

Tesi di Laurea SPERIMENTALE:

“Varianti del gene PCSK9 e danno epatico in pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica”

ABSTRACT

INTRODUZIONE E OBIETTIVI:

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una patologia che si caratterizza per accumulo di grasso in almeno il 5% degli epatociti ed in assenza di altre cause quali consumo di alcolici, farmaci, etc.

Nella patogenesi della NAFLD l'interazione fra ambiente e varianti geniche gioca un ruolo fondamentale. Pertanto sono stati studiati diversi geni e sono stati identificati alcuni polimorfismi in grado di aumentare il rischio di NAFLD e la sua severità.

PCSK9 è un promettente target patogenetico e terapeutico su cui focalizzare la ricerca della NAFLD. È una proteina la cui funzione meglio studiata riguarda la regolazione dei livelli sierici di colesterolo.

Il ruolo chiave nell'uomo di PCSK9 sull'omeostasi del colesterolo è stato ulteriormente chiarito studiando varianti nel gene PCSK9 che portano ad un guadagno o una perdita di funzione della proteina.

Le varianti Gain-of-function (GOF) di PCSK9, conducono ad una più alta velocità di degradazione epatica delle LDLR, e sono responsabili in parte dell'ipercolesterolemia familiare.

Diversamente le mutazioni loss-of-function (LOF) di PCSK9 sono caratterizzate da una maggiore disponibilità di LDLR epatico sulla superficie degli epatociti e, di conseguenza, determinano una riduzione dei livelli di colesterolo nel siero.

La presenza di varianti di PCSK9 LOF e di anticorpi contro PCSK9 per la riduzione dei livelli sierici di LDL ha sollevato la questione se un più alto tasso di clearance delle LDL epatiche possa influenzare il rischio di NAFLD e la sua gravità.

A questo scopo, nel presente studio condotto su una grande coorte multicentrica di pazienti sottoposti a biopsia epatica per sospetta NASH, abbiamo testato l'associazione di PCSK9 R46L con la severità del danno epatico.

PROCEDURE SPERIMENTALI:

Abbiamo arruolato 1.874 pazienti con diagnosi clinica e istologica di NAFLD da 4 diversi centri. Effettuato la genotipizzazione per PCSK9 LOF. Utilizzato la classificazione di Kleiner per la valutazione istologica.

RISULTATI:

Il genotipo PCSK9 LOF era significativamente associato con livelli sierici di colesterolo

totale più bassi rispetto al genotipo wild type.

In particolare, abbiamo trovato che tale genotipo riduceva il rischio NASH e la severità della steatosi e della fibrosi; tale risultato è stato confermato anche dopo aggiustamento per fattori di rischio clinico-metabolici e genetici.

CONCLUSIONI:

In una grande coorte multicentrica di soggetti sottoposti a biopsia epatica per sospetta NASH, abbiamo confermato che la variante di PCSK9 rs11591147 LOF è associata :

- a più bassi livelli sierici di colesterolo totale
- effetto protettivo nei confronti dell'intero spettro di danno epatico in termini di steatosi, NASH, e fibrosi epatica.

PCSK9 rappresenta un nuovo biomarcatore genetico con importanti risvolti nella patogenesi, nella storia naturale e nella terapia della NAFLD.

Le terapie anti-PCSK9 utilizzate per ridurre i livelli sierici di colesterolo possano anche avere un effetto protettivo sulla NAFLD.

n.3 parole chiave: PCSK9, NAFLD, FEGATO