



PANNELLO NAFLD-NASH

PNPLA3 - La proteina-3 contenente il dominio fosfolipasi simile alla patatina
Steatosi epatica non alcolica (NAFLD) - Steatite epatica non alcolica (NASH)

La prevalenza della steatosi epatica non alcolica (NAFLD), che rappresenta la manifestazione epatica della sindrome metabolica, è in forte aumento e costituisce un rilevante problema di salute nei paesi occidentali.

La NAFLD è fortemente correlata all'obesità e alle sue conseguenze metaboliche come l'insulino-resistenza e la dislipidemia.

La patologia sta emergendo come la prima causa di cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare. I fattori che conferiscono un rischio di progressione alla cirrosi includono l'età avanzata, l'aumento dell'indice di massa corporea (BMI) e una glicemia elevata a digiuno associata a insulino-resistenza.

Oltre ai fattori antropometrici e metabolici anche i fattori genetici sono un fattore di rischio per la progressione della NAFLD.

Il gene PNPLA3 si trova sul braccio accio lungo del cromosoma umano 22 e codifica per una catena polipeptidica transmembrana contenente 481 aminoacidi. La proteina PNPLA3 è altamente espressa sul reticolo endoplasmatico e sulle membrane lipidiche degli epatociti come tessuto adiposo, e cambiamenti nell'espressione sono strettamente associati allo stato dei nutrienti. PNPLA3 influenza l'accumulo di trigliceridi nel fegato ed è uno dei geni implicati nello sviluppo della steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) nel gene PNPLA3, che codifica per l'isoleucina in metionina alla posizione della proteina 148 (I148M), è fortemente correlato ad aumento del contenuto di grasso del fegato. È stato evidenziato che la variante interagisce con fattori di stress ambientali quali obesità e abuso di alcol che inducono il fegato grasso.

I meccanismi attraverso i quali la variante PNPLA3 contribuisce allo sviluppo e alla gravità della NAFLD sono stati ampiamente studiati e le ultime evidenze suggeriscono che la sostituzione 148M induce una perdita di funzione dell'attività dell'idrolasi PNPLA3 verso i trigliceridi e gli esteri retinilici, con il loro successivo accumulo in goccioline lipidiche degli epatociti e delle cellule stellate epatiche.

Lo SNP è un determinante genetico strettamente legato all'intero spettro della NAFLD. La variante polimorfica è stata associata a danno epatico e a tutti gli aspetti istopatologici della NAFLD, inclusa la presenza di NASH, fibrosi e sviluppo di carcinoma epatocellulare.

Studi di settore hanno portato in evidenza che la variante I148M causa perdita di funzionalità e predispone un individuo a steatosi indipendentemente dalla massa corporea, dalla dislipidemia e dalla resistenza all'insulina.

L'espressione di adiponutrina/PNPLA3 è aumentata da una alimentazione con carboidrati e una dieta di tipo occidentale.



PANNELLO NAFLD-NASH

KLF6 - Il fattore 6 simile a Kruppel

Steatosi epatica non alcolica (NAFLD) - Steatite epatica non alcolica (NASH)

Il fattore 6 simile a Kruppel (KLF6 o Kruppel Like Factor 6) appartiene alla famiglia dei fattori di trascrizione simili a Kruppel conosciuti per svolgere diversi ruoli nella differenziazione, nello sviluppo, nella crescita cellulare, nell'apoptosi e nell'angiogenesi.

KLF6 è espresso ubiquitariamente sebbene l'espressione di alcuni fattori di trascrizione KLF sia tessuto-specifica.

Studi di settore evidenziano che il gene KLF6 è un nuovo regolatore del glucosio epatico e del metabolismo lipidico nella NAFLD. Il fattore 6 simile a Kruppel (KLF6) induce anomalie metaboliche nella NAFLD tramite l'attivazione post-trascrizionale della segnalazione del recettore α (PPAR α) attivato dal proliferatore del perossisoma.

Il fattore 6 simile a Kruppel è stato identificato essere come un gene precoce espresso nelle cellule stellate epatiche attivate (HSC) dopo danno epatico. KLF6 inoltre trasattiva diversi geni critici per lo sviluppo della fibrosi epatica, tra cui il collagene 1 e il fattore di crescita trasformante- β 1 (TGF- β).

Con la crescente prevalenza di obesità e diabete mellito nella popolazione generale, la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è divenuta una causa comune di malattia epatica cronica. La NAFLD spesso si associa con condizioni legate a obesità viscerale, elevati valori di trigliceridi, bassi livelli di colesterolo lipoproteico ad alta densità, ipertensione e iperglicemia.

Negli ultimi anni studi di settore hanno mostrato come spesso l'insorgenza e la gravità della NAFLD e della sua evoluzione siano correlati con polimorfismi a singolo nucleotide di specifici geni coinvolti nell'infiammazione, nello stress ossidativo e la fibrogenesi, tra cui il KLF6.

Studi scientifici hanno evidenziato che un polimorfismo funzionale nel gene KLF6 è associato alla NAFLD avanzata e progressione della fibrosi nella NASH.

Si ritiene che la fibrosi nella NAFLD sia il risultato di una risposta aspecifica di guarigione della ferita all'infiammazione e a lesioni ripetute che alla fine determinano la formazione di tessuto cicatriziale invece del parenchima.



PANNELLO NAFLD-NASH

HFE (C282Y e H63D) - EMOCROMATOSI

Steatosi epatica non alcolica (NAFLD) - Steatite epatica non alcolica (NASH)

Il gene HFE, localizzato sul braccio corto del cromosoma 6, è legato al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e codifica per la proteina HFE di tipo MHC di classe I, la quale lega la beta-2 microglobulina. L'HFE ha una distribuzione tissutale compatibile con un ruolo nell'assorbimento del ferro (intestino), nel riciclaggio (macrofagi) e nel trasporto al feto (placenta).

L'HFE è il gene associato all'emocromatosi ereditaria di tipo 1. Le mutazioni del gene dell'emocromatosi (HFE) possono esacerbare le malattie epatiche croniche attraverso aumento dell'accumulo di ferro e conseguente stress ossidativo.

Studi di settore hanno infatti evidenziato la stretta associazione tra il metabolismo del ferro e disturbi metabolici, nello specifico il coinvolgimento del ferro nella patogenesi di malattie epatiche come la NAFLD, evidenziando la relazione tra aumento della ferritina sierica e la steatosi epatica.

La steatosi ha infatti dimostrato di essere un fattore significativo nell'espressione conclamata dell'emocromatosi.

In soggetti che presentano aumento della ferritina sierica è comune riscontrare alterazioni metaboliche come dislipidemia, sovrappeso o obesità, ipertensione arteriosa, iperuricemia, diabete, steatosi epatica. In soggetti in cui si manifestano almeno tre delle problematiche descritte si parla di sindrome metabolica.

La suscettibilità allo sviluppo della NASH è influenzata da fattori ereditari come polimorfismi a singolo nucleotide nei geni coinvolti nell'infiammazione, nello stress ossidativo e nella fibrogenesi i quali sono associati alla gravità del danno epatico.

La deposizione di ferro prevalentemente negli epatociti è associata a danni epatici più gravi nei pazienti con NAFLD. I dati suggeriscono che le riserve di ferro del corpo sono il principale determinante della regolazione dell'epcidina nella NAFLD.

La suscettibilità allo sviluppo della NASH è influenzata da fattori ereditari come polimorfismi a singolo nucleotide nei geni coinvolti nell'infiammazione, nello stress ossidativo e nella fibrogenesi i quali sono associati alla gravità del danno epatico.

Lo screening genetico indaga le varianti polimorfiche a livello di questo gene conosciute come **C282Y** e **H63D** che alterano la funzionalità dell'HFE e che sono state associate a aumento della suscettibilità genetica alla NAFLD che può evolvere in NASH.