

## **PhD student Mathias Bonde Møllerhøj, MSc**

**Company:** Gubra ApS.

**University:** University of Copenhagen, Health Sciences.

**Principal supervisor:** Principal Scientist, PhD Sanne Skovgård Veidal, Gubra ApS.

**University supervisor:** Clinical Research Associate Professor, MD, PhD Lise Lotte Gluud; Gastrounit, Amager and Hvidovre Hospital, Copenhagen University.

**Title of project:** Identification and validation of fibrosis targets in non-alcoholic steatohepatitis.

### **Abstract:**

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is rapidly increasing worldwide, now being the leading cause of chronic liver complications in the Western world. NAFLD is strongly associated with the metabolic syndrome, particularly obesity and type 2 diabetes, contributing to the rise in incidents. NAFLD encompasses a disease spectrum ranging from simple steatosis to its more aggressive form, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is characterized by steatosis, inflammation, hepatocyte injury and varying degrees of fibrosis and ultimately cirrhosis and liver failure.

Today, no treatments have been approved for NASH and there is a massive pharmaceutical interest in developing effective drug treatments for the disease. Recent clinical trials have demonstrated that advanced fibrosis may be treated, and even cirrhosis is potentially reversible in NASH. Thus, an in-depth understanding of the molecular changes underlying fibrosis development in NASH patients and translational animal models of the disease is critical for the development of effective drug therapies.

Taking onset in a close collaboration between clinical experts at Hvidovre Hospital and preclinical NASH experts at Gubra, RNA sequencing profiles from hundreds of clinical and preclinical liver samples will be used to 1) gain a deeper insight into the molecular mechanisms involved in fibrosis development in rodent models and man, and 2) identify and validate novel drug targets for the treatment of NASH using high-end technologies like single cell RNA sequencing, flow cytometry and light sheet microscopy.

### **Abstrakt:**

På verdensplan observeres en markant stigning i forekomsten af nonalkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) og det anslås at ca. 25% af befolkningen i den vestlige verden har fedtlever. NAFLD betragtes som den hepatiske manifestation af det metaboliske syndrom, og den stigende forekomst skyldes primært en stigning i associerede metaboliske risikofaktorer heriblandt fedme og type 2 diabetes. NAFLD dækker over et bredt spektrum af stadier, fra simpel steatose (fedtophobning i levercellerne) til den mere alvorlige form nonalkoholisk steatohepatitis (NASH), hvor der udover steatose ses skade af levercellerne (ballooning) samt inflammation med risiko for udvikling af bindevæv (fibrose), som i værste tilfælde kan lede til cirrose (skrumpelever), hepatocellulært karcinom og organsvigt.

Der er endnu ingen godkendte lægemidler til behandling af NASH, hvilket har medført en massiv interesse indenfor medicinalindustrien for at kunne imødekomme det stigende behov for behandling.

Fibrosegrad er en væsentlig faktor for sygdommens prognose. En dybdegående forståelse, af de molekylære ændringer i de forskellige stadier af fibrose hos NASH patienter, vil derfor være essentiel for forståelsen af sygdomsudviklingen, samt for at kunne identificere centrale biologiske processer og dermed give mulighed for at udvikle nye effektive lægemidler. Gennem et tæt samarbejde mellem kliniske eksperter på Hvidovre Hospital og prækliniske eksperter hos Gubra, samt gen-profiler fra hundredvis af kliniske og prækliniske lever prøver, ønsker vi med dette projekt at 1) få en dybere

forståelse af de molekulære mekanismer, der er involveret i udviklingen af fibrose i NASH og 2) at identificere og validere nye lægemiddelkandidater til behandling af NASH.

Et succesfuldt projekt vil potentielt set kunne bidrage med værdifuld indsigt i de biologiske processer, som ligger til grund for progressionen af fibrotisk NASH og ikke mindst have afgørende betydning for målrettet udviklingen af nye lægemidler til behandling af NASH.