

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. Primary Sclerosing Cholangitis - PSC) to coraz częściej rozpoznawana, przewlekła choroba wątroby, określana obecnie jako jedno z największych wyzwań współczesnej hepatologii. W jej przebiegu, na skutek nie do końca poznanych mechanizmów, dochodzi do uszkodzenia przewodów żółciowych. Chorobie towarzyszyć może szereg uciążliwych dolegliwości, między innymi przewlekłe zmęczenie, uporczywy świąd skóry, nawracające, zagrażające sepsą epizody zapaleń dróg żółciowych. Schorzenie obarczone jest znacznie zwiększonym ryzykiem agresywnego nowotworu jakim jest rak dróg żółciowych.

Aktualne możliwości leczenia farmakologicznego PSC są znacznie ograniczone. Skuteczność jedyne go stosowanego leku jakim jest kwas ursodeoksycholowy (UDCA) pozostaje kontrowersyjna.

S-adenozylometionina (SAME) jest prekursorem dwóch bardzo ważnych szlaków metabolicznych (transmetylacji i transsulfuracji) usprawniających eliminację z organizmu związków toksycznych. Produktem końcowym metabolizmu SAME jest glutation, jeden z kluczowych związków antyoksydacyjnych. Przewlekłe choroby wątroby prowadzą do nabytego niedoboru SAME co może w znaczny sposób pogłębić i tak już upośledzoną czynność wątroby. Niestety w literaturze światowej brak jest dobrze zaplanowanych, randomizowanych badań z zastosowaniem SAME w chorobach cholestazy natomiast preparat ten wciąż oczekuje na określenie swojego miejsca w terapii chorób wątroby.

Nasze wcześniejsze badania wykazały addycyjny, korzystny efekt SAME w połączeniu z UDCA w różnych modelach eksperymentalnych cholestazy. W naszych ostatnich badaniach, w ramach grantu MAESTRO, przeprowadzonych u pacjentów z inną chorobą cholestazy jaką jest pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. Primary Biliary Cholangitis – PBC) wykazaliśmy nie tylko poprawę parametrów biochemicznych funkcji wątroby, ale, co bardzo istotne, znaczną poprawę jakości życia pacjentów. Nasze kolejne badania, również w ramach projektu MAESTRO wykazały, że SAME może również hamować produkcję autoprzeciwciał prowadzących do uszkodzenia dróg żółciowych.

Projekt jest podzielony na dwie części: kliniczną i laboratoryjną.

W części klinicznej oceniony zostanie efekt leczenia SAME w grupie 60 pacjentów ze stabilną PSC. Badanie będzie randomizowane i będzie trwało 6 miesięcy. Preparat SAME oraz placebo zostaną zakupione komercyjnie. Pacjenci będą otrzymywali UDCA+SAME lub UDCA+placebo przez okres 6 miesięcy. Analizie poddany zostanie wpływ SAME na parametry kliniczne, biochemiczne, serologiczne oraz wynik badania elastograficznego wątroby. Bardzo szczegółowo przeanalizowane będą efekty terapii SAME na jakość życia, która jest dość często znacznie upośledzona u pacjentów z PSC. Jest to obszar o dużym znaczeniu, ale niestety od lat zaniedbany w kontekście chorób autoimmunologicznych wątroby. Badanie jakości życia przeprowadzone zostanie z wykorzystaniem szeregu dobrze zweryfikowanych kwestionariuszy, oceniających między innymi objawy przewlekłego zmęczenia, świądu skóry, depresji czy uczucia niepokoju. To zagadnienie stanowi przedmiot naszego zainteresowania od wielu lat co jest potwierdzone licznymi publikacjami naszego zespołu w okresie ostatnich lat. Wyniki badania pomogą w określeniu roli SAME w leczeniu PSC, a zatem mogą mieć bezpośrednie przełożenie na praktykę kliniczną.

Celem część laboratoryjnej jest poszerzenie naszej wiedzy na temat mechanizmów hepatoprotekcyjnego działania SAME i będzie to kontynuacja naszych wcześniejszych badań, finansowanych między innymi z grantu NCN MAESTRO. Przy zastosowaniu metod biochemicznych, molekularnych oraz tandemowej chromatografii cieczowej-spektroskopii masowej (LC-MS/MS) pogłębimy zakres naszej, wciąż niepełnej, wiedzy na temat antyoksydacyjnej roli SAME i jego potencjalnych działań protekcyjnych jako donora grupy sulfonowej i metylowej. Obie części projektu mają charakter komplementarny i powinny w istotny sposób przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów protekcyjnych w wątrobie.