproteïnes (cHDL ↑ VLDL ↓)

Introducció

Hipòtesi objectius

Metodologia

Resultats

Conclusions

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 24, 2022 VOL. 387 NO. 21

Triglyceride Lowering with Pema fibrate to Reduce Cardiovascular Risk

A. Das Pradhan, R.J. Glynn, J.-C. Fruchart, J.G. MacFadyen, E.S. Zaharris, B.M. Everett, S.E. Campbell, R. Oshima, P. Amarencu, D.J. Blom, E.A. Brinton, R.H. Eckel, M.B. Elam, J.S. Felicio, H.N. Ginsberg, A. Goudev, S. Ishibashi, J. Joseph, T. Kodama, W. Koenig, L.A. Leiter, A.J. Lorenzatti, B. Mankovsky, N. Marx, B.G. Nordestgaard, D. Páll, K.K. Ray, R.D. Santos, H. Soran, A. Susekov, M. Tendera, K. Yokote, N.P. Paynter, J.E. Buring, P. Libby, and P.M. Ridker, for the PROMINENT Investigators*

Hepatology



OPEN ACCESS

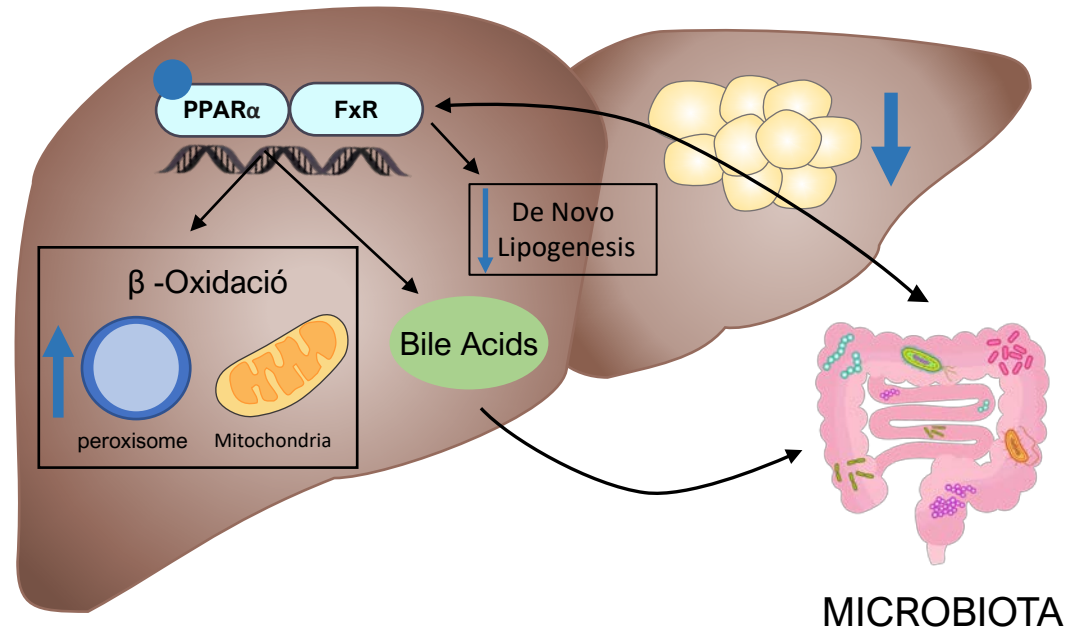
ORIGINAL ARTICLE

Liver PPAR α is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN PPAR α activation protects against cholestatic liver injury

Estudi PROMINENT: Millora la seguretat hepàtica:
Reducció de la incidència de NAFLD



El tractament amb Pema fibrat podria revertir l'esteatosi simple induïda per la FHFD incrementant la β -Oxidació hepàtica y modulant el perfil d'àcids biliars i la microbiota intestinal

Introducció

Hipòtesi objectius

Metodologia

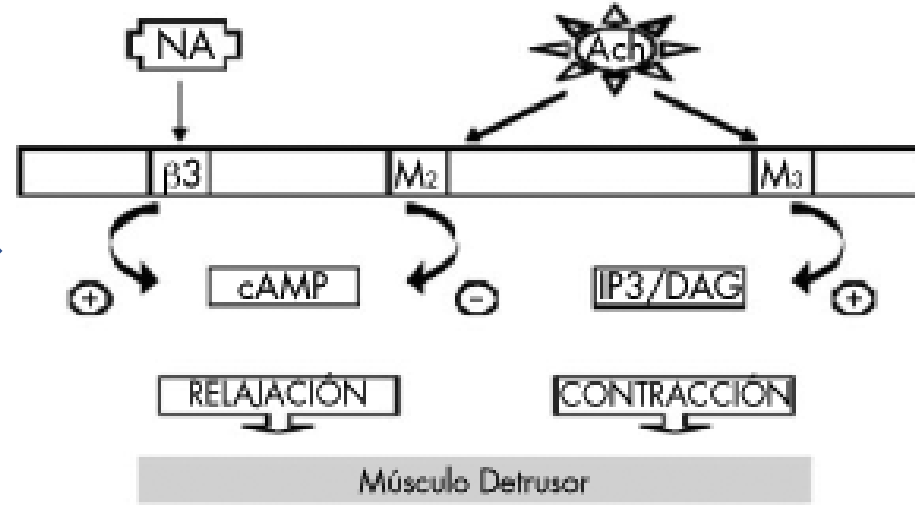
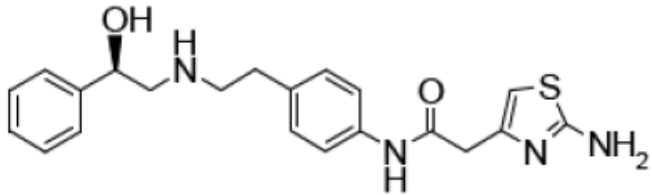
Resultats

Conclusions

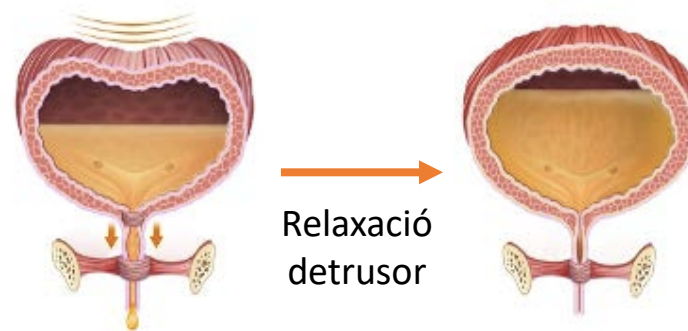
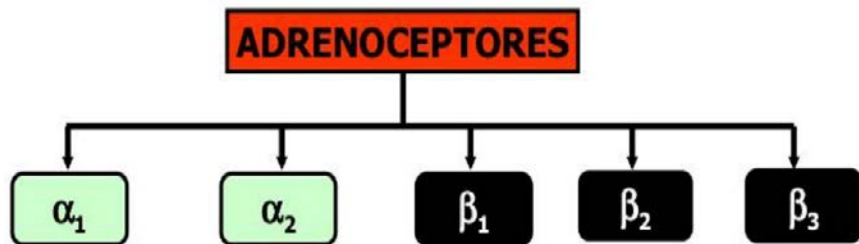
HIPÒTESI PROJECTE

Fàrmacs proposats per l'estudi 1

MIRABEGRÓ (MIRA)



AGONISTA β -3 ADRENÈRGIC



Bufeta hiperactiva

Bufeta normal



Introducció

Hipòtesi objectius

Metodologia

Resultats

Conclusions

Wang et al. *Molecular Medicine* (2020) 26:54
<https://doi.org/10.1186/s10020-020-00164-4>

Molecular Medicine

RESEARCH ARTICLE

Open Access



The protective effects of the β_3 adrenergic receptor agonist BRL37344 against liver steatosis and inflammation in a rat model of high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)

The Journal of Clinical Investigation

CLINICAL MEDICINE

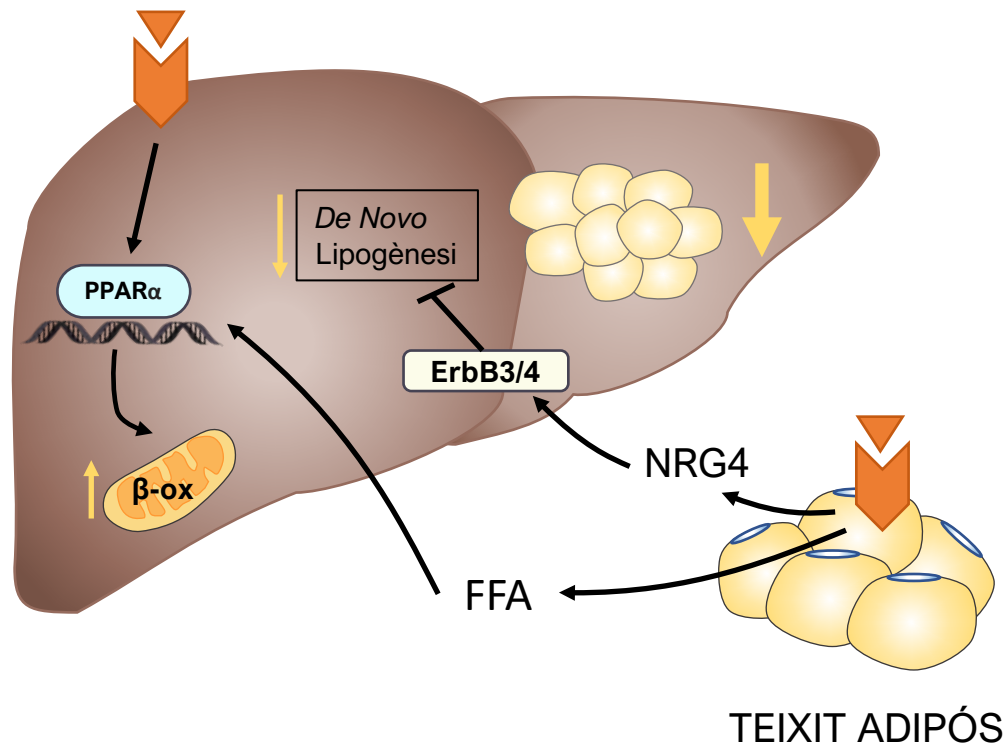
Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity

Diabetes Volume 67, October 2018

2113



Regulation of Human Adipose Tissue Activation, Gallbladder Size, and Bile Acid Metabolism by a β_3 -Adrenergic Receptor Agonist



El tractament amb Mirabegró podria revertir l'esteatosi simple induïda per la FHFD a través de l'activació del receptor β -3 adrenèrgic, tant a fetge com a teixits perifèrics

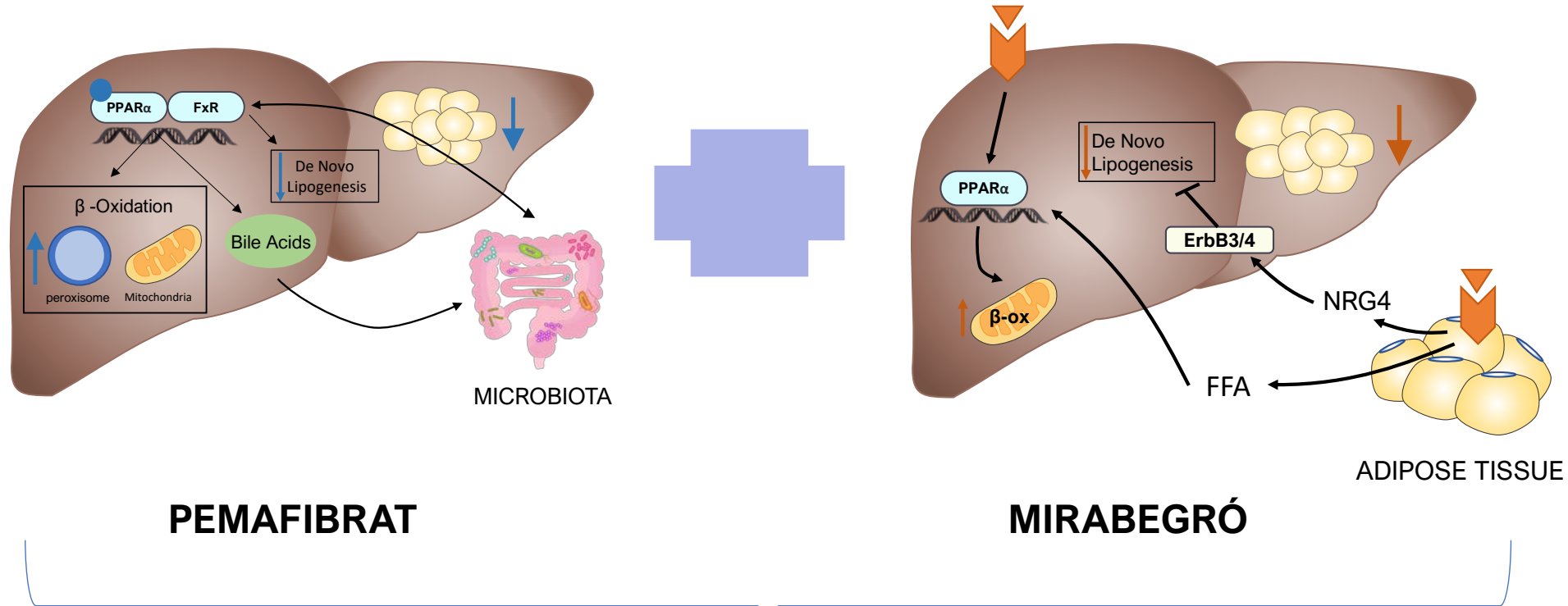
Introducció

Hipòtesi objectius

Metodologia

Resultats

Conclusions



- Reduir dosi de cada Fàrmac
- Efectes farmacològics potenciats
- Efectes adversos a cada fàrmac reduïts

Introducció

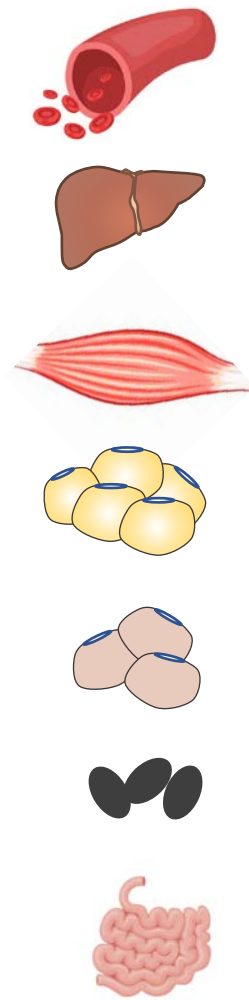
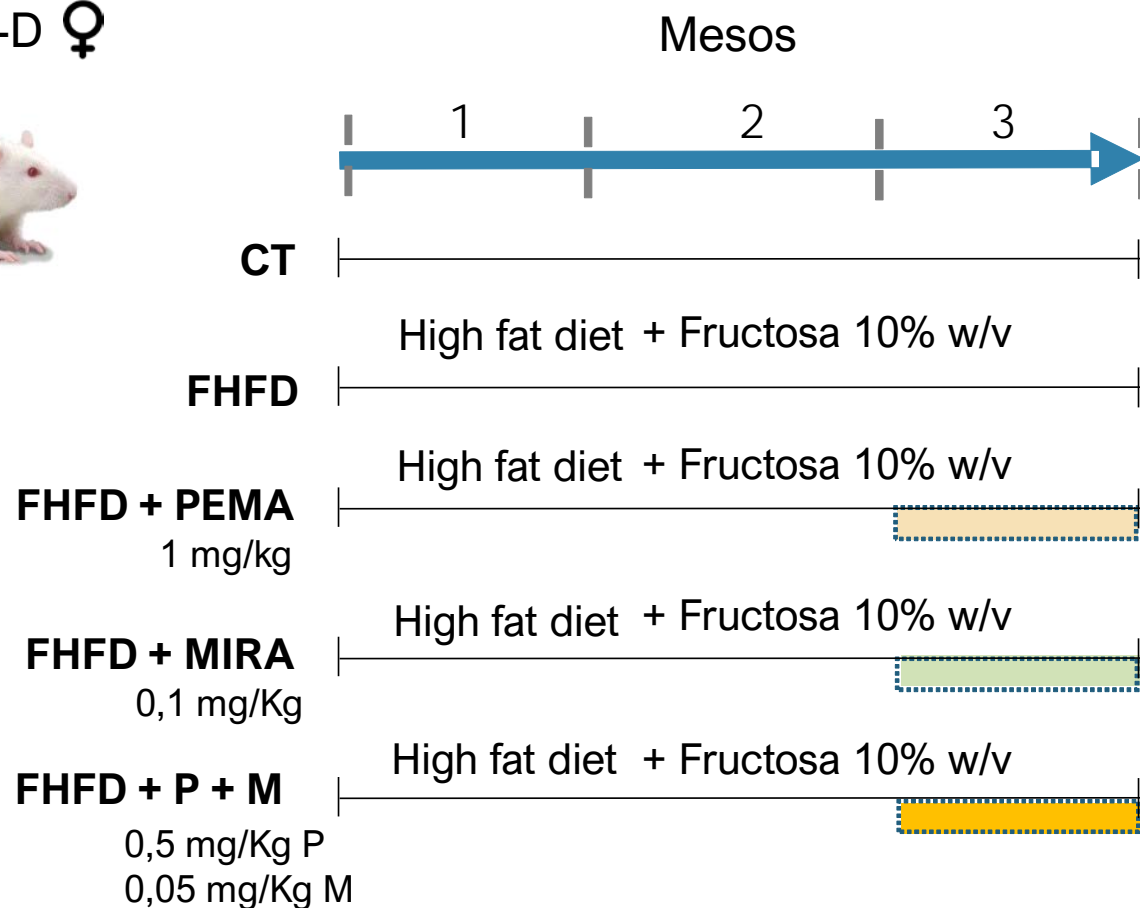
Hipòtesi objectius

Metodologia

Resultats

Conclusions

40 rates S-D ♀



Anàlisis diversos

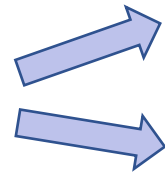
Introducció

Hipòtesi objectius

Metodologia

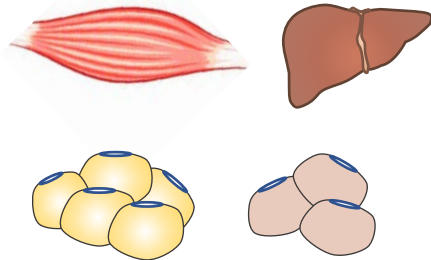
Resultats

Conclusions



TG, Gluc, COL sang

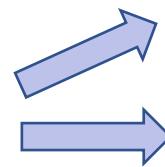
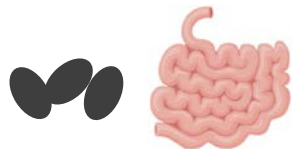
Sèrum per Kits colorimètrics comercials



Expressió gènica ----- RT-qPCR

Expressió proteica ----- Western blot

Activitats enzimàtiques



Nivells d'Acids biliars

Anàlisi de la microbiòta

Introducció

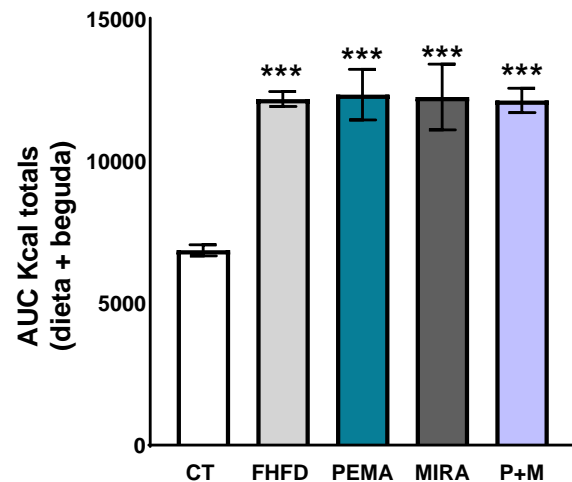
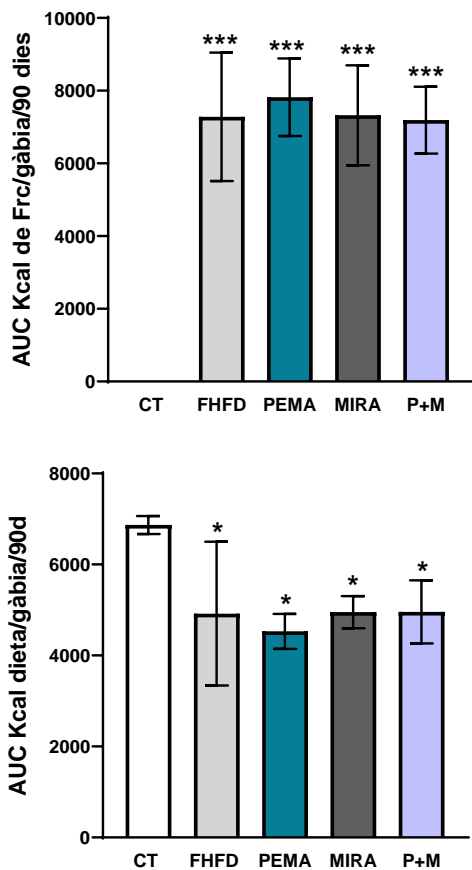
Hipòtesi
objectius

Metodologia

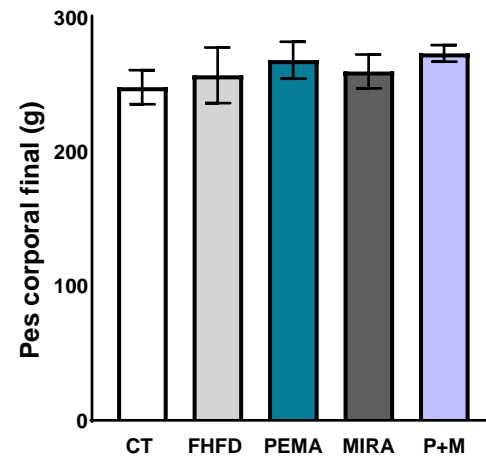
Resultats

Conclusions

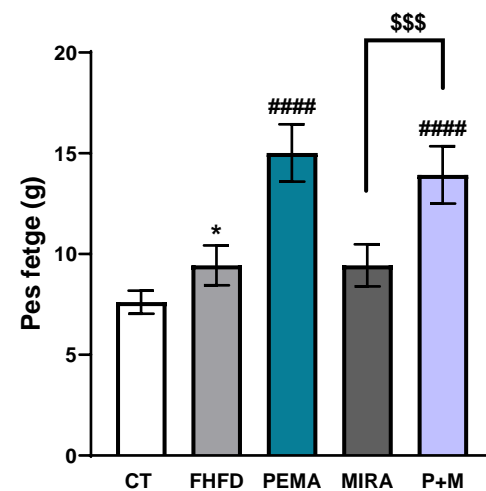
Kcal ingerides



Pes corporal



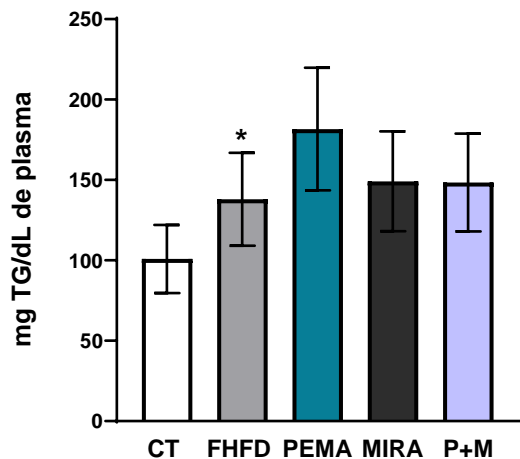
Pes fetge



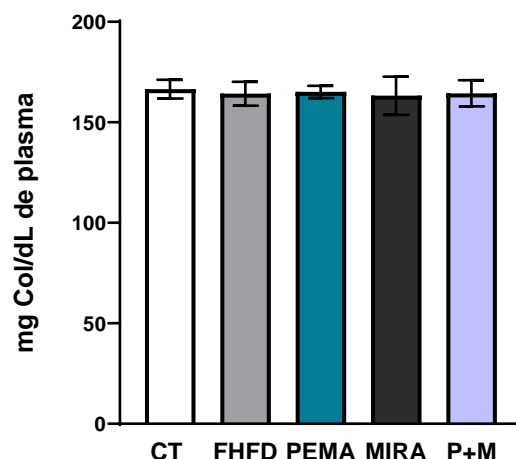
***p<0.001, *p<0,05 vs CT; ####p<0,001 vs FHFD; \$\$\$P<0,001 vs MIRA



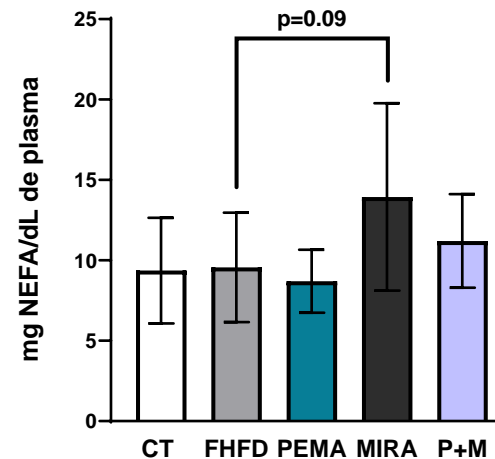
TRIGLICÈRIDS



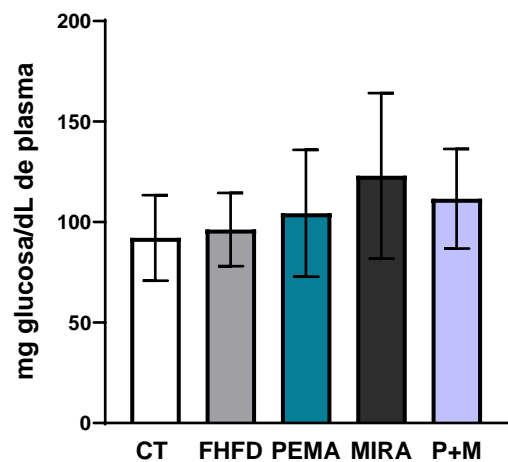
COLESTEROL



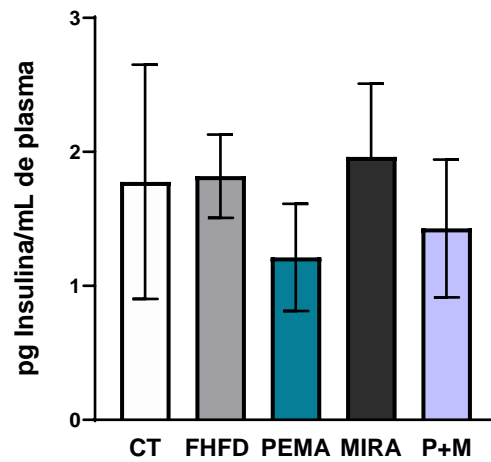
ÀCIDS GRASSOS LLIURES



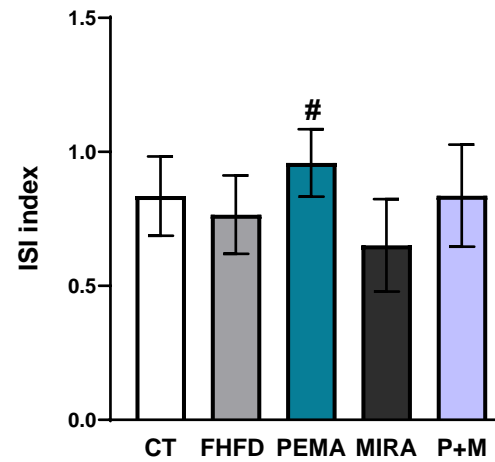
GLUCOSA



INSULINA



ISI

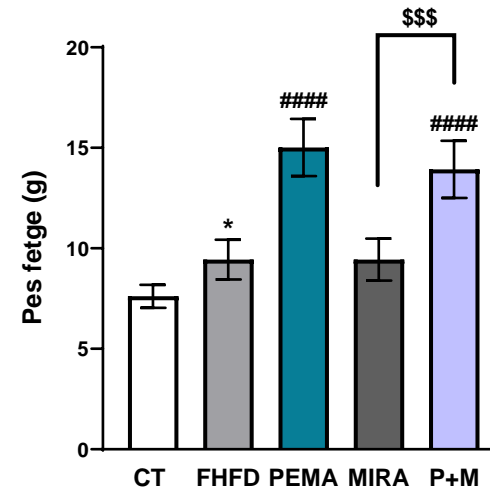
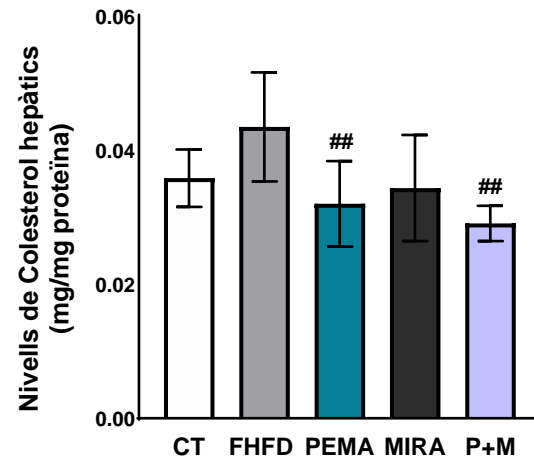
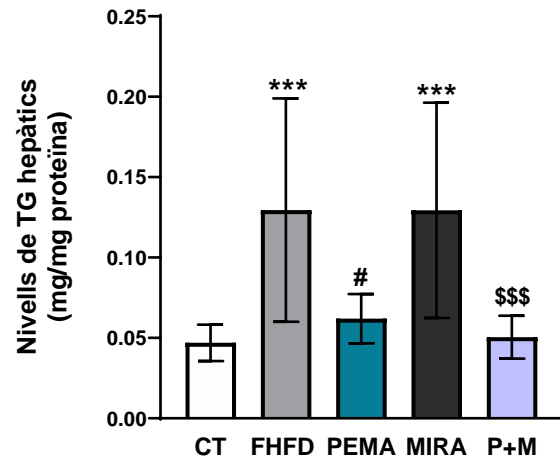
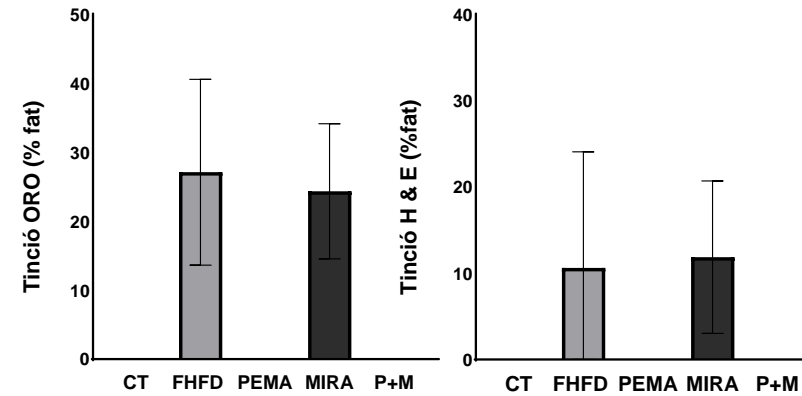
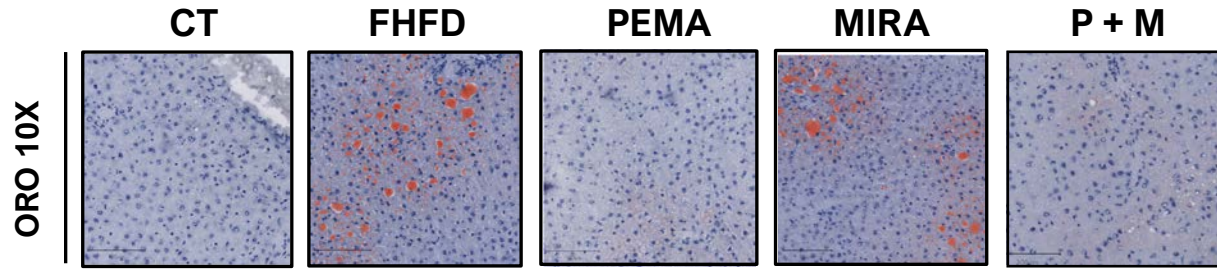


#p<0,05 vs FHFD

- Introducció
- Hipòtesi objectius
- Metodologia
- Resultats**
- Conclusions

RESULTATS

Estudi 1 – Efectes dels fàrmacs sobre l'esteatosi hepàtica



Introducció

Hipòtesi
objectius

Metodologia

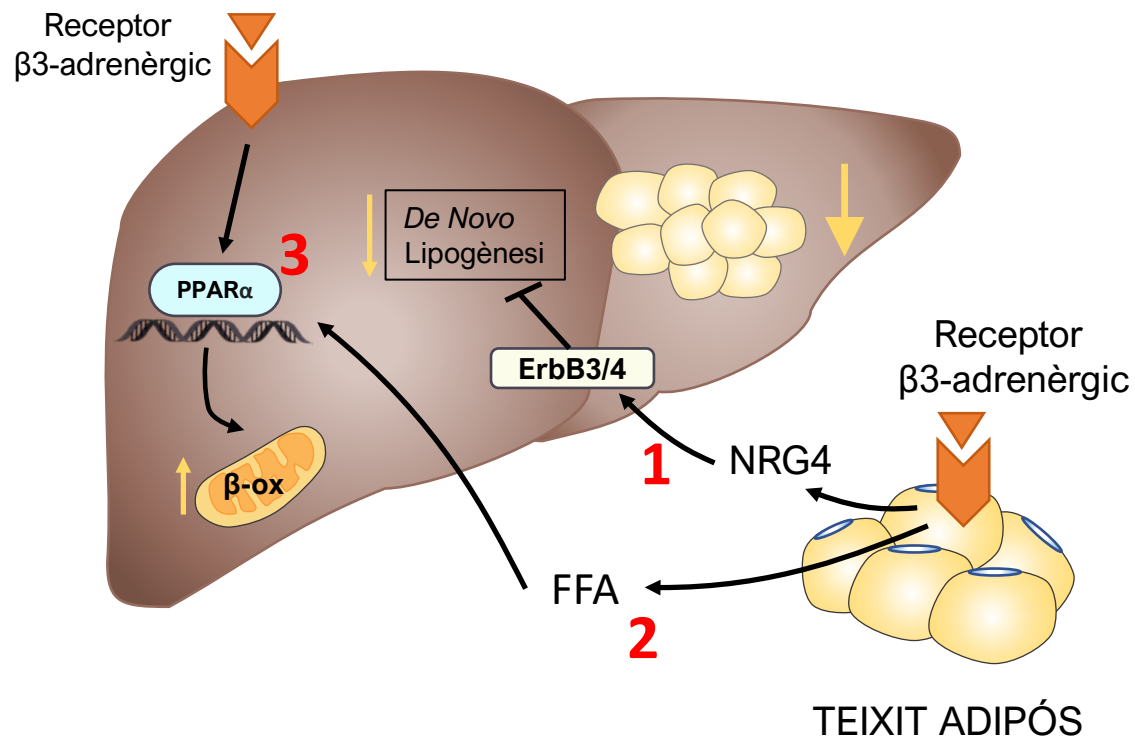
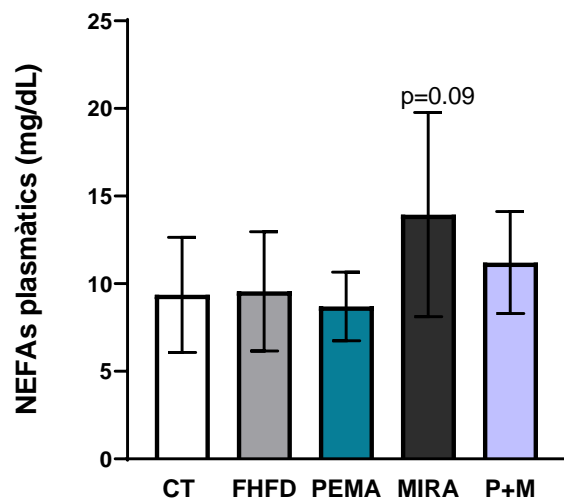
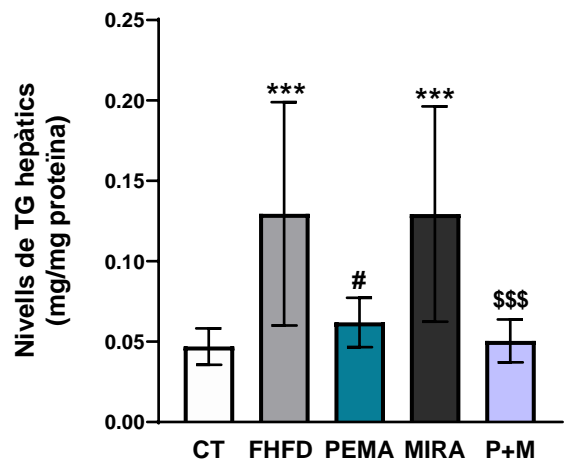
Resultats

Conclusions

***p<0,001, *p<0,05 vs CT; ###p<0,001, ## P<0,01, #P<0,05 vs FHFD; \$\$\$P<0,001 vs MIRA

RESULTATS

Mirabegró – *De Novo* Lipogènesi



Introducció

Hipòtesi objectius

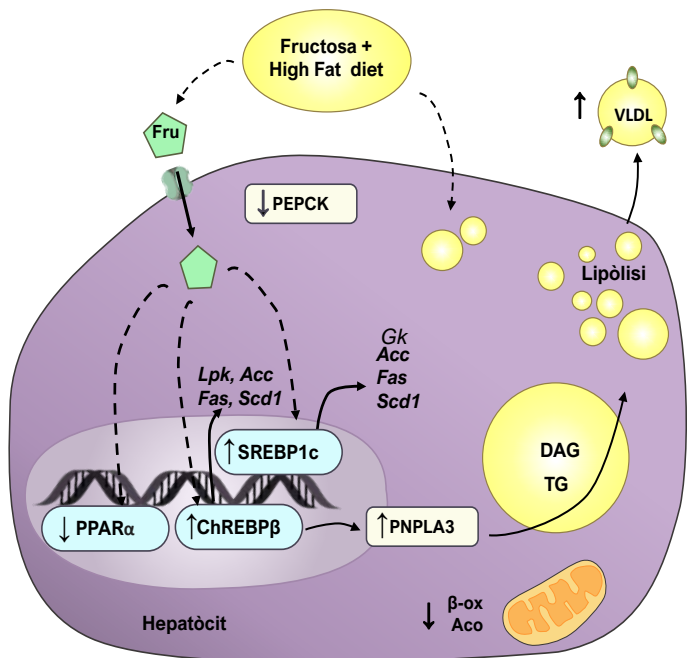
Metodologia

Resultats

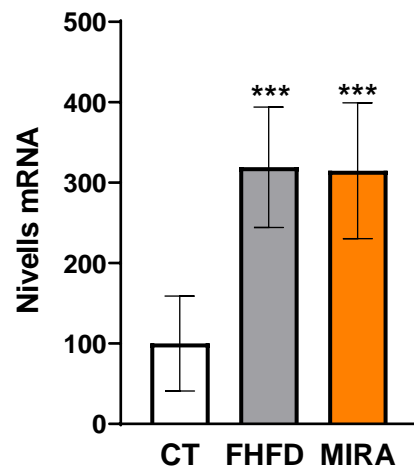
Conclusions

RESULTATS

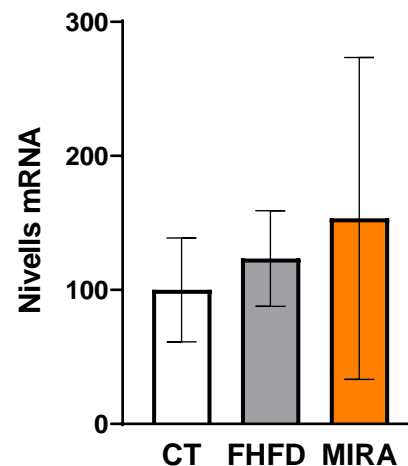
Mirabegró – *De Novo* Lipogènesi



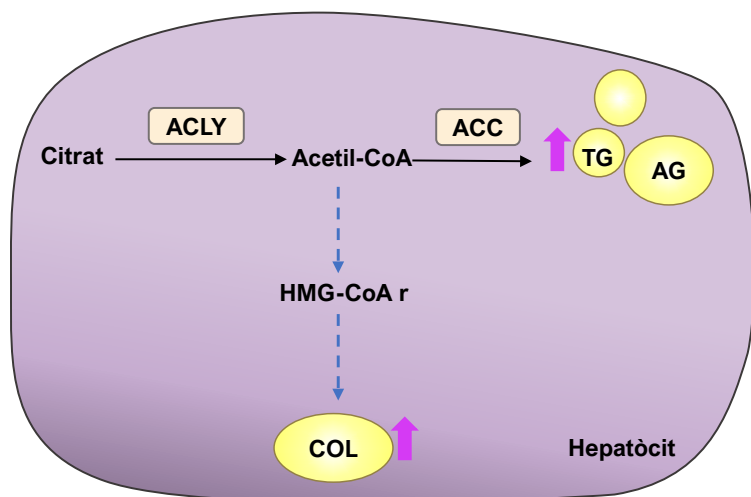
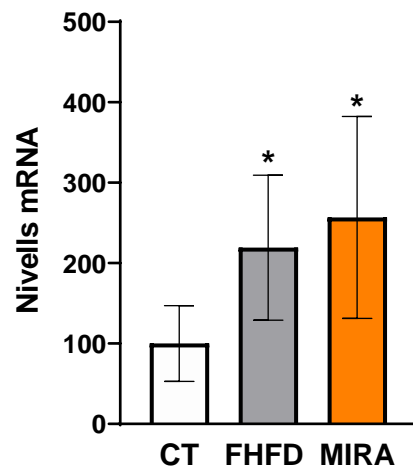
Chrebp-β



Gk



Acly



El tractament amb Mirabegró no inhibeix la síntesi *de novo* de lípids

Introducció

Hipòtesi objectius

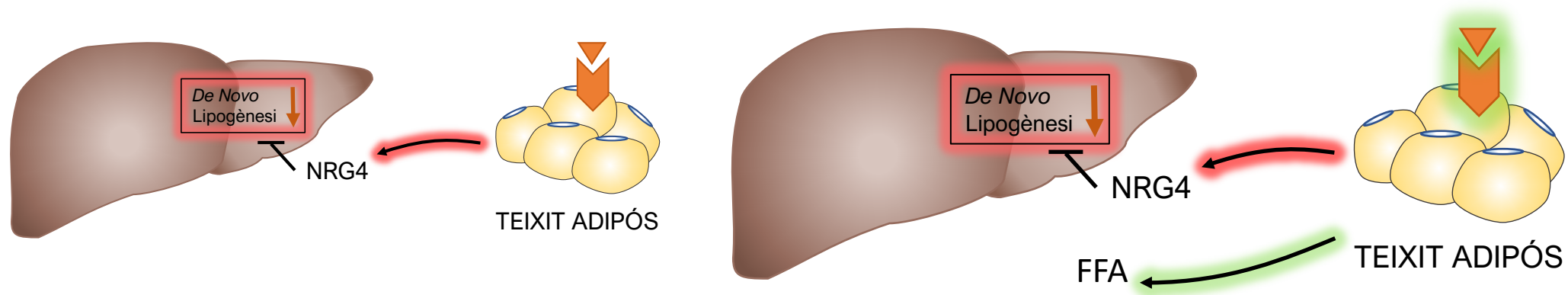
Metodologia

Resultats

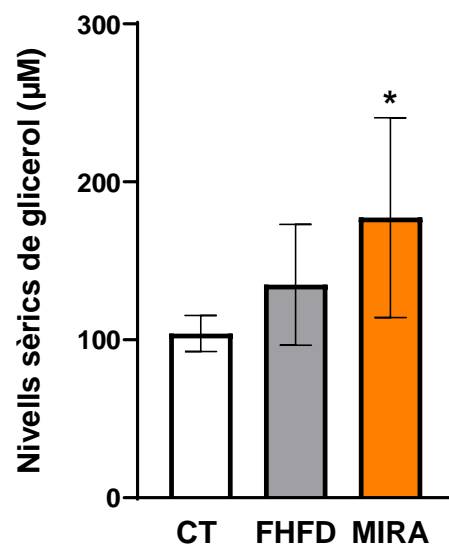
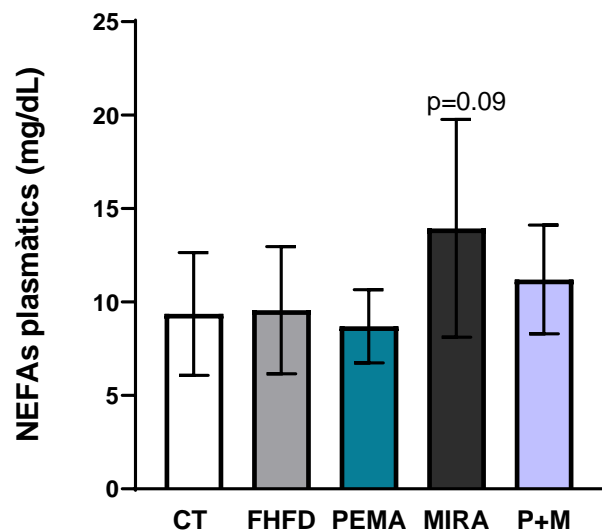
Conclusions

RESULTATS

Mirabegró – Lipòlisi



Glicerol



El tractament amb Mirabegró
tendeix a incrementar la
lipòlisi en WAT

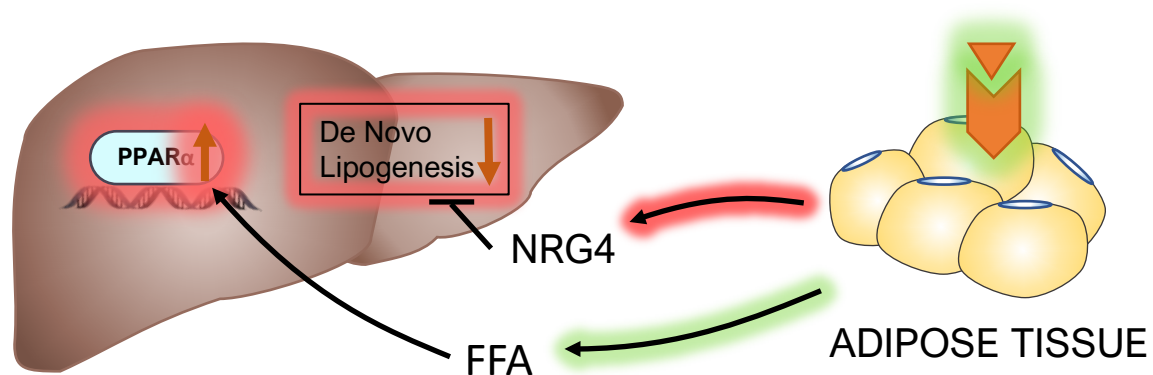
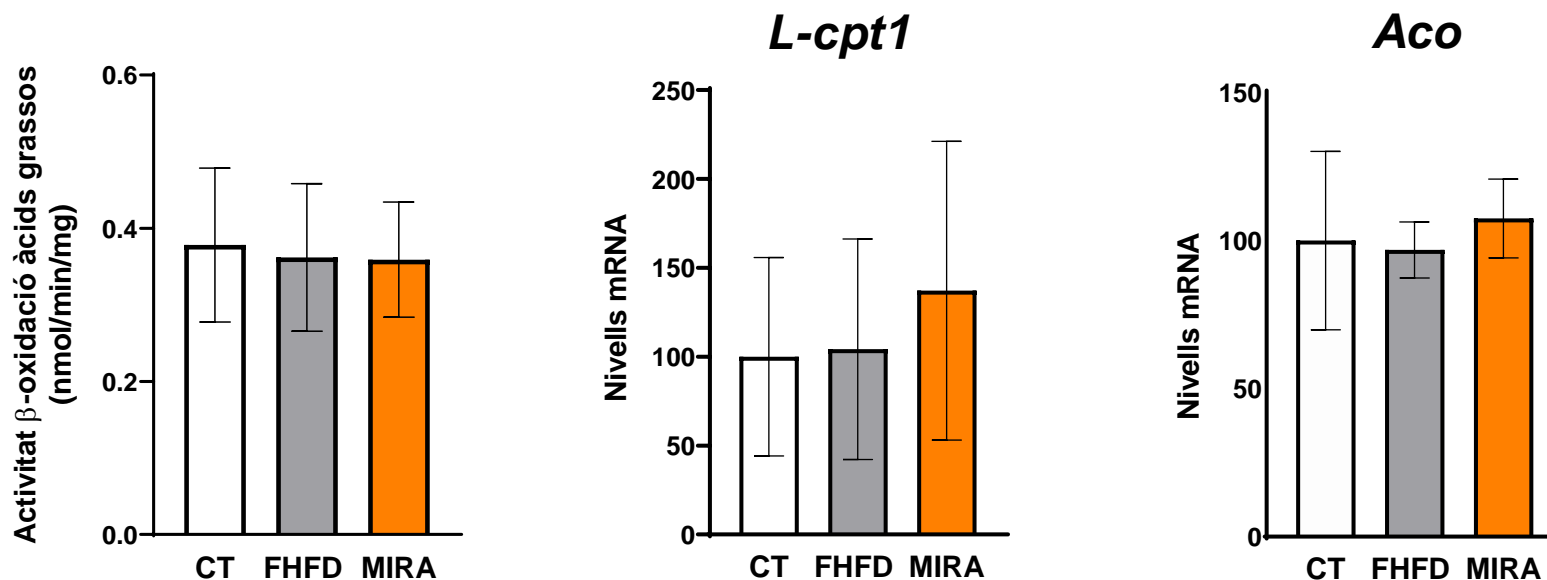
Introducció

Hipòtesi
objectius

Metodologia

Resultats

Conclusions



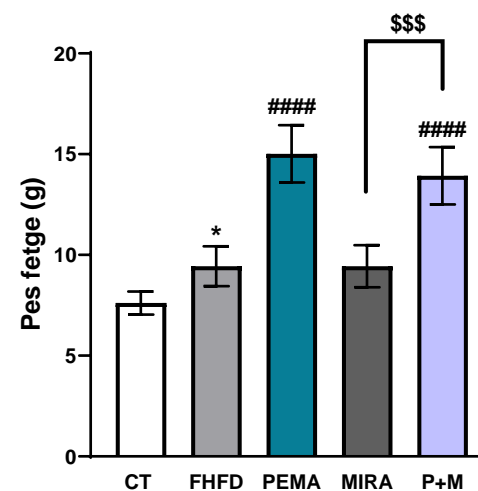
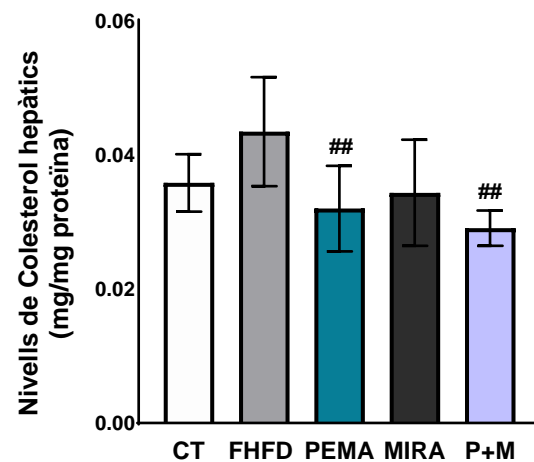
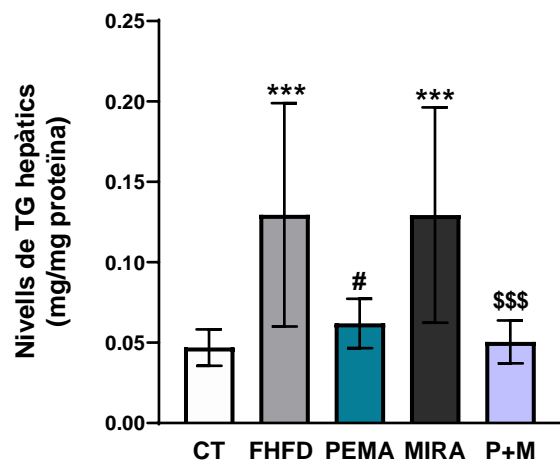
El tractament amb Mirabegró no incrementa l'oxidació hepàtica dels àcids grassos

RESULTATS

Estudi 1 – Efectes dels fàrmacs sobre l'esteatosi



PEMAFIBRAT



***p<0.001, *p<0,05 vs CT; ###p<0,001, ## P<0,01, #P<0,05 vs FHFD; \$\$\$P<0,001 vs MIRA

Introducció

Hipòtesi
objectius

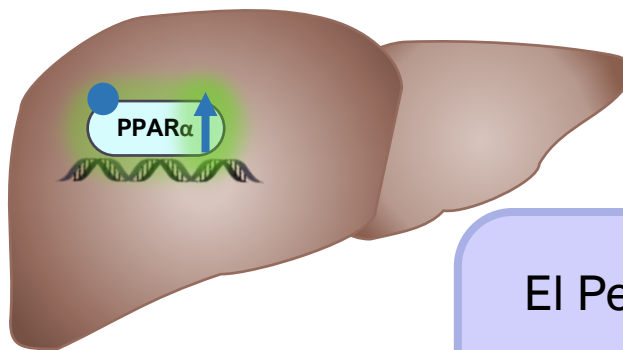
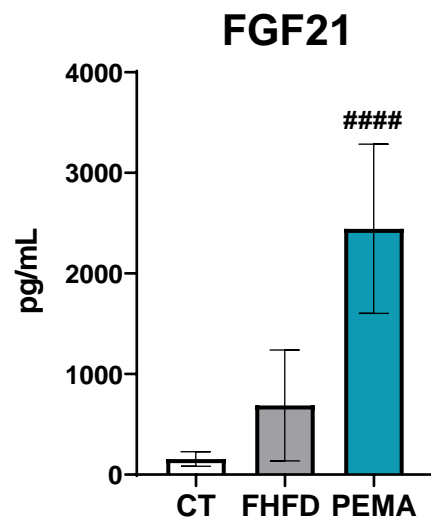
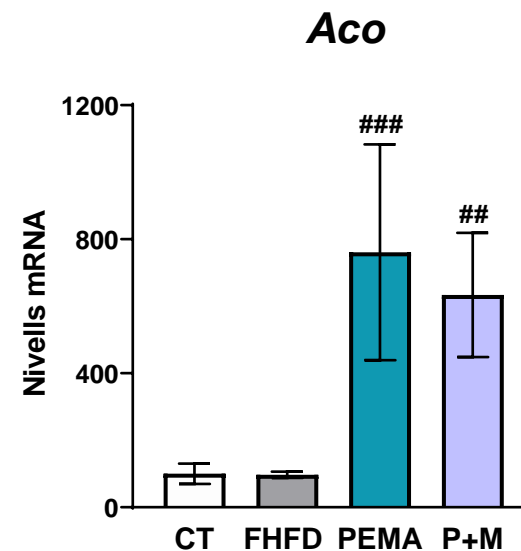
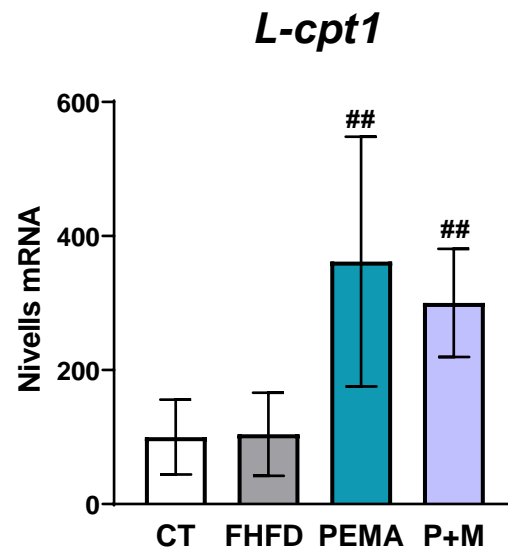
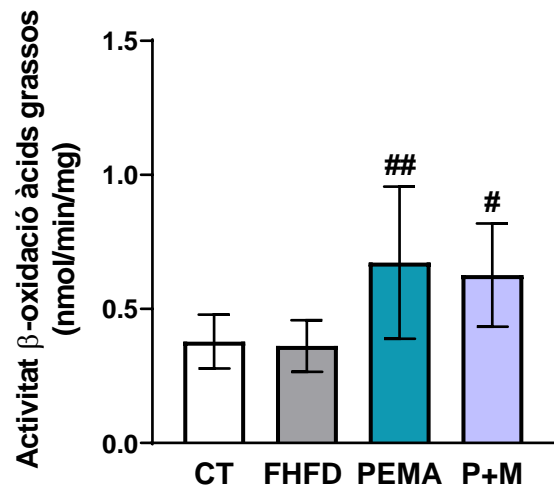
Metodologia

Resultats

Conclusions

RESULTATS

Pemafibrat – β -Oxidació dels àcids grassos



El Pemafibrat incrementa la β -Oxidació hepàtica

Introducció

Hipòtesi objectius

Metodologia

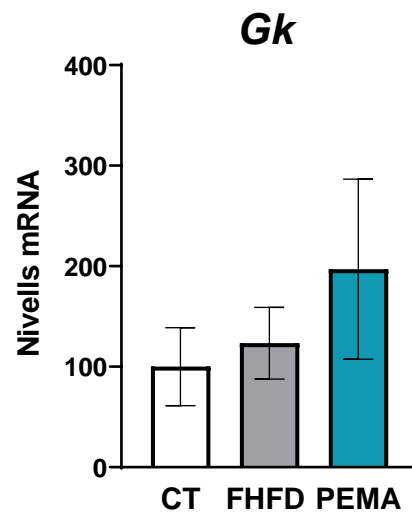
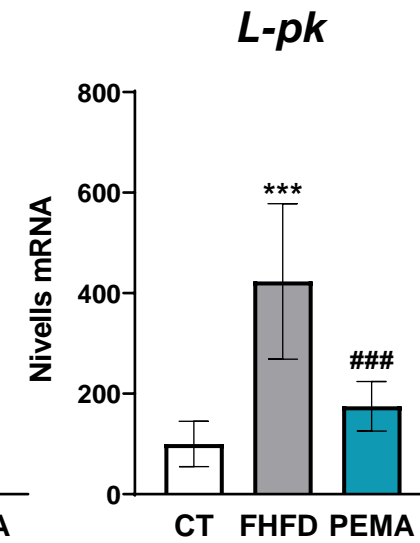
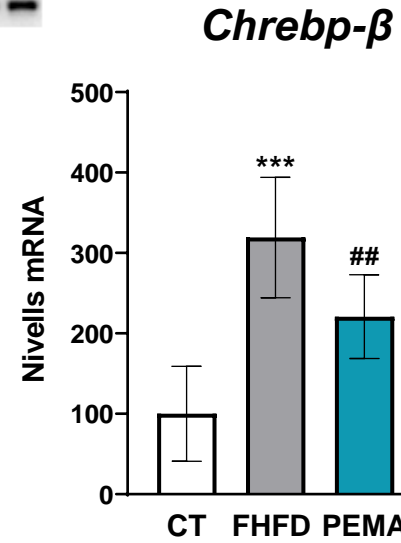
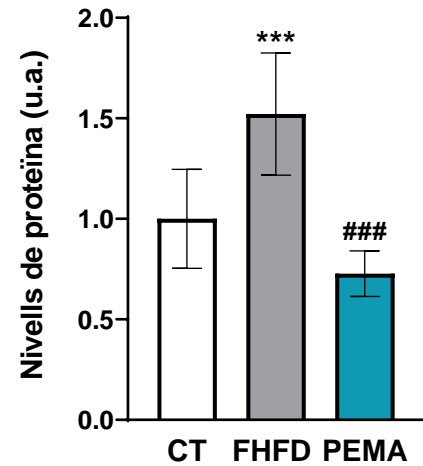
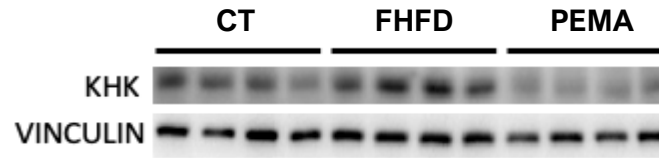
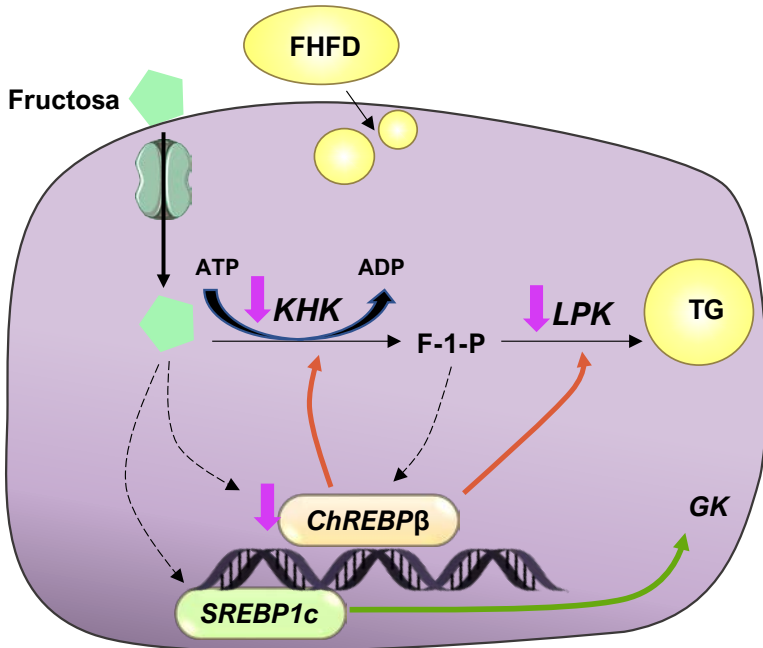
Resultats

Conclusions

#p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001 vs FHFD

RESULTATS

Pemafibrat – *De Novo* Lipogènesi

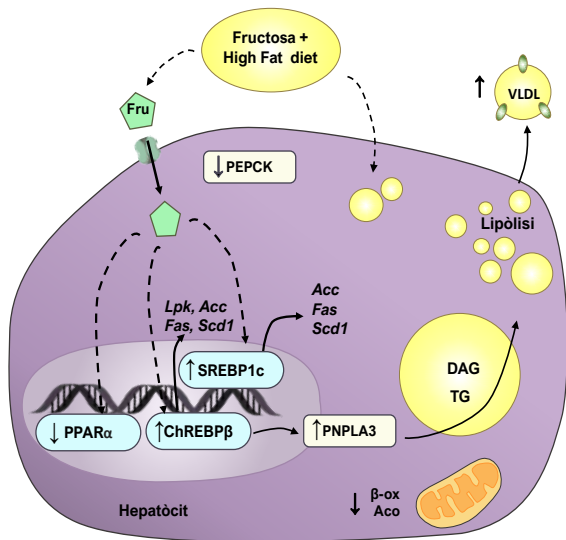


***p<0.001 vs CT, ##p<0.01, ###p<0.001 vs FHFD

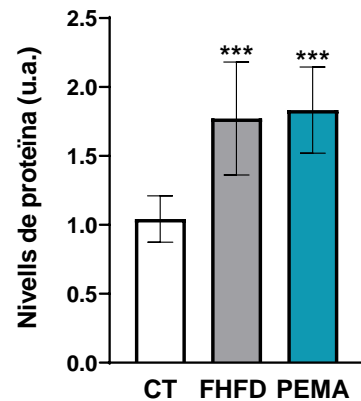
- Introducció
- Hipòtesi objectius
- Metodologia
- Resultats**
- Conclusions

RESULTATS

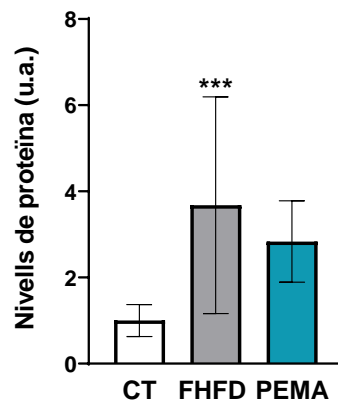
Pemafibrat – *De Novo* Lipogènesi



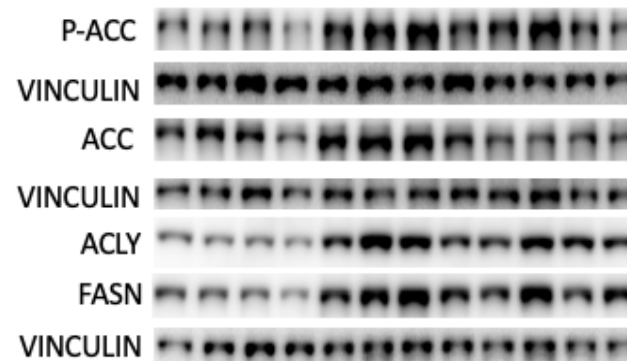
pACC/ ACC



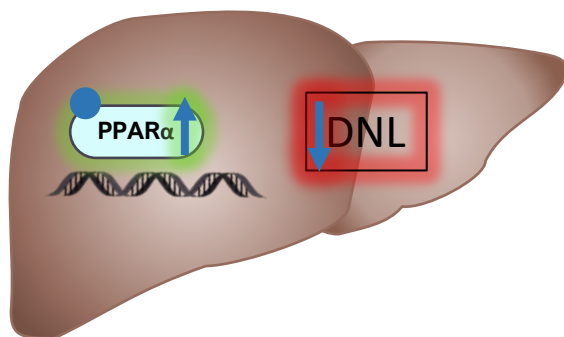
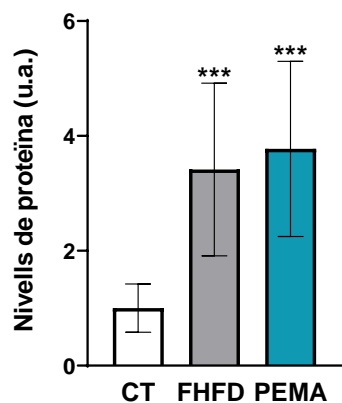
FAS



CT FHFD PEMA



ACLY



El Pemafibrat no redueix la lipogènesi *de novo*

Introducció

Hipòtesi objectius

Metodologia

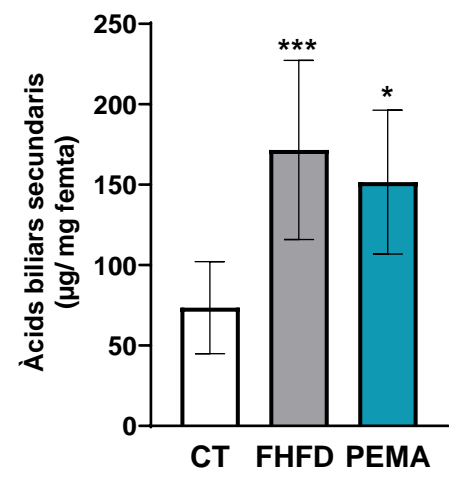
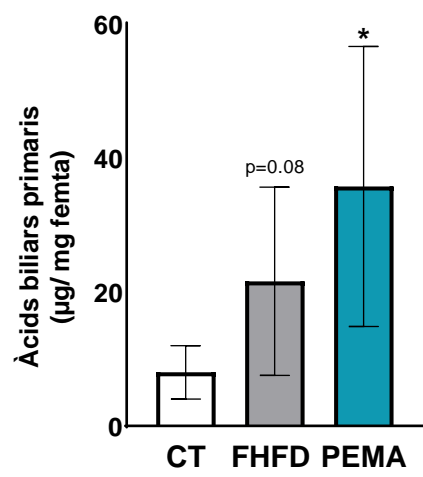
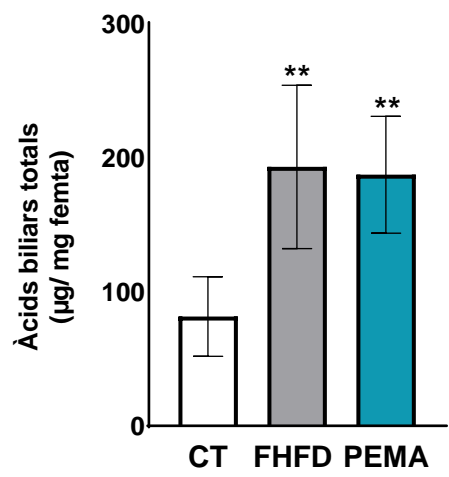
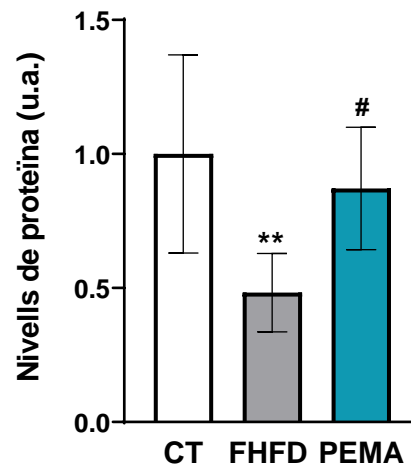
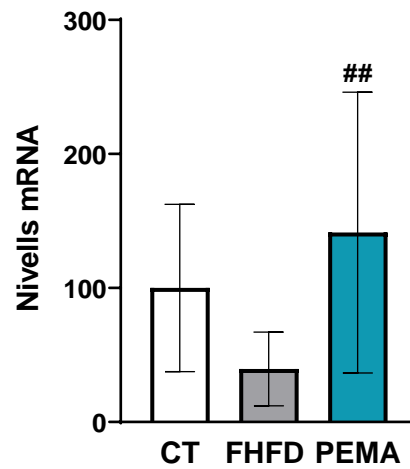
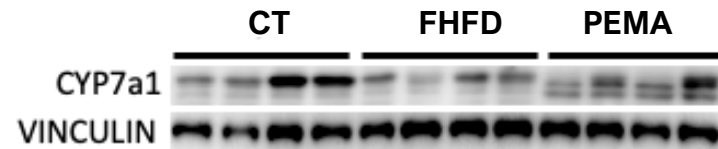
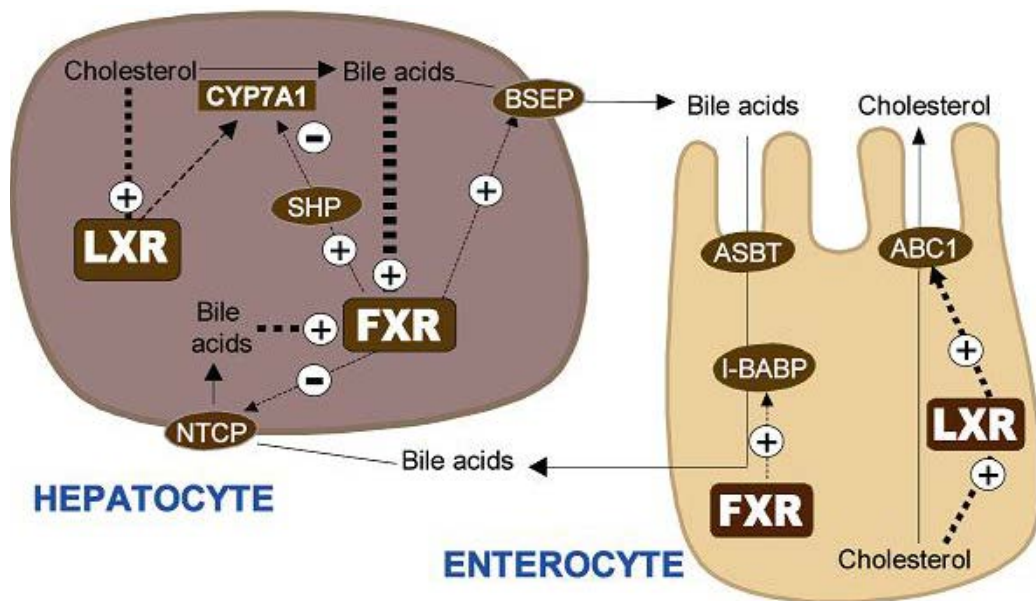
Resultats

Conclusions

***p<0.001 vs CT,

RESULTATS

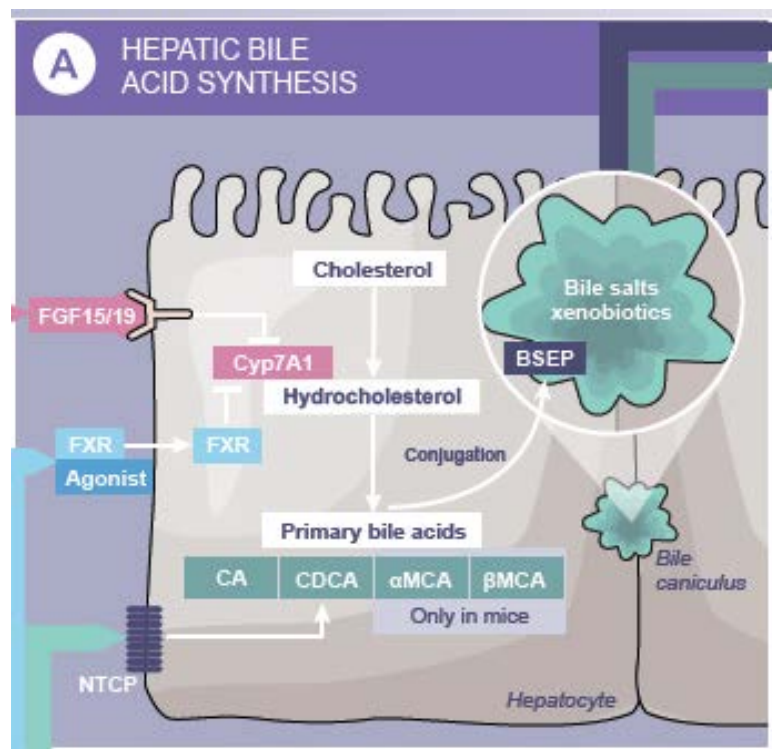
Pemafibrat – Síntesi d'àcids biliars



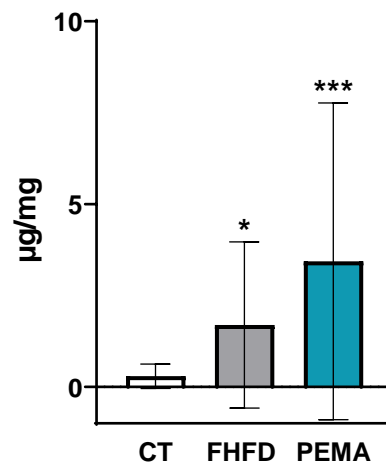
- Introducció
- Hipòtesi objectius
- Metodologia
- Resultats**
- Conclusions

RESULTATS

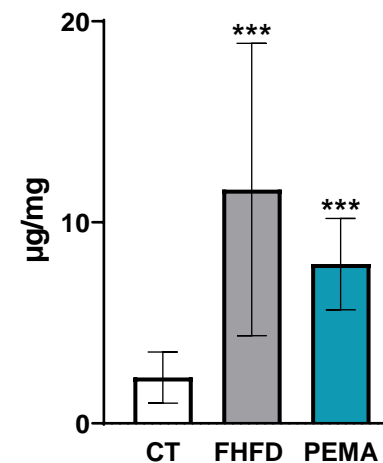
Pemafibrat – Àcids biliars primaris



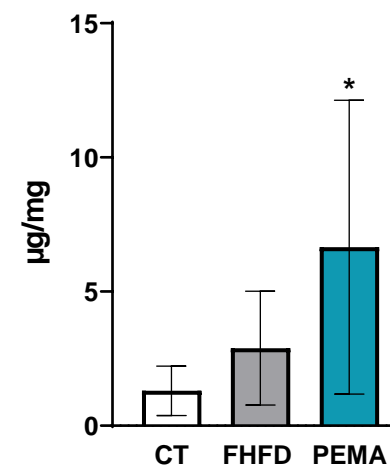
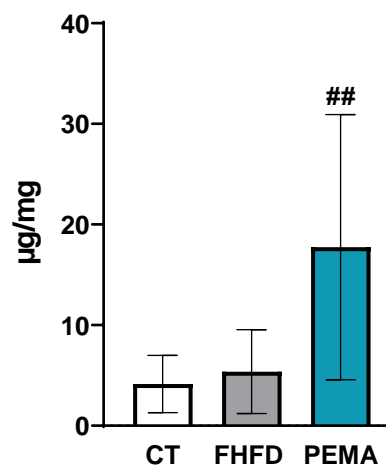
Còlic (CA)



Chenodeoxicòlic (CDCA)



α/β muricòlic (MCA)



Introducció

Hipòtesi objectius

Metodologia

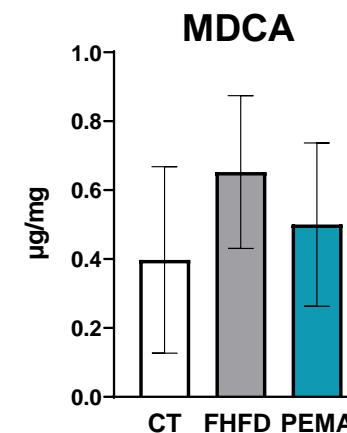
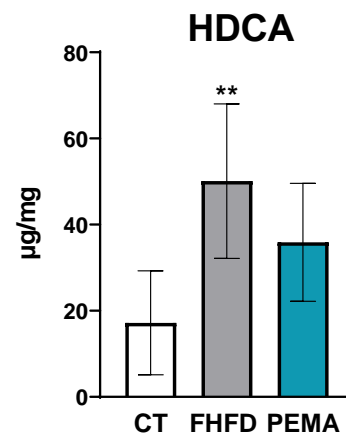
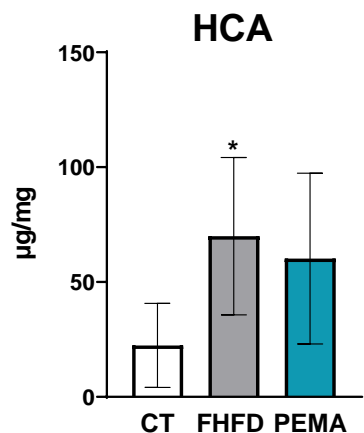
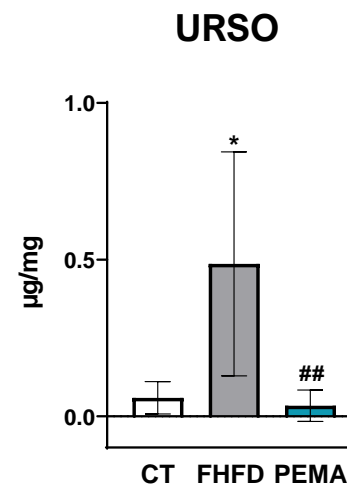
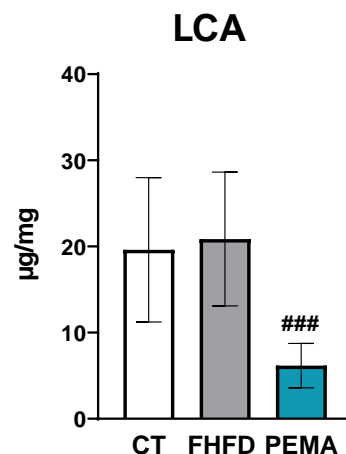
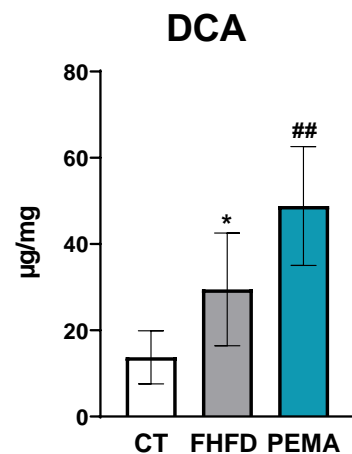
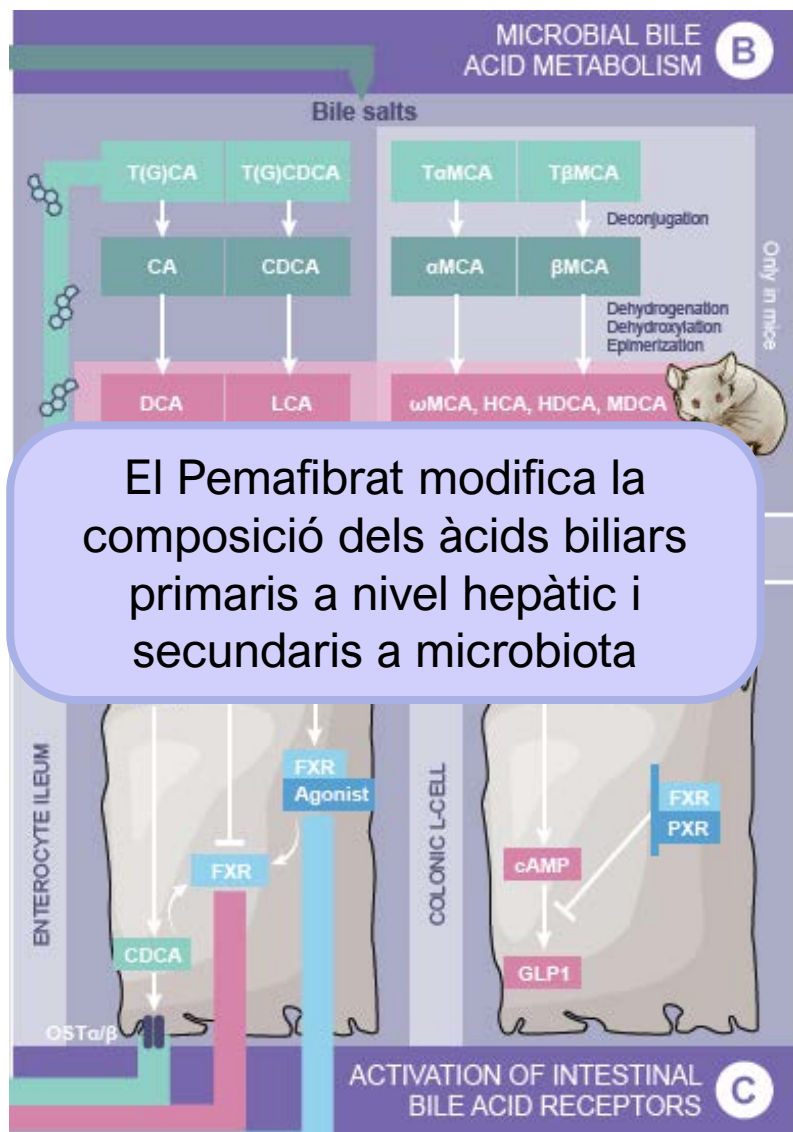
Resultats

Conclusions

*p<0.05, ***p<0,001 vs CT, ##p<0.01 vs FHFD

RESULTATS

Pemafibrat – Àcids biliars secundaris



Introducció

Hipòtesi objectius

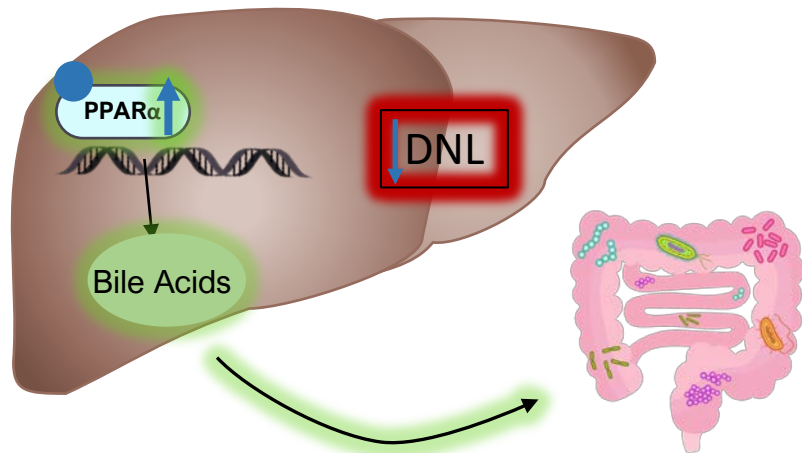
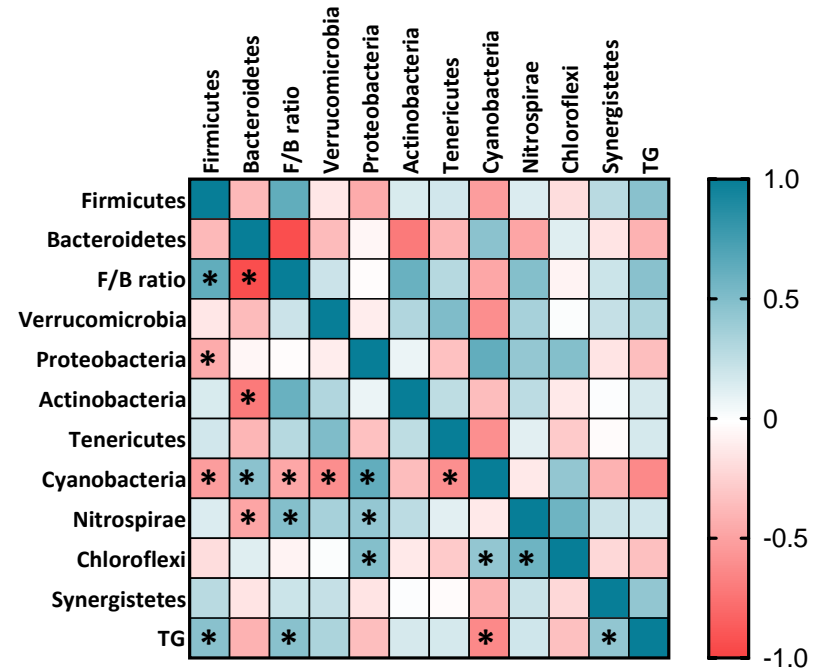
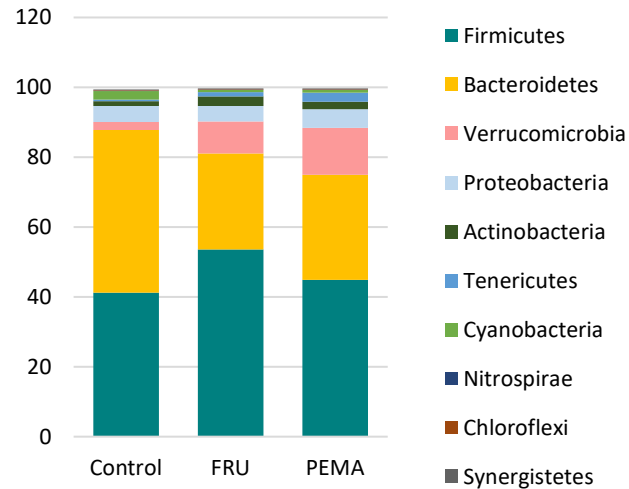
Metodologia

Resultats

Conclusions

*p<0.05, ***p<0,001 vs CT, ##p<0.01 vs FHFD

Phylum distribution



El Pemafibrat és capaç de modular el perfil de la microbiota intestinal i alguns d'aquests canvis es correlacionen amb una reducció dels TG hepàtics

CONCLUSIONS

- El tractament amb Mirabegró incrementa la tasa lipolítica en teixit adipós blanc però no és suficient per revertir l'esteatosi simple o NAFLD en el nostre model experimental.
- El tractament amb Pema fibrat incrementa la beta-oxidació hepàtica dels àcids grassos ajudant a reduir l'acúmulo de lípids.
- El tractament amb Pema fibrat modifica la composició dels àcids biliars però no es veu modificat el seu contingut en femtes.
- El tractament amb Pema fibrat és capaç de modular el perfil de la microbiota en femtes.
- La combinació de Pema fibrat més Mirabegró no aconsegueix modificar cap dels paràmetres metabòlics estudiats més enllà dels efectes observats amb el Pema fibrat sol.

Introducció

Hipòtesi
objectius

Metodologia

Resultats

Conclusions

L'equip

Receptors Nuclears, Metabolisme Energètic i Teràpia de Malalties del Metabòlisme.

- Dr. Laguna
- Dra. Alegret
- Dra. Roglans
- Dra. Sánchez
- Maria Montesinos
- Laia Blanco
- Maria Ricart
- Anna Gasà

Fisiologia Digestiva i Adaptacions Nutricionals

- Dra. Pérez-Bosque
- Dra Miró

Biobanc - Banc de Tumors i Teixits HCB IDIBAPS



Introducció

Hipòtesi
objectius

Metodologia

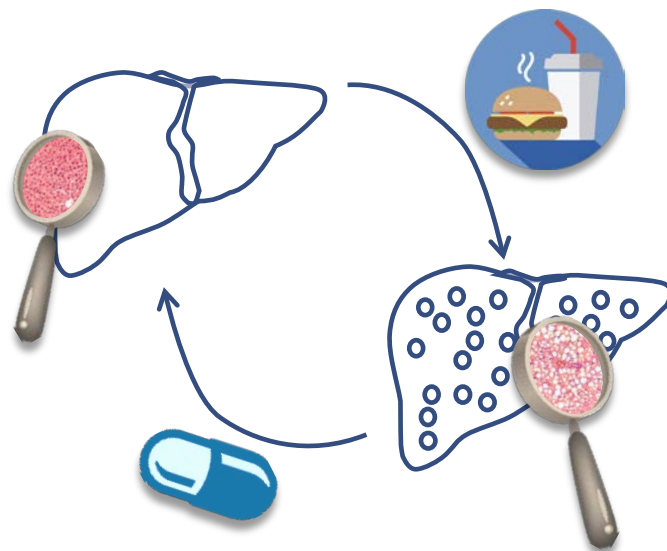
Resultats

Conclusions

2021 SGR 00345



SAF: PID 2020-112870RB-100



MOLTES GRÀCIES !