

## Forschende der Universitätsmedizin Mainz entwickeln Wirkstoff gegen Fettleberhepatitis

**Innovative Fettsäure erweist sich in klinischer Studie als hochwirksam und gut verträglich**

**Wissenschaftler:innen des Instituts für Translationale Immunologie der Universitätsmedizin Mainz haben ein neuartiges Medikament mitentwickelt, mit dem sich die nicht-alkoholische Fettleber-Entzündung effektiv behandeln lassen könnte: die modifizierte Omega-3-Fettsäure Icosabutat. In der laufenden klinischen Phase 2b-Studie „ICONA“ scheinen sich die positiven Ergebnisse zu bestätigen: Der Wirkstoff verhinderte die Entzündung und Vernarbung der Leber. Bislang gibt es noch keine etablierte Therapie und kein zugelassenes Medikament gegen die nicht-alkoholische Fettleber-Entzündung.**

Die in der renommierten Fachzeitschrift „Journal of Hepatology“ veröffentlichten Forschungsergebnisse deuten daher auf einen Durchbruch für die Behandlung dieser Erkrankung hin.

Weltweit leiden in den Industrieländern immer mehr Menschen an Stoffwechselerkrankungen wie beispielsweise Adipositas, gestörtem Fettstoffwechsel oder auch Typ 2-Diabetes mellitus. Viele dieser Patient:innen entwickeln eine Leberverfettung, die als nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) bezeichnet wird. Allein in Deutschland haben etwa 30 Prozent der Bevölkerung eine NAFL. Die NAFL verursacht keine Beschwerden. Rund jeder sechste NAFL-Patient entwickelt jedoch eine Fettleber-Entzündung, die sogenannte nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH).

Wird die Fettleber-Entzündung chronisch, führt sie zu einer Leber-Fibrose. Dabei vermehrt sich das kollagene Bindegewebe in der Leber und die Leber vernarbt. Folgeerkrankungen einer durch eine NASH entstandenen Fibrose können Leberzirrhose (Schrumpfleber), Leberversagen und sogar Leberzellkrebs sein. Die bisherige Behandlung einer NAFL und einer NASH zielt zunächst darauf ab, die Ernährung der Betroffenen umzustellen und mehr körperliche Bewegung zu verordnen. Damit soll unter anderem eine Gewichtsabnahme erreicht werden. Diese kann die NASH verbessern. Wie auch bei der Behandlung von Adipositas gelingt die Gewichtsabnahme jedoch bei den meisten NASH-Patient:innen oft nur unzureichend. Eine medikamentöse Therapie steht aktuell nicht zur Verfügung. Zwar wird in der Forschung an zahlreichen Wirkstoffen gearbeitet, jedoch scheiterte deren Zulassung häufig an der unzureichenden Wirksamkeit oder weil sie unerwünschte Nebenwirkungen hervorriefen.

„Wir haben gemeinsam mit der Firma Northsea Therapeutics ein potentiell neues Medikament gegen die NASH entwickelt und mit Hinblick auf seine Wirksamkeit ausgiebig in vitro und in vivo getestet: die strukturell-modifizierte Omega-3-Fettsäure Icosabutat. Dabei handelt es sich um eine völlig neue Substanzklasse. Durch Icosabutat verbesserten sich sowohl die Leberentzündung als auch die Leberfibrose. In einer ersten Studie mit Patienten, die ein hohes Risiko für NASH hatten, normalisierte eine tägliche Kapsel unseres Wirkstoffs Icosabutat erhöhte Blutwerte der Leberentzündung und der Leberfibrose sehr überzeugend und schnell. Basierend auf diesen vielversprechenden Ergebnissen konnte in den USA eine klinische Phase-2b-Studie („ICONA“) initiiert werden, in der Betroffene mit schwerer NASH und Leberfibrose über einen Zeitraum von einem Jahr mit Icosabutat behandelt werden. Hier wird der Therapieerfolg zu Beginn und am Ende

auch per Leberbiopsie beurteilt“, erläutert Univ.-Prof. Dr. Dr. Detlef Schuppan, Direktor des Instituts für Translationale Immunologie an der Universitätsmedizin Mainz.

Die Entwicklung des neuen Medikaments basiert auf bekannten Substanzen aus Fischöl, den Omega-3-Fettsäuren. Neben der positiven Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System sind Omega-3-Fettsäuren auch an mehreren Prozessen beteiligt, die die Entzündungen der Leber und die Fibrose regulieren können. Das diente als Ausgangspunkt für die Suche nach einem Arzneimittel, mit dem sich chronische Leberentzündungen behandeln lassen.

Die Herausforderung, aus Omega-3-Fettsäuren ein wirksames Medikament für NASH herzustellen, liegt darin, dass nahezu überall im Körper Omega-3-Fettsäuren für den allgemeinen Energiestoffwechsel benötigt werden. Auch die Leber nutzt die Fettsäuren, um Energie zu gewinnen und ihre Zellen aufzubauen. Dadurch werden die Omega-3-Fettsäuren schnell vom Körper verbraucht, weshalb sie nicht mehr über ausreichend Potential verfügen, die Leberentzündung zu hemmen. Die für eine klinische Wirksamkeit erforderlichen hohen Dosen von Omega-3-Fettsäuren werden schlecht vertragen und haben unerwünschte Nebenwirkungen.

„Bei unserer Substanz Icosabutat haben wir die Struktur der Omega-3-Fettsäure so verändert, dass dieser Wirkstoff nicht in die Leberzellen eingebaut oder als ‚Brennstoff‘ verbraucht werden kann. So liegt genügend unverbrauchte Icosabutat-Fettsäure in der Leber vor, um die Entzündung und die Fibrose zu dämpfen. Dabei wirkt die modifizierte Omega-3-Fettsäure Icosabutat 50-mal stärker als die natürliche Omega-3-Fettsäure. Wir sind optimistisch, dass der von uns entwickelte Wirkstoff zu einer ersten wirksamen Therapie mit klarem Nutzen für die vielen von NASH Betroffenen führen wird. Das wäre ein weiterer großer Erfolg für die translationale Entwicklung eines Medikaments von der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung – ein zentrales Ziel unseres Instituts für Translationale Immunologie“, so Professor Schuppan.

Über die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ist die einzige medizinische Einrichtung der Supramaximalversorgung in Rheinland-Pfalz und ein international anerkannter Wissenschaftsstandort. Sie umfasst mehr als 60 Kliniken, Institute und Abteilungen, die fächerübergreifend zusammenarbeiten und jährlich mehr als 300.000 Menschen stationär und ambulant versorgen. Hochspezialisierte Patientenversorgung, Forschung und Lehre bilden in der Universitätsmedizin Mainz eine untrennbare Einheit. Rund 3.300 Studierende der Medizin und Zahnmedizin sowie mehr als 600 Fachkräfte in den verschiedensten Gesundheitsfachberufen, kaufmännischen und technischen Berufen werden hier ausgebildet. Mit rund 8.600 Mitarbeitenden ist die Universitätsmedizin Mainz zudem einer der größten Arbeitgeber der Region und ein wichtiger Wachstums- und Innovationsmotor. Weitere Informationen im Internet unter <https://www.unimedizin-mainz.de>.

### **Originalpublikation:**

Fraser D.A., Wang X., Lund J., Nikolić N., Iruarrizaga-Lejaretta M., Skjaeret T., Alonso C., Kastelein J.J.P., Rustan A.C., Kim Y.O., Schuppan D., A structurally engineered fatty acid, icosabutate, suppresses liver inflammation and fibrosis in NASH. *J. Hepatol.* 2022; 76(4):800-811.

DOI: [10.1016/j.jhep.2021.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.004)