

# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

**UAM**  
Universidad Autónoma  
de Madrid

 Universidad  
de Alcalá

Asignatura: Enfermedad hepática metabólica

**“Mecanismos implicados en la patogenia  
de la esteatosis hepática metabólica  
potencialmente modificables”**

Paula Iruzubieta

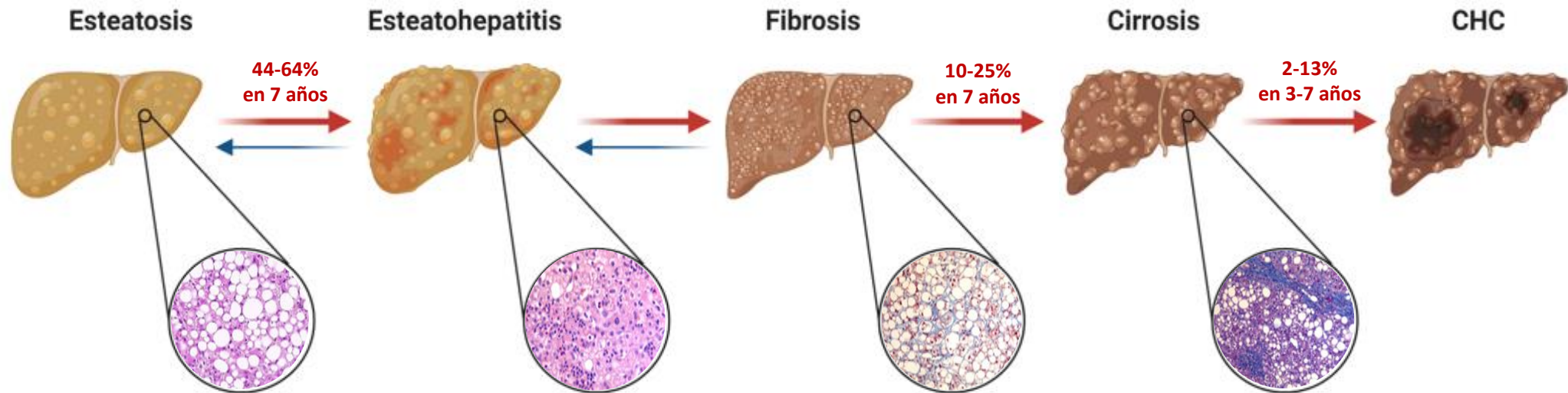
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Cantabria

# Índice

---

- 1) Visión general de la patogenia de NAFLD
- 2) Potenciales dianas terapéuticas
- 3) Abordajes innovadores
- 4) Fracaso en ensayos clínicos de NASH

# PATOGENIA

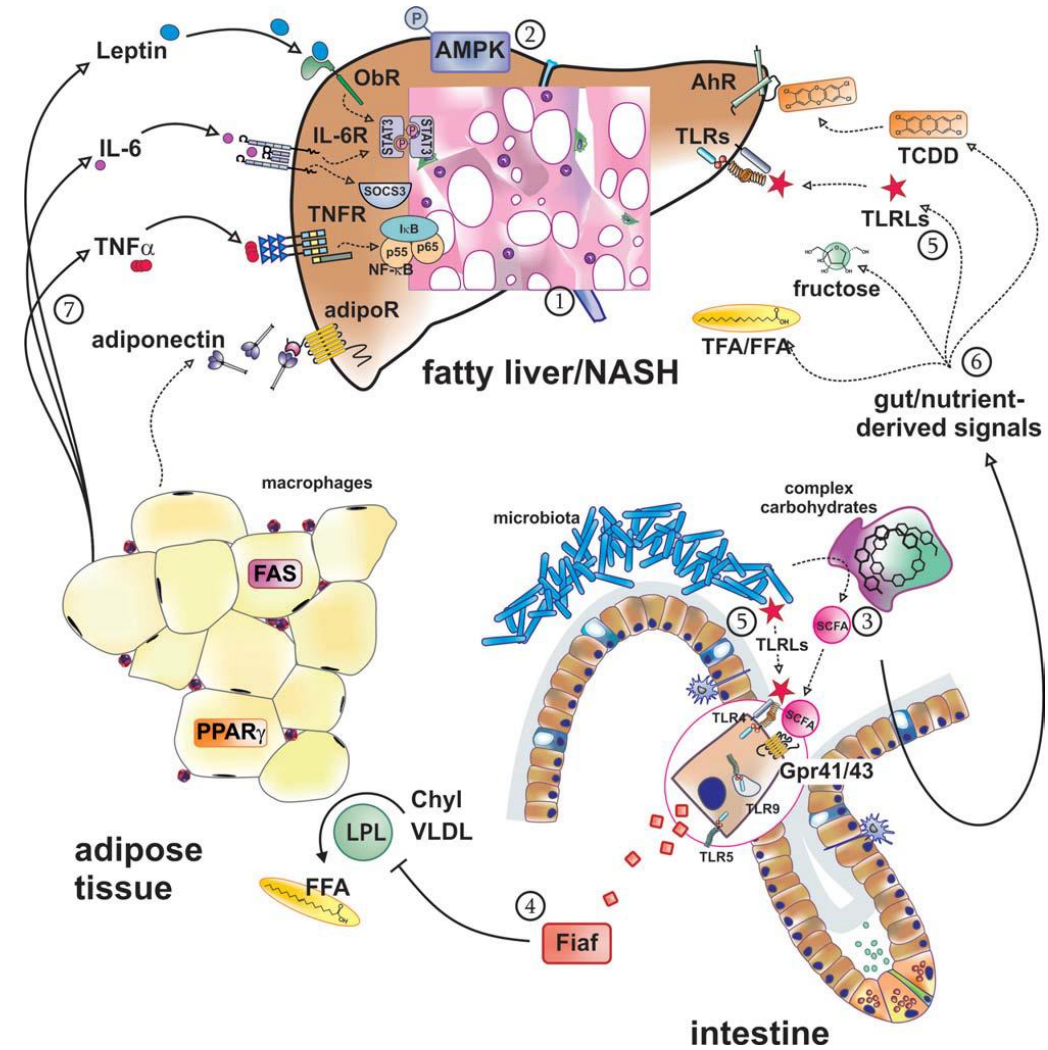


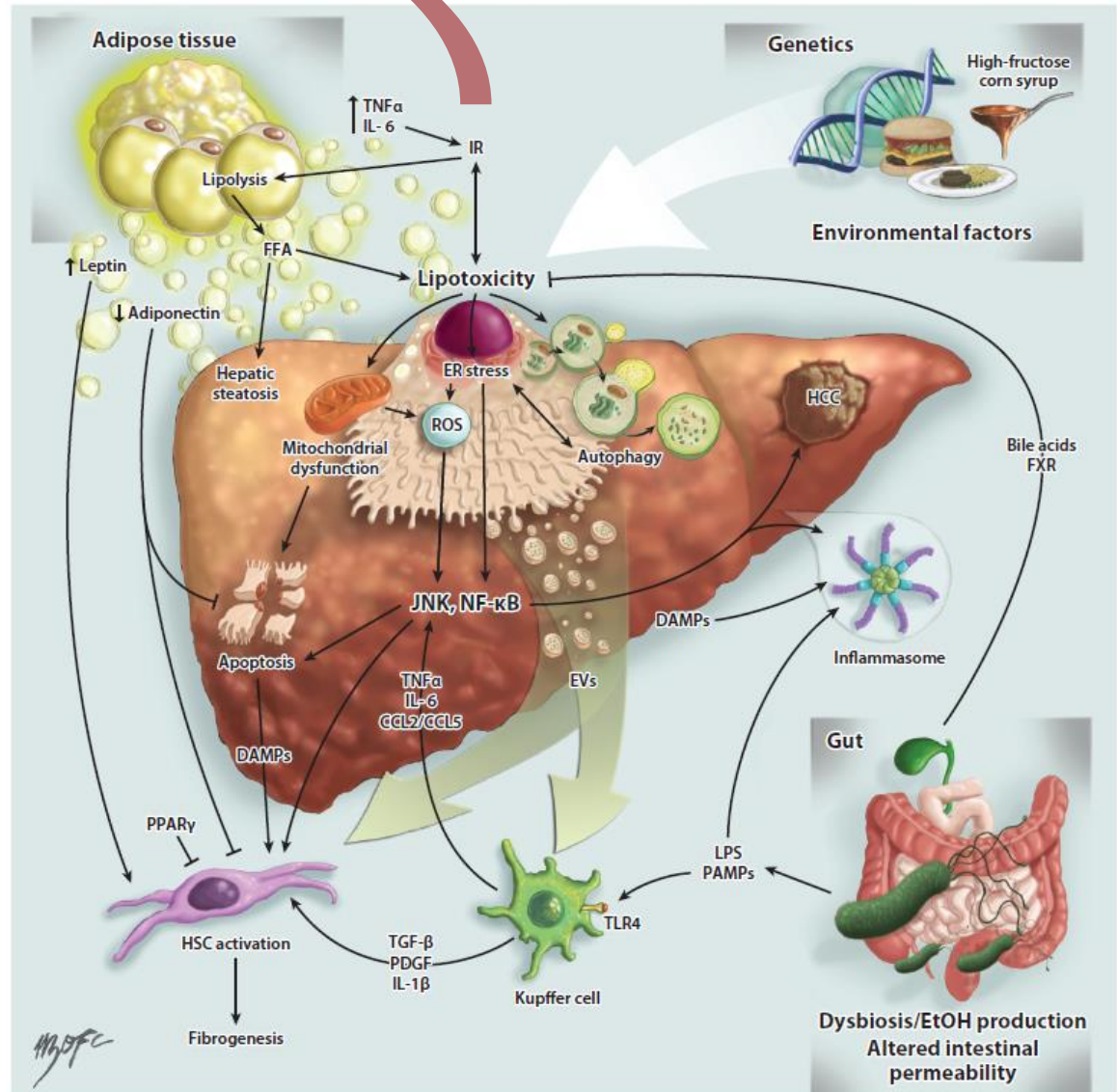
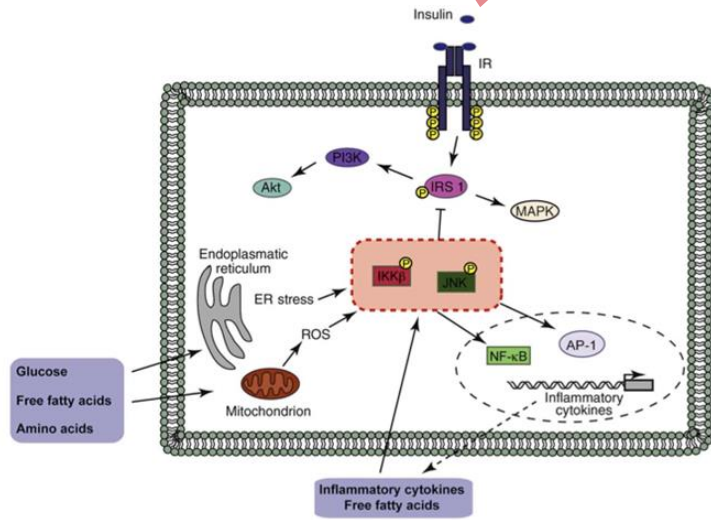
REGRESIÓN

PROGRESIÓN

# PATOGENIA

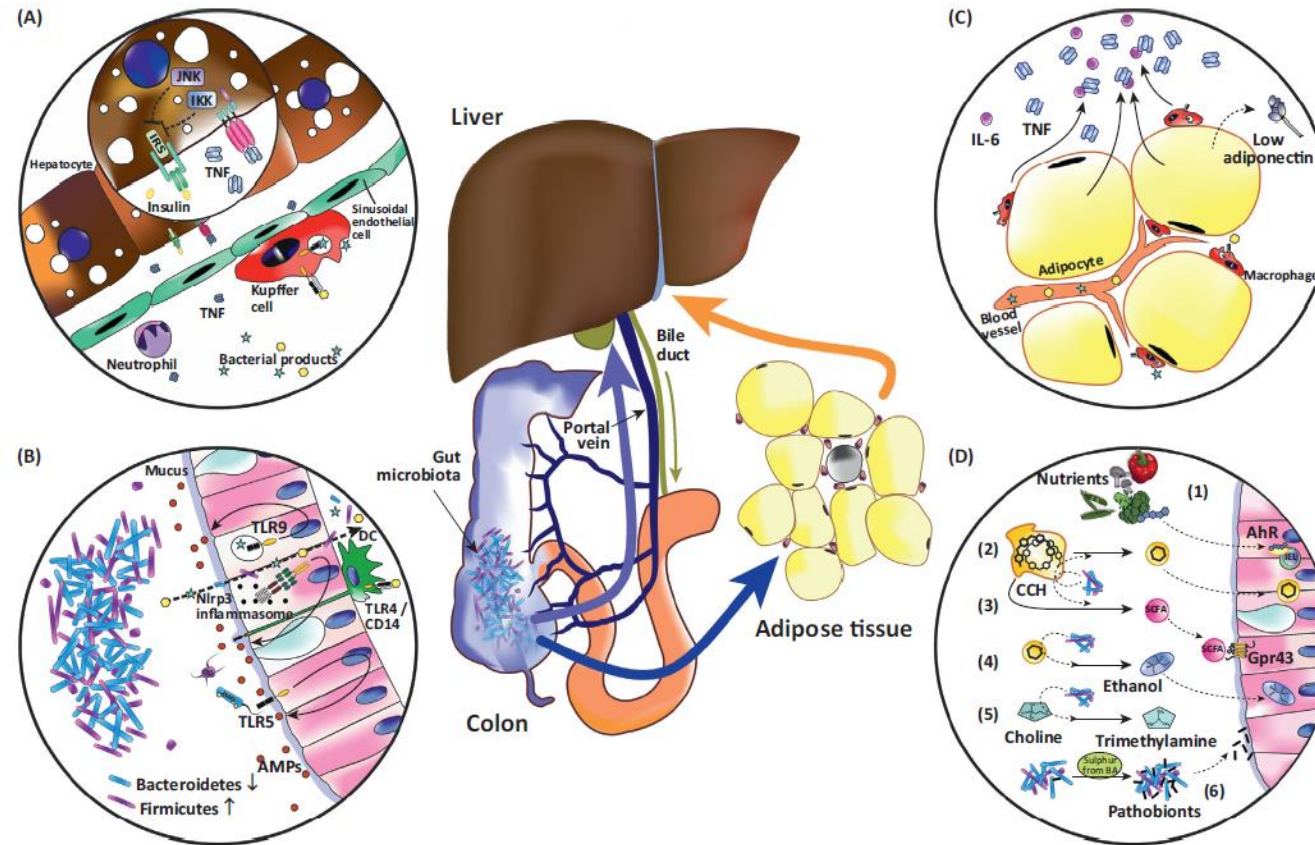
The 'multiple parallel hits' hypothesis (2010)





- Obesidad
- Resistencia a la insulina
- Inflamación
- Deposito de matriz extracelular
- Lipotoxicidad
- Estrés oxidativo
- Apoptosis

# PATOGENIA: Microbiota y NAFLD

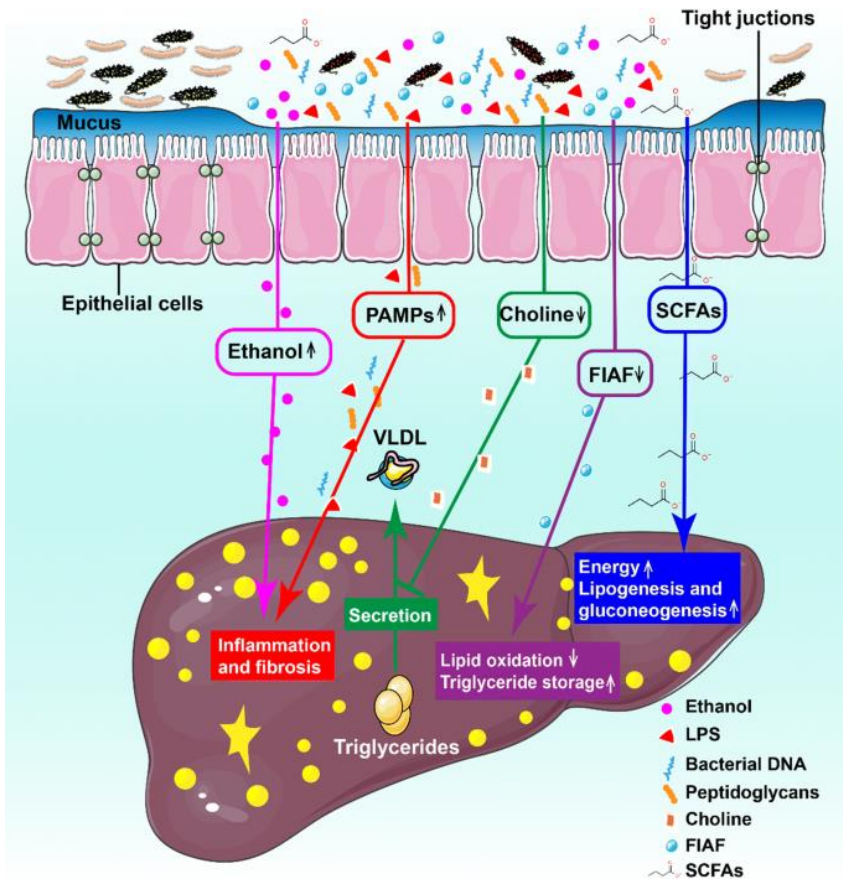


Dysbiosis  
 'Extra'-oversupply of energy  
 Innate immunity  
 Altered gut permeability  
 Endotoxemia

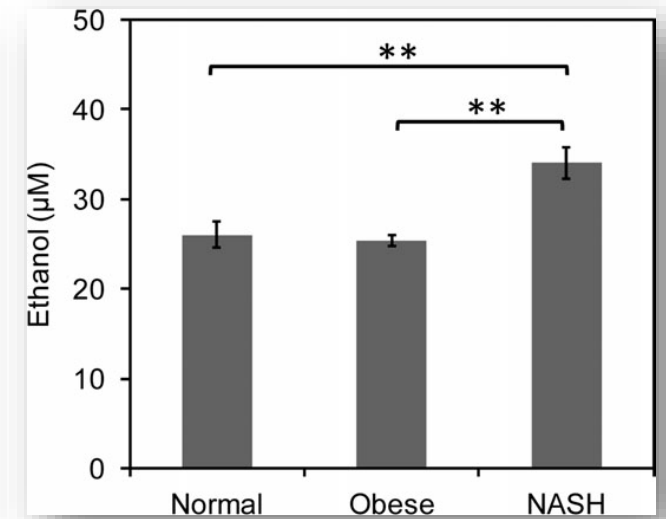
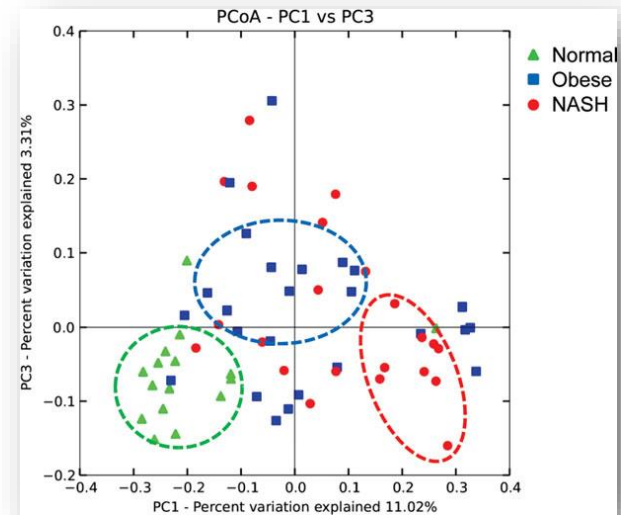
'Metabolic infection'

Microbial metabolites

# Metabolitos microbianos

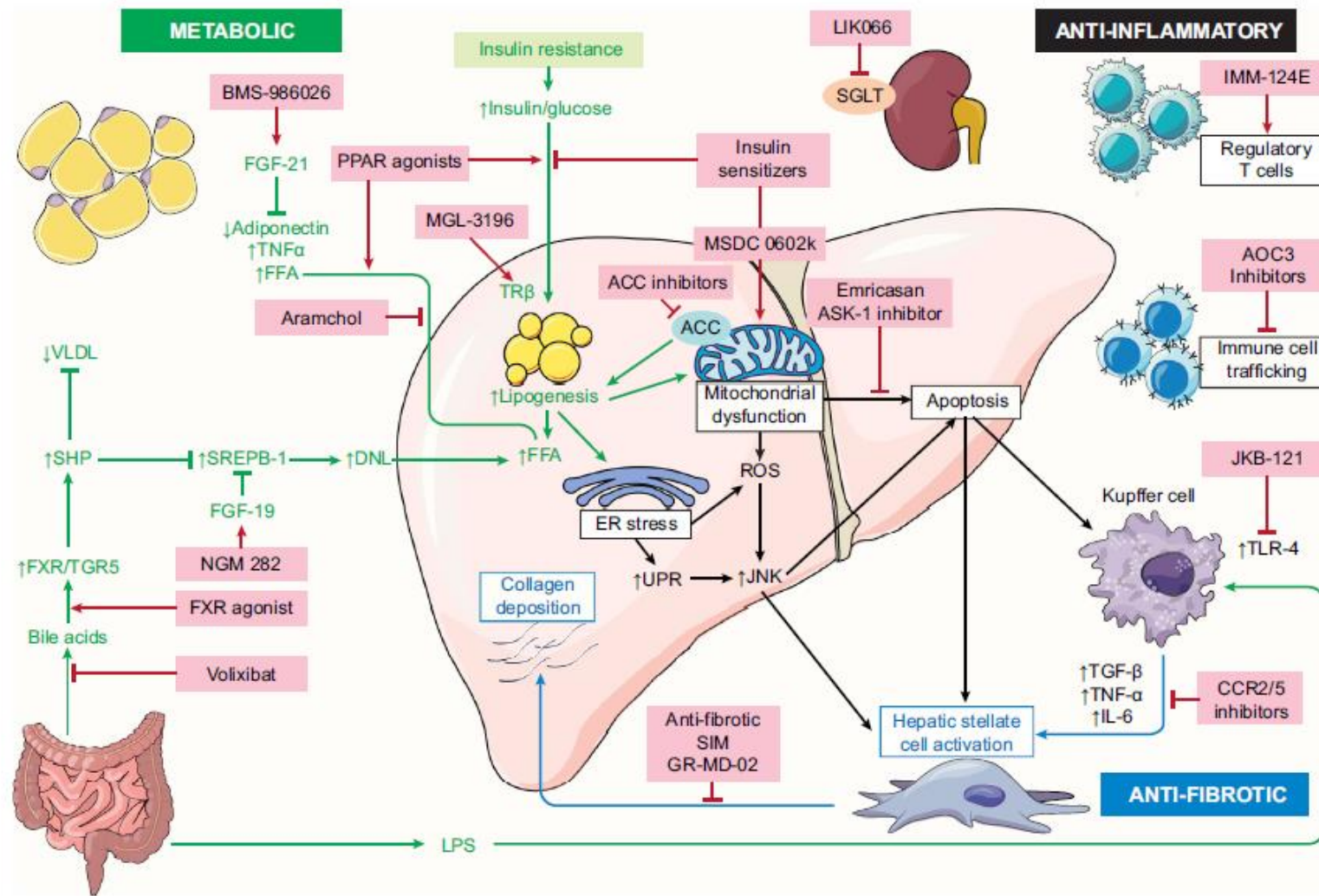


Hu H et al. J Gastroenterol 2020



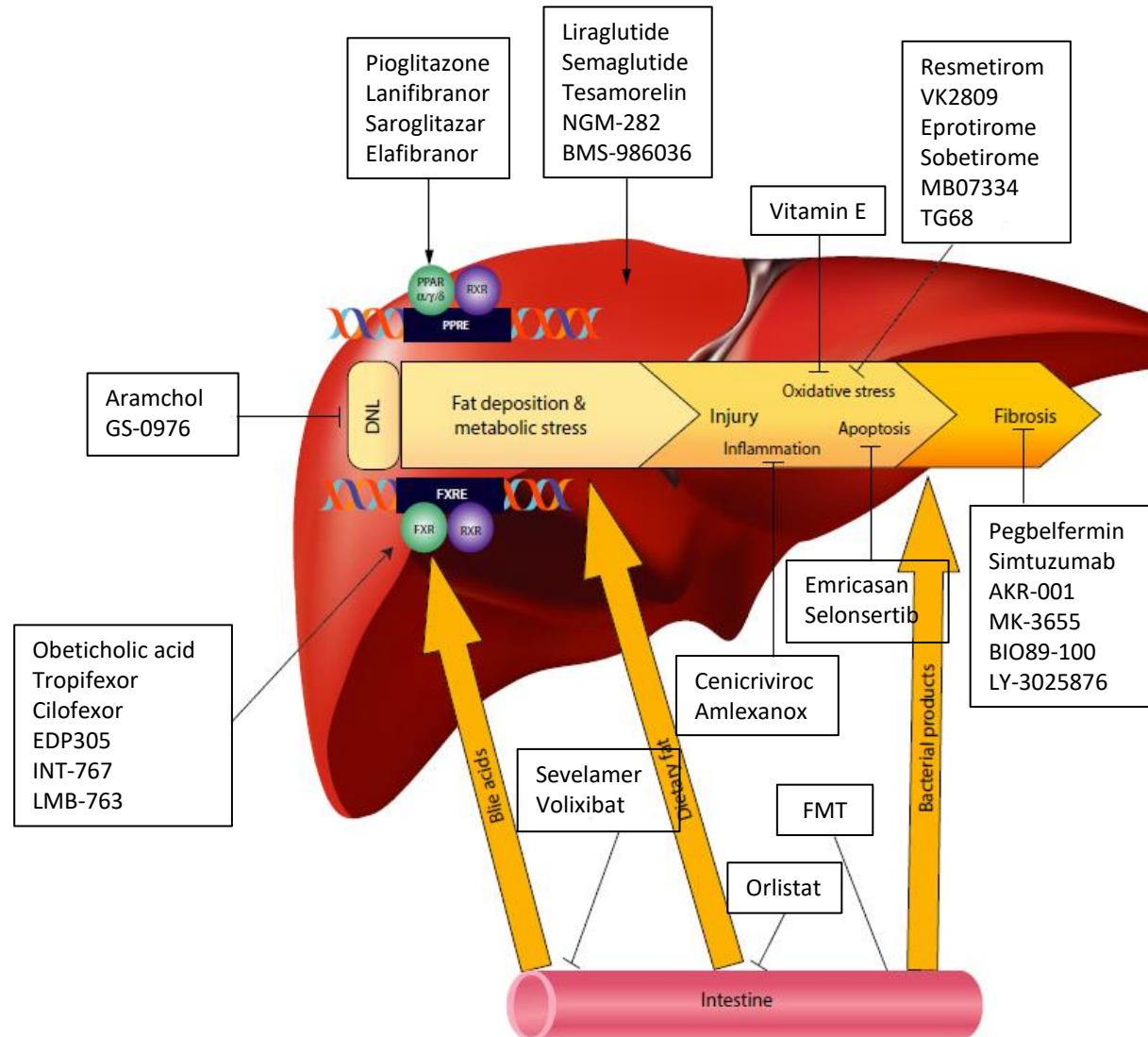
Zhu L et al. Hepatology 2013

# POTENCIALES DIANAS TERAPEUTICAS



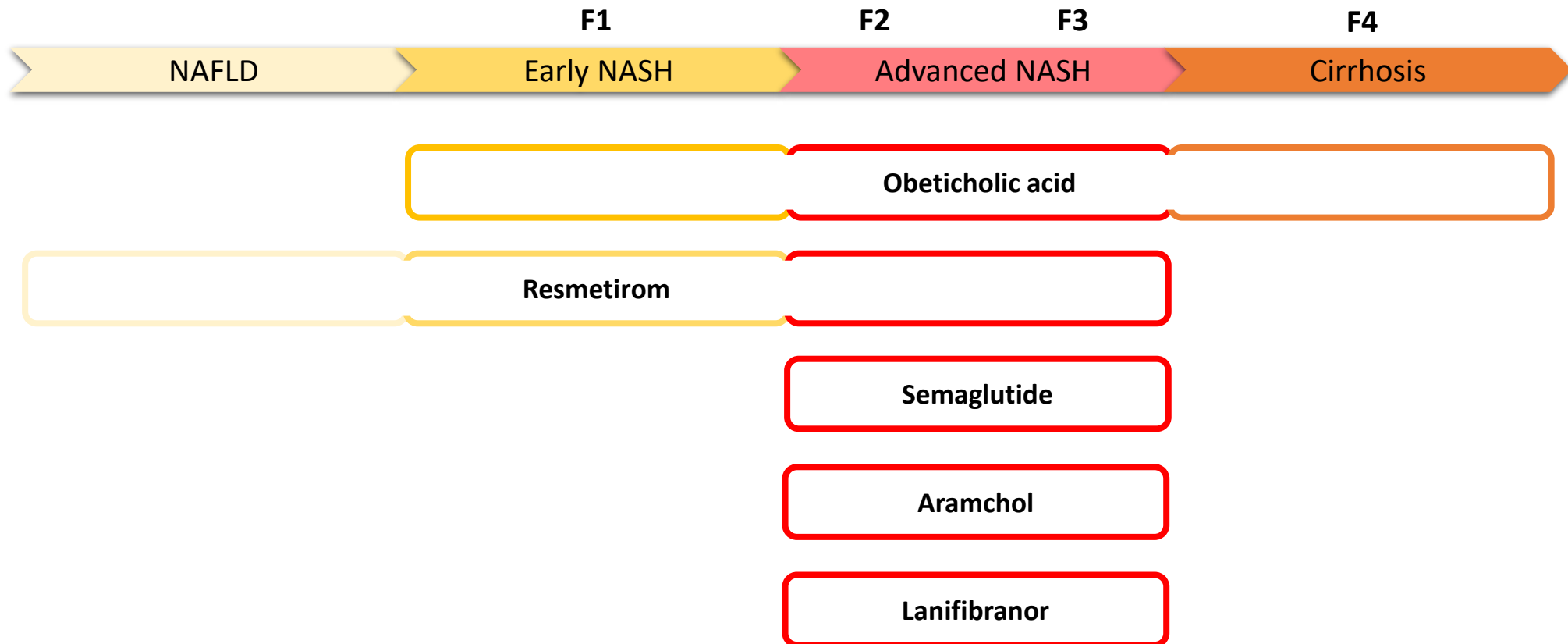


# POTENCIALES DIANAS TERAPEUTICAS



	Phase I	Phase II	Phase IIb	Phase III	
<b>Glucose metabolism</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT-801 (GLP-1R/GCGR) Altimmune</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BI 456906 (GLP-1R/GCGR) Boehringer Ingelheim/Zealand Pharma</li> <li>Liraglutide (GLP-1R) Oramed</li> <li>Cotadutide (GLP-1R/GCGR) AstraZeneca</li> <li>ORMD-0801 (Insulin) Oramed</li> <li>HM15211 (GLP-1R/GIP/ GCGR) Hanmi</li> <li>SAR425899 (GLP-1R/GCGR) Sanofi</li> <li>Licoglitofcin (SGLT1/2) Novartis</li> <li>Tirzepatide (GLP-1R/GIP) Lilly</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Dapagliflozin (SGLT2)</li> <li>Semaglutide (GLP-1R) Novo Nordisk</li> </ul>	
<b>Combination</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PF-06882961/ PF-06865571 (GLP-1R/DGAT2) Pfizer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cilofexor/ Firsocostat/ Semaglutide (FXR/ACC/GLP-1R) Gilead/Novo Nordisk</li> <li>Licoglitofcin/ Tropicifexor (SGLT1/2/FXR) Novartis</li> <li>MET409/ Empagliflozin (FXR/SGLT2) Metacrine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PF-05221304/ PF-06865571 (ACC/DGAT2) Pfizer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cilofexor/ Firsocostat/ Selonsertib (FXR/ACC/ASK1) Gilead</li> <li>Tropicifexor/ Cenicriviroc (FXR/CC2/CC5) Novartis/AbbVie</li> </ul>	
<b>Anti-fibrotic/ Inflammatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GB1211 (Galectin-3) Galecto</li> <li>DFV890 (NLRP3) Novartis</li> <li>Nimaclimab (CB1) Bird Rock Bio</li> <li>PBF-1650 (A3AR) Palobiofarma</li> <li>PLN-1474 (α,β-) Pliant/Novartis</li> <li>PXS-5338K (LOXL2) Pharmaxis</li> <li>PXS-5382A (LOXL2) Pharmaxis</li> <li>RTU-1096 (VAP-1) Sucampo Pharmaceuticals</li> <li>TERN-201 (VAP-1) Terns Pharma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BI 1467335 (AOC3) Boehringer Ingelheim</li> <li>Hepastem Promethera</li> <li>BMS-986263 (HSP47) Nitto/Bristol Myers Squibb</li> <li>HTD1801 (Berberine ursodeoxycholate) Hightide</li> <li>Nitazoxanide (Anti-parasitic) Genfit</li> <li>CC-90001 (JNK) Celgene/ Bristol Myers Squibb</li> <li>IMM-124E (LPS) Immuron</li> <li>CM-101 (CCL24) Chemomab</li> <li>JKB-121 (TLR4) TaiwanJ</li> <li>SGM-1019 (P2X7) Second Genome</li> <li>CRV-431 (Cyclophilin) Hepion Pharmaceuticals</li> <li>JKB-122 (TLR4) TaiwanJ</li> <li>Tipelukast (LT) Medicinova</li> <li>Foralumab (CD3) Tiziana Life Sciences</li> <li>Namodenoson (A3AR) Can-Fite BioPharma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Belaepectin (Galectin-3) Galectin</li> <li>Emricasan (Pan caspase) Novartis/Conatus</li> <li>Simtuzumab (LOXL2) Gilead</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cenicriviroc (CCR2/CCR5) Abbvie</li> <li>Selonsertib (ASK1) Gilead</li> </ul>	
<b>THRβ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASC41 Ascleris</li> <li>TERN-501 Terns</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>VK2809 Viking</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resmetirom Madrigal</li> </ul>	
<b>FXR agonists</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AGN-242266 Abbvie</li> <li>HPG1860 Hepagene</li> <li>ASC42 Ascleris</li> <li>EDP-297 Enanta</li> <li>MET409 Metacrine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EYP001 ENYO</li> <li>MET642 Metacrine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nidufexor Novartis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TERN-101 Terns</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cilofexor Gilead</li> <li>EDP-305 Enanta</li> <li>Tropicifexor Novartis</li> <li>Obeticholic acid Intercept</li> </ul>
<b>FGF analogs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NN9500 (FGF21) Novo Nordisk</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Aldafermin (FGF19) NGMBio</li> <li>Efruxifermin (FGF21) Akero</li> <li>RFKR8488A (FGFR1c/KLB) Genentech</li> <li>MK-3655 (FGFR1c/KLB) Merck</li> <li>RIQ89-100 (FGF21) 89Bio</li> <li>Pegbelfermin (FGF21) Ambrx/Bristol Myers Squibb</li> </ul>	
<b>PPAR modulators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T3D-959 (PPARδ) T3D Therapeutics</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcabene (PPARα) NeuroBo Pharmaceuticals</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pemafibrate (PPARα) Kowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lanifibranor (PPARα/δ/γ) Inventiva</li> <li>Seladelpar (PPARδ) CymaBay</li> <li>Elafibranor (PPARα/δ) Genfit</li> <li>Saroglitazar (PPARα/γ) Zydus Cadila</li> </ul>	
<b>Other metabolic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AZD2693 (PNPLA3) AstraZeneca</li> <li>DUR-928 (Nuclear Receptors) Durect</li> <li>CB4211 (MOTS-c) CohBar</li> <li>ION224 (DGAT2) Ionis Pharmaceuticals</li> <li>CER-209 (P2Y13R) Abionyx</li> <li>PF-06427878 (DGAT-2) Pfizer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AKCEA-ANGPTL3-L (ANGPTL3) Akcea/Pfizer</li> <li>Elobixibat (IBAT) Albireo</li> <li>PF-05221304 (KHK) Pfizer</li> <li>Tesamorelin (GHRH) Theratechnologies</li> <li>Apararenone (Mineralocorticoid receptor) Mitsubishi</li> <li>Epeleuton (Fatty acid derivative) Afimmune</li> <li>PF-06835919 (KHK) Pfizer</li> <li>TEV-45478 Teva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A7D4017 (11β-HSD1) AstraZeneca</li> <li>FT-4101 (FASN) Forma Therapeutics</li> <li>PF-06865571 (DGAT-2) Pfizer</li> <li>TVB-2640 (FASN) Sagimet Biosciences</li> <li>A7D4076 (miR103/107) AstraZeneca</li> <li>LPCN 1144 (Testosterone) Lipocine</li> <li>PXL065 (MPC) Poxel</li> <li>Volixibat (ASBT) Mirum</li> <li>CORT118335 (Mineralocorticoid receptor) Corcept Therapeutics</li> <li>NS-0200 (Sirt1/AMPK/eNOS) NuSirt Biopharma</li> <li>SNP-610 (CYP2E1) Sinew Pharma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Firsocostat (ACC) Gilead</li> <li>Icosabutate (Omega-3 fatty acid) NorthSea Therapeutics</li> <li>MSDC-0602K (MPC) Cirius Therapeutics</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aramchol (SCD1) Galmed</li> </ul>

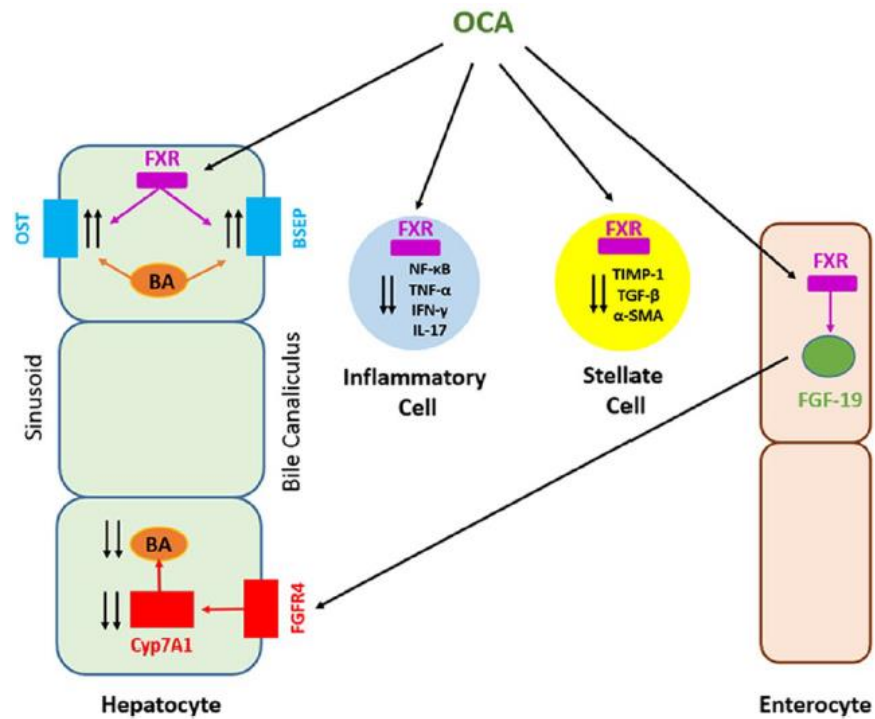
# Fármacos en ensayo clínico Fase 3



# Ácido obeticólico

Ácido biliar sintético derivado del ácido quenodesoxicólico, ligando de FXR

**Homeostasis ácidos biliares**  
**Inflamación**  
**Fibrosis**

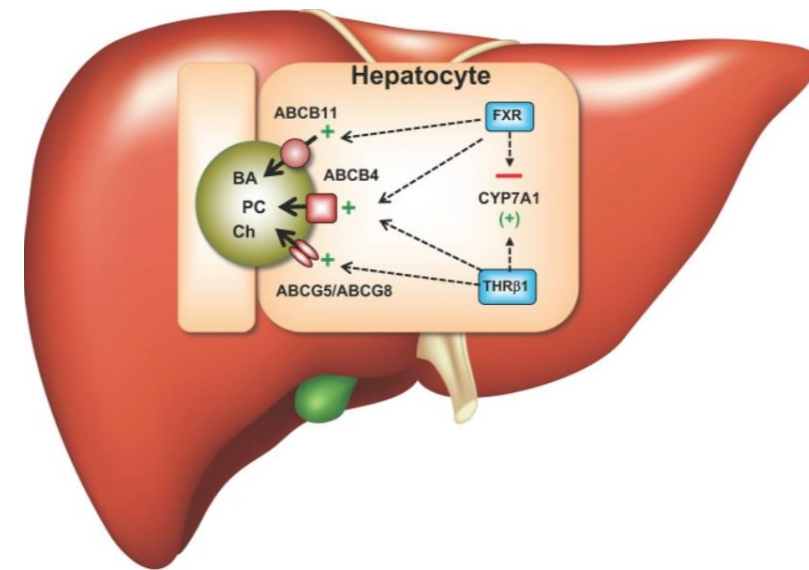


# Resmetiron

Agonista oral del receptor beta de la hormona tiroidea (THR $\beta$ )

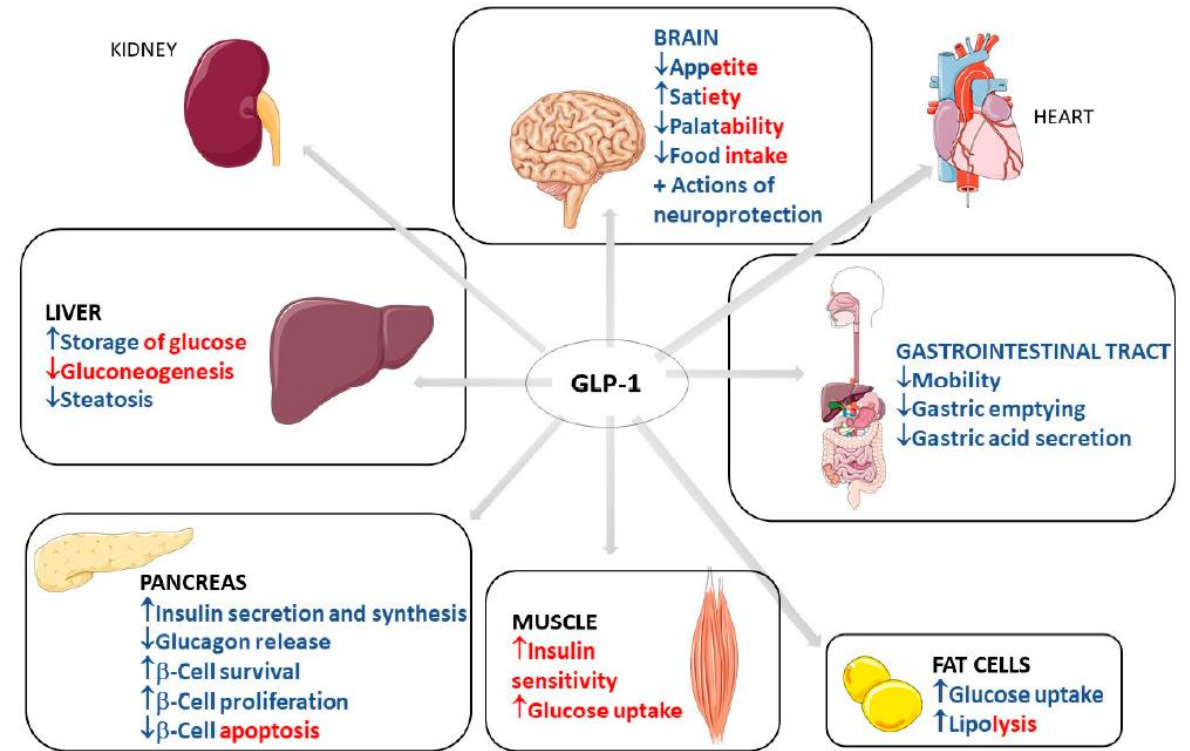
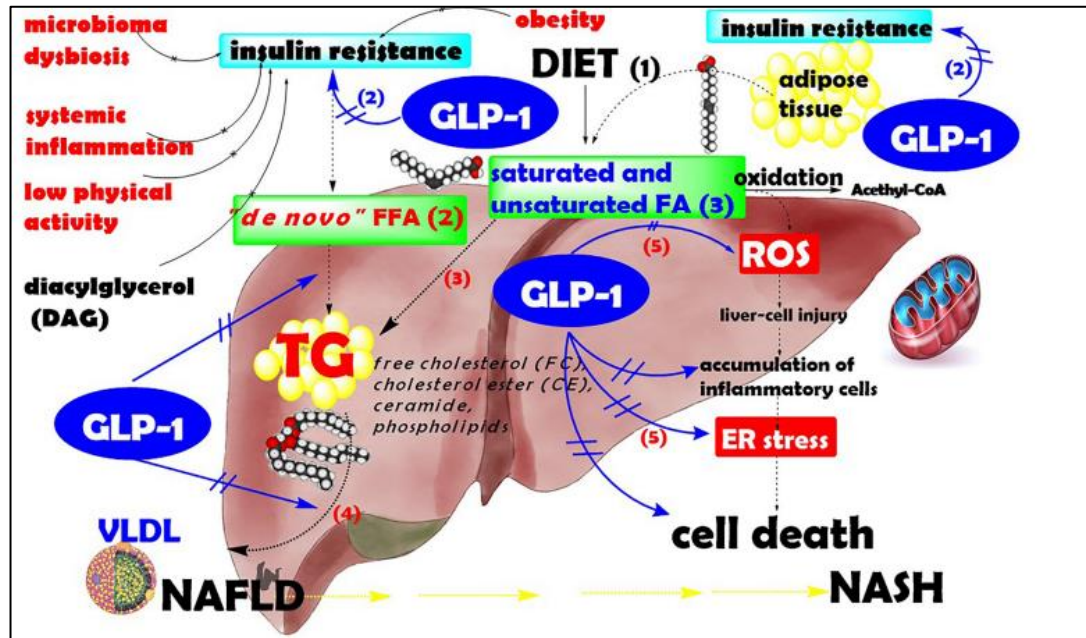
**Metabolismo de lípidos**

- Absorción y oxidación
- Lipólisis
- Secreción biliar de lípidos



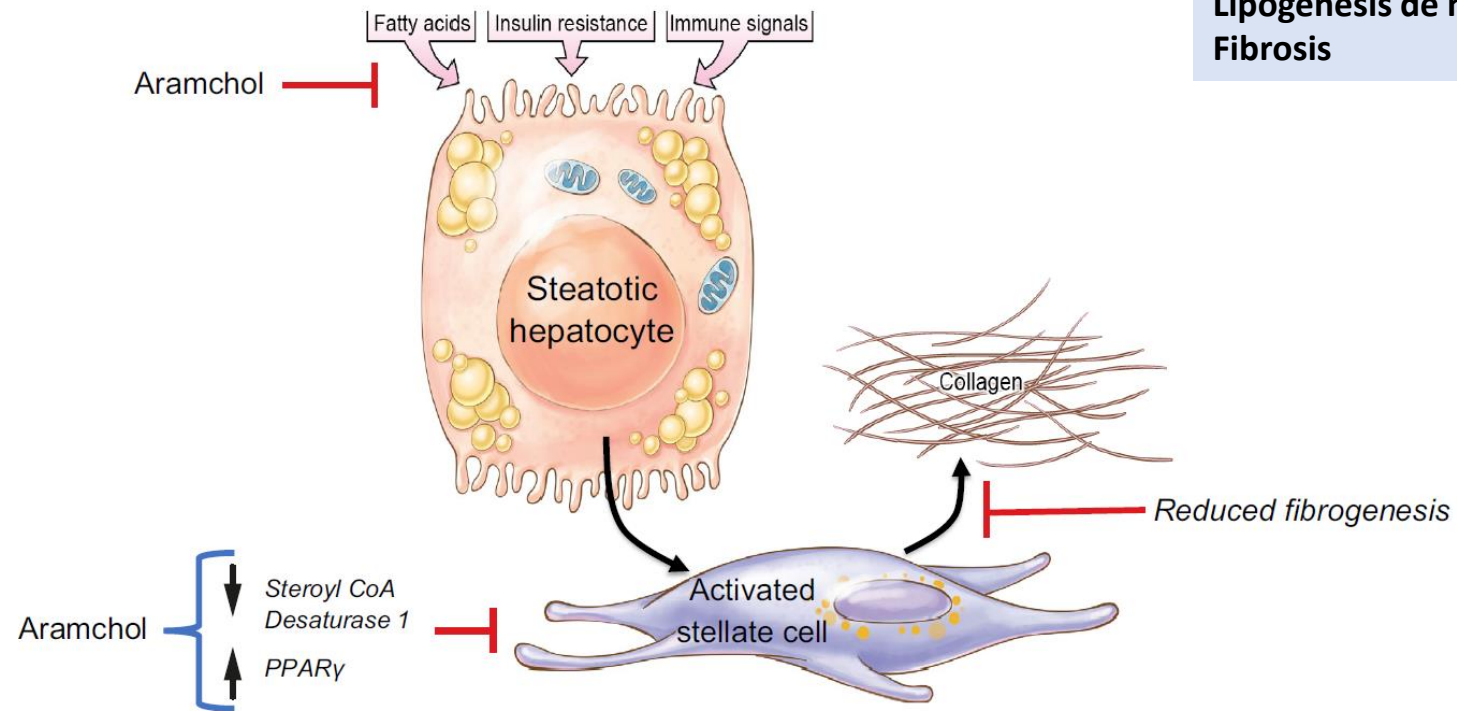
# Semaglutida

Agonista de la hormona intestinal *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)



# Aramchol

Conjugado de ácido graso-ácido biliar que inhibe la esteroil-CoA desaturasa 1 (SCD1)



**Lipogénesis de novo  
Fibrosis**

# Lanifibranor

Agonista pan-*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPARs)

**a) PPAR $\alpha$ :**

- Hígado
- Papel central en el metabolismo lipídico

**b) PPAR $\delta$ :**

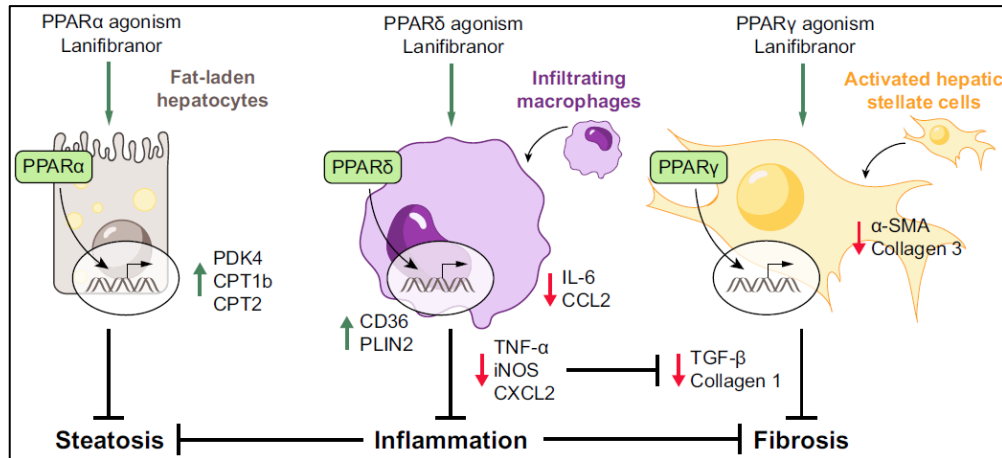
- Múltiples células y tejidos
- Metabolismo de lípidos, reduce la expresión de mediadores de la inflamación y moléculas de adhesión

**c) PPAR $\gamma$ :**

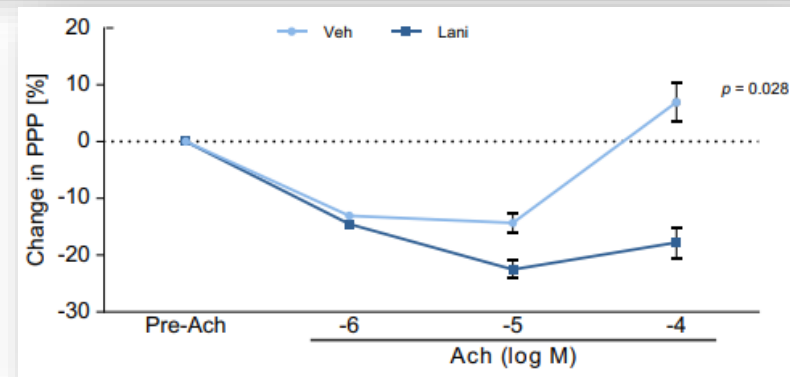
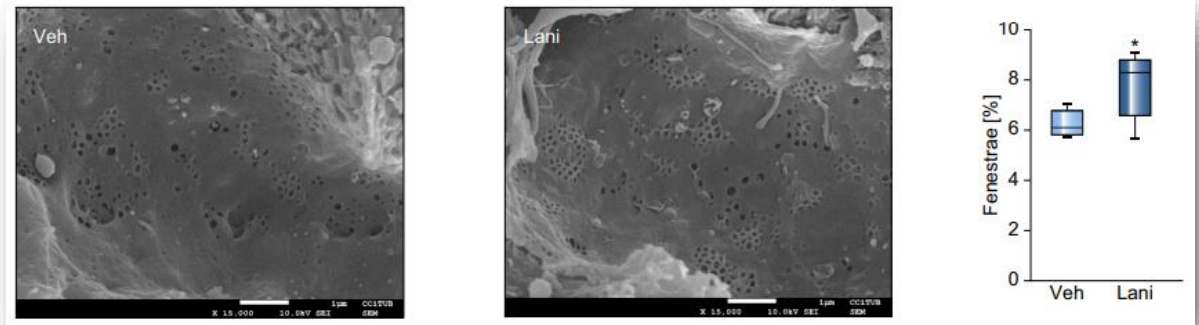
- Tejido adiposo y células inmunes
- Regula diferenciación de adipocitos, lipogénesis y metabolismo glucídico



# Lanifibranor



Lanifibranor contrarresta la activación de células hepáticas estrelladas.

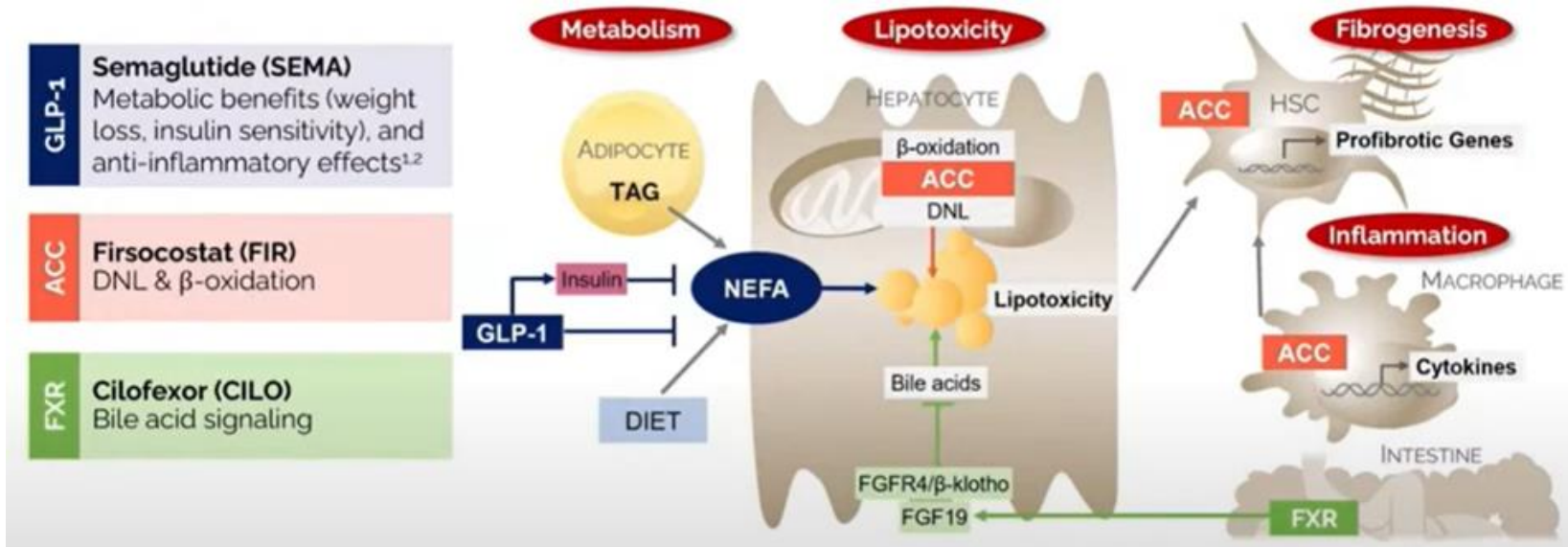


Efectos de lanifibranor sobre el fenotipo y la función de las células endoteliales sinusoidales del hígado en un modelo de rata con enfermedad hepática crónica avanzada.



# ABORDAJES INNOVADORES

## Terapia combinada

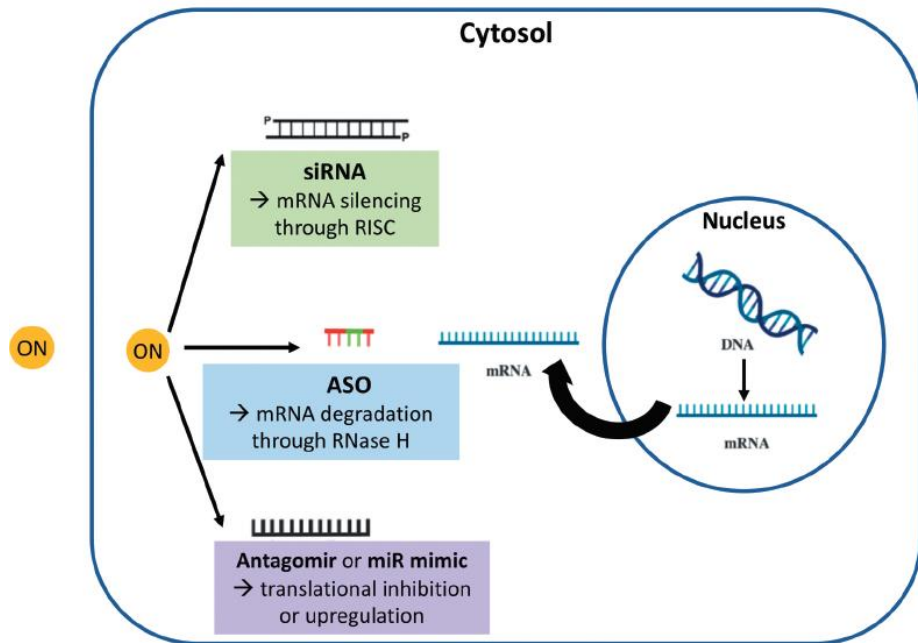


Gran complejidad de la fisiopatología del NASH, y gran heterogeneidad en los pacientes.

Semaglutida, cilofexor y firsocostat tienen mecanismos de acción diferentes y potencialmente complementarios.

# ABORDAJES INNOVADORES

## Oligonucleótidos terapéuticos



Mecanismo de acción del ARN de interferencia a través de diferentes oligonucleótidos terapéuticos

Actualmente se están evaluando varios oligonucleótidos terapéuticos dirigidos a varios objetivos moleculares

Table 1. Liver metabolic targets of the therapeutic oligonucleotides.

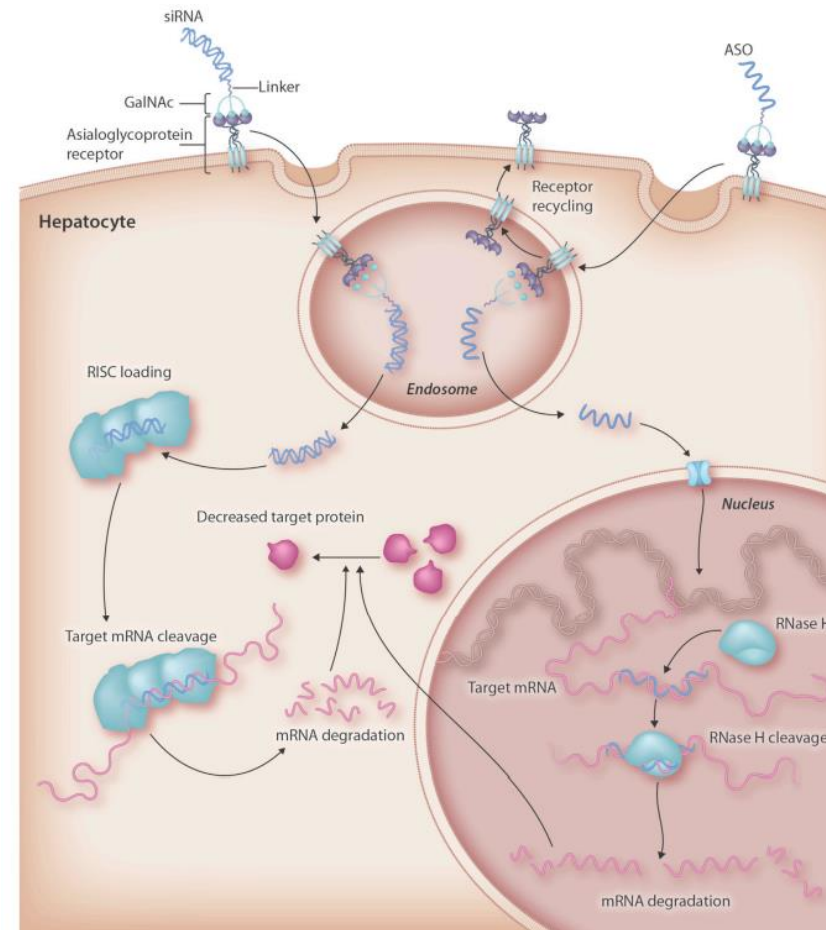
Disease	Targeted gene	Targeting Oligonucleotide(s)
NASH	miR-132	Anti-miR
NASH	PNPLA3	Antisense
NASH	STK25	Antisense
NASH	DGAT2	Antisense
A1AT D	AAT	siRNA
HHC	TMPRSS6	siRNA
TTR amyloidosis	TTR	siRNA, Antisense
AIP	ALAS1	siRNA
Liver Fibrosis	HSP47	siRNA

PNPLA3 = ; miRs = microRNAs; NASH = nonalcoholic steatohepatitis; STK-25 = serine/threonine protein kinase-25; siRNA – short interfering RNA; A1AT D = alpha 1 antitrypsin deficiency; HHC = hereditary hemochromatosis; AIP = acute intermittent porphyria; TTR = transthyretin; ALAS1 = aminolevulinic acid synthase 1; HSP 47 = heat shock protein 47;

# Oligonucleótido terapéuticos

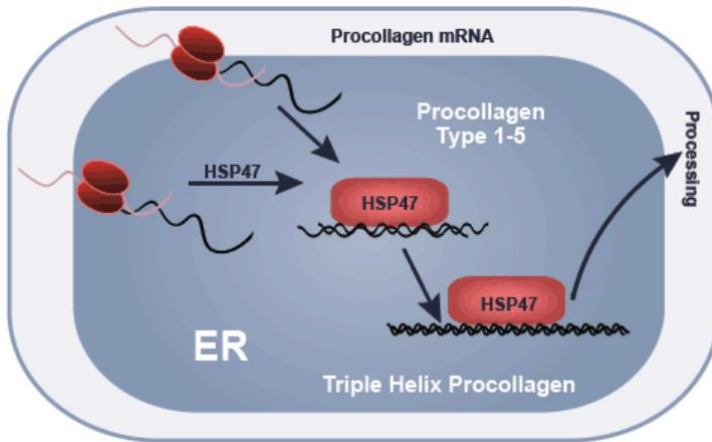
## N-acetilgalactosamina (GalNAc)

Entrega dirigida de siRNA y ASO por GalNAc para lograr la desactivación de proteínas y mRNA objetivo.

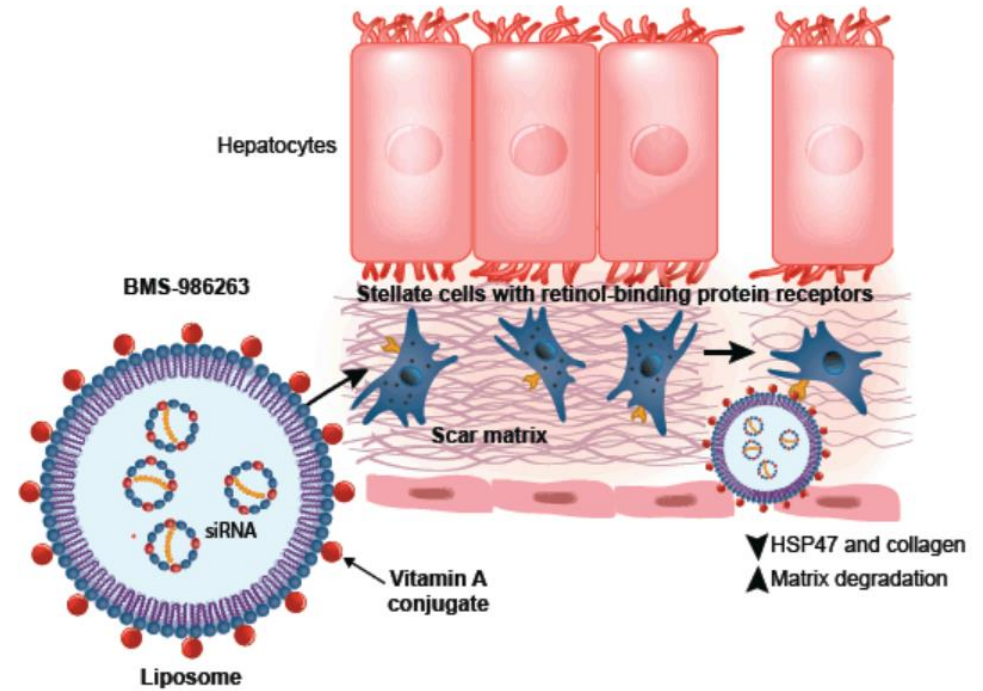


# Oligonucleótido terapéuticos

## BMS-986263

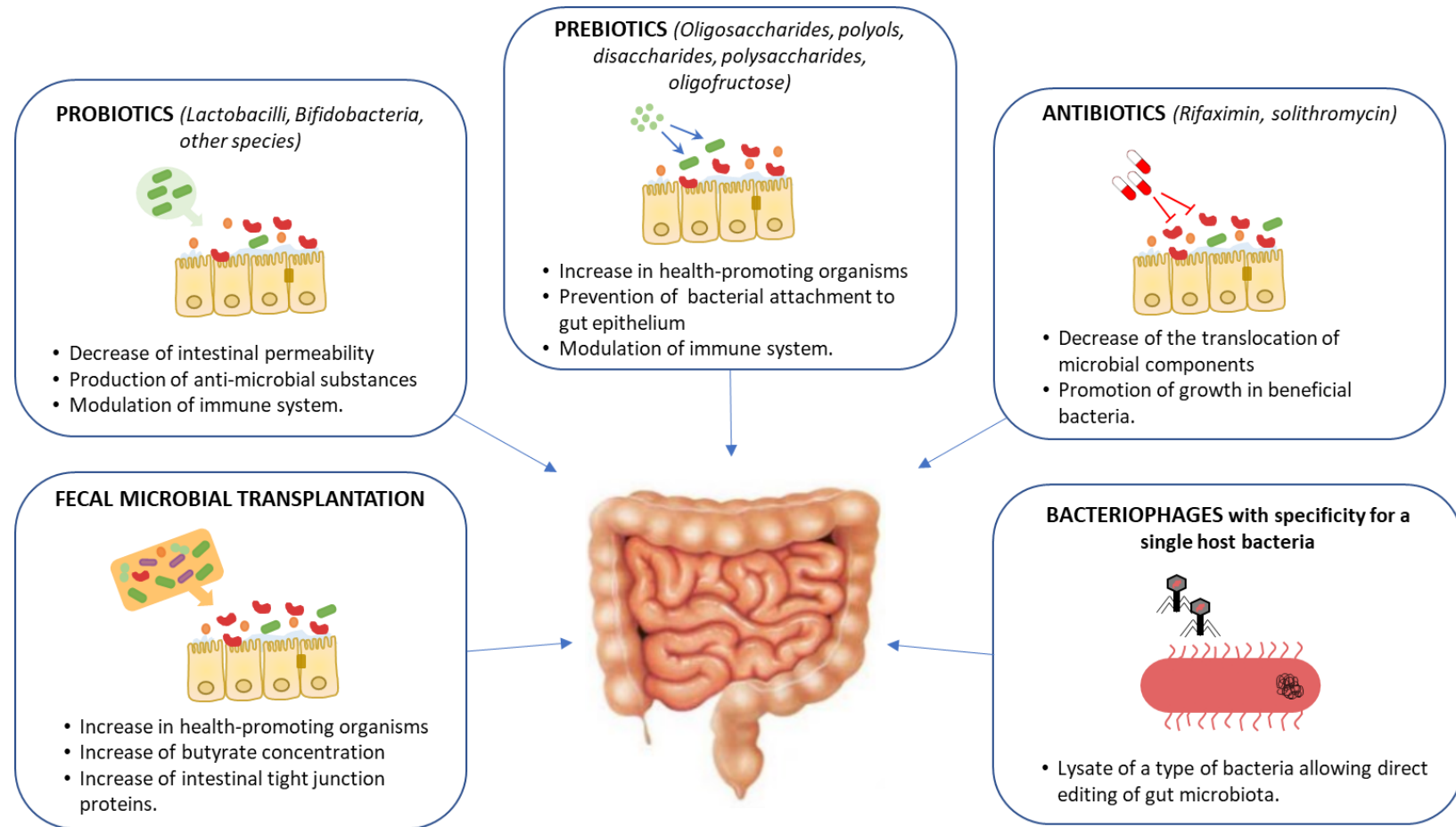


Chaperona localizada en los **fibroblastos** específica del colágeno. Necesaria para el depósito de colágeno.



# ABORDAJES INNOVADORES

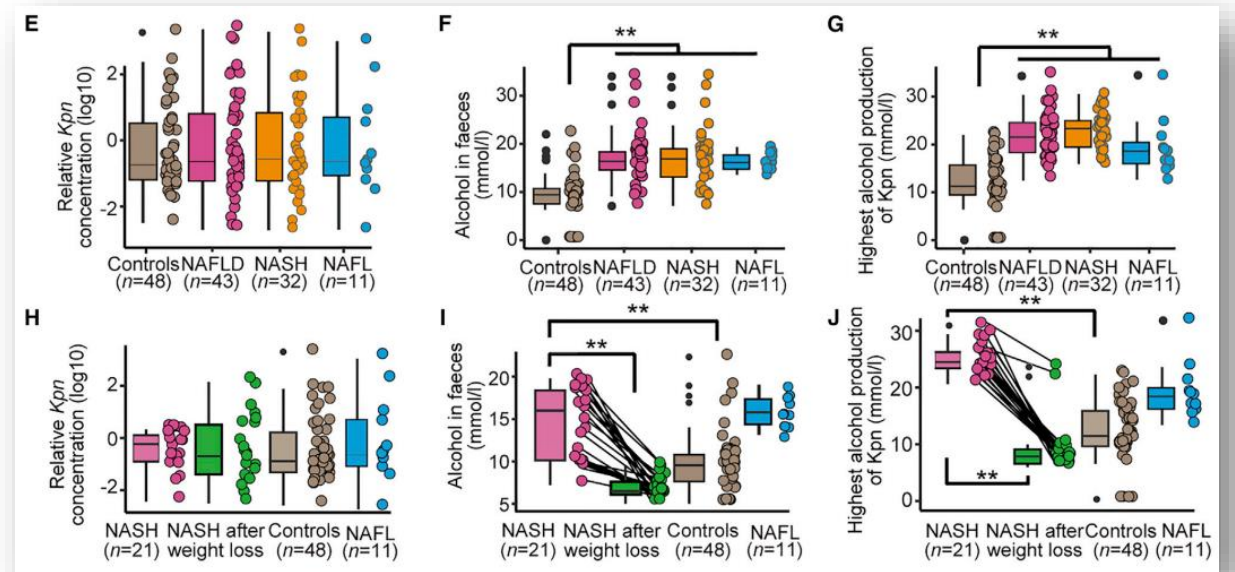
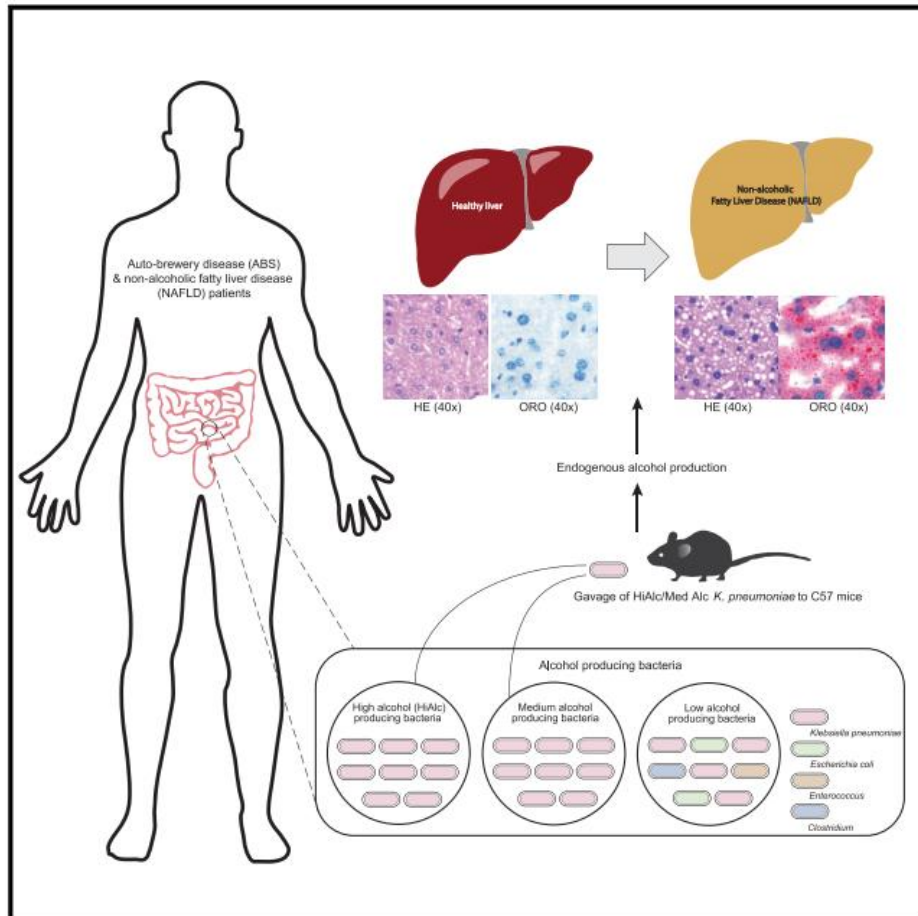
## Microbioma



Potenciales terapias dirigidas al microbioma intestinal en NAFLD y sus mecanismos de acción.

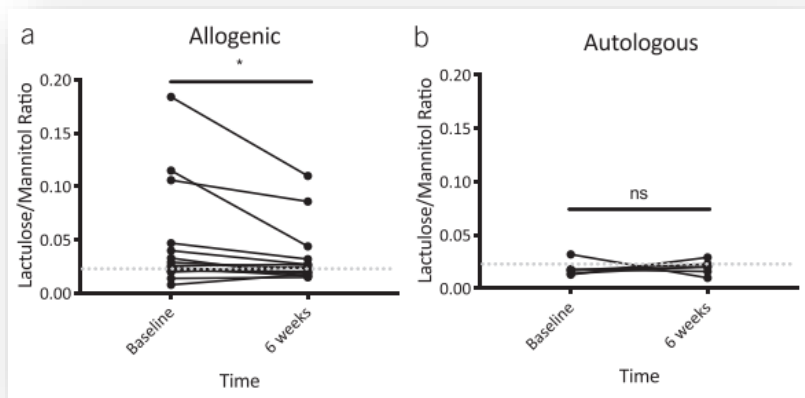
# Terapia dirigida al microbioma: Bacteriófagos

NAFLD causada por *Klebsiella pneumoniae* productora de alto contenido de alcohol

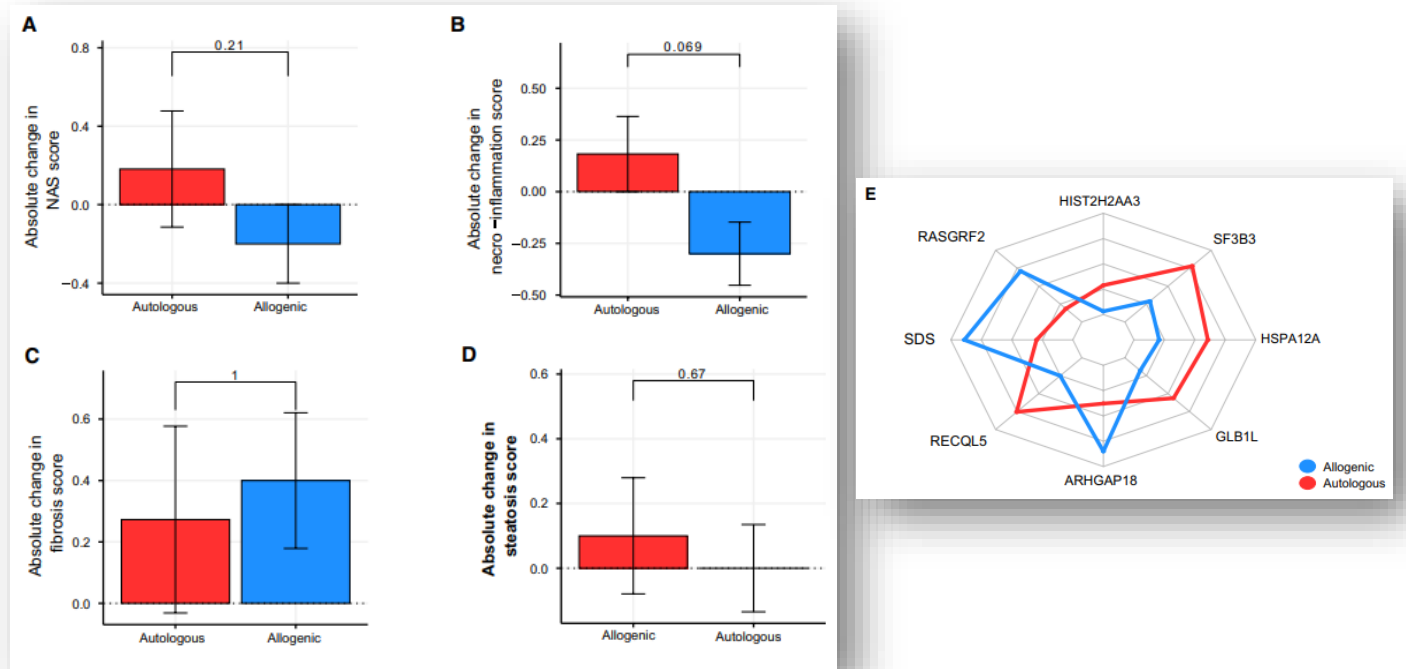


La capacidad de producción de alcohol de *Klebsiella pneumoniae* en pacientes NAFLD (n = 43) fue mayor que la de los controles.

# Terapia dirigida al microbioma: TMF



Reducción de la permeabilidad intestinal en pacientes NAFLD que recibieron un TMF alogénico de un donante sano y delgado.

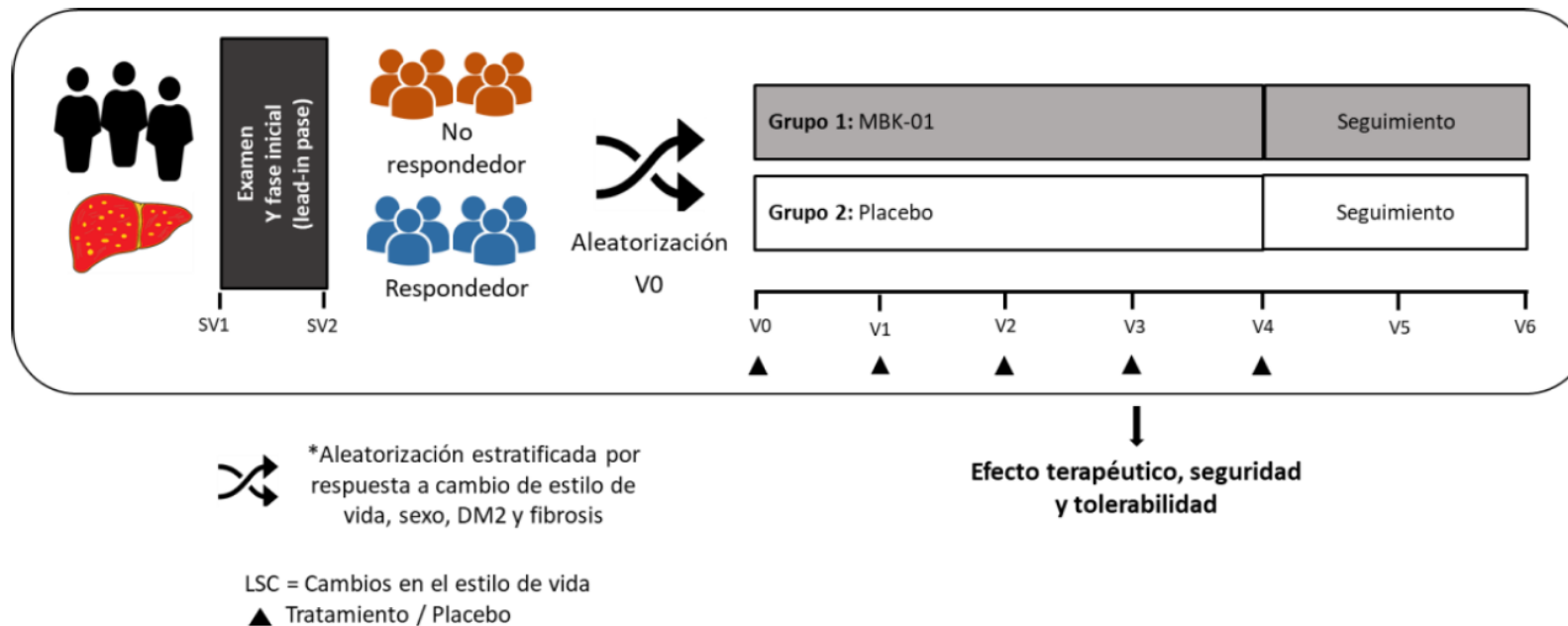


Cambios en la histología del hígado y la expresión de genes involucrados en la inflamación y metabolismo lipídico después del TMF alogénico.

# Terapia dirigida al microbioma: TMF

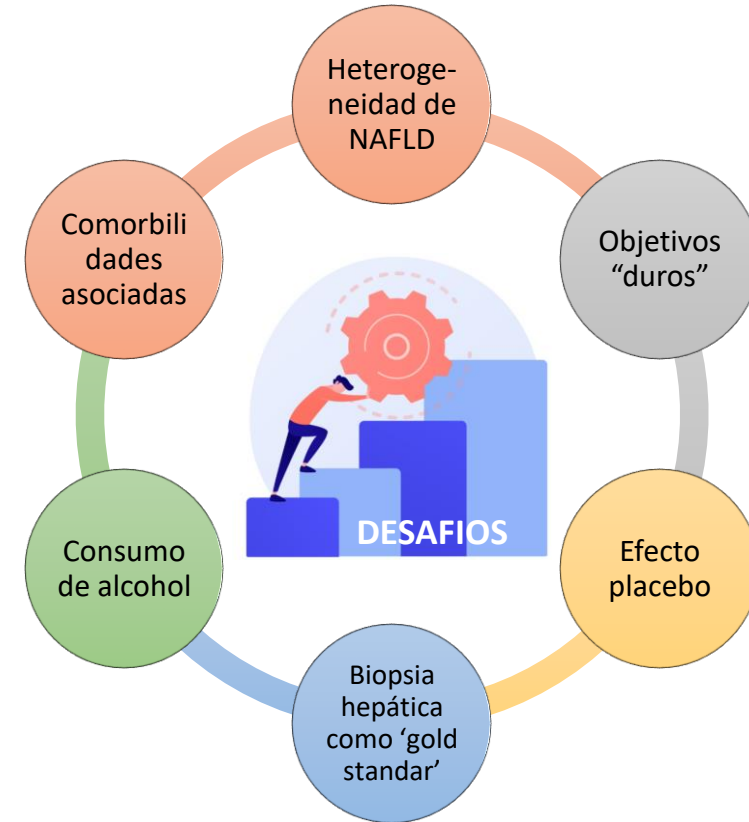
Próximo ensayo clínico de NASH con TMF por cápsulas orales

**Figura 1.** Diseño del estudio

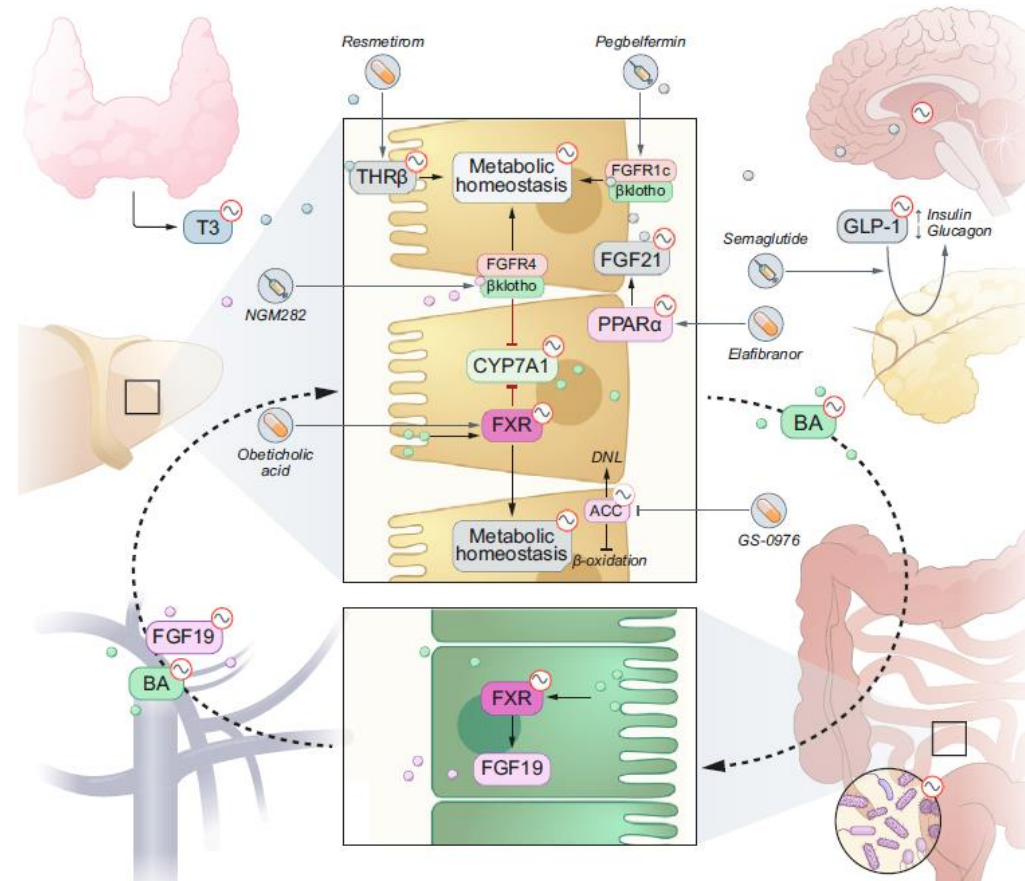




# FRACASO EN ENSAYOS CLINICOS DE NASH



# FRACASO EN ENSAYOS CLINICOS DE NASH



Influencia circadiana en las vías seleccionadas en los ensayos de EHNA de fase tardía.

# CONCLUSIONES

---

- La **patogénesis de NAFLD** implica una interacción compleja entre factores ambientales, comorbilidades metabólicas, predisposición genética y cambios en el microbioma.
- Las terapias de NAFLD en estudio se dirigen a **cuatro vías principales**: a) la acumulación de grasa hepática y el estrés metabólico resultante; b) el estrés oxidativo y la inflamación hepática; c) la modulación del microbioma intestinal; d) la fibrogénesis.
- Los fármacos actualmente en ensayo clínico de NASH en fase 3 son: **Ácido obeticólico** (agonista FXR), **Resmetirom** (agonista THR $\beta$ ), **Semaglutida** (agonista GLP-1), **Aramchol** (inhibidor de la lipogénesis de novo), **Lanifibranor** (agonista pan-PPAR).
- Dada la compleja fisiopatología de NASH, es probable que se requiera la **combinación de fármacos** con diferentes mecanismos de acción en función del grado de afectación hepática.
- Los **oligonucleótidos terapéuticos** han surgido como una nueva clase prometedora de fármacos que podrían actuar sobre objetivos moleculares no farmacológicos por enfoques tradicionales.
- La **heterogeneidad del NAFLD** en cuanto a su afectación hepática, factores asociados e historia natural, y la existencia de ciertas **limitaciones metodológicas en los ensayos clínicos**, dificulta enormemente el descubrimiento de tratamientos efectivos.



# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM  
Universidad Autónoma  
de Madrid



Universidad  
de Alcalá