

Agoniści FXR w chorobach wątroby oraz dróg żółciowych

Kamila Buzun¹

¹Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (<https://ror.org/02zbb2597>), Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej.

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Kamila Buzun, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska; e-mail: kbuzun@ump.edu.pl

Źródła finansowania

Praca sfinansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki, grant OPUS nr 2022/45/B/NZ7/01056.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2025.10.26


Zaakceptowano: 2026.01.06

Opublikowano on-line: 2026.01.30

DOI

10.32383/farmpol/216437

ORCID

Kamila Buzun –  0000-0002-5030-2862

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

FXR agonists in liver and biliary tract diseases

Subject of research. For years, liver and biliary tract diseases have been a serious problem in healthcare systems around the world. Despite significant medical progress, greater scientific knowledge, the ability to quickly diagnose many diseases, and access to newer and more advanced therapies, the availability of therapeutic options targeting the cause of many of these diseases remains insufficient. In recent years, the farnesoid X receptor has become the subject of interest of scientists studying liver and biliary tract diseases, due to its key function, which is the synthesis and transport of bile acids, based on the enterohepatic circulation mechanism. Therefore, it is essential to maintain receptor activity and, consequently, normal liver function. The development of effective and safe FXR agonists may contribute to significant progress in the treatment of many liver and biliary tract diseases.

Purpose of research. The study aimed to present the current state of knowledge on farnesoid X receptor (FXR) agonists in the treatment of liver and biliary tract diseases. This review discusses the mechanisms of action of selected compounds as well as the possibility of their application in the treatment of selected diseases.

Materials and methods. The literature review was conducted based on PubMed and Scopus databases, using the following key words: „FXR”, „farnesoid X receptor”, „FXR agonist”, „farnesoid X receptor agonist”, „FXR agonist MASLD”, „FXR agonist metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease”, „FXR agonist MASH”, „FXR agonist metabolic dysfunction-associated steatohepatitis”, „FXR agonist PBC”, „FXR agonist primary biliary cholangitis”, „FXR agonist PSC”, „FXR agonist primary sclerosing cholangitis”, „FXR agonist ICP”, „FXR agonist intrahepatic cholestasis of pregnancy”, „FXR agonist IFALD”, „FXR agonist intestinal failure-associated liver disease”, including original papers and review articles. The study included papers on FXR agonists and their application in the treatment of selected liver and biliary tract diseases. The above-mentioned review articles were used in preparing the chapter introducing the subject of the review.

Results. Based on the literature analysis and according to the established criteria, eight compounds that are FXR agonists were selected for this paper. Among the described compounds are

obeticholic acid, INT-767, tropifexor, cilofexor, vonafexor, nidufexor, ID119031166, and EDP-305. The mechanism of action of individual compounds, the results of studies conducted to date, as well as the potential of using these compounds in treating various liver or biliary tract diseases, were discussed.

Conclusions. Conducted preliminary and initial clinical studies have demonstrated that activation of FXR with synthetic or semi-synthetic agonists may provide significant therapeutic benefits in treating different liver or biliary tract diseases. By regulating the synthesis and transport of bile acids, FXR maintains hepatic homeostasis, while disruptions in its proper functioning may affect the entire body. Therefore, the development of new FXR agonists may enhance the safety and efficacy of liver and biliary tract disease treatment.

Keywords: FXR, FXR agonists, liver, liver diseases, biliary tract diseases.

© Farm Pol, 2025, 81(7): 451–463

Wykaz skrótów

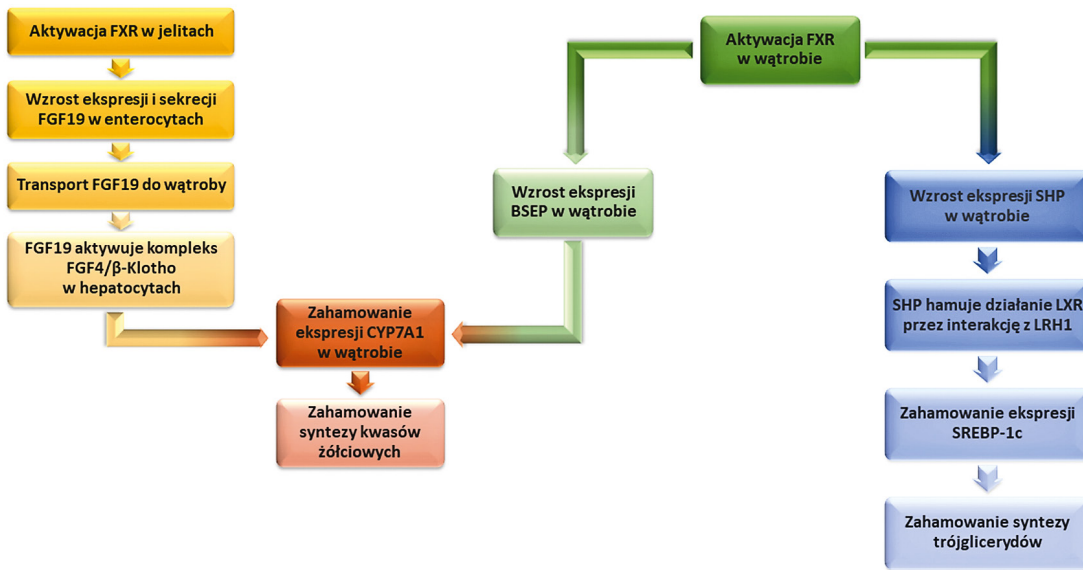
ALP	– fosfataza alkaliczna
ALT	– aminotransferaza alaninowa
AST	– aminotransferaza asparaginianowa
BSEP	– <i>bile salt export pump</i> ; pompa eksportująca sole kwasów żółciowych
CYP7A1	– <i>cholesterol 7 alpha-hydroxylase</i> ; 7- α -hydroksylaza cholesterolu
CYP8B1	– <i>sterol 12α-hydroxylase</i> ; 12- α -hydroksylaza sterolowa
FDA	– <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FGF15	– <i>fibroblast growth factor 15</i> ; czynnik wzrostu fibroblastów 15
FGF19	– <i>fibroblast growth factor 19</i> ; czynnik wzrostu fibroblastów 19
FGFR4	– <i>fibroblast growth factor receptor 4</i> ; receptor czynnika wzrostu fibroblastów 4
FXR	– <i>farnesoid X receptor</i> ; receptor farnezoidowy X
GGT	– gamma-glutamylotransferaza
GGTP	– gamma-glutamylotranspeptydaza
ICP	– <i>Intrahepatic cholestasis of pregnancy</i> ; cholestaza ciężarnych
IFALD	– <i>intestinal failure-associated liver disease</i> ; choroba wątroby związana z przewlekłą niewydolnością jelit
LRH1	– <i>liver receptor homolog-1</i> ; homolog 1 receptora wątrobowego
LRX	– <i>liver X receptor</i> ; wątrobowy receptor X
MASH	– <i>metabolic dysfunction-associated steatohepatitis</i> ; stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z dysfunkcją metaboliczną
MASLD	– <i>metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease</i> ; stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną
PBC	– <i>primary biliary cholangitis</i> ; pierwotne zapalenie dróg żółciowych
PSC	– <i>primary sclerosing cholangitis</i> ; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
SHP	– <i>small heterodimer partner</i> ; mały heterodimeryczny czynnik towarzyszący
SREBP-1c	– <i>sterol regulatory element-binding protein 1c</i> ; białko wiążące sterolowy element regulujący-1c
TGR5	– <i>Takeda G-protein-coupled receptor 5</i> ; receptor kwasów żółciowych sprzężony z białkiem G
UDCA	– <i>ursodeoxycholic acid</i> ; kwas ursodeoksycholowy

CO NOWEGO ZAWIERA PRACA

1. Przegląd wiedzy dotyczący agonistów receptora farnezoidowego X i potencjału ich zastosowania w leczeniu chorób wątroby i dróg żółciowych, m.in. stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z dysfunkcją metaboliczną, pierwotnego zapalenia dróg żółciowych czy stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną.
2. Aktualne wyniki badań przedklinicznych oraz klinicznych dotyczące wyselekcjonowanych agonistów FXR.
3. Krótkie omówienie mechanizmów molekularnych stanowiących podstawę działania opisanych związków jako agonistów receptora farnezoidowego X.

WPROWADZENIE

W ostatnich latach wśród naukowców zaobserwowano znaczący wzrost zainteresowania receptorem farnezoidowym X (FXR) oraz rolę, jaką odgrywa w naszych organizmach [1–3]. FXR to receptor jądrowy kodowany przez gen NR1H4, występujący głównie w wątrobie i jelitach, ale obecny również w nerkach czy nadnerczach [4]. Receptor ten pełni kluczową rolę w regulacji syntezy i transportu kwasów tłuszczowych [2] oraz uczestniczy w procesie metabolizowania lipidów i węglowodanów [5, 6]. Ponadto, bierze udział w regulacji procesu krzepnięcia krwi w naczyniach krwionośnych czy kontroli objętości moczu [7, 8]. Proces regulacji syntezy i transportu kwasów żółciowych oparty jest na mechanizmie krążenia wątrobowo-jelitowego (**rycina 1**). Aktywacja FXR w wątrobie, spowodowana nagromadzeniem się kwasów żółciowych wewnątrz organu, prowadzi do wzrostu ekspresji pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP). Następnym tego jest wzrost wypływu kwasów żółciowych z wątroby do przewodów żółciowych [9]. Natomiast aktywacja receptora w jelitach pobudza ekspresję czynnika wzrostu fibroblastów 19 (FGF19) w enterocytach, który to przemieszczając się do wątroby aktywuje hepatocytarny kompleks FGFR4/ β -Klotho, prowadząc do zahamowania ekspresji 7- α -hydroksylazy cholesterolu (CYP7A1) i syntezy kwasów żółciowych [10]. Z kolei, poprzez kontrolę lipogenezy *de novo* w wątrobie, FXR reguluje metabolizm trójglicerydów. Aktywacja receptora prowadzi do zahamowania ekspresji białka wiążącego sterolowy element regulujący-1c (SREBP-1c), które poprzez indukcję enzymów zaangażowanych w proces lipogenezy reguluje syntezę trójglicerydów. W proces hamowania ekspresji białka SREBP-1c przez FXR zaangażowany jest



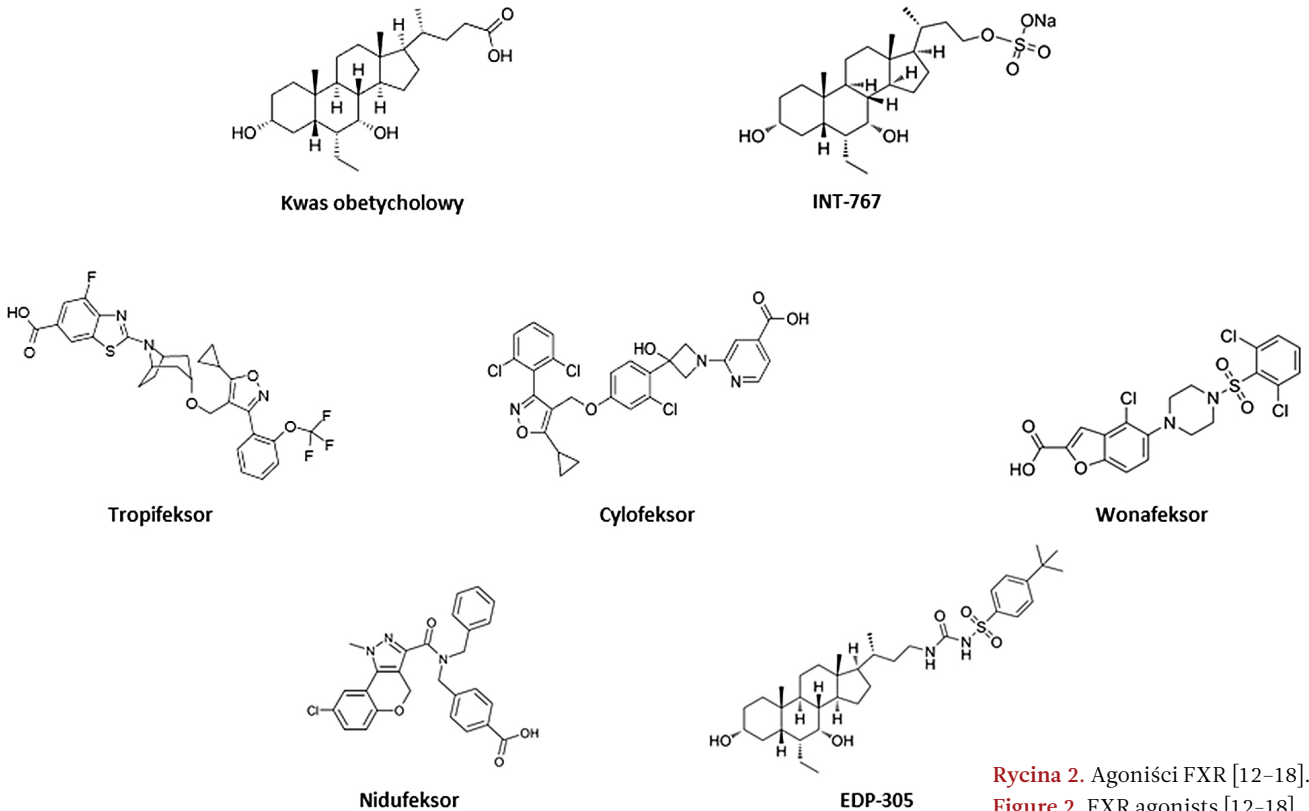
Rycina 1. Proces regulacji syntezy i transportu kwasów żółciowych oraz metabolizmu trójglicerydów przez FXR.
Figure 1. Regulation of bile acid synthesis and transport and triglyceride metabolism by FXR.

m.in. mały heterodimeryczny czynnik towarzyszący (SHP) jako element kaskady sygnałowej, który poprzez interakcję z homologiem 1 receptora wątrobowego (LRH1) hamuje działanie wątrobowego receptora X (LXR), stymulującego ekspresję SREBP-1c [11].

Biorąc pod uwagę kluczowe znaczenie FXR w prawidłowej pracy wątroby, zahamowanie

aktywności tego receptora może mieć bardzo negatywne skutki dla całego organizmu. Stąd też obserwowany w ostatnim czasie wzrost zainteresowania agonistami FXR i potencjałem ich zastosowania m.in. w leczeniu różnych chorób wątroby i dróg żółciowych.

Wśród agonistów FXR (**rycina 2**) wyróżniamy dwie podstawowe grupy: steroidowych



Rycina 2. Agoniści FXR [12–18].
Figure 2. FXR agonists [12–18].

i niesteroidowych agonistów. Wśród związków należących do pierwszej grupy, które strukturalnie stanowią pochodne kwasów żółciowych, wyróżnić możemy m.in. kwas obetycholowy, INT-767 i EDP-305. Z kolei do niesteroidowych, syntetycznych agonistów FXR, zaliczamy m.in. tropifeksor, cylofeksor, wonafeksor, nidufeksor czy ID119031166. Szczegółowe informacje dotyczących przedstawicieli obu grup znajdują się w dalszej części niniejszego opracowania.

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego agonistów receptora FXR. W pracy omówiono mechanizmy działania wyselekcjonowanych związków oraz możliwości ich zastosowania w leczeniu chorób wątroby i dróg żółciowych – zwłaszcza stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD), stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną (MASH), pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC), pierwotnego stwardniającego zapalenie dróg żółciowych (PSC), cholestazy ciężowej (ICP) i choroby wątroby związanej z przewlekłą niewydolnością jelit (IFALD).

METODYKA WYSZUKIWANIA I DOBORU PIŚMIENNICTWA

Przegląd literatury przeprowadzono w oparciu o bazy PubMed i Scopus, posługując się następującymi słowami kluczowymi: „FXR”, „farnesoid X receptor”, „FXR agonist”, „farnesoid X receptor agonist”, „FXR agonist MASLD”, „FXR agonist metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease”, „FXR agonist MASH”, „FXR agonist metabolic dysfunction-associated steatohepatitis”, „FXR agonist PBC”, „FXR agonist primary biliary cholangitis”, „FXR agonist PSC”, „FXR agonist primary sclerosing cholangitis”, „FXR agonist ICP”, „FXR agonist intrahepatic cholestasis of pregnancy”, „FXR agonist IFALD”, „FXR agonist intestinal failure-associated liver disease”, uwzględniając artykuły oryginalne oraz przeglądowe. Do opracowania włączono publikacje dotyczące agonistów FXR oraz ich zastosowania w wybranych chorobach wątroby i dróg żółciowych. Wspomniane wyżej prace przeglądowe wykorzystano podczas przygotowywania rozdziału wprowadzającego w tematykę przeglądu. Z opracowania wykluczono streszczenia zjazdowe, prace pogładowe, listy do redakcji, a także komentarze.

WYNIKI

Analiza przeprowadzona z wykorzystaniem wymienionych powyżej baz literaturowych wykazała, że dotychczas w piśmiennictwie naukowym opisano ponad 160 związków działających jako agoniści receptora farnesoidowego X, charakteryzujących się potencjałem terapeutycznym w szerokim spektrum jednostek chorobowych, od schorzeń wątroby i dróg żółciowych, stanowiących główny przedmiot niniejszego przeglądu, po choroby nowotworowe. Zdecydowana większość tych związków znajduje się na różnych etapach badań przedklinicznych, natomiast w oficjalnej bazie ClinicalTrials.gov zidentyfikowano informacje dotyczące jedynie 24 spośród nich. W tabeli 1 zamieszczono podsumowanie omówionych poniżej badań przedklinicznych i klinicznych dotyczących wyselekcjonowanych agonistów FXR.

Kwas obetycholowy

Kwas obetycholowy (kwas 6 α -etylochenodeoksycholowy, znany również pod nazwą INT-747 i OCA), to półsyntetyczna pochodna kwasów żółciowych opracowana przez zespół pod kierownictwem Roberto Pellicciari'ego. Naukowcy z Uniwersytetu w Perugii zbadali wpływ OCA na cholestazę, wykorzystując model szczurzy (Wistar), i wykazali, że ten silny i selektywny agonista FXR chroni hepatocyty przed ostrą martwicą wywoływaną przez kwas lithocholowy oraz przywraca przepływ żółci [19]. Wynik opublikowane przez Pellicciari'ego i jego zespół zapoczątkowały wiele badań z wykorzystaniem kwasu obetycholowego. Zbadano możliwość jego wykorzystania w leczeniu m.in. stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną [20], pierwotnego zapalenia dróg żółciowych [21, 22], pierwotnego stwardniającego zapalenie dróg żółciowych [23] czy cholestazy ciężowej [24, 25]. W roku 2016 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) w trybie przyspieszonym zatwierdziła stosowanie kwasu obetycholowego w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, którzy nie tolerowali monoterapii UDCA lub ich odpowiedź na leczenie kwasem ursodeoksycholowym była niewystarczająca [26]. Jednakże, z uwagi na pojawiające się doniesienia o poważnych uszkodzeniach wątroby związanych ze stosowaniem leku, agencja podjęła decyzję o ograniczeniu stosowania kwasu obetycholowego u pacjentów z PBC i zaawansowaną marskością wątroby [27]. W listopadzie

Tabela 1. Agoniści receptora FXR: właściwości farmakologiczne i efekty terapeutyczne potwierdzone w badaniach przedklinicznych i klinicznych.
Table 1. FXR agonists: pharmacological properties and therapeutic effects confirmed in preclinical and clinical studies.

Związek	Charakterystyka farmakokinetyczna	Model eksperymentalny	Kluczowe wyniki badań	Pismienictwo
Kwas obetycholowy	Dla dawki 10 mg: <ul style="list-style-type: none"> • t_{max} = 1,5 godziny, • C_{max} = $47,13 \pm 27,24$ ng/mL, • AUC_{0-1} = $140,73 \pm 71,77$ h·ng/mL, • $AUC_{0-\infty}$ = $170,89 \pm 85,61$ h·ng/mL, • $t_{1/2}$ = $63,51 \pm 90,16$ godziny. 	Badanie kliniczne II fazy – MASH	<ul style="list-style-type: none"> – poprawa histologicznego obrazu wątroby u 45% pacjentów otrzymujących kwas obetycholowy i 23% pacjentów otrzymujących placebo; – większa średnia zmiana w skali aktywności MASH u pacjentów leczonych kwasem niż u pacjentów z grupy placebo (zmiana w porównaniu z wartością wyjściową: $-1,7$ vs. $-0,7$; $p < 0,0001$); – w ciągu pierwszych 36 tygodni leczenia kwasem: <ul style="list-style-type: none"> • znaczący spadek poziomu ALT i AST w surowicy krwi; • wzrost poziomu ALP i spadek poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) w surowicy; – cofnięcie się wszystkich zmian stężenia enzymów wątrobowych w surowicy krwi po zakończeniu terapii kwasem obetycholowym; – utrata wagi i niewielki spadek skurczowego ciśnienia krwi u pacjentów z grupy badanej w porównaniu z placebo. – średni spadek poziomu ALP o 21–25% w grupie badanej i o 3% w grupie placebo; – u 69% pacjentów z grupy badanej i 8% pacjentów z grupy placebo spadek poziomu ALP wyniósł co najmniej 20%. – 48–63% spadek poziomu GGTP u pacjentów z grupy badanej względem 7% spadku w grupie placebo; – spadek poziomu ALT o 21–35% w grupie badanej i brak spadku ALT w grupie placebo. 	[20–25, 52]
		Badanie kliniczne IV fazy – PBC	<ul style="list-style-type: none"> – znaczący spadek poziomu ALP – o 53,9% (10 mg OCA) i 37,2% (50 mg OCA) – w porównaniu z placebo (0,8%); – w grupie badanej – znaczący spadek poziomu ALT, AST, GGT oraz bilirubiny sprzężonej w porównaniu z wartościami wyjściowymi oraz wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej. 	
		Badanie kliniczne II fazy – PSC	<ul style="list-style-type: none"> – znaczący spadek poziomu ALP w surowicy krwi w dwudziestym czwartym tygodniu badania (grupa 5–10 mg OCA) w porównaniu z placebo; – w grupie 1,5–3 mg OCA brak znaczącej redukcji poziomu ALP w surowicy krwi w porównaniu z grupą placebo; – porównywalny i zbliżony do wartości wyjściowej poziom bilirubiny całkowitej we wszystkich grupach. 	
		Badania <i>in vivo</i> (model myszy) – ICP	Badanie nr 1: <ul style="list-style-type: none"> – spadek poziomu kwasów żółciowych u płodu po zastosowaniu OCA; – brak wpływu OCA na poziom kwasów tłuszczowych czy dyslipidemię u ciężarnej samicy. Badanie nr 2: <ul style="list-style-type: none"> – znaczące zmniejszenie przez OCA negatywnego działania ftalanu dietyloheksylu (DEHP) na narządy ciężarnej samicy, cechy morfologiczne płodu, a także ograniczenie wzrostu wewnątrzmacicznego; – obniżenie przez OCA podwyższonego poziomu kwasów żółciowych w surowicy krwi, wątrobie, łożysku i płynie owodniowym ciężarnych samic; – spadek ekspresji FXR i SHP u ciężarnych samic poddanych działaniu DEHP i ponowny wzrost ekspresji po podaniu OCA w tej grupie. 	
INT-767		Badania <i>in vivo</i> (model szczurzy) – MASH	<ul style="list-style-type: none"> – stymulacja ekspresji SHP i IBSEP; – zmniejszenie ekspresji CYP7A1; – spadek ekspresji SREBP-1c w wątrobie; – obniżenie poziomu ALT i AST w surowicy krwi badanych zwierząt. 	[32]
	Brak dostępnych publicznie danych			

Tabela 1. Agoniści receptora FXR: właściwości farmakologiczne i efekty terapeutyczne potwierdzone w badaniach przedklinicznych i klinicznych (cd.).
Table 1. FXR agonists: pharmacological properties and therapeutic effects confirmed in preclinical and clinical studies (cont.).

Związek	Charakterystyka farmakokinetyczna	Model eksperymentalny	Kluczowe wyniki badań	Pismienictwo
Tropifeksor	Dla dawki 10 µg: • t_{max} = 4 godziny, • C_{max} = 0,19 ng/mL, • AUC_{0-100} = 3,39 h·ng/mL, • $t_{1/2}$ = 14,9 godziny	Badanie kliniczne II fazy – MASH	– dobra tolerancja tropifeksoru w połączeniu z CVC wśród pacjentów z MASH; – mniejsze nasilenie świądu u pacjentów, którym podawano kombinację LJM452 + CVC niż u pacjentów poddawanych monoterapii tropifeksorem; – brak istotnego wzrostu skuteczności terapii LJM452 + CVC w porównaniu z monoterapią wspomnianymi lekami.	[33–36, 53]
		Badanie kliniczne II fazy – PBC	– znaczący spadek całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL w badanej grupie w porównaniu z placebo; – istotny spadek poziomu ALT (20–40% w porównaniu z wartością wyjściową), AST (40–80% w porównaniu z wartością wyjściową) i GGT (40–80% w porównaniu z wartością wyjściową) w grupie badanej w porównaniu z placebo; – brak znaczącej różnicy w poziomie bilirubiny całkowitej między grupą badaną i placebo.	
		Badanie <i>in vivo</i> (model szczurzy) – MASH	– zwiększenie ekspresji SHP, BSEP oraz FGF15 w wątrobie i jelicie krętym szczurów; – spadek poziomu trójglicerydów w surowicy krwi badanych zwierząt.	
		Badanie <i>in vivo</i> (model świński) – IFALD	– przywrócenie homeostazy komórek odpornościowych i wzmocnienie reakcji obronnych jelit na uszkodzenia spowodowane żywieniem pozajelitowym; – zwiększenie ekspresji antygenu adhezyjnego komórek nablonkowych (EPCAM), prowadzące do wzmocnienia integralności nabłonka w jelitach.	
Cylofeksor	Dla pojedynczej dawki 10 mg, podawanej na czczo: • t_{max} = 3 godziny, • C_{max} = 304 ng/ml, • AUC_{0-100} = 1260 h·ng/ml, • $t_{1/2}$ = 5 godzin.	Badanie kliniczne II fazy – MASLD	– spadek poziomu ALT w surowicy krwi pacjentów z grupy badanej (średnio o 22%); – istotne obniżenie poziomu GGT w surowicy krwi w grupie badanej (średnio o 50%); – zwiększenie wrażliwość komórek na insulinę; – brak istotnych zmian poziomu AST, ALP i bilirubiny w surowicy krwi po zastosowaniu cylofeksoru; – brak zmian poziomu cholesterolu HDL i LDL w surowicy krwi pacjentów z grupy badanej.	[38–44, 54]
	Dla pojedynczej dawki 10 mg, podawanej po posiłku: • t_{max} = 3 godziny, • C_{max} = 210 ng/ml, • AUC_{0-100} = 924 h·ng/ml, • $t_{1/2}$ = 4,1 godziny.	Badanie kliniczne II fazy – PSC	Badanie nr 1: – w dwunastym tygodniu badania – istotny spadek poziomu ALP (o 21% w stosunku do wartości wyjściowej), GGT (o 30% w stosunku do wartości wyjściowej), ALT (o 49% w stosunku do wartości wyjściowej) i AST (o 42% w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z grupy badanej (100 mg cylofeksoru) w porównaniu z placebo. Badanie nr 2: – w dziewięćdziesiątym szóstym tygodniu badania – znaczny spadek poziomu ALP (o 8,3% w stosunku do wartości wyjściowej), GGT (o 29,8% w stosunku do wartości wyjściowej), ALT (o 29,8% w stosunku do wartości wyjściowej) i AST (o 16,7% w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z grupy badanej (100 mg cylofeksoru) w porównaniu z placebo.	
		Badanie kliniczne I fazy – PSC	– istotne obniżenie poziomu ALP (o 13% w stosunku do wartości wyjściowej), AST (o 11,6% w stosunku do wartości wyjściowej), GGT (o 43,5% w stosunku do wartości wyjściowej) i ALT (o 24,8% w stosunku do wartości wyjściowej) w surowicy krwi pacjentów z grupy badanej.	
		Badanie kliniczne II fazy – MASH	– w dwudziestym czwartym tygodniu badania – średni spadek w wynikach pomiaru frakcji gęstości protonów tłuszczu rezonansem magnetycznym (MRI-PDFF) o 22,7% w grupie badanej (100 mg cylofeksoru); – spadek \approx 30% w MRI-PDFF u 39% pacjentów przyjmujących 100 mg związku i 13% u otrzymujących placebo; – spadek poziomu GGT o 37,1% (100 mg cylofeksoru) i o 4,3% (placebo); – wzrost poziomu ALP w grupie badanej (100 mg związku) o 18%, a w grupie placebo spadek o 4,2%.	
		Badanie <i>in vivo</i> (model myszy) – PSC	– spadek poziomu ekspresji CYP7A1; – obniżenie poziomu AST i ALP w surowicy krwi; – spadek poziomu kwasów żółciowych w wątrobie i osoczu; – zmniejszenie stopnia zwłóknienia wątroby.	
		Badanie <i>in vivo</i> (model szczurzy) – MASH	– obniżenie ciśnienia wrotnego; – ograniczenie procesu włóknienia wątroby.	

Tabela 1. Agoniści receptora FXR: właściwości farmakologiczne i efekty terapeutyczne potwierdzone w badaniach przedklinicznych i klinicznych (cd.).
Table 1. FXR agonists: pharmacological properties and therapeutic effects confirmed in preclinical and clinical studies (cont.).

Związek	Charakterystyka farmakokinetyczna	Model eksperymentalny	Kluczowe wyniki badań	Pismienictwo
Wonafeksor	<ul style="list-style-type: none"> t_{max} = 1–6 godzin, Mediana wartości w pierwszym dniu podania: C_{max} = 1195 ng/mL (dla dawki 100 mg), C_{max} = 1195 ng/mL (dla dawki 200 mg), C_{max} = 3565 ng/mL (dla dawki 400 mg), AUC_{0-24} = 13 441 h·ng/mL (dla dawki 200 mg) AUC_{0-24} = 16 495 h·ng/mL (dla dawki 400 mg) 	Badanie kliniczne II fazy – MASH	<ul style="list-style-type: none"> – obniżenie poziomu lipidów w wątrobie o 6,3% (dawka 100 mg), 5,4% (dawka 200 mg) i 2,3% (placebo); – spadek poziomu GGT w surowicy o 40,6% (dawka 100 mg), 34,1% (dawka 200 mg) i 3,9% (placebo); – spadek poziomu ALT w surowicy o 16,3% (dawka 100 mg), 7,5% (dawka 200 mg) i 11,7% (placebo); – redukcja stopnia zwłóknienia i stanu zapalnego w wątrobie. 	[45]
Nidufeksor	<ul style="list-style-type: none"> C_{max} = 4,5–140,8 μM $t_{1/2}$ = 3,9–6,3 godziny, AUC = 9,2–1040,2 h·μM 	Badanie <i>in vivo</i> (model szczurzy i myszy) – MASH	<ul style="list-style-type: none"> – częściowa aktywacja BSEP i FGF15 w wątrobie i jelicie krętym szczurów; – całkowita aktywacja SHP w wątrobie oraz jelicie krętym szczurów; – redukcja stanu zapalnego, stopnia zwłóknienia oraz stłuszczenia wątroby w modelu mysim. 	[46]
ID119031166	Brak dostępnych publicznie danych	Badanie <i>in vivo</i> (model myszy i chemiczny) – MASH	<ul style="list-style-type: none"> – pobudzenie ekspresji: <ul style="list-style-type: none"> • genów docelowych FXR w jeliach i wątrobie; • FGF15 w osoczu (model chemiczny) oraz jelicie krętym (model myszy); • SHP w jelicie krętym (model myszy); – Obniżenie ekspresji CYP8B1 w wątrobie (model chemiczny) 	[47]
EDP-305	Dla dawki 10 mg, podawanej zdrowym ochotnikom (dzień pierwszy): <ul style="list-style-type: none"> t_{max} = 9 godzin, C_{max} = 31,2 ng/mL, AUC_{0-24} = 366 h·ng/mL. Dla dawki 10 mg, podawanej zdrowym ochotnikom (dzień czternasty): <ul style="list-style-type: none"> t_{max} = 11 godzin, C_{max} = 53,2 ng/mL, AUC_{0-24} = 810,8 h·ng/mL, AUC_{0-24} = 1234,3 h·ng/mL, $t_{1/2}$ = 14,6 godzin. 	Badanie kliniczne II fazy – MASH	<ul style="list-style-type: none"> – znaczne obniżenie poziomu ALT, AST, GGT i ALP w surowicy krwi w grupie badanej (2,5 mg EDP-305) w porównaniu z placebo; – istotny spadek zawartości tłuszczu w wątrobie w porównaniu z wartością wyjściową – o 4,7% w grupie badanej (2,5 mg EDP-305) w porównaniu do grupy placebo; – spadek zawartości tłuszczu w wątrobie \geq 30% u 44,9% pacjentów z grupy badanej (2,5 mg EDP-305) i 25% z grupy placebo; – zmiana poziomu FGF19 w stosunku do wartości wyjściowej o 870,4 ng/L w grupie badanej (2,5 mg EDP-305) i 34,6 ng/L w grupie placebo. 	[48–51]
	Badanie kliniczne II fazy – PBC	<ul style="list-style-type: none"> – spadek poziomu ALP w surowicy krwi o \geq 20% w porównaniu z wartością wyjściową u 46,4% pacjentów z grupy badanej (2,5 mg EDP-305) i 11,1% pacjentów z grupy placebo; – brak istotnych statystycznie zmian poziomu ALT, AST i GGT w surowicy krwi u pacjentów z grupy badanej w porównaniu z placebo. 		
	Badanie kliniczne I fazy – MASLD	<ul style="list-style-type: none"> – wzrost poziomu FGF19 w porównaniu z placebo; – spadek poziomu 7α-hydroksy-4-cholesten-3-onu (C4) w porównaniu z placebo; – brak istotnych statystycznie zmian całkowitego poziomu kwasów żółciowych. 		
	Badanie <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> (model myszy) – MASH	<ul style="list-style-type: none"> – wzrost ekspresji SHP w hepatocytach HepaRG i jelicie krętym; – spadek ekspresji CYP7A1 w hepatocytach HepaRG; – regulacja ekspresji SREBP-1C, SCD1 oraz PCSK9; – zmniejszenie akumulacji trójglicerydów w wątrobie; – zmniejszenie dyslipidemii; – obniżenie poziomu enzymów wątrobowych. 		

2024 r. FDA wydała ostateczną decyzję, odrzucając wniosek o pełne zatwierdzenie leku z uwagi na ryzyko związane z jego stosowaniem [28, 29]. Po decyzji FDA wstrzymującej wszystkie badania kliniczne z wykorzystaniem kwasu obetycholowego, producent leku postanowił dobrowolnie wycofać go z amerykańskiego rynku [30].

INT-767

INT-767 (sól sodowa siarczanu 6 α -etylo-3 α ,7 α ,23-trihydroksy-24-nor-5 β -cholan-23-ylu) jest to półsyntetyczna pochodna kwasu żółciowego, opracowana przez firmę Intercept Pharmaceuticals. Związek ten jest agonistą dwóch receptorów: FXR i receptora kwasów żółciowych sprzężonego z białkiem G (TGR5). INT-767, aktywując FXR uruchamia proces wychwytu lipidów przez adipocyty, co prowadzi do ich redystrybucji z centralnej części wątroby do obwodowej tkanki tłuszczowej. Z kolei działając jako agonista TGR5, INT-767 pobudza komórki enteroendokryne do wydzielania glukagonopodobnego peptydu-1 [31]. Hu i wsp. zbadali możliwość zastosowania wspomnianego agonisty w terapii stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną. Naukowcy przeprowadzili swoje badania wykorzystując model szczurzy i stwierdzili, że INT-767 stymuluje ekspresję SHP i BSEP, a także zmniejsza ekspresję CYP7A1 w wątrobie, co ogranicza syntezę kwasów żółciowych i pobudza ich transport. Ponadto, związek ten spowodował spadek ekspresji SREBP-1c w wątrobie oraz obniżenie poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy krwi [32].

Tropifeksor

Tropifeksor (kwas 2-[(1R,3R,5S)-3-[[5-cyklopropylo-3-[2-(trifluorometoksy)fenylo]-1,2-oksazol-4-yl]metoksy]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-yl]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-karboksylowy, znany też jako LJN452), to niebędący kwasem żółciowym, syntetyczny agonista FXR. W oparciu o opracowany model farmakodynamiczny, badacze określili wpływ tropifeksoru na indukcję genów docelowych FXR w wątrobie oraz jelitach szczurów ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzili, że tropifeksor zwiększa ekspresję SHP, BSEP oraz czynnika wzrostu fibroblastów 15 (FGF15) w wątrobie i jelicie krętym badanych zwierząt. Związek ten spowodował również

obniżenie ekspresji 12- α -hydroksylazy sterolowej (CYP8B1), odpowiedzialnej za konwersję cholesterolu do kwasów żółciowych [33]. Ponadto, najnowsze badania *in vivo* wykazały pozytywne działanie tropifeksoru w świńskim modelu uszkodzenia wątroby indukowanego żywieniem pozajelitowym. Zhao i jego zespół udowodnili, że zastosowanie tego związku może pomóc w odbudowaniu bariery nabłonkowej oraz poprawić odpowiedź obronną jelit, które zostały osłabione wskutek terapii żywieniem pozajelitowym [34]. Do chwili obecnej przeprowadzono także badania kliniczne dotyczące potencjału zastosowania tropifeksoru w leczeniu stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną (NCT03517540), oraz pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (NCT02516605). W badaniu klinicznym NCT03517540 oceniano bezpieczeństwo, tolerancję i efektywność terapii łączonej (tropifeksor w połączeniu z ze związkiem ceni-kriwirok (CVC)) w stłuszczeniowym zapaleniu wątroby związanym z dysfunkcją metaboliczną. Tropifeksor był dobrze tolerowany wśród pacjentów, a w grupie, której podawano kombinację LJN452 i CVC zaobserwowano mniejsze nasilenie świądu niż u pacjentów poddawanych monoterapii tropifeksorem. Nie stwierdzono jednak istotnego wzrostu skuteczności terapii LJN452 + CVC w porównaniu z monoterapią wspomnianymi lekami [35]. Z kolei, zastosowanie tropifeksoru u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych spowodowało znaczący spadek całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL w badanej grupie w porównaniu z placebo. W grupie badanej odnotowano istotny spadek poziomu ALT (20–40% w porównaniu z wartością wyjściową), AST (40–80% w porównaniu z wartością wyjściową) i gamma-glutamylotransferazy (GGT) (40–80% w porównaniu z wartością wyjściową) w porównaniu z placebo [36].

Cylofeksor

Cylofeksor (kwas 2-(3-(2-chloro-4-((5-cyklopropyl-3-(2,6-dichlorofenylo)-1,2-oksazol-4-yl)metoksy)fenylo)-3-hydroksyazetydino-1-yl)izonikotynowy, znany także jako GS-9674 i PX-104) to niesteroidowy agonista FXR, który aktywuje wspomniany receptor w jelitach, jednocześnie nie doprowadzając do aktywacji całego mechanizmu wątrobowo-jelitowego FXR. W przypadku stosowania cylofeksoru nie dochodzi do wzrostu poziomu ALT czy AST w osoczu, co miało miejsce podczas testowania innych agonistów [37]. W badaniach opartych na modelu zwierzęcym wykazano, że cylofeksor, zastosowany w leczeniu stwardniającego zapalenia

dróg żółciowych, prowadzi do zmniejszenia poziomu ekspresji CYP7A1, a w dalszej kolejności do istotnego spadku poziomu kwasów żółciowych wewnątrz wątroby oraz w osoczu [38]. Z kolei przy wykorzystaniu szczurzego modelu stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną naukowcy udowodnili, że wspomniany agonista FXR obniża nadciśnienie wrotne, a także redukuje proces włóknienia wątroby [39]. Badania kliniczne II fazy dotyczące możliwości zastosowania tego związku w terapii stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z dysfunkcją metaboliczną wykazały, że związek ten znacząco obniżył poziom ALT oraz GGT w surowicy krwi, a także zwiększył wrażliwość komórek na insulinę (NCT01999101) [40]. Ponadto, przeprowadzono również badania kliniczne dotyczące możliwości zastosowania cylofeksoru w leczeniu m.in. pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (NCT02943460, NCT04060147) i stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną (NCT02854605). Badanie NCT04060147 dotyczyło bezpieczeństwa i skuteczności rosnących dawek cylofeksoru (30–100 mg związku), podawanych raz dziennie, w terapii pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. W wyniku dwunastotygodniowego podawania cylofeksoru pacjentom, zaobserwowano istotne obniżenie poziomu fosfatazy alkalicznej (ALP) (o 13% w stosunku do wartości wyjściowej), AST (o 11,6% w stosunku do wartości wyjściowej), GGT (o 43,5% w stosunku do wartości wyjściowej) i ALT (o 24,8% w stosunku do wartości wyjściowej) w surowicy krwi. Naukowcy potwierdzili, że stosowanie cylofeksoru prowadzi do istotnej poprawy markerów cholestazy, a ponadto, że jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów [41]. W drugim z badań klinicznych dotyczących pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (NCT02943460) u pacjentów otrzymujących 100 mg cylofeksoru raz dziennie, w 12. tygodniu badania zaobserwowano istotny spadek poziomu ALP (o 21% w stosunku do wartości wyjściowej), GGT (o 30% w stosunku do wartości wyjściowej), ALT (o 49% w stosunku do wartości wyjściowej) i AST (o 42% w stosunku do wartości wyjściowej) w porównaniu z placebo. Następnie pacjenci przeszli czterotygodniowy okres wypłukiwania leku, po czym zostali zakwalifikowani do kolejnego badania, w czasie którego przez 96 tygodni podawano im 100 mg cylofeksoru dziennie. W ostatnim tygodniu badania odnotowano znaczny spadek poziomu ALP (o 8,3% w stosunku do wartości wyjściowej), GGT (o 29,8% w stosunku do wartości wyjściowej), ALT (o 29,8% w stosunku do

wartości wyjściowej) i AST (o 16,7% w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z grupy badanej w porównaniu z placebo. W oparciu o uzyskane wyniki autorzy stwierdzili, że cylofeksor prowadzi do istotnej poprawy parametrów biochemicznych wątroby u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych [42, 43]. Z kolei, Patel i wsp. opisali wyniki 24-tygodniowego badania dotyczącego możliwości zastosowania cylofeksoru w terapii stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną. W ostatnim tygodniu badania u pacjentów otrzymujących 100 mg cylofeksoru naukowcy odnotowali średni spadek w wynikach pomiaru frakcji gęstości protonów tłuszczu rezonansem magnetycznym (MRI-PDF) o 22,7%. Spadek $\geq 30\%$ w MRI-PDF zaobserwowano u 39% pacjentów przyjmujących 100 mg związku i tylko u 13% otrzymujących placebo. Poziom GGT spadł o 37,1% u pacjentów przyjmujących 100 mg cylofeksoru i o 4,3% w grupie placebo. Na podstawie uzyskanych wyników badań autorzy stwierdzili, że cylofeksor powoduje znaczące zmniejszenie stłuszczenia wątroby, a także obniża poziom wskaźników biochemicznych wątroby u pacjentów ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby związanym z dysfunkcją metaboliczną [44].

Wonafeksor

Wonafeksor (kwas 4-chloro-5-[4-(2,6-dichlorofenyl)sulfonylpiperazyn-1-yl]-1-benzofuran-2-karboksylowy, znany też jako EYP001a) to niesteroidowy agonista FXR drugiej generacji. W opublikowanym badaniu klinicznym II fazy dotyczącym możliwości zastosowania tego związku w terapii stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną udowodniono, że obniża on poziom lipidów w wątrobie, powoduje spadek poziomu GGT i ALT w surowicy, redukuje stopień zwłóknienia, a także ogranicza stan zapalny w wątrobie (NCT03812029) [45]. W momencie pisania tego artykułu (październik 2025 r.) trwa rekrutacja uczestników do badania klinicznego II fazy dotyczącego zastosowania wonafeksoru u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek i podejrzeniem stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną (NCT06939816).

Nidufeksor

Nidufeksor (kwas 4-[[benzylo-(8-chloro-1-metylo-4H-chromeno[3,4-d]pirazolo-3-karbonylo)amino]metylo]benzoesowy, znany jako

LMB763) to niesteroidowy agonista FXR. Badania przeprowadzone przez Chianelli i wsp. wykazały, że w warunkach *in vitro* zastosowanie nidufektora powoduje wzrost ekspresji Bsep i Shp w pierwotnych hepatocytach szczurzych. Eksperymenty *in vivo*, z wykorzystaniem modelu szczurzego (szczury Han-Wistar), potwierdziły wyniki uzyskane w warunkach *in vitro*. Stwierdzono, że doszło do częściowej aktywacji Bsep i Fgf15 w wątrobie i jelicie krętym oraz całkowitej aktywacji Shp zarówno w wątrobie, jak i jelicie krętym. W dalszej kolejności, wykorzystując model myszy (myszy C57BL/6) autorzy ocenili potencjał zastosowania nowego agonisty w terapii stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną i na podstawie uzyskanych wyników stwierdzili, że związek ten redukuje stan zapalny, stopień zwłóknienia, a także stłuszczenie wątroby [46].

ID119031166

ID119031166 (kwas 5-((2-chloro-4-((5-cyklopropyl-3-(2,6-dichlorofenyl)izoksazol-4-yl)metoksy)fenyl)etynylo)-2-cyklopropylobenzodiazepin-7-karboksylowy, określane również jako ID166) to kolejny, niebędący pochodną kwasów żółciowych, agonista FXR. Naukowcy zsyntetyzowali ID119031166 i, w oparciu o modele zwierzęce (chomiki oraz myszy), zbadali możliwość jego zastosowania w terapii stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że ID119031166 pobudza ekspresję genów docelowych receptora FXR w wątrobie i jelitach oraz ekspresję FGF15 w osoczu. Co więcej, po 14 dniach doustnej terapii ID119031166 odnotowano wzrost ekspresji Shp i Fgf15 w jelicie krętym myszy. Badania dotyczące dystrybucji związku w organizmie wykazały znacznie większą obecność agonisty FXR w jelicie krętym niż w wątrobie czy osoczu [47]. W 2022 r. rozpoczęto badanie kliniczne I fazy dotyczące bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki ID166, które zostało zakończone w wyniku decyzji sponsora badania (NCT05604287).

EDP-305

EDP-305 (1-(4-tert-butylofenyl)sulfonyl-3-((3R,3S,5R,6R,7R,8S,9S,10S,13R,14S,17R)-6-etylo-3,7-dihydroksi-10,13-dimetylo-2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-tetradekahydro-1H-cyklopenta[a]fenantren-17-yl)butylo]mocznik) to agonista FXR. Zespół naukowców przeprowadził kompleksową analizę *in vitro*

oraz *in vivo* zsyntetyzowanego związku. Badacze wykazali, że EDP-305 powoduje wzrost ekspresji Shp w hepatocytach HepaRG oraz jelicie krętym, a także spadek ekspresji Cyp7a1 w hepatocytach HepaRG. Ponadto udowodniono, że związek ten reguluje ekspresję genów lipogenicznych (SREBP-1c, SCD1 oraz PCSK9) oraz zmniejsza akumulację trójglicerydów w wątrobie. Wykorzystując dwa mysie modele, naukowcy ocenili potencjał zastosowania EDP-305 w terapii stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną. Chau i wsp. stwierdzili, że badany związek powoduje spadek zawartości lipidów w wątrobie, zmniejsza dyslipidemię, a także obniża poziom enzymów wątrobowych [48]. Przeprowadzono także badania kliniczne dotyczące zastosowania EDP-305 w terapii stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną (NCT03421431, NCT04378010), pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (NCT03394924) oraz stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z dysfunkcją metaboliczną (NCT02918929). Z danych opublikowanych dla badania klinicznego NCT03421431 wynika, że EDP-305 znacznie obniża poziom ALT, AST, GGT i ALP w surowicy krwi w grupie badanej (2,5 mg EDP-305) w porównaniu z placebo, a także powoduje istotny spadek zawartości tłuszczu w wątrobie w porównaniu z wartością wyjściową – o 4,7% w grupie badanej (2,5 mg EDP-305) w porównaniu z grupą placebo. Ponadto zaobserwowano spadek zawartości tłuszczu w wątrobie $\geq 30\%$ u 44,9% pacjentów z grupy badanej (2,5 mg EDP-305) i 25% z grupy placebo [49]. Wyniki badania NCT03394924 dotyczące możliwości zastosowania EDP-305 w terapii pierwotnego zapalenia dróg żółciowych wskazują, że EDP-305 powoduje spadek poziomu ALP w surowicy krwi o $\geq 20\%$ w porównaniu z wartością wyjściową u 46,4% pacjentów z grupy badanej (2,5 mg EDP-305) i 11,1% pacjentów z grupy placebo. Jednocześnie nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian poziomu ALT, AST i GGT w surowicy krwi u pacjentów z grupy badanej w porównaniu z placebo [50]. W ostatnim ze wspomnianych wyżej badań (NCT02918929) naukowcy zbadali wpływ EDP-305 na zdrowych ochotników oraz osoby z podejrzeniem stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z dysfunkcją metaboliczną. Uzyskane dane wskazują, że EDP-305 powoduje wzrost poziomu FGF19 u osób z podejrzeniem MASLD o 431–4095% w porównaniu z wartością wyjściową i o 215% w grupie placebo. Ponadto, naukowcy odnotowali spadek poziomu 7 α -hydroksi-4-cholesten-3-onu (C4) u osób z podejrzeniem MASLD o 40–97% w porównaniu do wartości wyjściowej i u 8% pacjentów z grupy placebo [51].

DYSKUSJA

Niniejszy przegląd obejmował analizę możliwości zastosowania agonistów FXR w wybranych chorobach wątroby i dróg żółciowych, a nie w jednej, konkretnej jednostce chorobowej. Dzięki temu możliwe było uzyskanie szerszej charakterystyki poszczególnych związków oraz uwzględnienie różnych mechanizmów działania w poszczególnych jednostkach chorobowych. Co więcej, rozszerzenie analizy umożliwiło ocenę potencjału zastosowania wyselekcjonowanych agonistów FXR w różnych kontekstach klinicznych, co nie byłoby możliwe w przypadku ograniczenia przeglądu do jednej, wybranej jednostki chorobowej. Konsekwencją tego jest dostarczenie czytelnikowi bardziej uniwersalnych wniosków dotyczących opisanych agonistów receptora FXR.

Jednakże warto zaznaczyć, że większość poczynionych ustaleń opiera się o wyniki uzyskane w warunkach *in vivo* oraz wczesnych fazach badań klinicznych (I lub II faza). Z tego względu nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności i możliwości zastosowania badanych związków w terapii wspomnianych chorób wątroby i dróg żółciowych. Ponadto, różnice wynikające m.in. z różnorodności zastosowanych metod badawczych, modeli zwierzęcych, czasu trwania eksperymentów, parametrów określanych w badaniach nie pozwalają na bezpośrednie porównanie uzyskanych wyników [19–25, 31–49, 51, 55]. Jedynie dalsze, szeroko zakrojone badania pozwolą uzyskać jasne odpowiedzi dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji i ewentualnych działań niepożądanych wynikających z zastosowania poszczególnych agonistów.

W kontekście dalszego rozwoju badań nad agonistami FXR, warto przyrzeć się przypadkowi kwasu obetycholowego, pierwszego zatwierdzonego przez FDA agonisty FXR. Przykład OCA pokazuje, że zbyt szybkie wprowadzenie leku na rynek, bez uprzedniego przeprowadzenia szczegółowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, niesie za sobą spore ryzyko niepowodzenia. Długofalowe obserwacje wykazały, że poważne działania niepożądane, takie jak ryzyko uszkodzenia wątroby, przewyższają korzyści wynikające ze stosowania OCA w terapii pierwotnego zapalenia dróg żółciowych. Finalnie doprowadziło to producenta leku do decyzji o jego dobrowolnym wycofaniu z rynku [26–30]. Nie mniej jednak, liczba prac opublikowanych w ciągu ostatnich lat pokazuje, że nie zniechęciło to naukowców do opracowywania nowych agonistów FXR. Przykład kwasu

obetycholowego powinien jednak stanowić ceną lekcję dla naukowców na całym świecie, uświadomiacząc ich na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na bezpieczeństwo związku i minimalizację ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Pomimo obiecujących wyników uzyskanych w badaniach przedklinicznych i klinicznych, świat naukowy nadal stoi przed wieloma wyzwaniami i pytaniami, na które nie zna odpowiedzi. Do najważniejszych należą m.in. jak będzie wyglądała skuteczność terapii u pacjenta z chorobą/chorobami współistniejącymi?; co należy zrobić, aby znacząco ograniczyć ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, które mogą wyeliminować związek z dalszych badań?; czy projektowane związki będą mogły być stosowane w skojarzeniu z innymi lekami, np. w celu wzmocnienia efektów terapeutycznych?; czy i jakie interakcje międzylekowe zostaną zaobserwowane i jak ich uniknąć już na etapie projektowania związku? Uzyskanie odpowiedzi na te i inne pytania ma kluczowe znaczenie dla rozwoju badań i przyszłości agonistów FXR w terapii chorób wątroby i dróg żółciowych, a także innych schorzeń.

WNIOSKI

Analiza literatury naukowej dotyczącej agonistów FXR wykazała istnienie ponad 160 związków o takich właściwościach, a ich potencjał terapeutyczny obejmuje szerokie spektrum jednostek chorobowych, od schorzeń wątroby i dróg żółciowych po choroby nowotworowe.

Przeprowadzone dotychczas badania przedkliniczne oraz kliniczne (przede wszystkim I i II fazy) wskazują, że farmakologiczna aktywność FXR może przynieść istotne korzyści terapeutyczne w różnych chorobach wątroby i dróg żółciowych, takich jak stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną, stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z dysfunkcją metaboliczną, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, choroba wątroby związana z przewlekłą niewydolnością jelit czy pierwotne zapalenie dróg żółciowych. Z omówionych w przeglądzie badań klinicznych wynika, że terapie z wykorzystaniem agonistów FXR prowadziły do istotnych zmian ocenianych parametrów klinicznych wśród pacjentów z daną jednostką chorobową, co daje nadzieję na rozpoczęcie kolejnych faz badań i dalszy rozwój tych form leczenia.

FXR, jako główny regulator procesów syntezy i transportu kwasów żółciowych w wątrobie i jelitach, odpowiada za utrzymanie homeostazy

wątrobowej, a zaburzenia jego funkcjonowania w sposób pośredni wpływają na pracę całego organizmu. Dlatego też, opracowanie nowych związków stanowiących agonistów wspomnianego receptora w terapii chorób wątroby czy dróg żółciowych może przyczynić się do rozwoju nowatorskich strategii terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

- Panzitt K, Wagner M. FXR in liver physiology: Multiple faces to regulate liver metabolism. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2021; 1867(7): 166133. doi: 10.1016/j.bbdis.2021.166133.
- Jiang L, Zhang H, Xiao D, et al. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021; 19: 2148–2159. doi: 10.1016/j.csbj.2021.04.029.
- Panzitt K, Zollner G, Marschall HU, Wagner M. Recent advances on FXR-targeting therapeutics. *Mol Cell Endocrinol.* 2022; 552: 111678. doi: 10.1016/j.mce.2022.111678.
- She J, Gu T, Pang X, et al. Natural products targeting liver X receptors or Farnesoid X Receptor. *Front Pharmacol.* 2022; 12: 772435. doi: 10.3389/fphar.2021.772435.
- Limin Z, Cen X, Nichols RG, et al. Farnesoid X Receptor signaling shapes the gut microbiota and controls hepatic lipid metabolism. *mSystems.* 2016; 1(5): e00070-16. doi: 10.1128/msystems.00070-16.
- Zhao L, Xuan Z, Song W, et al. A novel role for farnesoid X receptor in the bile acid-mediated intestinal glucose homeostasis. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(21):12848–12861. doi: 10.1111/jcmm.15881.
- Greimel T, Jahnel J, Pohl S, et al. Bile acid-induced tissue factor activity in hepatocytes correlates with activation of farnesoid X receptor. *Lab Invest.* 2021; 101(10): 1394–1402. doi: 10.1038/s41374-021-00628-z.
- Xu S, Huang S, Luan Z, et al. Farnesoid X receptor is essential for the survival of renal medullary collecting duct cells under hypertonic stress. *Proc Natl Acad Sci.* 2018; 115(21): 5600–5605. doi: 10.1073/pnas.1803945115.
- Li Y, Wang L, Yi Q, et al. Regulation of bile acids and their receptor FXR in metabolic diseases. *Front Nutr.* 2024; 11: 1447878. doi: 10.3389/fnut.2024.1447878.
- Li X, Lu W, Kharitonov A, Luo Y. Targeting the FGF19-FGFR4 pathway for cholestatic, metabolic, and cancerous diseases. *J Intern Med.* 2024; 295(3): 292–312. doi: 10.1111/joim.13767.
- Fleishman JS, Kumar S. Bile acid metabolism and signaling in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9(1): 97. doi: 10.1038/s41392-024-01811-6.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 447715, Obeticholic Acid. (online) 2025. Dostępny w internecie: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Obeticholic-Acid>. Dostęp: 18.10.2025.
- MedChemExpress. INT-767 (online) 2025. Dostępny w internecie: <https://www.medchemexpress.com/INT-767.html?srsltid=AfmBOorCKZ3T3Uojp1GG47wf3mMq8urmuNDN8PU1-2kacb9LouWXjc>. Dostęp: 18.10.2025.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 121418176, Ljn452. (online) 2025. Dostępny w internecie: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ljn452>. Dostęp: 18.10.2025.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 71228883, Cilofexor. (online) 2025. Dostępny w internecie: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cilofexor>. Dostęp: 18.10.2025.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 67202717, Vonafexor. (online) 2025. Dostępny w internecie: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vonafexor>. Dostęp: 18.10.2025.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 118063735, Nidufexor. (online) 2025. Dostępny w internecie: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nidufexor>. Dostęp: 18.10.2025.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 121428882, Edp-305. (online) 2025. Dostępny w internecie: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121428882>. Dostęp: 18.10.2025.
- Pellicciari R, Fiorucci S, Camaioni E, et al. 6 α -Ethylchenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity. *J Med Chem.* 2002; 45(17):3569–72. doi: 10.1021/jm025529g.
- Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2015; 385(9972): 956–965. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
- Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with Primary Biliary Cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2015; 148(4): 751–761.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.005.
- Kowdley KV, Luketic V, Chapman R, et al. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2018; 67(5). doi: 10.1002/hep.29569.
- Kowdley KV, Vuppalanchi R, Levy C, et al. A randomized, placebo-controlled, phase II study of obeticholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2020; 73(1): 94–101. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.033.
- Pataia V, McIlvrde S, Papacleovoulou G, et al. Obeticholic acid improves fetal bile acid profile in a mouse model of gestational hypercholelania. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 2020; 319(2): G197–211. doi: 10.1152/ajpgi.00126.2020.
- Zhao F, Zhang L, Qu M, et al. Obeticholic acid alleviates intrauterine growth restriction induced by di-ethyl-hexyl phthalate in pregnant female mice by improving bile acid disorder. *Environ Sci Pollut Res.* 2023; 30(51): 110956–110969. doi: 10.1007/s11356-023-30149-9.
- Food and Drug Administration. FDA approval for obeticholic acid (Ocaliva). (online) 2016. Dostępny w internecie: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/207999s000lbl.pdf. Dostęp: 16.10.2025.
- Food and Drug Administration. Ocaliva (obeticholic acid) by Intercept Pharmaceuticals: Drug safety communication - Due to risk of serious liver injury, FDA restricts use of Ocaliva in primary biliary cholangitis patients with advanced cirrhosis. (online) 2021. Dostępny w internecie: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/ocaliva-obeticholic-acid-intercept-pharmaceuticals-drug-safety-communication-due-risk-serious-liver>. Dostęp: 16.10.2025.
- Food and Drug Administration. Serious liver injury being observed in patients without cirrhosis taking Ocaliva (obeticholic acid) to treat primary biliary cholangitis. (online) 2024. Dostępny w internecie: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/serious-liver-injury-being-observed-in-patients-without-cirrhosis-taking-ocaliva-obeticholic-acid-treat>. Dostęp: 16.10.2025.
- Food and Drug Administration. Due to risk of serious liver injury, FDA restricts use of Ocaliva (obeticholic acid) in primary biliary cholangitis (PBC) patients with advanced cirrhosis. (online) 2024. Dostępny w internecie: [https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/due-risk-serious-liver-injury-fda-restricts-use-ocaliva-obeticholic-acid-primary-biliary-cholangitis#:~:text=Due%20to%20risk%20of%20serious%20liver%20injury%2C,biliary%20cholangitis%20\(PBC\)%20patients%20with%20advanced%20cirrhosis.&text=This%20information%20has%20been%20updated%20in%20the,biliary%20cholangitis%2C%20issued%20on%20December%2012%2C%202024](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/due-risk-serious-liver-injury-fda-restricts-use-ocaliva-obeticholic-acid-primary-biliary-cholangitis#:~:text=Due%20to%20risk%20of%20serious%20liver%20injury%2C,biliary%20cholangitis%20(PBC)%20patients%20with%20advanced%20cirrhosis.&text=This%20information%20has%20been%20updated%20in%20the,biliary%20cholangitis%2C%20issued%20on%20December%2012%2C%202024). Dostęp: 16.10.2025.
- Intercept announces voluntary withdrawal of OCALIVA® for primary biliary cholangitis (PBC) from the US market; US clinical trials involving obeticholic acid placed on clinical hold. (online) 2025. Dostępny w internecie: <https://www.interceptpharma.com/about-us/news/?id=3148535>. Dostęp: 16.10.2025.
- Wang XX, Luo Y, Wang D, et al. A dual agonist of farnesoid X receptor (FXR) and the G protein-coupled receptor TGR5, INT-767, reverses age-related kidney disease in mice. *J Biol Chem.* 2017; 292(29):12018–12024. doi: 10.1074/jbc.C117.794982.
- Hu YB, Liu XY, Zhan W. Farnesoid X receptor agonist INT-767 attenuates liver steatosis and inflammation in rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 2213–2221. doi: 10.2147/DDDT.S170518.
- Tully DC, Rucker PV, Chianelli D, et al. Discovery of tropifexor (LJN452), a highly potent non-bile acid FXR agonist for the treatment of cholestatic liver diseases and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *J Med Chem.* 2017; 60(24): 9960–9973.
- Zhao Y, Xiao Y, Jiang L, et al. Farnesoid X Receptor agonist Tropifexor improves intestinal defense response and epithelial barrier function in neonatal piglets receiving parenteral nutrition. *FASEB J.* 2025; 39(19): e71108. doi: 10.1096/fj.202502233R.
- Pedrosa M, Seyedkazemi S, Francque S, et al. A randomized, double-blind, multicenter, phase 2b study to evaluate the safety

- and efficacy of a combination of tropifexor and cenicriviroc in patients with nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: Study design of the TANDEM trial. *Contemp Clin Trials*. 2020; 88: 105889. doi: 10.1016/j.cct.2019.105889.
36. Schramm C, Wedemeyer H, Mason A, et al. Farnesoid X receptor agonist tropifexor attenuates cholestasis in a randomised trial in patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Rep*. 2022; 4(11): 100544. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100544.
37. Hollenback D, Hambruch E, Fink G, et al. Development of Cilofexor, an intestinally-biased Farnesoid X Receptor agonist, for the treatment of fatty liver disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2024; 389(1): 61–75. doi: 10.1124/jpet.123.001900.
38. Fuchs CD, Sroda N, Scharnagl H, et al. Non-steroidal FXR agonist cilofexor improves cholestatic liver injury in the Mdr2^{-/-} mouse model of sclerosing cholangitis. *JHEP Rep*. 2023; 5(11):100874. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100874.
39. Schwabl P, Hambruch E, Budas GR, et al. The non-steroidal FXR Agonist Cilofexor improves portal hypertension and reduces hepatic fibrosis in a rat NASH model. *Biomedicines*. 2021;9(1): 60. doi: 10.3390/biomedicines9010060.
40. Traussnigg S, Halilbasic E, Hofer H, et al. Open-label phase II study evaluating safety and efficacy of the non-steroidal farnesoid X receptor agonist PX-104 in non-alcoholic fatty liver disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2021; 133(9): 441–451. doi: 10.1007/s00508-020-01735-5.
41. Levy C, Caldwell S, Mantry P, et al. Cilofexor in patients with compensated cirrhosis due to Primary Sclerosing Cholangitis: An open-label phase 1B study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024; 15(8): e00744. doi: 10.14309/ctg.0000000000000744.
42. Trauner M, Gulamhusein A, Hameed B, et al. The nonsteroidal Farnesoid X Receptor agonist Cilofexor (GS-9674) improves markers of cholestasis and liver injury in patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2019; 70(3): 788–801. doi: 10.1002/hep.30509.
43. Trauner M, Bowlus CL, Gulamhusein A, et al. Safety and sustained efficacy of the Farnesoid X Receptor (FXR) agonist Cilofexor over a 96-Week open-label extension in patients with PSC. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21(6): 1552–1560.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.024.
44. Patel K, Harrison SA, Elkhashab M, et al. Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in patients with noncirrhotic NASH: A phase 2 randomized controlled trial. *Hepatology*. 2020; 72(1): 58–71. doi: 10.1002/hep.31205.
45. Ratziu V, Harrison SA, Loustaud-Ratti V, et al. Hepatic and renal improvements with FXR agonist vonafexor in individuals with suspected fibrotic NASH. *J Hepatol*. 2023; 78(3): 479–492. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.023.
46. Chianelli D, Rucker PV, Roland J, et al. Nidufexor (LMB763), a novel FXR modulator for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *J Med Chem*. 2020; 63(8): 3868–3880. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01621.
47. Moon AN, Briand F, Breyner N, et al. Improvement of NASH and liver fibrosis through modulation of the gut–liver axis by a novel intestinal FXR agonist. *Biomed Pharmacother*. 2024; 173: 116331. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116331.
48. Chau M, Li Y, Roqueta-Rivera M, et al. Characterization of EDP-305, a highly potent and selective Farnesoid X Receptor agonist, for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Gastroenterol*. 2019; 3(1): 4–16. doi: 10.11648/j.ijg.20190301.12.
49. Ratziu V, Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, et al. EDP-305 in patients with NASH: A phase II double-blind placebo-controlled dose-ranging study. *J Hepatol*. 2022; 76(3): 506–17. doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.018.
50. ClinicalTrials. A phase 2 dose ranging, randomized, double blind, placebo-controlled study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of EDP-305 in subjects with primary biliary cholangitis (PBC) with or without an inadequate response to ursodeoxycholic acid (UDCA). (online) 2017. Dostępny w internecie: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03394924>. Dostęp: 28.11.2025.
51. Ahmad A, Sanderson K, Dickerson D, Adda N. Phase 1 Study of EDP-305, a novel once-daily oral Farnesoid X Receptor agonist, in healthy subjects and those with presumptive nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Gastroenterol*. 2021; 5(2): 68–79. doi: 10.11648/j.ijg.20210502.16.
52. Wang MN, Yu HT, Li YQ, et al. Bioequivalence and pharmacokinetic profiles of generic and branded obeticholic acid in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions. *Drug Des Devel Ther*. 2021; 15: 185–193. doi: 10.2147/DDDT.S289016.
53. Badman MK, Chen J, Desai S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel non-bile acid FXR agonist Tropifexor (LJN452) in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020; 9(3): 395–410. doi: 10.1002/cpdd.762.
54. Younis IR, Kirby BJ, Billin AN, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of cilofexor, a novel nonsteroidal Farnesoid X receptor agonist, in healthy volunteers. *Clin Transl Sci*. 2023; 16(3): 536–547. doi: 10.1111/cts.13469.
55. Lin C, Yu B, Chen L, et al. Obeticholic acid induces hepatotoxicity via FXR in the NAFLD mice. *Front Pharmacol*. 2022; 13. doi: 10.3389/fphar.2022.880508.