

Algorithm of Golgi protein 73 and liver stiffness accurately diagnoses significant fibrosis in chronic HBV infection

Cao Z, Li Z, Wang H, Liu Y, Xu Y, Mo R, Ren P, Chen L, Lu J, Li H, Zhuang Y, Liu Y, Wang X, Zhao G, Tang W, Xiang X, Cai W, Liu L, Bao S, Xie Q.

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή & Σκοπός: Η πρωτεΐνη Golgi 73 [serum Golgi protein 73-(GP73)] αποτελεί έναν ισχυρό βιοδείκτη εκτίμησης της ίνωσης. Σκοπός της μελέτης ήταν η ανάπτυξη ενός αλγορίθμου βασισμένου στη GP73 και την ελαστικότητα του ήπατος [Liver Stiffness-LS] προκειμένου να βελτιωθεί περαιτέρω η ακρίβεια εκτίμησης της σοβαρής ίνωσης σε HBV ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιική θεραπεία (antiviral naïve) **Μέθοδοι:** Έγινε εκτίμηση της διαγνωστικής ακρίβειας της GP73 ενώ αναπτύχθηκε αλγόριθμος GP73-LS σε ομάδα 267 HBV ασθενών ακολουθούμενη από ανεξάρτητη ομάδα (n=133) επιβεβαίωσης. **Αποτελέσματα:** Διαπιστώθηκε ένα πρότυπο προοδευτικής αύξησης της GP73 ορού με την πρόοδο της ίνωσης στους HBV ασθενείς. Η GP73 συσχετίστηκε ισχυρά ($\rho=0.48$, $P<.001$) με το στάδιο της ίνωσης και ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την παρουσία σημαντικής ίνωσης [ΣΚ 1.02 (95%CI:1.01-1.03) για κάθε αύξηση της gp73 1ng/mL, $P<.001$]. Τόσο η LS (AUROC, 95%CI: 0.82, 0.77-0.87, ακρίβεια: 74.7%) όσο και η GP73 (AUROC, 95%CI: 0.76, 0.71-0.82, ακρίβεια: 71.5%) πρόβλεψαν ικανοποιητικά τη σημαντική ίνωση, υπερέχοντας του APRI (AUROC, 95%CI: 0.69, 0.63-0.76, ακρίβεια: 66%) και του FIB-4 (AUROC, 95%CI: 0.66, 0.60-0.73, ακρίβεια: 63.6%). Χρησιμοποιώντας τον GP73-LS αλγόριθμο, ο συνδυασμός $GP73<63$ με $LS<8.5$ απέκλειε την παρουσία σημαντικής ίνωσης με ακρίβεια 81.7%, ενώ ο συνδυασμός $GP73>63$ και $LS >8.5$ επιβεβαίωνε την παρουσία σημαντικής ίνωσης με ακρίβεια 93.3%. Σχεδόν το 64% και 68% των ασθενών της ομάδας μελέτης και ομάδας επιβεβαίωσης αντίστοιχα μπορούσε με ακρίβεια να ταξινομηθεί. **Συμπεράσματα:** η GP73 είναι ένας ισχυρός βιοδείκτης για τη διάγνωση της σημαντικής ίνωσης. Ο αλγόριθμος GP73-LS βελτιώνει περαιτέρω τη διαγνωστική ακρίβεια, σε σύγκριση με τις διαθέσιμες σήμερα πρακτικές. Περισσότεροι από 60% των HBV ασθενών που δεν

έχουν λάβει θεραπεία μπορούν να ταξινομηθούν με τον αλγόριθμο αυτό χωρίς να απαιτείται η βιοψία ήπατος.

Σχόλιο άρθρου

Στο τεύχος Νοεμβρίου του Liver International οι Cao et al αναδεικνύουν τη συσχέτιση της GP73 με την ιστολογικά επιβεβαιωμένη σημαντική ηπατική ίνωση, σε μεγάλη μελέτη HBV ασθενών που δεν έχουν λάβει αντική θεραπεία. Η GP73 αναδεικνύεται ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας σοβαρής ηπατικής ίνωσης, μελετημένος και επιβεβαιωμένος σε δύο ομάδες ασθενών, ο οποίος μάλιστα υπερέχει στην ανάλυση των χρησιμοποιούμενων στη κλινική πράξη μεθόδων εκτίμησης της ίνωσης APRI & FIB4.

Ένας περιορισμός της μελέτης ως προς την ανάδειξη της διαγνωστικής ακρίβειας της GP73 ως βιοδείκτη ηπατικής ίνωσης προκύπτει από την επιλογή σχετικά «υγιούς» πληθυσμού HBV ασθενών, όπως φαίνεται από την απουσία σημαντικής ίνωσης και την ύπαρξη φυσιολογικών ή ήπια αυξημένων ALT επιπέδων σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς της μελέτης. Ο περιορισμός αυτός προκύπτει από τη σύνθετη προέλευση της GP73, καθώς παράγεται τόσο κατά τη διαδικασία της ινογένεσης όσο και κατά την ηπατική φλεγμονή και ηπατοκυτταρική βλάβη^{1,2}, γεγονός το οποίο ενδεχομένως περιορίζει τη διαγνωστική ακρίβεια της GP73 ως αποκλειστικού βιοδείκτη ηπατικής ίνωσης. Απαιτούνται επομένως μελέτες σε ομάδες HBV ασθενών με εντονότερη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα προκειμένου να ελεγχθεί η διαγνωστική ακρίβεια της GP73 ως δείκτη ηπατικής ίνωσης.

Οι Cao et al., προκειμένου να αυξήσουν τη διαγνωστική ακρίβεια των διαθέσιμων μη επεμβατικών μεθόδων εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης, ανέπτυξαν και μελέτησαν τον GP73-LS αλγόριθμο, ο οποίος συνδυάζει τη μέτρηση της ελαστικότητας του ήπατος με τα επίπεδα GP73. Πρόκειται για πρακτική σύμφωνη με τις ισχύουσες οδηγίες εκτίμησης της ίνωσης της EASL³, η οποία προκρίνει αλγόριθμους οι οποίοι συνδυάζουν δύο διαφορετικές μεθόδους εκτίμησης της ίνωσης. Ο GP73-LS αλγόριθμος, σύμφωνα με τη μελέτη, αυξάνει περαιτέρω τη διαγνωστική ακρίβεια της GP73 στην ανάδειξη σημαντικής ηπατικής ίνωσης, επιτρέποντας τον χαρακτηρισμό 64 έως 68 % των ασθενών της μελέτης χωρίς την

ανάγκη χρήσης επεμβατικής μεθόδου. Η εφαρμογή επομένως του αλγορίθμου αυτού είναι χρήσιμη στην κλινική πράξη καθώς επιτρέπει το χαρακτηρισμό των HBV ασθενών με υψηλή ακρίβεια και αποφεύγοντας τη βιοψία ήπατος, ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα έχει στο μέλλον η μελέτη του σε άλλες ηπατοπάθειες, όπως στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, όπου στις περισσότερες περιπτώσεις η βιοψία παραμένει αναγκαία για την εκτίμηση της ίνωσης.

Link άρθρου: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13536/abstract>

Σχετική βιβλιογραφία:

1. Iftikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, et al. Disease-and cell-specific expression of GP73 in human liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1087-1095.
2. Bachert C, Fimmel C, Linstedt AD. Endosomal trafficking and proprotein convertase cleavage of cis Golgi protein GP73 produces marker for hepatocellular carcinoma. *Traffic.* 2007;8:1415-1423.
3. Castera L, Chan HL, Arrese M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63:237-264.

Αστέριος Ι. Σαΐτης

Παθολόγος

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας