

The *PNPLA3* I148M variant increases ketogenesis and decreases hepatic *de novo* lipogenesis and mitochondrial function in humans

Panu K. Luukkonen^{1,2,3,4}, Kimmo Porthan^{2,3}, Noora Ahlholm^{2,3}, Fredrik Rosqvist^{5,6}, Sylvie Dufour^{1,7}, Xian-Man Zhang^{1,7}, Tiina E. Lehtimäki⁸, Wenla Seppänen⁸, Marju Orho-Melander⁹, Leanne Hodson⁵, Kitt Falk Petersen^{1,7}, Gerald I. Shulman^{1,7,10}, Hannele Yki-Järvinen^{2,3}

Cell Metab, julkaistu verkossa 30.10.2023.

Rasvamaksataudin tärkein riskigeeni aiheuttaa ihmisillä mitokondrioiden toimintahäiriön

Yleinen *PNPLA3* I148M -geenivariantti, jota kantaa noin 40 % suomalaisista, altistaa sekä ei-alkoholiperäiselle että alkoholiperäiselle rasvamaksataudille. Se selittää yksin 10 % kirroosin vaihtelusta väestötasolla. Entuudestaan tiedettiin, että geenivariantti kerryttää rasvaa maksasoluun, mutta ei tiedetty, miten tämä johtaa vakavan maksasairauden kehittymiseen. Tässä tutkimuksessa selvitettiin *PNPLA3* I148M -geenivariantin vaikutusta ihmisen maksan aineenvaihduntaan homotsygoottisilla kantajilla ja ei-kantajilla sekä havaittiin ensimmäistä kertaa sen aiheuttavan maksan mitokondrioiden toimintahäiriön.

Geenivariantin vaikutuksia tutkittiin käyttämällä useita erilaisia stabiili isotooppi-menetelmiä, jotka mahdollistavat maksan aineenvaihdunnan kajoamattoman tutkimisen. Tutkimukseen rekrytoitiin henkilöitä, jotka olivat joko homotsygoottisia *PNPLA3* I148M -geenivariantin kantajia tai ei-kantajia, ja heitä tutkittiin sekä paastotilanteessa, ketogeenisen dieetin aikana että aterianjälkeisessä tilassa.

Tutkimuksessa todettiin rasvan uudismuodostuksen (*de novo* -lipogeneesi, merkittävimmän lisääntynyt aineenvaihduntareitti niin sanotussa metaboliseen oireyhtymään liittyvässä rasvamaksassa) olevan yllättäen vähentynyt geenivariantin kantajilla. Tämä johtui *de novo* -lipogeneesille sitraattia tuottavan sitruunahappokierron nopeuden hidastumisesta. Sen sijaan ketogeneesi oli kiihtynyt, koska rasvahappojen hapettumisessa syntyvä asetyylikoentsyymi A ei päässyt sitruunahappohappokiertoon. Maksan mitokondrioiden sitraattisyntaasivuo, joka

on sitruunahappokierron suora mittari, oli merkittävästi pienempi kantajilla, mikä viittasi mitokondrioiden toimintahäiriöön, vaikka potilailla ei vielä muuten ollut mitään kliinisiä merkkejä edenneestä maksasairaudesta.

Tulokset osoittavat ensimmäistä kertaa mekanismeja, joilla *PNPLA3* I148M -geenivariantin aiheuttama rasvamaksa voi johtaa ihmisen vakavaan maksasairauteen. Löydöksillä on merkitystä rasvamaksataudin yksilöllisen hoidon kannalta. Rasvan uudismuodostuksen esto on suosittu lääkekehityksen kohde, mutta se saattaa olla haitallista geenivariantin kantajille. Sen sijaan kehitteillä olevat mitokondrioiden toimintaa kiihdyttävät lääkkeet, kuten kilpirauhashormonianalogit tai mitokondrioiden rasvan hapettumista lisäävät protonoforit voisivat olla looginen hoitovaihtoehto tälle potilasryhmälle. Tärkein rasvamaksataudin hoitomuoto on edelleen laihdutus, joka, ilahduttavaa kyllä, vähentää geenimuutoksen kantajien maksan rasvaa tehokkaammin kuin ei-kantajien. ■

¹Department of Medicine, Yale School of Medicine, Yhdysvallat; ²Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva; ³Sisätautien osasto, Helsingin yliopisto ja HUS; ⁴Vatsakeskus, HUS; ⁵Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Oxford & NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford University Hospitals Foundation Trust, Iso-Britannia; ⁶Department of Public Health and Caring Sciences, Clinical Nutrition and Metabolism, Uppsala University, Ruotsi; ⁷Yale Diabetes Research Center, Yale School of Medicine, Yhdysvallat; ⁸Radiologian yksikkö, Helsingin yliopisto ja HUS; ⁹Department of Clinical Sciences, Diabetes and Endocrinology, University Hospital Malmö, Lund University, Ruotsi; ¹⁰Department of Cellular & Molecular Physiology, Yale School of Medicine, Yhdysvallat