

**Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Liver Disease, Mutational Homogeneity Modulated
by Epigenetic Heterogeneity With Links to Obesity**

[Liguo Wang](#), [George W. Marek III](#), [Ryan A. Hlady](#), [Ryan T. Wagner](#), [Xia Zhao](#), [Virginia C. Clark](#), [Alex Xiucheng Fan](#), [Chen Liu](#), [Mark Brantly](#), [Keith D. Robertson](#)

Περίληψη άρθρου

Η οφειλόμενη σε ανεπάρκεια της α₁ αντιθρυψίνης (Alpha-1 antitrypsin deficiency - AATD) ηπατική νόσος χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια ως προς την εκδήλωση και την εξέλιξή της, παρά την ύπαρξη κοινής υποκείμενης γενετικής μετάλλαξης, γεγονός που υποδηλώνει τη συμμετοχή και άλλων γενετικών και επιγενετικών τροποποιητών. Η ποικιλία στον κλινικό φαινότυπο έχει προστεθεί στην πρόκληση της ανίχνευσης, της διάγνωσης και δοκιμής νέων θεραπειών σε ασθενείς με AATD. Εξετάσαμε τη συμβολή της μεθυλίωσης του DNA (5-μεθυλκυτοσίνη [5mC]) στην ετερογένεια της AATD ηπατικής νόσου, καθώς η 5mC ανταποκρίνεται σε περιβαλλοντικά και γενετικά σήματα, ενώ η απορρύθμισή της αποτελεί σημαντικό παράγοντα εξέλιξης (driver) της ηπατικής νόσου. Χρησιμοποιώντας βιοψίες ήπατος ενηλίκων με πρώιμο στάδιο AATD και ZZ γονότυπο, διερευνήθηκαν τα ευρέως γονιδιώματος (genome-wide) 5mC μοτίβα. Συγκρίναμε τη DNA μεθυλίωση μεταξύ ασθενών με πρώιμη AATD, και μεταξύ ασθενών με φυσιολογικό ήπαρ, κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο οφειλόμενο σε πολλαπλές αιτιολογικές εκθέσεις, και συνδέσαμε τα κλινικά/δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Η ευρεία ανάλυση ανέδειξε σημαντική γενομική υπομεθυλίωση σε AATD γονίδια που επιδρούν στο ήπαρ, που σχετίζονται με τον ηπατικό καρκίνο, τον κυτταρικό κύκλο και την ίνωση, καθώς και σε ρυθμιστικά μόρια που επιδρούν στην αύξηση, τη μετανάστευση και την ανοσιακή λειτουργία. Περαιτέρω ανάλυση υποδεικνύει εντοπισμένες μεταβολές της 5mC, με περιοχές υπερμεθυλίωσης να παρατηρούνται σε ένα υπόβαθρο 5mC υπομεθυλίωσης στο συνολικό γονιδίωμα, καθώς και την ύπαρξη στους ασθενείς με AATD διακριτών επιγενετικών τοπίων παρά τη γενετική ομοιογένεια. Ενσωματώνοντας τα κλινικά

δεδομένα με τα 5mC πρότυπα, παρατηρήσαμε ότι τα διαφορετικά πρότυπα μεθυλίωσης των CpGs στην AATD συνδέονται με τα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά της AATD (π.χ. εκφύλιση ηπατοκυττάρων και συσσώρευση πολυμερών) και αναδεικνύει συσχετίσεις με τις καλά αναγνωρισμένες επιδράσεις του φύλου στην πρόοδο της ηπατικής νόσου. *Συμπέρασμα:* τα δεδομένα αποκαλύπτουν μοριακές επιγενετικές υπογραφές εντός της ομοιογενούς, ως προς τις μεταλλάξεις, ομάδας, που αναδεικνύουν μεθόδους ταξινόμησης των ασθενών ως προς τον ηπατικό κίνδυνο.

Σχόλιο άρθρου

Η ανεπάρκεια της α_1 αντιθρυψίνης (ATAD) οφείλεται σε μεταλλάξεις του *SERPINA1* γονιδίου που οδηγεί σε ελάττωση των κυκλοφορούντων επιπέδων α_1 αντιθρυψίνης, η δε ομοζυγωτία του Z αλληλίου έχει ως αποτέλεσμα τόσο πνευμονική (με τη μορφή εμφυσήματος) όσο και ηπατική νόσο. Η πνευμονική και η ηπατική συμμετοχή έχουν διαφορετική παθοφυσιολογική βάση: η ανάπτυξη εμφυσήματος οφείλεται σε καταστροφή των κυψελίδων συνεπεία των χαμηλών επιπέδων της «προστατευτικής» α_1 αντιθρυψίνης, ενώ η ηπατική νόσος προκαλείται από τη συσσώρευση της παθολογικά αναδιπλούμενης α_1 αντιθρυψίνης στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων, που οδηγεί σε μακροαυτοφαγία και κυτταρικό θάνατο.

Η μορφή της ηπατικής νόσου διαφέρει ανάλογα με την ηλικιακή φάση. Έτσι, αποτελεί αίτιο νεογνικής ηπατίτιδας και ικτέρου κατά τη γέννηση, τις επόμενες δεκαετίες εκδηλώνεται ως χρόνια ηπατίτιδα, ενώ μετά την πέμπτη δεκαετία της ζωής αποτελεί αίτιο κίρρωσης, τελικού σταδίου ηπατικής νόσου και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Οι διαφορετικές αυτές μορφές φαίνεται να αποτελούν ορόσημα της φυσικής ιστορίας της ATAD ηπατικής νόσου. Η σημαντική φαινοτυπική ετερογένεια της νόσου, παρά την κοινή γενετική βάση, οδηγεί στην υπόθεση ότι και άλλοι γενετικοί ή επιγενετικοί παράγοντες συμμετέχουν στη φαινοτυπική έκφραση της νόσου.

Οι Wang και συν. στο τεύχος Ιουλίου του *Hepatology*, επιχειρούν να διερευνήσουν την υπόθεση αυτή, εξετάζοντας τη συσχέτιση της επιγενετικής ετερογένειας (και

συγκεκριμένα της μεθυλίωσης του DNA) με την ηπατική νόσο. Ως επιγενετικές ορίζονται οι κληρονομούμενες μεταβολές του γενετικού υλικού οι οποίες δεν οφείλονται σε μεταβολές της νουκλεϊτιδικής αλληλουχίας. Χαρακτηριστικότερες αυτών είναι η μεθυλίωση του DNA, των κυτοσινών των CpG νησίδων στην περιοχή των εκκινητών και των ενισχυτών του γονιδίου που οδηγεί σε μείωση της έκφρασης του γονιδίου και οι τροποποιήσεις των ιστονών που επίσης επιδρούν στη γονιδιακή έκφραση.

Οι Wang και συν. χρησιμοποιώντας βιοπτικό υλικό 94 ZZ ασθενών με ήπια ηπατική νόσο, συνέκριναν τα μοτίβα της DNA μεθυλίωσης με αντίστοιχα κίρρωτικών AATD ασθενών καθώς και με μοτίβα άλλης αιτιολογίας ηπατοπαθών ήπιας, προχωρημένης ίνωσης και ΗΚΚ. Ανεδείχθη συνολική υπομεθυλίωση του DNA σε γονίδια που επιδρούν στην ηπατική νόσο και σχετίζονται με τον ηπατικό καρκίνο, τον κυτταρικό κύκλο και την ίνωση, καθώς και σε ρυθμιστικά μόρια που εμπλέκονται στην αύξηση, τη μετανάστευση και την ανοσιακή λειτουργία. Διαπιστώθηκαν επίσης διαφορετικά πρότυπα μεθυλίωσης μεταξύ ATAD ασθενών με ήπια ή με προχωρημένη ίνωση. Η σύγκριση, τέλος, των προτύπων μεθυλίωσης με άλλης αιτιολογίας ηπατοπάθειες, ανέδειξε μια αναλογία με τα αντίστοιχα της λιπώδους νόσου του ήπατος και της παχυσαρκίας.

Το κατά πόσο τα διαφορετικά αυτά πρότυπα μεθυλίωσης αποτελούν την αιτία της διαφορετικής φαινοτυπικής έκφρασης ή απλώς ένα επιφαινόμενο δεν μπορεί να απαντηθεί. Για να απαντηθεί αυτό το ερώτημα απαιτούνται διαχρονικές (longitudinal) μελέτες παρακολούθησης με διαδοχικές εκτιμήσεις της μεθυλίωσης κατά το πέρασμα του χρόνου.

Ανεξάρτητα πάντως από το αν αποτελεί την αιτία ή ένα απλό επιφαινόμενο, τα ευρήματα της μελέτης αυτής ανοίγουν μελλοντικούς δρόμους για θεραπευτικές επιγενετικές παρεμβάσεις στην ηπατική νόσο της ATAD, ενδεχόμενο σημαντικό αν λάβει κανείς υπόψιν του την απουσία όποιας αποτελεσματικής θεραπείας στην ηπατική νόσο της ATAD. Μια γοητευτική πρόταση θα μπορούσε να είναι η χορήγηση επιγενετικών φαρμάκων (τα οποία ήδη κυκλοφορούν για αιματολογικά νοσήματα) προκειμένου να τροποποιηθεί η έκφραση των σχετιζόμενων με την ηπατική νόσο γονιδίων. Μια τέτοια επιλογή προσκρούει ωστόσο στην τοξικότητα των φαρμάκων συνεπεία δυσμενών επιγενετικών επιδράσεων σε άλλα όργανα-

στόχους. Μια πιο ασφαλής επιλογή, δεδομένων των κοινών επιγενετικών προτύπων της ηπατικής νόσου ATAD και της λιπώδους νόσου του ήπατος θα ήταν η μελέτη της επίδρασης υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων (αλκοόλ, δίαιτα, σωματική άσκηση), που αποδεδειγμένα επιδρούν στην NAFLD και στην περίπτωση της ATAD.

Απαιτούνται ως εκ τούτου, και νέες, πολυκεντρικές μελέτες που θα μελετήσουν τόσο την επίδραση γενετικών και επιγενετικών τροποποιητών στην φαινοτυπική ετερογένεια της ηπατικής νόσου της ATAD, όσο και την αποτελεσματικότητα των δυνατικών θεραπευτικών παρεμβάσεων που αναδεικνύονται στη μελέτη.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30526>

Αστέριος Ι. Σαΐτης

Παθολόγος

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας