

Effects of Belarectin, an Inhibitor of Galectin-3, in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With Cirrhosis and Portal Hypertension.

Chalasanani N, Abdelmalek MF, Garcia-Tsao G, Vuppalanchi R, Alkhoury N, Rinella M, Noureddin M, Pyko M, Shiffman M, Sanyal A, Allgood A, Shlevin H, Horton R, Zomer E, Irish W, Goodman Z, Harrison SA, Traber PG; Belarectin (GR-MD-02) Study Investigators.

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Τα αυξημένα επίπεδα γαλεκτίνης 3 έχουν συσχετιστεί με τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) και συμβάλλουν στην προκαλούμενη από τοξίνη ηπατική ίνωση σε ποντίκια. Το GR-MD-02 (belarectin) είναι ένας αναστολέας της γαλεκτίνης 3 που μειώνει την ηπατική ίνωση και την πυλαία υπέρταση σε ποντίκια και ήταν ασφαλές και καλά ανεκτό στις μελέτες της φάσης 1. Πραγματοποιήσαμε μια μελέτη φάσης 2β, τυχαιοποιημένη για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του GR-MD-02 σε ασθενείς με NASH, κίρρωση και πυλαία υπέρταση.

Μέθοδοι

Ασθενείς με NASH, κίρρωση και πυλαία υπέρταση (κλίση πίεσης ηπατικής φλέβας [HVPG] ≥ 6 mmHg) από 36 κέντρα τυχαιοποιήθηκαν, με διπλό-τυφλό τρόπο, σε ομάδες που έλαβαν ενδοφλεβίως κάθε δύο εβδομάδες belarectin 2 mg/kg (n = 54), 8 mg/kg (n = 54) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 52 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η αλλαγή στην HVPG (Δ HVPG) στο τέλος της διάρκειας των 52 εβδομάδων σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν τις αλλαγές στην ιστολογία του ήπατος και την εμφάνιση συμβαμάτων που σχετίζονται με το ήπαρ.

Αποτελέσματα

Δεν βρήκαμε σημαντική διαφορά στο Δ HVPG μεταξύ της ομάδας των 2 mg/kg belarectin και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (-0,28 mm HG έναντι 0,10 mmHg, $P = 1,0$) ή μεταξύ της ομάδας των 8 mg/kg belarectin και του εικονικού φαρμάκου (-0,25 mmHg έναντι 0,10 mmHg, $P = 1,0$). Η belarectin δεν είχε

σημαντική επίδραση στο σκορ της ίνωσης ή της δραστηριότητας της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και η εμφάνιση συμβαμάτων που σχετίζονται με το ήπαρ δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Σε μια ανάλυση μιας υποομάδας ασθενών χωρίς κίρσους οισοφάγου κατά την έναρξη (n = 81), η χορήγηση 2 mg/kg belarectin συσχετίστηκε με μείωση της HVPG στις 52 εβδομάδες σε σύγκριση με την τιμή της κατά την έναρξη (P = .02) και μειωμένη ανάπτυξη νέων κίρσων (P = 0,03). Η belarectin (2 mg/kg) ήταν καλά ανεκτή και δεν δημιούργησε ζητήματα ασφάλειας.

Συμπέρασμα

Σε μια μελέτη φάσης 2B σε 162 ασθενείς με NASH, κίρρωση και πυλαία υπέρταση, η ενδοφλέβια χορήγηση belarectin κάθε δυο εβδομάδες ήταν ασφαλής αλλά δεν συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της HVPG ή της ίνωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, σε μια ανάλυση υποομάδας ασθενών χωρίς κίρσους οισοφάγου, τα 2 mg/kg belarectin μείωσαν την HVPG και την ανάπτυξη κίρσων.

Αριθμός ClinicalTrials.gov: NCT02462967.

Σχόλιο άρθρου

Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα αποτελεί συχνό αίτιο ηπατοπάθειας που στο 25% περίπου των ασθενών εξελίσσεται σε κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και ΗΚΚ, αλλά εξακολουθεί να μην υπάρχει αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή. Παγκοσμίως, γίνονται μελέτες με πολλές διαφορετικές κατηγορίες ουσιών που προσπαθούν να ανακόψουν (κάποια από τα ως τώρα) γνωστά σημεία του παθογενετικού μηχανισμού της βλάβης στη NASH, κυρίως σε ασθενείς με F>2 και προγνωστικούς παράγοντες εξέλιξης της νόσου. Η πυλαία υπέρταση είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας θανάτου και έχει αποδειχθεί ότι η μείωση στην κλίση πίεσης της ηπατικής φλέβας (HVPG) συσχετίζεται με μικρότερες πιθανότητες άρσης της αντιρρόπησης και θανάτου.

Στο τεύχος Απριλίου 2020 του Gastroenterology οι Chalasani και συνεργάτες δημοσιεύουν τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής, ελεγχόμενης με ψευδοφάρμακο μελέτη φάσης 2B σε 162 ασθενείς με NASH και πυλαία υπέρταση που έλαβαν ενδοφλεβίως belarectin. Κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της belarectin στην μείωση της HVPG (ως μέτρο της πυλαίας υπέρτασης) σε σύγκριση με το ψευδοφάρμακο μετά από 12 μήνες αγωγής. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν 1) η προσαρμοσμένη με την αρχική διάμεση αλλαγή στη περιοχή αναλογίας κολλαγόνου, 2) το ποσοστό των συμμετεχόντων με αλλαγή στο στάδιο της ίνωσης κατά Ishak και

NASH CRN >1 βαθμό, 3) η προσαρμοσμένη με την αρχική διάμεση αλλαγή της ηπατικής ακαμψίας, 4) η εμφάνιση επιπλοκών της κίρρωσης. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε επιπλέον των 3 σκελών της μελέτης και στους ασθενούς με ήπια πυλαία υπέρταση [HVPG 6-9 mmHg], τους ασθενείς με κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση [HVPG>10 mmHg] και post hoc σε ασθενείς χωρίς κίρρωση κατά την ένταξη στην μελέτη.

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η παρουσία NASH κίρρωσης αποδεδειγμένης με βιοψία (CTP A, MELD <10), με HVPG>6 mmHg (χωρίς προηγούμενο επεισόδιο άρσης της αντιρρόπησης, με μικρούς κίρρους οισοφάγου), 18-75 ετών, σταθερή δόση στατίνης, αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αναστολέα β-1 εκλεκτικών αδρενεργικών υποδοχέων για τουλάχιστον 2 μήνες. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με έτερη αιτία ηπατοπάθειας, MELD>15, CTP score B και C, μεσαίους ή μεγάλους κίρρους, PLT<60.000/mm³. Οι ασθενείς με μικρούς κίρρους δεν λάμβαναν προφύλαξη με β-αδρενεργικούς αναστολείς.

Η belarectin είναι αναστολέας γαλεκτινών. Οι γαλεκτίνες είναι πρωτεΐνες που συνδέονται με υδατάνθρακες και ανήκουν στην οικογένεια των μη ιντεγκρινών β-γαλακτοσιδο-συνδεδεμένων λεκτινών. Όταν το κύτταρο βρίσκεται σε ηρεμία παραμένουν στο κυτταρόπλασμα, όταν όμως υπάρχει ιστική βλάβη οι γαλεκτίνες του κυτταροπλάσματος εκκρίνονται ενεργά από τα ενεργοποιημένα κύτταρα μέσω ενός μη κλασικού μονοπατιού και λειτουργούν ως σχετιζόμενοι με την βλάβη μοριακοί υποψήφιοι. Αυξάνονται σημαντικά στην φλεγμονή, τον καρκίνο και την ίνωση και εμπλέκονται στην παθογένεσή των παραπάνω καταστάσεων. Η γαλεκτίνη-3 είναι η πιο σημαντική και εκκρίνεται κυρίως από τα μακροφάγα. Συνδέεται με την επιφάνεια του κυττάρου και τις εξωκυττάριας γλυκάνες του στρώματος και επηρεάζει την απόπτωση του κυττάρου, την προσκόλληση, τη μετανάστευση, την αγγειογένεση και τις φλεγμονώδεις διαδικασίες. Η γαλεκτίνη-3 ενδοκυττάρια λειτουργεί ως αντιαποπτωτική και βοηθά στην διαφοροποίηση των μακροφάγων, ενώ εξωκυττάρια ως χημειοκινητικός και χημειοτακτικός παράγοντας, λειτουργίες που έχουν συσχετιστεί με την ίνωση στο ήπαρ σε έδαφος διάφορων αιτίων.

Οι αναστολείς της γαλεκτίνης αποτελούν μια νέα κατηγορία ουσιών που στοχεύουν τόσο στις εκκρινόμενες όσο και της σχετιζόμενες με της μεμβράνες γαλεκτίνες λόγω του υψηλού μοριακού τους βάρους. Έχουν μεγάλη συγγένεια με την γαλεκτίνη-3 και διαταράσσουν την λειτουργία της. Θεωρητικά αυτά τα φάρμακα έχουν μικρή τοξικότητα επειδή είναι υδατάνθρακες και δεν έχουν τοξικούς μεταβολίτες. Η belarectin (galactoarabino-rhamnogalacturonate [GR-MD-02]) είναι ένα σύμπλοκο μόριο υδατάνθρακα που προέρχεται από ένα φυσικό φυτικό σύμπλοκο που περιέχει ολιγοσακχαριδικές αλύσους που περιέχουν υπολείμματα

γαλακτόζης και συνδέεται με την γαλεκτίνη-3 και λιγότερο με την γαλεκτίνη-1. Ως τώρα έχει καταδείξει αποτελεσματικότητα σε προκλινικά μοντέλα NASH και προχωρημένης ίνωσης, και ήταν ασφαλής σε μελέτες φάσης 1 σε ανθρώπους.

Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση belarectin (και στις δύο δόσεις) δεν πέτυχε ούτε το κύριο ούτε τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, αλλά παραδόξως συσχετίστηκε με βελτίωση στο ballooning των ηπατοκυττάρων χωρίς όμως να βελτιώσει άλλα ιστολογικά χαρακτηριστικά της NASH.

Η post hoc ανάλυση διαπίστωσε ότι η belarectin ενδεχομένως ωφελεί επιλεγμένους ασθενείς με NASH κίρρωση. Σε μια υποομάδα ασθενών με NASH κίρρωση, χωρίς κίρρους κατά την ένταξη στη μελέτη, η χορήγηση belarectin σε δόση 2 mg/kg ΒΣ είχε ένα σημαντικό ευεργετικό αποτέλεσμα στην HVPG (-1.61 mmHg, $P = .02$) και συσχετίστηκε με σημαντική χαμηλότερη συχνότητα ανάπτυξης κίρρων, χωρίς όμως να συσχετισθεί με αλλαγές στην ίνωση. Οι ερευνητές σχολιάζουν πως είτε το δείγμα ήταν πολύ μικρό για να ανιχνευθούν οι ιστολογικές αλλαγές, είτε τα ευνοϊκά αποτελέσματα στην ανάπτυξη κίρρων αποδίδονται σε μηχανισμούς που δεν βελτιώνουν την ίνωση στο ήπαρ. Στη συζήτηση δε αναφέρουν πως αν και στα προκλινικά μοντέλα η χορήγηση belarectin συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση της ίνωσης, μάλλον δεν μπορούμε να μεταφέρουμε αυτά τα ευρήματα των πειραματόζων στον άνθρωπο. Επιπλέον, η διάρκεια της αγωγής ήταν μικρή, ο πληθυσμός της μελέτης (αν και CTP A) είχε εγκατεστημένη κίρρωση και πυλαία υπέρταση και ίσως έχει διαβεί το κατώφλι πέρα από το οποίο η ίνωση μπορεί να υποστραφεί, ενώ και οι δόσεις που δοκιμάστηκαν δεν ήταν κατάλληλες.

Η μελέτη της φαρμακοκινητικής της belarectin στον άνθρωπο είχε μια ομοιότητα με τα προκλινικά μοντέλα (το αποτέλεσμα δόσης-απόκρισης του GR-MD-02 είχε απόδοση ανεστραμμένου σχήματος): οι υψηλότερες δόσεις από τις βέλτιστες, άρα και οι δόσεις εκτός του βέλτιστου θεραπευτικού παραθύρου, είχαν μικρότερη αποτελεσματικότητα (βάσει των NAFLD activity score και iNOS). Άλλος αναστολέας της γαλεκτίνης σε μελέτης φάσης 2 στην χρόνια νεφρική νόσο κατέδειξε επίσης αποτελεσματικότητα στις χαμηλότερες δόσεις (1,5 mg/m², αλλά όχι σε δόση 30 mg/m²). Ο ακριβής μηχανισμός για το πώς μια υψηλότερη δόση οδηγεί σε χαμηλότερη αποτελεσματικότητα είναι άγνωστος. Επίσης, υπάρχουν δεδομένα ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής και η AUC₀₋₂₄₀ είναι σημαντικά μεγαλύτερα σε ασθενείς με κίρρωση και πυλαία υπέρταση (σε σχέση με τους ασθενείς της μελέτης φάσης 1 που είχαν γεφυροποιό ίνωση, αλλά όχι κίρρωση).

Συμπερασματικά, η belarectin διαπιστώθηκε ότι είναι ασφαλής, αλλά ωφελεί μόνο ένα μικρό υποπληθυσμό κίρρωτικών ασθενών με NASH. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να εξαχθούν συμπαγή αποτελέσματα.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.296/>

Βιβλιογραφία

1. Turco L, Villanuena C, La Mura V et al. Lowering portal pressure improves outcomes of patients with cirrhosis with or without ascites: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:313-327
2. Harrison SA, Marri SR, Chalasani N, et al. Randomised clinical study: GR-MD-02, a galectin-3 inhibitor, vs. placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44(11–12):1183–1198.

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας