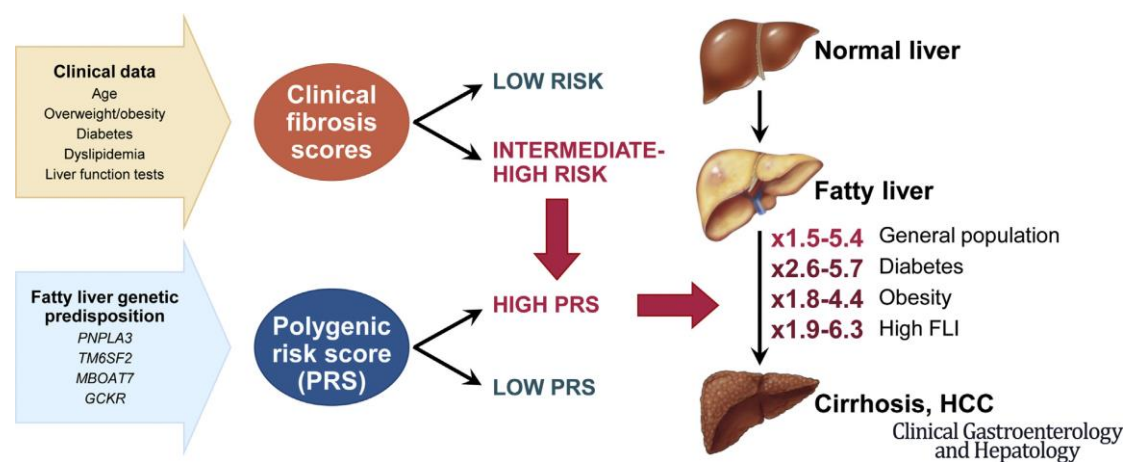


Ένα πολυγονιδιακό risk score για την επανεκτίμηση και βελτίωση της διαστρωμάτωσης του κινδύνου και της πρόβλεψης σοβαρής ηπατικής νόσου που παρέχουν τα κλινικά scores ίνωσης

(A Polygenic Risk Score to Refine Risk Stratification and Prediction for Severe Liver Disease by Clinical Fibrosis Scores)

Antonio De Vincentis, Federica Tavaglione, Oveis Jamialahmadi, Antonio Picardi, Raffaele Antonelli Incalzi, Luca Valenti, Stefano Romeo, and Umberto Vespasiani-Gentilucci



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Ένα πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου που βασίζεται στις καλά μελετημένες γενετικές παραλλαγές στα γονίδια PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 και GCKR μπορεί να προβλέψει την περιεκτικότητα του ήπατος σε λίπος (polygenic risk score-hepatic fat content [PRS-HFC]). Στη μελέτη μας υποθέσαμε ότι η προσθήκη του PRS-HFC στα κλινικά σκορ ίνωσης θα μπορούσε να βελτιώσει την εκτίμηση του κινδύνου αλλά και την πρόβλεψη της σοβαρής ηπατικής νόσου.

Μέθοδοι: Χρησιμοποιήσαμε δεδομένα από 266687 ασθενείς από την UK Biobank στους οποίους εκτιμήσαμε την επίπτωση της κίρρωσης, της μη αντιρροπούμενης ηπατικής νόσου, του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και/ή της ηπατικής μεταμόσχευσης κατά τη διάρκεια μίας περιόδου παρακολούθησης 9 ετών. Όλα τα παρακάτω scores συνηπολογίστηκαν: Nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score, Fibrosis-4, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio, BARD, Forns scores αλλά και το PRS-HFC. Στις αναλύσεις που έγιναν συνεκτιμήθηκε και η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, παχυσαρκίας καθώς και η ύπαρξη θετικού δείκτη λιπώδους ήπατος (>ή = 60).

Αποτελέσματα: Η ανεύρεση συγκεκριμένων γενετικών παραλλαγών (PRS-HFC >ή = 0.396) οδήγησε σε περαιτέρω διαστρωμάτωση του κινδύνου σοβαρής ηπατικής νόσου των ασθενών. Δημιουργήθηκε μία ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου ομάδα, στην οποία ανήκαν ιδίως εκείνοι με παράγοντες κινδύνου

μεταβολικού συνδρόμου, με αποτέλεσμα την βελτίωση της προβλεπτικής ικανότητας των scores με την ενσωμάτωση του PRS-HFC σε αυτά (η AUROC- areas under the receiver operating characteristic αυξήθηκε για όλα τα scores, p-value= 10^{-2} - 10^{-4} με την εξαίρεση του λόγου AST/PLT στο συνολικό αριθμό ασθενών και σε εκείνους με παχυσαρκία). Το PRS-HFC βελτίωσε τη διαγνωστική ακρίβεια και τη θετική προγνωστική αξία για σοβαρή ηπατική νόσο των κατηγοριών ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διαστρωμάτωση κινδύνου αλλά και η προβλεπτική ικανότητα των scores δεν επηρεάστηκαν ή επηρεάστηκαν ελάχιστα από την ύπαρξη «κακών» γενετικών παραλλαγών σε ασθενείς που δεν είχαν παράγοντες κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου.

Συμπεράσματα: Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι η συνδυαστική χρήση συγκεκριμένων γενετικών παραλλαγών με κλινικά scores ηπατικής ίνωσης ενισχύει περαιτέρω την πρόβλεψη σοβαρής ηπατικής νόσου, κυρίως σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για μη αλκοολική λιπώδη νόσο ήπατος (NAFLD). Τα παραπάνω δεδομένα της προοπτικής μελέτης κοόρτης καταδεικνύουν ότι οι συνήθεις αυτές γενετικές παραλλαγές μπορούν να εντοπίσουν επιπλέον προγνωστικά μονοπάτια σε συνδυασμό με τις επικυρωμένες κλινικές/βιοχημικές παραμέτρους.

Σχόλιο: Το αξιοσημείωτο εύρημα αυτής της μελέτης ήταν πως ανέδειξε ότι ο συνδυασμός ευρημάτων γενετικού ελέγχου με κλινικά scores ίνωσης μας επιτρέπει να καθορίσουμε με μεγαλύτερη ακρίβεια τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής ηπατικής νόσου στο γενικό πληθυσμό αλλά και σε άτομα υψηλού κινδύνου για NAFLD. Οι συνήθεις λοιπόν γενετικές παραλλαγές θα μπορούσαν να παρέχουν περαιτέρω προγνωστική πληροφορία στα υπάρχοντα κλινικά scores, τα οποία θα πρέπει να αναφέρουμε ότι προέκυψαν από την μελέτη ασθενών υψηλού κινδύνου και όχι από το γενικό πληθυσμό στον οποίο ο κίνδυνος σοβαρής ηπατοπάθειας είναι πολύ χαμηλότερος. Επιπλέον, ως μην ξεχνάμε και ότι η NAFLD αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο η εξέλιξη της οποίας καθορίζεται από την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Σε γενικές γραμμές, η ύπαρξη των ανωτέρω γενετικών παραλλαγών φάνηκε να συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου σε ασθενείς ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου με βάση τα scores ίνωσης, και συγκεκριμένα σε εκείνους με σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία καθώς και θετικό δείκτη λιπώδους ήπατος(>60). Περισσότερες μελέτες αναμένονται στο μέλλον για να επιβεβαιώσουν τα πολύ ενδιαφέροντα αυτά ευρήματα.

Συρίχα Αντωνία

Επικουρική Ιατρός, Παθολόγος

Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική- Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς "Οι Άγιοι Ανάργυροι", Αθήνα