

Potenciálne mechanizmy berberínu pri liečbe nealkoholického tukového ochorenia pečene

Abstrakt

Nealkoholické tukovatenie pečene (NAFLD) je celosvetovo pozorované metabolické ochorenie s vysokou prevalenciou u dospelých aj detí. Zatiaľ však neexistuje účinný liek. Stále viac dôkazov naznačuje, že berberín (BBR), prírodný rastlinný produkt, má priaznivé účinky na NAFLD, hoci mechanizmy nie sú úplne známe. V tomto prehľade stručne sumarizujeme patogenézu NAFLD a faktory, ktoré ovplyvňujú progresiu NAFLD, a zameriavame sa na potenciálne mechanizmy BBR pri liečbe NAFLD. Hlavnými cieľmi BBR pri liečbe NAFLD sú zvýšenie citlivosti na inzulín, regulácia dráhy adenosínmonofosfátom aktivovanej proteínkinázy (AMPK), zlepšenie mitochondriálnej funkcie, zmiernenie oxidačného stresu, stabilizácia LDLR mRNA a regulácia črevného mikroprostredia. Okrem toho zníženie expresie proproteínkonvertázy subtilizín/kexín 9 (PCSK9) a metylácia DNA sú tiež zahrnuté vo farmakologických mechanizmoch berberínu pri liečbe NAFLD. V budúcom výskume možno zväziť imunologický mechanizmus BBR pri liečbe NAFLD, vývoj derivátu berberínu, kombinácie liekov, spôsoby podávania a dávky lieku.

Úvod

Nealkoholické tukovatenie pečene (NAFLD), považované za hepatálny prejav metabolického syndrómu, je charakterizované ukladaním tuku v cytoplazme hepatocytov bez zjavnej konzumácie alkoholu alebo iných významných faktorov poškodenia pečene. NAFLD je globálne metabolické ochorenie so širokým spektrom patológie od jednoduchej steatózy po nealkoholickú steatohepatitídu (NASH) a cirhózu. NAFLD postihuje 30 % bežnej dospelaj populácie a až 60 %–70 % diabetických a obéznych pacientov. Nedávne štúdie ukázali, že NAFLD sa stáva hlavnou príčinou hepatocelulárneho karcinómu (HCC) v Spojených štátoch a niektoré prípady HCC sa môžu vyskytnúť aj bez cirhózy. Novšia štúdia ukázala, že ročný výskyt NAFLD medzi rokmi 2003 a 2011 sa pohyboval od 2 % do 3 % v kohorte veteránov v Spojených štátoch a prevalencia NAFLD sa zmenila zo 6,3 % v roku 2003 na 17,6 % v roku 2011. NAFLD je tiež úzko spojená s inzulínovou rezistenciou, metabolickým syndrómom a cukrovkou 2. typu. Vzťah medzi NAFLD a kardiovaskulárnymi ochoreniami medzi bežnou populáciou sa čoraz viac potvrdzuje. Nedávne dôkazy navyše objasňujú, že pacienti s NASH sú citlivejší na vývoj kolorektálnych adenómov a pokročilých novotvarov.

Preto je potrebné vyvinúť účinnú terapiu na boj proti alebo prevenciu NAFLD. Hoci niektoré antioxidanty, senzibilizátory inzulínu a lieky znižujúce lipidy – ako vitamín E, metformín, tiazolidíndióny a statíny – boli preskúmané a vykazujú určitý účinok na zníženie obsahu tuku v pečeni a pečeňových enzýmov, zlepšenie čiastočných histologických lézií pečene a zníženie skóre NAFLD, nemajú význam pri zmiernení fibrózy pečene. Preto v súčasnosti stále nie je k dispozícii schválená farmakologická liečba NAFLD. Nedávno sa u dospelých pacientov s nealkoholickou steatohepatitídou uskutočnil účinok kyseliny obeticholovej, ligandu nukleárneho receptora farnesoidu X. Výsledok ukázal, že perorálne podanie kyseliny obeticholovej zmiernilo pečeňovú histológiu nealkoholickej steatohepatitídy, čo naznačuje potenciálnu účinnosť kyseliny obeticholovej v liečbe NAFLD. Výhody a bezpečnosť kyseliny obeticholovej z dlhodobého hľadiska sú však stále neznáme, čo by sa malo v budúcnosti objasniť.

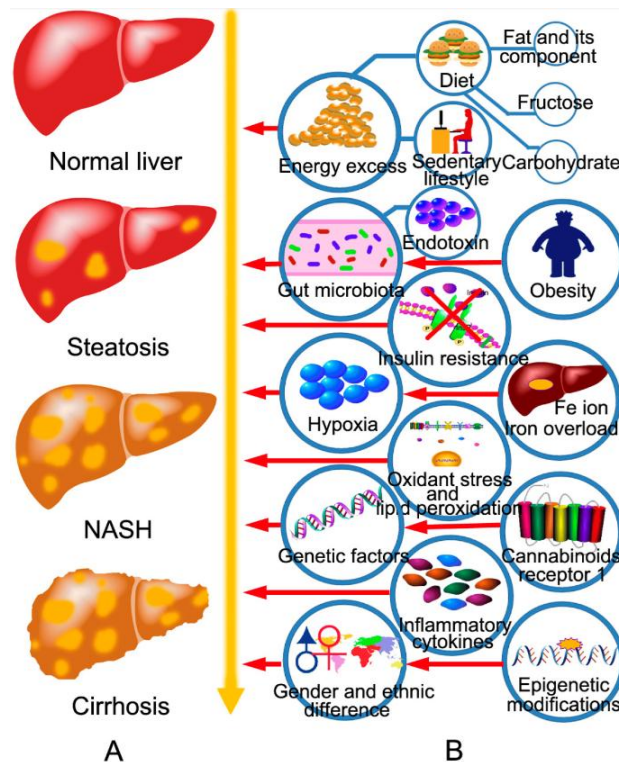
Berberín (BBR, C₂₀H₁₈NO₄), izochinolínový kvartérny alkaloid, je už stovky rokov široko používaný v ajurvédскеj a čínskej medicíne, ktorý sa získava z *Coptis chiensis*,

Rhizoma coptidis, *Hydrastis canadensis* atď. BBR je prírodný rastlinný produkt, ktorý sa bežne používa na liečbu hnačky a črevných infekcií v klinickej praxi. Okrem toho bolo objavené široké spektrum ďalších farmakologických účinkov BBR – vrátane liečby porúch centrálného nervového systému, cukrovky, rakoviny, kardiovaskulárnych ochorení, depresie, hypertenzie, hypercholesterolémie atď. Medzi nimi množstvo účinkov BBR, ako je regulácia poruchy metabolizmu, zvýšenie citlivosti na inzulín, účinok znižujúci lipidy a zlepšenie glykometabolizmu, čo môže čiastočne naznačovať jeho potenciálnu úlohu v liečbe NAFLD, nás láka k tomu, aby sme ho sledovali ako nový prírodný liek - liek pre NAFLD. Mechanizmus BBR pri liečbe NAFLD však ešte nebol definitívne stanovený. Vďaka veľkému množstvu vynikajúcej práce vykonanej za týmto účelom sa dosiahol veľký pokrok v mechanizme BBR pri liečbe NAFLD, čo výrazne zvyšuje naše chápanie BBR.

V tomto prehľade stručne zhrnieme patogenézu NAFLD a ciele BBR pri liečbe NAFLD a zameriame sa na potenciálne mechanizmy BBR pri liečbe NAFLD v rámci kategórií inzulínovej rezistencie, adenoínmonofosfátom aktivovanej proteínkinázy (AMPK) dráha, dysfunkcia mitochondrií, účinok na zníženie cholesterolu v sére, črevné mikroprostredie a ďalšie mechanizmy.

2. Patogenéza NAFLD a ciele BBR v liečbe NAFLD

NAFLD začína aberantnou akumuláciou triacylglycerolu (TG) v hepatocytoch. Zvýšený vstup alebo syntéza TG a znížený výstup TG podporujú progresiu NAFLD. Zvýšený prísun alebo syntéza TG zahŕňa zvýšený príjem potravy, zvýšenú lipolýzu z adipocytov a zvýšenú de novo lipogenézu v hepatocytoch, čo môže byť vyvolané hyperinzulinémiou, hyperglykémiou, obezitou a požitím fruktózy. Znížená produkcia TG zahŕňa zníženú β -oxidáciu v mitochondriách, znížený extrahepatálny transport TG vo forme lipoproteínu s veľmi nízkou hustotou (VLDL). Potom TG nahromadené v hepatocytoch indukujú jednoduchú steatózu. Dlhodobá steatóza pečene sa môže rozvinúť do NASH, ktorej mechanizmy zahŕňajú oxidačný stres, maladjustáciu rozloženej proteínovej odpovede, stres endoplazmatického retikula (ER), lipotoxicitu a dysbiózu v čreve. Dlhodobá smrť hepatocytov NASH prispieva k fibróze. Fibróza súvisiaca s NASH môže viesť k cirhóze a cirhóza sa môže rozvinúť do karcinómu pečene (obrázok 1 A). Okrem toho progresiu NAFLD ovplyvňujú aj ďalšie faktory, ktoré sú stručne zhrnuté na obrázku 1 B.



Obrázok 1. Spektrum ochorenia NAFLD a faktory, ktoré ovplyvňujú progresiu NAFLD. (**A**) Spektrum NAFLD siaha od jednoduchej steatózy po NASH a cirhózu. Jednoduchá steatóza je charakterizovaná ektopickou akumuláciou lipidových kvapôčok v cytoplazme hepatocytov bez histologického poškodenia hepatocytov, zápalu a fibrózy. Steatóza je samoobmedzená a možno ju zvrátiť úpravou životného štýlu. Steatóza sa môže vyvinúť na NASH, ktorá sa líši od jednoduchej steatózy v prítomnosti poškodenia hepatocytov, zápalu a fibrózy. Dlhodobé NASH vedie k cirhóze. Pri cirhóze súvisiacej s NASH je normálna štruktúra pečene poškodená a nahradená kolagénom typu 1 a vytvárajú sa pseudolobuly; (**B**) Faktory, ktoré ovplyvňujú progresiu NAFLD, zahŕňajú nadbytok energie, obezitu, inzulínovú rezistenciu, genetické faktory, rodové a etnické rozdiely, črevnú mikrobiótu, hypoxiu, oxidačný stres a peroxidáciu lipidov, zápalové cytokíny, preťaženie pečene železom, endogénny receptor kanabinoidov 1 a epigenetické modifikácie. Nadbytok energie zahŕňa stravu a sedavý spôsob života.

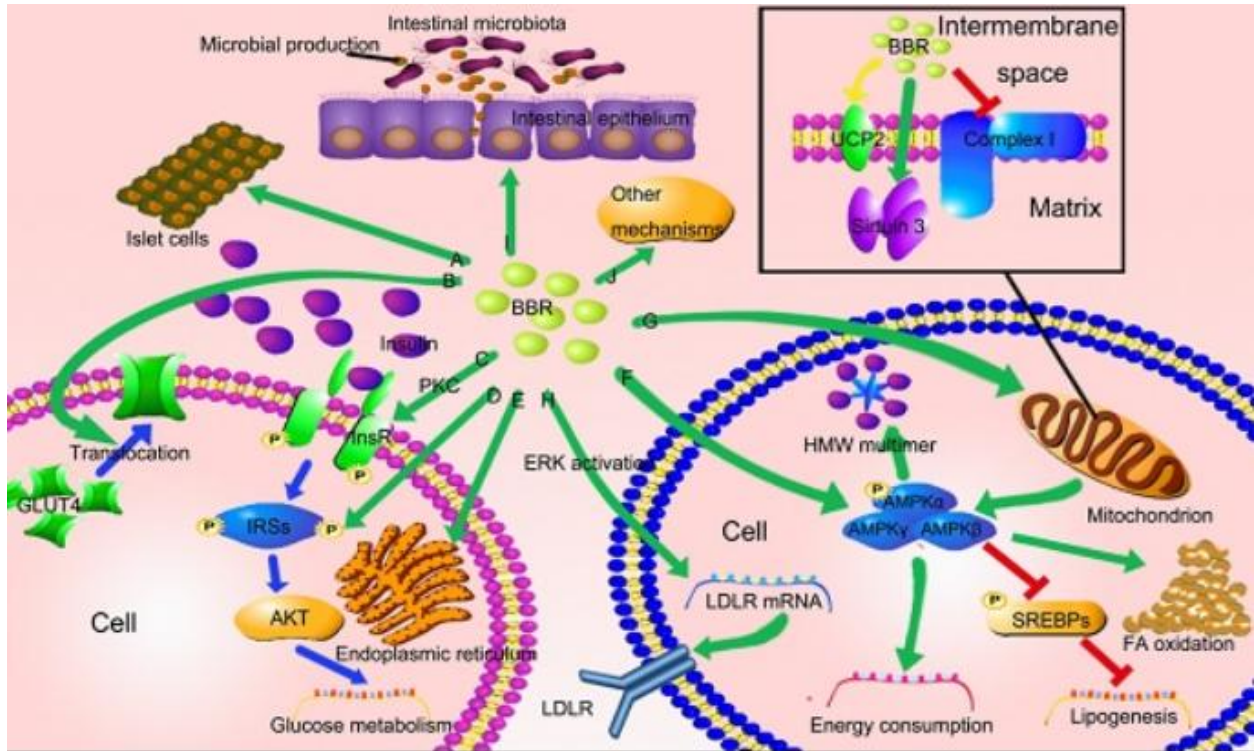
3. Potenciálne mechanizmy berberínu pri liečbe NAFLD

Experimenty na zvieratách aj klinické štúdie naznačujú potenciálny prínos BBR na NAFLD. BBR významne znižuje hladiny lipidov v sére u potkanov aj pacientov a vyvoláva mierny úbytok hmotnosti u obéznych pacientov. Okrem toho BBR mierne mení lipidový profil u belochoch s nízkym rizikom kardiovaskulárneho ochorenia. Uskutočnili sme randomizovanú, paralelne kontrolovanú, otvorenú klinickú štúdiu (NCT00633282) zahŕňajúcu 184 pacientov, aby sme odhadli účinnosť BBR u pacientov s NAFLD a zistili sme, že liečba BBR plus zásah do životného štýlu výrazne znížil obsah tuku v pečeni a zlepšil telesnú hmotnosť, homeostatický modelové hodnotenie inzulínovej rezistencie (HOMA-IR) a profily sérových lipidov v porovnaní so samotnou intervenciou v oblasti životného štýlu. Presný mechanizmus týchto účinkov však ešte nie je úplne odhalený.

Vo všeobecnosti je cieľom BBR pri liečbe NAFLD zvýšená syntéza aj znížená produkcia TG. BBR môže potlačiť de novo lipogenézu, zvýšiť β -oxidáciu mastných kyselín a zvýšiť extrahepatálny transport TG vo forme VLDL v pečeni. Okrem toho zápal pečene a iné patofyziologické procesy, ako je oxidačný stres, ER stres a dysbióza v čreve, sú tiež cieľmi BBR pri liečbe NAFLD. BBR teda zlepšuje NAFLD prostredníctvom zacielenia na viaceré patofyziologické postupy.

3.1. BBR zlepšuje inzulínovú rezistenciu viacerými spôsobmi

Medzi hyperlipidémiou a inzulínovou rezistenciou existuje synergický účinok. Keď sa u pacientov vyvinie inzulínová rezistencia, účinok inzulínu na zníženie glukózy sa oslabí, zatiaľ čo lipogenézy účinok inzulínu stále funguje, čo vedie k progresii NAFLD. Pribúdajúce dôkazy naznačujú, že BBR môže zlepšiť inzulínovú rezistenciu a bolo objavených niekoľko potenciálnych mechanizmov (obrázok 2 A–E).



Obrázok 2. Potenciálne mechanizmy berberínu pri liečbe NAFLD. (A–E) BBR zlepšuje inzulínovú rezistenciu priamym spúšťaním sekrécie inzulínu, zvýšením expície IRS, zvýšením expície InsR prostredníctvom aktivácie PKC, indukciou translokácie GLUT4 na bunkovú membránu a znížením stresu ER; (F) BBR aktivuje AMPK priamym aj nepriamym spôsobom. Aktivácia AMPK znižuje lipogenézu, zvyšuje spotrebu energie, podporuje oxidáciu FA a spúšťa multimerizáciu adiponektínu na HMW multimér; (G) BBR inhibuje mitochondriálny respiračný komplex I a zvyšuje pomer AMP/ATP, čo vedie k aktivácii AMPK. Okrem toho BBR zvyšuje expresiu sirtuínu 3, zlepšuje mitochondriálnu funkciu a zmierňuje oxidačný stres. Je sporné, či BBR indukuje expresiu UCP2; (H) BBR stabilizuje LDLR mRNA a zvyšuje expresiu LDLR, ktorá závisí od aktivácie ERK; (I) BBR reguluje črevnú mikrofóru, znižuje vstup mikrobiálnej produkcie a opravuje priepustnosť čriev spôsobenú poškodenými tesnými spojmi; (J) Môžu sa podieľať aj iné mechanizmy obsahujúce redukciiu expície PCSK9 a metyláciu DNA.

BBR priamo indukuje sekréciu inzulínu v HIT-T15 bunkách, pankreatických ostrovčekoch a normálnych myšiach. Ďalšou cestou BBR v regulácii inzulínovej rezistencie je zvýšenie translokácie glukózového transportéra 4 (GLUT4) do bunkovej membrány v myotubičkách a zníženie lipidovej hmoty v adipocytoch. Okrem toho možno pomocou BBR zlepšiť aj signálnu dráhu inzulínu. Liečba BBR zvyšuje expresiu mRNA a proteínu inzulínového receptora (InsR) v potkaních L6 bunkách aj v ľudských hepatocytoch (HepG2 a Bel-7402) spôsobom závislým od dávky a času. Ďalšie skúmanie ukazuje, že zvýšená expresia génu InsR je spôsobená aktiváciou jeho promótoru proteínkinázou C (PKC). Inzulínový receptorový substrát-2 (IRS-2) je ďalším cieľom BBR. Liečba BBR u potkanov upreguluje IRS-2 messenger RNA (mRNA) a proteín, ktorý hrá významnú úlohu v signálnej dráhe inzulínu. BBR modifikuje fosforyláciu Ser/Thr IRS-1 a downstream Proteín kinázy B

(PKB), tiež nazývanej AKT, čo vedie k zlepšenej inzulínovej signalizačnej kaskáde. Adiponektín, adipokín vylučovaný adipocytmi, je identifikovaný ako látka, ktorá zvyšuje citlivosť na inzulín. Zvýšená expresia adiponektínu zvyšuje citlivosť na inzulín prostredníctvom aktivácie AMPK. Adiponektín má tri multiméry – trimér (LMW), hexamér (MMW) a multimér s vysokou molekulovou hmotnosťou (HMW) – a HMW adiponektín má väčšiu aktivitu. BBR znižuje expresiu adiponektínu, ale zvyšuje multimerizáciu adiponektínu na HMW multimér prostredníctvom aktivácie AMPK, čo vedie k zvýšenej citlivosti na inzulín.

Protizápalový potenciál a anti-ER stresový účinok BBR sa môže podieľať na zvrátení inzulínovej rezistencie. Interleukín-6 (IL-6) a tumor nekrotizujúci faktor- α (TNF- α) indukované palmitátom, ktoré vedú k zápalu a inzulínovej rezistencii, sú účinne znížené BBR v závislosti od dávky. Ďalej BBR redukuje proteín cyklooxygenázy-2 (COX-2), znižuje fosforylačný stav c-Jun N-terminálnej kinázy 1 (JNK1) a znižuje hladiny mRNA prozápalových cytokínov, čo vedie k protizápalovému účinku. Pretože zápal tiež hrá rozhodujúcu úlohu v patogenéze NAFLD, protizápalový účinok BBR môže priamo zmierniť stav NAFLD. Štúdia ukázala, že expresia kyslíkom regulovaného proteínu 150 (ORP150) bola znížená, keď bola vopred ošetrovaná BBR v bunkách HepG2, zatiaľ čo fosforylácia eukaryotického iniciačného faktora 2 α kinázy (PERK) a eukaryotického iniciačného faktora 2 α (eIF2 α) bola blokováná. sprevádzaná zvýšenou fosforyláciou IRS-1 Tyr a AKT Ser473. ORP150, PERK a eIF2 α sa považujú za molekulárne markery stresu ER. Novšia štúdia naznačila, že priaznivý účinok BBR na lipogézu vyvolanú stresom ER bol čiastočne prostredníctvom dráhy aktivačného transkripčného faktora 6 (ATF6)/sterolového regulačného elementu viažuceho proteín-1c (SREBP-1c) in vitro.

Kvôli synergickému účinku medzi NAFLD a inzulínovou rezistenciou zlepšenie metabolizmu tukov do určitej miery vracia inzulínovú rezistenciu. Receptory aktivované peroxizómovým proliferátorom (PPAR) regulujú metabolizmus tukov a energetickú homeostázu zahŕňajúcu β -oxidáciu a adipogénne procesy. Štúdia ukázala, že BBR znížila expresiu proteínov PPAR γ a translokázy mastných kyselín (FAT) a znížila vychytávanie mastných kyselín, čo viedlo k zlepšeniu vychytávania glukózy v myotrubiciach. Okrem toho expresia mRNA PPAR γ 2, C/EBP α , adiponektínu a leptínu bola znížená pomocou BBR u ľudských preadipocytov a pacientov s metabolickým syndrómom, čo naznačuje, že zlepšené ukladanie tuku a upravený profil adipokínu zohrávajú úlohu pri obnove inzulínovej rezistencie.

3.2. BBR znížená akumulácia lipidov prostredníctvom regulácie fosforylácie AMPK

AMPK je druh vysoko konzervatívnej, heterotrimérnej, serín-treonínovej proteínkinázy, ktorá pozostáva z katalytickej podjednotky AMPK α a dvoch regulačných podjednotiek AMPK β a AMPK γ . AMPK sa považuje za kľúčovú úlohu v systémovom energetickom metabolizme. Štúdia ukázala, že BBR akútne aktivoval AMPK v L6 myotrubiciach a 3T3-L1 adipocytoch. Centrálna aj periférna podávanie BBR indukuje aktivitu AMPK. Zvýšený počet dôkazov naznačuje, že AMPK bol aktivovaný BBR prostredníctvom zvýšenej fosforylácie AMPK. Aktivita AMPK indukovaná BBR nezávisí od aktivity ani pečenej kinázy B1 (LKB1), ani kinázy β sprostredkovanvej kalmódulínom (CaMKK β). LKB1 a CaMKK β sú hlavné kinázy, ktoré aktivujú AMPK prostredníctvom fosforylácie Thr172. Je však kontroverzné, či BBR aktivuje AMPK priamym spôsobom. Dôkazy naznačujú, že liečba BBR inhibuje mitochondriálny respiračný komplex I a zvyšuje pomer AMP/ATP, čo vedie k

aktivácii AMPK]. Je teda možné, že k aktivácii AMPK pomocou BBR prispieva priamy aj nepriamy spôsob (obrázok 2 F).

Aktivácia AMPK downreguluje gény spojené s lipogenezou a upreguluje spotrebu energie, čo vedie k zníženiu akumulácie lipidov a zlepšeniu stavu pečene. Fosforylácia AMPK priamo potláča aktivitu SREBP-1c a -2 prostredníctvom fosforylácie Ser372 a blokuje štiepenie SREBP-1c a jadrovú translokáciu, čo vedie k zníženiu cieľového génu SREBP-1c, ktorý zahŕňa acetyl-CoA karboxylázu 1 (ACC1), syntázu mastných kyselín (FAS) a transkripcia a translácia stearoyl CoA desaturázy 1 (SCD1). Okrem toho sa aktiváciou AMPK redukuje aj mRNA dvoch kľúčových enzýmov biosyntézy cholesterolu, 3'-hydroxylmetyl glutaryl koenzým A syntetázy (HMGCS) a 3'-hydroxylmetyl glutaryl koenzým A reductázy (HMGCR), čo je v súlade so znížením SREBP-2 . Preto znížená expresia ACC1, FAS, SCD1, HMGCS a HMGCR vedie k zníženiu biosyntézy triglyceridov a cholesterolu, čím sa zlepšuje steatóza pečene. Okrem toho metabolit BBR, kolumbamín, tiež predstavuje potenciálne účinky na zníženie hladiny TG, čo je tiež prostredníctvom aktivácie AMPK.

3.3. BBR zlepšuje mitochondriálne funkcie a zmierňuje oxidačný stres

Ako je uvedené vyššie, BBR môže blokovat' mitochondriálny respiračný komplex I. Nedávna štúdia však preukázala, že BBR znížila tvorbu mitochondriálnych reaktívnych foriem kyslíka (ROS) a zlepšila mitochondriálnu dysfunkciu pečene u obéznych potkanov pravdepodobne prostredníctvom aktivácie mitochondriálneho sirtuínu (SIRT3). Okrem toho BBR čiastočne zlepšuje mitochondriálnu dysfunkciu v kostrovom svale podporou mitochondriálnej biogenézy. Ďalšia štúdia ukázala, že funkcia BBR na mitochondriách bola inhibovaná v SIRT1 knock-down bunkách, čo naznačuje, že SIRT1 môže regulovať účinok BBR na mitochondrie. Zdá sa, že BBR má paradoxný vplyv na mitochondrie. Je zaujímavé, že živé bunky rastú normálne aj v neprítomnosti aktivity komplexu I in vitro, čo môže čiastočne zodpovedať za paradoxný účinok BBR na mitochondrie. Dôvod, prečo bunky rastú normálne v neprítomnosti aktivity komplexu I, je však nejasný, čo by sa malo ďalej preskúmať.

Uncoupling protein-2 (UCP2), mitochondriálny nosičový proteín vnútornej membrány, je exprimovaný na nízkej úrovni v normálnych hepatocytoch a na vysokej úrovni v Kupfferových bunkách. Podobne ako UCP1, aj UCP2 je spojený s produkciou tepla inhibíciou mitochondriálneho dýchania sprostredkovaním úniku protónov, čím sa znižuje syntéza ATP. Štúdia ukazuje, že UCP2 je spojený s akumuláciou tuku, oxidačným stresom, inzulínovou rezistenciou a zvýšenou hladinou mastných kyselín v sére. Zvýšený oxidačný stres a ROS indukovali expresiu UCP2 u myši s NAFLD. Expresia UCP2 je zvýšená u potkanov kŕmených stravou s vysokým obsahom tukov a podávanie BBR znižuje expresiu UCP2 mRNA a proteínu. Ďalšie dôkazy však naznačujú, že upregulácia UCP2 v hepatocytoch tiež zlepšuje stav NAFLD. Genotyp UCP2-866 A/A u človeka indukuje expresiu UCP2 v pečeni, ale znižuje riziko nealkoholickej steatohepatitídy. Prečo teda zvýšená aj znížená regulácia expresie UCP2 vedie k prevencii NAFLD? Je UCP2 skutočne potrebný pre účinok BBR na NAFLD (obrázok 2 G).

3.4. BBR znižuje sérový cholesterol prostredníctvom výrazného mechanizmu

Na rozdiel od statínov je účinok BBR na zníženie cholesterolu prostredníctvom stabilizácie mRNA receptora pre lipoproteín s nízkou hustotou (LDLR) nezávisle od SREBP. Predĺžená existencia LDLR mRNA zvyšuje expresiu LDLR, čo vedie k zvýšenému

katabolizmu cholesterolu. Ďalšie dôkazy objasňujú, že účinok stabilizácie LDLR mRNA indukovanej BBR je závislý od aktivácie kinázy regulovanej extracelulárnym signálom (ERK) (obrázok 2 H).

3.5. Nová úloha BBR v črevnom mikroprostredí

Je dobre známe, že BBR má antimikrobiálnu aktivitu, ktorá sa používa na liečbu hnačky a črevných infekcií. Dôkazy naznačujú, že regulácia BBR v črevnom mikroprostredí môže čiastočne zodpovedať za zlepšený stav NAFLD (obrázok 2 I). Liečba BBR reguluje črevnú mikrobiotu, znižuje vstrebávanie tukov a znižuje zápal znížením vstupu exogénnych antigénov a zvýšením mastnej kyseliny s krátkym reťazcom v čreve. Okrem toho je zhoršená permeabilita čreva opravená pomocou BBR prostredníctvom vrátenia poškodených tesných spojení v črevnom epiteli. Mechanizmus týchto javov však nie je úplne známy.

3.6. Ďalšie potenciálne mechanizmy

PCSK9 (kódujúci proproteínkonvertázu subtilizín/kexín typ 9) bol objavený ako tretí lokus spojený s autozomálne dominantnou hypercholesterolémiou v roku 2003. Neurálna apoptóza regulovaná konvertáza-1 (NARC-1), kódovaná *PCSK9*, je vysoko exprimovaná v pečeni a spojená s homeostázou cholesterolu. Mutant *PCSK9* je spojený s celoživotným znížením sérového LDL cholesterolu (LDL-c), čo vedie k zníženiu rizika kardiovaskulárnych príhod. Dôkazy ukázali, že expresia *PCSK9* bola znížená u myší s vysokým obsahom tukov a u myší kŕmených BBR, čo naznačuje, že *PCSK9* môže byť novým molekulárnym cieľom BBR. Okrem toho metabolické profily obsahujúce sfingomyelín (SM), fosfatidylcholín (PC), lyzofosfatidylcholín (LysoPC), kyselinu 13-hydroperoxy-9, 11-oktadekadiénovú (13-HpODE), kyselinu eikozatriénovú, kyselinu dokozatriénovú, glukózu, kyselinu malózovú a zmena cholesterolu po liečbe BBR.

Ako rozvoj bioinformatiky, nové metódy a technológie nám umožňujú získať pohľad na genetický mechanizmus BBR pri liečbe NAFLD, odhaľujúc ďalší nový aspekt funkcie BBR. Nedávna štúdia vykonaná naším oddelením pomocou metód bioinformatiky ukázala, že expresia 881 mRNA a 538 dlhých nekódujúcich RNA (lncRNA) bola obnovená liečbou BBR v steatotickej pečeni. Medzi nimi bola zistená významná súvislosť medzi konzervovanou lncRNA, *MRAK052686*, a antioxidáčným faktorom jadrovým respiračným faktorom 2 (Nrf2). Liečba BBR zvýšila expresiu *MRAK052686* aj Nrf2. Tieto zistenia naznačujú, že BBR zlepšuje NAFLD prostredníctvom globálnej modulácie profilov expresie pečenej mRNA a lncRNA.

Okrem toho sa demetylácia DNA tiež podieľa na mechanizme BBR. Preukázali sme, že metylácia promotora mikrozomálneho triglyceridového transferového proteínu (MTTP) bola znížená a expresia MTTP je zvýšená BBR u potkanov. MTTP sa nachádza v ER a je priradený k zostave VLDL. Potom zvýšená expresia MTTP podporila zostavenie a sekréciu VLDL, čo viedlo k zlepšeniu NAFLD. Presný mechanizmus však nie je jednoznačne určený (obrázok 2 J).

4. Budúca perspektíva

Hoci vo farmakologickej terapii NAFLD nie je schválený žiadny liek, sľubný účinok BBR, ktorý sa prejavuje v experimentoch na zvieratách aj v klinických štúdiách, z neho robí kandidáta na budúcu farmakologickú terapiu proti NAFLD. Úprava životného štýlu, ako je

strata hmotnosti prostredníctvom obmedzenia kalórií a cvičenia, má priaznivé účinky na NAFLD. Mechanizmy za tým však nie sú úplne odkryté. Úprava životného štýlu aj berberín môžu zlepšiť inzulínovú rezistenciu, regulovať črevnú mikroflóru, regulovať spotrebu energie a znížiť hladinu cholesterolu v sére, ale môžu pôsobiť rôznymi spôsobmi. Napríklad fyzická aktivita zvyšuje spotrebu energie najmä zvýšením dopytu po energii, zatiaľ čo berberín zvyšuje spotrebu energie najmä podporou oxidácie mastných kyselín. Diétna intervencia zlepšuje NAFLD znížením príjmu TG, čo sa líši od berberínu. Berberín zlepšuje NAFLD inhibíciou lipogenézy, ktorá sa líši od diétneho zásahu. Úpravy životného štýlu zlepšujú stav NAFLD, ale sú obmedzené udržateľnosťou kvôli motivácii pacienta a ťažkostiam s dodržiavaním. Samotná úprava životného štýlu nestačí na zvrátenie NAFLD vo vážnych podmienkach. Aby sa uľahčil proces klinickej aplikácie BBR, stále je potrebné vyriešiť niekoľko problémov: (a) Mechanizmy BBR pri liečbe NAFLD a patogenéza NAFLD by sa mali ďalej skúmať, najmä v imunológii a črevách. mikroprostredie. Nedávna štúdia naznačila, že dysfunkcia regulácie metabolizmu lipidov pri NAFLD podporuje hepatokarcinogézu prostredníctvom indukcie selektívnej straty CD4⁺T lymfocytov v pečeni a zhoršenia protinádorového dohľadu. Avšak len málo štúdií doteraz vykonalo výskum o súvislosti medzi účinkom BBR na NAFLD a imunitou; (b) Na zvýšenie účinku a zníženie vedľajších účinkov BBR, hoci dôkazy naznačujú, že nepriaznivé účinky vyvolané BBR sú mierne a tolerantné, môže byť potrebný vývoj vhodného derivátu berberínu. K dnešnému dňu už boli skúmané niektoré deriváty berberínu; (c) Kombinácia liekov je ďalšou alternatívnou stratégiou na zvýšenie účinku BBR. Kombinácia BBR a rastlinných stanolov vykazuje synergický účinok na zníženie sérového cholesterolu u potkanov. Buďte si však dobre vedomí liekových interakcií; d) Mali by sa zväžiť ďalšie faktory vrátane spôsobu podania a dávky lieku.

Zdroj: The Potential Mechanisms of Berberine in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Department of Endocrinology and Metabolism, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
Institute of Metabolic Disease, Fudan University, Shanghai 200032, China
Author to whom correspondence should be addressed.

<https://www.mdpi.com/1420-3049/21/10/1336#>