

The PNPLA3-I148M variant increases polyunsaturated triglycerides in human adipose tissue

Sami Qadri, Susanna Lallukka-Brück, Panu K. Luukkonen, You Zhou, Amalia Gastaldelli, Marju Orho-Melander, Henna Sammalkorpi, Anne Juuti, Anne K. Penttilä, Julia Perttilä, Antti Hakkarainen, Tiina E. Lehtimäki, Matej Orešič, Tuulia Hyötyläinen, Leanne Hodson, Vesa M. Olkkonen, Hannele Yki-Järvinen

Περίληψη

Εισαγωγή & Σκοποί

Η γενετική παραλλαγή I148M της *PNPLA3* αποτελεί έναν μείζονα γενετικό παράγοντα κινδύνου για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease -NAFLD). Το ήπαρ είναι πλούσιο σε πολυακόρεστα τριγλυκερίδια (polyunsaturated triglycerides -PUFA-TGs) στους φορείς PNPLA3-I148M. Δεδομένα γονιδιακής έκφρασης υποδεικνύουν ότι η PNPLA3 είναι ηπατοειδική στους ανθρώπους, παραμένει ωστόσο άγνωστο το κατά πόσο λειτουργεί και στον λιπώδη ιστό (adipose tissue -AT). Διερευνήσαμε το κατά πόσο η PNPLA3-I148M τροποποιεί τον μεταβολισμό του AT στην NAFLD στους ανθρώπους.

Μέθοδοι

Ο προσδιορισμός του προφίλ του λιπιδιώματος του λιπώδους ιστού και της σύνθεσης των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων νηστείας στον ορό (fasting serum non-esterified fatty acid (NEFA) έγινε σε 125 εθελοντές (*PNPLA3*^{148MM/MI}, n = 63; *PNPLA3*^{148II}, n = 62). Η σύνθεση των λιπαρών οξέων του AT προσδιορίσθηκε σε 50 εθελοντές είτε ομόζυγους για την παραλλαγή (*PNPLA3*^{148MM}, n = 25) είτε αρνητικούς για την παραλλαγή (*PNPLA3*^{148II}, n = 25). Η συνολική ευαισθησία στην ινσουλίνη της λιπόλυσης προσδιορίσθηκε με τη χρήση [²H₅]γλυκερόλης, ενώ τα επίπεδα *PNPLA3* mRNA και πρωτεΐνης μετρήθηκαν στον υποδόριο λιπώδη ιστό καθώς και σε βιοψίες ήπατος μιας υποομάδας εθελοντών.

Αποτελέσματα

Τα PUFA-TGs ήταν σημαντικά αυξημένα στον λιπώδη ιστό PNPLA3-I148M φορέων έναντι μη φορέων της PNPLA3-I148M. Η παραλλαγή δε μετέβαλε το ρυθμό λιπόλυσης ή τη σύνθεση στον ορό των NEFAs νηστείας. Το *PNPLA3* mRNA ήταν 33 φορές υψηλότερο στο ήπαρ σε σύγκριση με τον λιπώδη ιστό ($P < .0001$). Αντιθέτως, τα επίπεδα της PNPLA3 πρωτεΐνης ανά πρωτεΐνη ιστού ήταν 3 φορές υψηλότερα στον λιπώδη ιστό έναντι του ήπατος ($P < .0001$) και εννέα φορές υψηλότερα όταν σχετίσθηκαν με το σύνολο του λιπώδους ιστού στο σώμα και τη μάζα ηπατικού ιστού ($P < .0001$).

Συμπεράσματα

Σε αντίθεση με προηγούμενες υποθέσεις, η PNPLA3 αφθονεί στον λιπώδη ιστό. Η PNPLA3-I148M τοπικά μετασχηματίζει τα TGs του λιπώδους ιστού προς την υπερίσχυση των πολυακόρεστων λιπαρών, όπως συμβαίνει και το συκώτι, χωρίς να επιδρά στη λιπόλυση ή στη σύνθεση των NEFAs στον ορό. Οι αλλαγές στον μεταβολισμό του λιπώδους ιστού δε συμβάλλουν στη NAFLD σε PNPLA3-I148M φορείς.

Σχόλιο Άρθρου

Οι Quadri et al. στην ενδιαφέρουσα μελέτη τους πραγματοποίησαν μια εξαντλητική λιπιδωμική ανάλυση, με τη χρήση φασματοσκοπίας μάζας και αέριας χρωματογραφίας, στον υποδόριο κοιλιακό λιπώδη ιστό 125 ασθενών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική βαριατρική επέμβαση, ταξινομημένων βάσει του *PNPLA3* 148M γονοτύπου. Επιπλέον, μέτρησαν τα επίπεδα PNPLA3 με τη χρήση western blotting. Τα κύρια ευρήματα τους ήταν αφενός η υψηλή έκφραση της PNPLA3 και στον λιπώδη ιστό και, σε συμφωνία με την εκτιμώμενη σύνθεση της πρωτεΐνης στο λιπώδη ιστό, η παρουσία ενός ειδικού λιπιδαιμικού αποτυπώματος στους φορείς της 148M γενετικής παραλλαγής που ομοιάζει του εκείνου που παρατηρείται στο ήπαρ. Ενδιαφέρον τέλος εύρημα της μελέτης ήταν η απουσία επίδρασης της PNPLA3 I148M παραλλαγής στην καταστολή του ρυθμού εμφάνισης

της γλυκερόλης από την ινσουλίνη, στη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό και στα κυκλοφορούντα επίπεδα μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (non-esterified fatty acids- NEFAs). Τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν να ερμηνευθούν ως ένας δυνητικός μηχανισμός σύνδεσης των μεταβολών του λιπώδους ιστού με την εμφάνιση ηπατικής νόσου: στους φορείς της μεταλλαγμένης PNPLA3 πρωτεΐνης, τα ευεργετικά μονο- και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα τροφικής προσέλευσης «παγιδεύονται» στον λιπώδη ιστό ενώ τα κορεσμένα λιπαρά οξέα ανακατευθύνονται προς το ήπαρ.

Εφόσον τα ευρήματα επιβεβαιωθούν και σε επόμενες μελέτες, η μελέτη των Qadri et al συμβάλλει σε μια αναθεώρηση του ρόλου του PNPLA3, εστιάζοντας όχι μόνο στο ήπαρ αλλά και στον λιπώδη ιστό και βοηθώντας στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης λιπώδους και ηπατικού ιστού στην παθογένεση της λιπώδους νόσου του ήπατος.

Link άρθρου: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.14507>

Αστέριος Ι. Σαΐτης

Παθολόγος

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας