



Temmuz 2022 Sayı 1

Hazırlayan: Dr. Nergiz Ekmen

NFATc1 sinyali, NAFLD progresyonunda kronik ER stres yanıtlarını yönlendirir

NFATc1 signaling drives chronic ER stress responses to promote NAFLD progression.

Muhammad Umair Latif et al.

GUT, 01 April 2022.

doi: 10.1136/gutjnl-2021-325013

Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), basit hepatik steatoz aşamasında kalabilir veya artan siroz ve kanser riski ile steatohepatite (NASH) ilerleyebilir. Bu çalışma gelecekteki tedavi stratejilerini geliştirmek ve şiddetli NASH'a ilerlemeyi kontrol eden mekanizmaları incelemek amacıyla düzenlenmiştir.

NFATc1 aktivasyonu ve regülasyonu, NAFLD'li hastalardan alınan karaciğerlerde, kültürlenmiş ve primer hepatositlerde ve transkripsiyon faktörünün (Alb-cre, NFATc1c.a. ve NFATc1Δ/Δ) farklı hepatosit spesifik ekspresyonuna sahip transgenik farelerde incelenmiştir. Hayvanlar, tek başına yüksek yağlı batı diyeti (WD) veya NAFLD tedavisi için aday bir ilaç olan tauroursodeoksikolik asit (TUDCA) ile kombinasyon şeklinde beslenmiştir. NFATc1'e bağlı ER stres tepkileri, NLRP3 inflamatuvar aktivasyonu ve hastalık ilerlemesi hem in vitro hem de in vivo olarak değerlendirilmiştir.

NFATc1 ekspresyonu sağlıklı kişilerde zayıf bulunurken, karaciğer enzim seviyelerinin yanı sıra hepatik inflamasyon ve fibrozisin birbiri ile körele olduğu ilerlemiş NAFLD evrelerinde ise güçlü bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek yağlı WD, NAFLD ilerlemesini teşvik etmek için NFATc1 ekspresyonunu, nükleer lokalizasyonu ve aktivasyonu artırırken, transkripsiyon faktörünün hepatosit spesifik tükenmesi, farelerde hastalık hızlanmasını önleyebileceği tespit edilmiştir. NFATc1, ER stres algılaması ve PERK-CHOP katlanmamış protein yanıtının (UPR) aktivasyonu yoluyla karaciğer hücre hasarını ve iltihaplanmayı tetikleyeceği belirtilmiştir. NFATc1'in neden olduğu hastalığın NASH'a ilerlemesi, TUDCA uygulaması ile bloke edilebileceği de ifade edilmiştir.

Sonuç olarak; NFATc1, kronik ER stres algılama ve ardından hepatositlerde terminal UPR sinyalinin aktivasyonu yoluyla NAFLD ilerlemesini uyardığı belirtilirken, TUDCA tarafından ER stres tepkilerine müdahale etmek yağlı karaciğer hastalığını belirgin NASH'a ilerlemekten koruyabileceği yorumu yapılmıştır.

Bu bulten Turk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından, bilimsel gelişime katkı amacı ile hazırlanmakta ve yayınlanmaktadır. Makalelerin içeriklerinin tıbbi ve hukuki sorumluluğu ilgili yazar ve yayınevlerine aittir. Paylaşılması istenen güncel makalelerin, formata uygun bir şekilde dernek e-posta adresine (tasl@tasl.org.tr) yollanması gerekmektedir. TKAD adına sahibi: Fulya Günşar (Başkan) Bulten editörü: Arif Mansur Coşar