

Vielversprechender Therapieansatz für metabolische Lebererkrankungen Fortschritte durch gezielte Hemmung des Fettstoffwechsels

(Wien, 18-12-2024) Eine Studie der MedUni Wien hat einen neuen Ansatzpunkt zur medikamentösen Behandlung von Stoffwechselerkrankungen der Leber identifiziert. Die pharmakologische Hemmung eines Enzyms, das eine zentrale Rolle im Fettstoffwechsel spielt, förderte in einer experimentellen Untersuchung die Lebergesundheit, reduzierte Leberfett, Entzündung und minderte den fibrotischen Umbau (Bindegewebsvernarbung). Die Ergebnisse wurden im „Journal of Hepatology“ veröffentlicht.

Die Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD, früher als nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bekannt) ist weltweit die häufigste und stark im Zunehmen begriffene Ursachen für chronische Lebererkrankungen, die über die Entwicklung einer Steatohepatitis (MASH, früher NASH) zu Leberzirrhose und Leberkrebs führen kann und somit eine erhebliche Herausforderung für das Gesundheitssystem darstellt. Trotz Lebensstilmodifikation (Diät und Bewegung) und kürzlicher Zulassung neuer Medikamente bleibt die Entwicklung zielgerichteter therapeutischer Ansätze ein dringendes Anliegen.

Die aktuelle Studie unter der Erstautorschaft von Emmanuel Dauda Dixon und der Studienleitung von Michael Trauner an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie (Universitätsklinik für Innere Medizin III) der MedUni Wien setzte auf die Blockade von ATGL (Adipose Triglycerid Lipase). Dieses Enzym spielt eine zentrale Rolle im Fettstoffwechsel, indem es den ersten Schritt des intrazellulären Abbaus der gespeicherten Triglyceride vermittelt. Dafür wurde die Wirkung des ATGL-spezifischen Enzymhemmers Atglistatin (ATGLi) in präklinischen Modellen untersucht. Bei Mäusen, die durch eine fettreiche Diät und eine chemische Intervention eine MASH entwickelten, verbesserte der Einsatz von ATGLi signifikant die Lebergesundheit, reduzierte Leberfett und Entzündung und verminderte den fibrotischen Umbau. Diese Effekte wurden durch die Beeinflussung des PPAR α -Signalwegs und die Förderung der Synthese hydrophiler Gallensäuren erreicht.

„Ein bemerkenswerter Durchbruch ist der Nachweis, dass die Hemmung von ATGL auch in menschlichen Zellmodellen zu ähnlichen positiven Effekten führt“, erklärt Erstautor Emmanuel Dauda Dixon. „Mit dem spezifischen Hemmstoff konnten wir zeigen, dass ähnliche Mechanismen wie bei Atglistatin auch auf menschliches ATGL übertragbar sind. Das ist ein entscheidender Schritt in Richtung klinische Anwendung.“



Studienleiter Michael Trauner betont: „Unsere Untersuchungen zeigen, dass die Hemmung von ATGL nicht nur lokal in der Leber wirkt, sondern überraschenderweise auch die Zusammensetzung der Gallensäuren und die Fettaufnahme im Darm günstig beeinflusst. Damit eröffnen sich neue Ansätze zur Behandlung der MASLD und MASH. Unsere Arbeit schafft die Grundlage für die Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze, die gezielt an der Pathophysiologie der Erkrankung ansetzen. Mit diesen Erkenntnissen leistet die MedUni Wien einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung innovativer Behandlungsstrategien für Lebererkrankungen, die weltweit Millionen Menschen betreffen.“

MASLD eine der Hauptursachen für Leberkrebs

Die Häufigkeit der mit metabolischer Dysfunktion assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD), früher bekannt als nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), steigt weltweit stark an und belastet die öffentliche Gesundheit. Hauptursachen sind ungesunde Lebensgewohnheiten und Überernährung, so ist die MASLD auch eine wesentliche Folge von Adipositas und Diabetes. Derzeit ist bereits ein Drittel der Bevölkerung von einer MASLD betroffen und die Tendenz ist steigend. Aktuell gelten eine moderate Gewichtsreduktion und der Wirkstoff Resmetirom als wirksame Maßnahmen, doch neue pharmakologische Ansätze sind dringend erforderlich. Ein Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen ist essenziell für die Entwicklung gezielter Therapien.

Die Studie entstand im Hans Popper Labor für Molekulare Hepatologie an der Universitätsklinik für Innere Medizin III (Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie) der MedUni Wien unter Förderung des FWF im Spezialforschungsbereich „Lipidhydrolyse“ (F 73).

Publikation: Journal of Hepatology

Inhibition of ATGL alleviates MASH via impaired PPAR α signalling that favours hydrophilic bile acid composition in mice.

Emmanuel Dauda Dixon, Thierry Claudel, Alexander Daniel Nardo Alessandra Riva, Claudia Fuchs, Veronika Mlitz, Georg Busslinger, Hubert Schnarnagl, Tatjana Stojakovic, Joana Senéca, Helga Hinteregger, Gernot F Grabner, Dagmar Kratky, Henkjan Verkade, Robert Zimmermann, Guenter Haemmerle, Michael Trauner.

DOI: 10.1016/j.jhep.2024.09.037



Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
Leiter Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag.^a Karin Kirschbichler
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.600 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit mehr als 6.500 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, zwölf medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die MedUni Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum.