

A *PNPLA3* gén rs738409 variánsának jelentősége metabolikus diszfunkcióhoz társult steatoticus májbetegségben

Nádasdi Ákos dr.¹ ■ Firneisz Gábor dr.²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, Budapest

A nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) – vagy újabb terminológia alapján metabolikus funkciózavarhoz társuló steatoticus májbetegség (MASLD) – napjaink népbetegsége, amelynek kialakulásában és a spektrumbetegség súlyosabb kórállapotainak megjelenésében (steatoticus májgyulladás, májfibrosis, májcirrhosis és májrák) kiemelkedik a *PNPLA3*, egy egy pontos, aminosavcserével (C>G) járó génvariáns szerepe, amelyet az elmúlt több mint 20 évben kiterjedten vizsgáltak. Mind a klinikai, mind pedig a géntermékeknek a kórállapot kialakulásában betöltött szerepéről szóló ismeretanyag napról napra bővül, ezáltal egyre jobban megérthetjük a *PNPLA3* génvariánsoknak és kódolt fehérjeváltozataiknak az élettani és kóros funkciókban betöltött szerepét. A *PNPLA3*-genotipizálás egyelőre még nem része sem a rutindiagnosztikának, sem a terápiás döntéshozatalnak, a rendelkezésre álló kutatási eredmények és a hatásnagyság alapján azonban elképzelhető, hogy prognosztikai és terápiás stratégiákban történő felhasználására sor kerülhet a jövőben, elsősorban a személyre szabott medicina keretein belül. A közlemény célja a jelenleg rendelkezésre álló publikált eredmények strukturált formában történő összefoglalása, amely egyaránt érinti a funkcionalitást, a működést, a klinikai konzekvenciákat, a diagnosztikus/progresszióbecslő és terápiás lehetőségeket. Orv Hetil. 2025; 166(47): 1843–1856.

Kulcsszavak: irodalmi áttekintés, nem alkoholos zsírmájbetegség, *PNPLA3*

The role of the *PNPLA3* gene rs738409 variant in the spectrum of metabolic dysfunction associated steatotic liver diseases

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – more recently referred to as metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) – has become a widespread public health concern. Among the various factors contributing to its development and progression toward more severe forms (including steatohepatitis, liver fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma), a single nucleotide polymorphism in the *PNPLA3* gene, resulting in an amino acid substitution, has emerged as one of the key genetic factors. Over the past two decades, this variant has been extensively studied. Current knowledge regarding both the clinical relevance of this variant and the role of its gene product in disease pathogenesis continues to expand, providing increasing insight into the physiological and pathological functions of *PNPLA3* gene variants and their encoded protein isoforms. Although *PNPLA3* genotyping is not yet part of routine diagnostics or therapeutic decision-making, the growing body of research and the variant's considerable effect size suggest potential future applications in prognostic assessment and therapeutic strategies – particularly within the framework of personalized medicine. The aim of this review is to provide a structured summary of the currently available published evidence, covering aspects of *PNPLA3* functionality, biological mechanisms, clinical implications, and its potential utility in diagnostics, disease progression assessment, and therapeutic interventions.

Keywords: review of the literature, non-alcoholic fatty liver disease, *PNPLA3*

Nádasdi Á, Firneisz G. [The role of the *PNPLA3* gene rs738409 variant in the spectrum of metabolic dysfunction associated steatotic liver diseases]. Orv Hetil. 2025; 166(47): 1843–1856.

(Beérkezett: 2025. szeptember 11.; elfogadva: 2025. október 1.)

Rövidítések

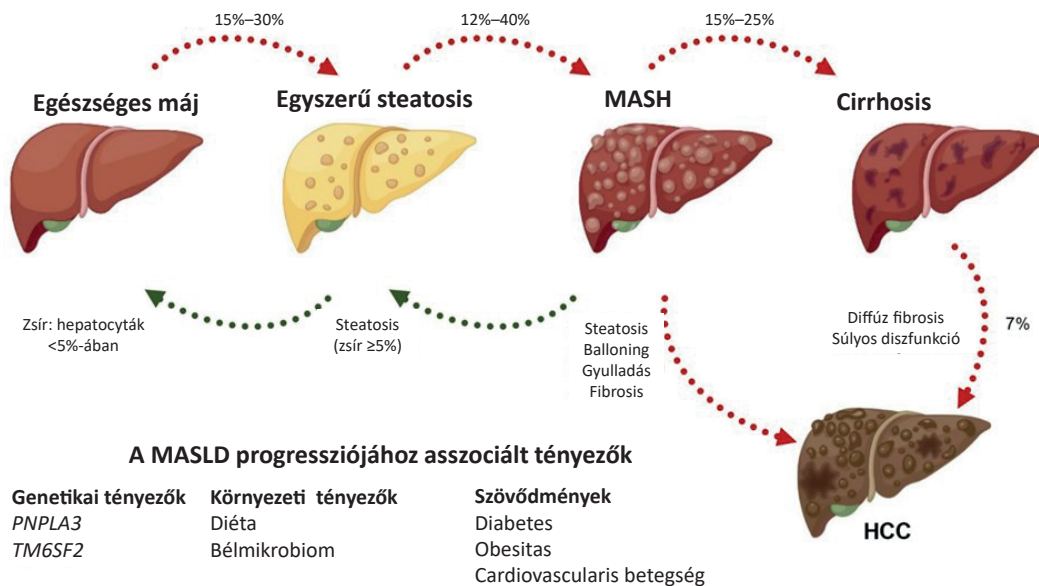
α -SMA = (alpha-smooth muscle actin) alfa-simaizomaktin; ABHD5 = (1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase) 1-acil-glicerol-3-foszfát-O-aciltranszferáz; ADPN = adiponutrin; ALD = (alcoholic liver disease) alkoholos májbetegség; ALT = alanin-aminotranszferáz; APOB = apolipoprotein B; APOE = apolipoprotein E; ATG7 = (autophagy related 7); ATGL = (adipose triglyceride lipase) zsírszöveti triglicerid-lipáz; BMI = (body mass index) testtömegindex; CCL5 = (chemokine [C-C motif] ligand 5) CC-típusú kemokinligand-5; CIDEB = (cell death inducing DFFA like effector b); ChREBP = (carbohydrate-responsive element-binding protein) szénhidrátresponzív elemet kötő protein; CXCL = (chemokine [C-X-C motif] ligand) CXC-típusú kemokinligand; DAG = diacyl-glicerol; DHA = dokozahexaénsav; EASD = (European Association for the Study of Diabetes) Európai Diabetes Társaság; EASL = (European Association for the Study of the Liver) Európai Májkutató Társaság; EASO = (European Association for the Study of Obesity) Európai Obezitológiai Társaság; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerularis filtrációs ráta; FFA = (free fatty acid) szabad zsírsav; GCKR = (glucokinase regulatory protein) glükokinázregulátor; GDF = (growth differentiation factor 15) növekedési differenciációs faktor-15; GDM = gestációs diabetes mellitus, terhességi cukorbetegség; GIP-GLP1RA = (gastric inhibitory peptide – glucagon-like peptide 1 receptor agonist) gastricus inhibitoros polipeptid – glükagonszerűpeptid-1-receptor-agonista; GPAM = (glycerol-3-phosphate acyltransferase 1) glicerol-3-foszfát-aciltranszferáz-1; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GWAS = (genom-wide association study) genomszintű társulási vizsgálat; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c}; HCC = hepatocellularis carcinoma; HDL = (high-density lipoprotein) nagy sűrűségű lipoprotein; HOMA-IR = (homeostatic model assessment of insulin resistance) az éhgyomri vércukor- és inzulinértékekből számított inzulinrezisztencia-index; HR = (hazard ratio) kockázati arány; HSC = (hepatic stellate cell) májszélsejt; HSD17B13 = 17- β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz-13; IDL = (intermediate density lipoprotein) köztes sűrűségű lipoprotein; IL = interleukin; IR = inzulinrezisztencia; LAMPS = (liver acinus microphysiological system) májacinus mikrofiziológiai rendszer; LD = (lipid droplet) lipidcsepp; LDL = (low-density lipoprotein) kis sűrűségű lipoprotein; MAF = minor allélfrekvencia; MASH = (metabolic dysfunction associated steatohepatitis) metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatohepatitis; MASLD = (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease) metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatoticus májbetegség; MBOAT7 = (membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 7); MTARCl = (mitochondrial amidoxime reducing component 1); MTTP = (microsomal triglyceride transfer protein); MUFA = (mono-unsaturated fatty acid) egyszeresen telítetlen zsírsav; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NASH = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos steatohepatitis; NEFA = (non-esterified fatty acid) nem észterifikált zsírsav; NR4A1 = nukleárisreceptor-4-A1; NTE = (neuropathy target esterase); PC = (phosphatidylcholine) foszfatidilkolin; PE = (phosphatidylethanolamine) foszfatidiletanolamin; PNPLA2 = (patatin-like phospholipase domain-containing protein 2); PNPLA3 = (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, adiponutrin, calcium-independent phospholipase A2-epsilon) patatinszerű foszfolipáz-A3; PUFA = (poly-unsaturated fatty

acid) többszörösen telítetlen zsírsav; SFA = (saturated fatty acid) telített zsírsav; SIRD = (severe insulin-resistant diabetes) súlyos inzulinrezisztens diabetes; siRNS = (small interfering) kis interferáló ribonukleinsav; SLD = (steatotic liver disease) steatoticus májbetegség; SNP = (single-nucleotide polymorphism) egy nukleotidot érintő polimorfizmus; SREBP1 = (sterol regulatory element-binding protein 1) szterolelemet kötő szabályozófehérje-1; STAT3 = (signal transducer and activator of transcription 3) transzkripció szignálátvivő és -aktiváló molekula-3; TG = triglicerid; TGF β 1 = (transforming growth factor beta 1) transzformáló növekedési faktor-béta-1; TM6SF2 = (transmembrane 6 superfamily member 2) a transzmembrán-6 szupercsalád 2. tagja; TNF α = tumor nekrozisfaktor-alfa; TyG = triglicerid-glükóz; VLDL = (very-low-density lipoprotein) nagyon kis sűrűségű lipoprotein

A nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) [1, 2], majd az újabb nemzetközi konszenzuson alapuló nevezéktan szerint a metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatoticus májbetegség (MASLD) több, különböző súlyosságú állapotot/betegséget foglal össze [3]. Az említett kórképek egységes jellemzője, hogy a zsírmáj kimutatható. Emellett a MASLD esetén a „kardiometabolikus” kockázati tényezők jelenléte szükséges a diagnózis felállításához. Idetartoznak: a nagyobb testtömegindex (BMI), praediabetes/diabetes mellitus, emelkedett vérnyomás-érték/kezelt hipertensio, dyslipidaemia. További fontos kitétel, hogy a steatoticus májbetegségben (SLD) jelentős alkoholfogyasztás nincs, ennek célja az alkoholos eredetű májbetegségtől (ALD) való elkülönítés. A legújabb nevezéktanban említik a kettős, „MetALD” csoportot is, amely férfiakban 30–60 g, nőkben 20–50 g napi alkoholfogyasztás és a metabolikus tényezők együttes jelenlétével jellemezhető zsírmájbetegség [3]. Ugyanakkor a NAFLD és a MASLD kritériumrendszerek a várakozásnak megfelelően >95%-ban átfedést mutatnak [4], aminek jelentőségét az adja, hogy korábbi kritériumrendszerekkel elvégzett vizsgálatok eredményei nagy valószínűséggel illeszthetők a többire is. Tekintettel a kritériumrendszereknek a közelmúltban, rövid idő alatt bekövetkezett változására, az összefoglalóban a különböző elnevezések egymás mellett is szerepelnek az egyes vizsgálatokban alkalmazott nevezéktan és végpontok szerint.

A betegségspektrumot alkotó kórképek a következők: „egyszerű” zsírmáj – metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatoticus májgyulladás (MASH [NASH]) – fibrosis-sal járó májbetegség – cirrhosis – hepatocellularis carcinoma (HCC) (1. ábra) [5].

A kórképnek és súlyosságának diagnosztikájára részletesen nem térünk ki közleményünkben, de kiemelnénk, hogy a bizonyos esetekben nélkülözhetetlen invazív eljárás (májbiopszia hisztológiai feldolgozása) mellett nem invazív diagnosztikus lehetőségek is elérhetők, alkalmazásukat nemzetközi szakmai ajánlások szabályozzák [2, 3, 6].



1. ábra

A MASLD-spektrum. Rao G. és mtsai munkája alapján [5], magyarra fordítva (a CC BY 4.0 licence a <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> alapján felhasználva)

HCC = hepatocellularis carcinoma; MASH = metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatohepatitis; MASLD = metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatotikus májbetegség; PNPLA3 = patatinszerű foszfolipáz-A3; TM6SF2 = a transzmembrán-6 szupercsalád 2. tagja

A betegség spektrum jelentőségét a májbetegség potenciális progressziója és a végstádiumú májbetegség kialakulásának lehetősége mellett epidemiológiai szempontok magyarázzák [7]. Továbbá a zsírmájbetegség több extrahepaticus betegség/kórallapot kialakulásában is jelentős tényező: inzulinrezisztencia, 2-es típusú cukorbetegség, dyslipidaemia, hyperuricaemia, atherosclerosis progressziója, koszorúér-betegség, pitvarfibrilláció, vesebetegség progressziója, extrahepaticus malignitások [8–13].

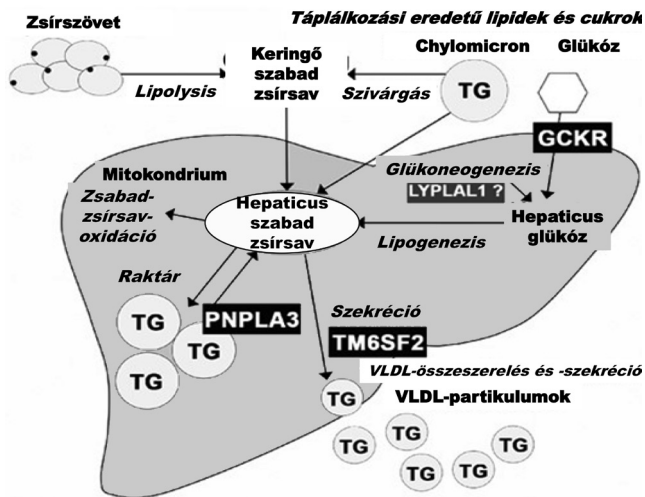
A zsírmájbetegség kialakulásához vezető tényezők közül kiemelendő az életmód (mozgásszegény életmód, táplálkozás) és különösen az elhízás jelenléte. Súlyos obesitas esetén MASLD 90%-ban kimutatható [14]. Az utóbbi jelentőségét tovább növeli, hogy egyes vélemények szerint a világon jelenleg „obesitaspandémia” zajlik, világsszerte az obesitással élők száma egy évtizeden belül a 1,5 milliárdot is meghaladhatja [15, 16]. Kiemelhető a 2-es típusú cukorbetegséggel ismert szoros kétirányú kapcsolat: 2-es típusú cukorbetegség előfordulása MASLD-betegeknél 22,5%, MASH-ben 43,6%; összességében MASLD jelenlétében 80% eséllyel cukorbetegség alakul (MASH 3×-os kockázat). Másfelől a cukorbetegség 50–63%-ában MASLD (Kelet-Európában 80%-ot meghaladó prevalencia), a MASLD-esetek kétharmadában MASH jelen van, továbbá fibrosis jelenléte is kimutatható (ultrahang-elasztográfia alkalmazásával a MASLD-betegeknél 73,7%-ában) [14, 17].

A zsírmájbetegség kialakításában és a betegség spektrum progressziójában genetikai tényezők hatását is igazolták [3]. A heritabilitás mértékét 20–70% között becsülik, különböző populációkban eltérő értéket igazoltak: afrikai: 14–20%, európai: 26–27%, spanyol ajkú: 33–34% [18].

Az ismert egy pontos génvariánsok száma, amelyet a zsírmájbetegség kialakulásával kapcsolatba hoznak, jelenlegi tudásunk szerint meghaladja a 450-et a 2021-ben elvégzett GWAS (genom-wide association study) alapján [19].

A poligén öröklésmentből kiemelhető néhány, nagyobb hatású, nemzetközi ajánlásokban is külön nevesített génvariáns [3], amelyek a heritabilitás akár 10%-áért felelősek lehetnek [18]:

- A *PNPLA3* (*patatin-like phospholipase domain containing 3*, vagy más néven *adiponutrin*, *calcium-independent phospholipase A2-epsilon*) gén rs738409 (C/G) variánsának „G” kockázati allélja aminosavcseréhez vezet (I148M) (továbbá itt említhető az ennek a hatását moduláló, szintén a *PNPLA3* génben található rs2294918 [E434K] missense variáns is) [20, 21].
- A *TM6SF2* (*transmembrane 6 superfamily member 2*) gén rs58542926 aminosavcseréjével járó (E167K) variánsa. A gén által kódolt fehérjének a nagyon kis sűrűségű lipoprotein (VLDL) szintézisében betöltött szerepét igazolták, a megfigyelés szerint a C-allél nagyobb cardiovascularis kockázattal, a T-allél pedig csökkent vér-, viszont emelkedett intrahepaticus lipidtartalommal és a májbetegség progressziójával társítható [22].
- A *GCKR* (*glucokinase regulatory protein gene*) lokuszban észlelt intronikus variánsnak (rs780094 T/C) a metabolikus hatásokon túl (az alacsony éhomi glükóz emelkedett trigliceridvérszinttel, továbbá csökkent cukorbetegség-kockázattal társult [23]) a T-allélnek a NAFLD kialakulására és progressziójára is észlelték hatását [24, 25].



2. ábra

Sematikus ábra néhány kiemelt, a zsírmájbetegség kialakulásában fontos gén(termék)nek a hepaticus lipidanyagcserében betöltött szerepéről. Az eredeti ábrát *Sliz és mtsai* művéből [26] vettük át, magyarra fordítottuk (a CC BY 4.0 licence <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> alapján felhasználva)

GSKR = glükokortikoszteroid-receptor; LYPLAL1 = lizofosfolipáz-szerű-1-protein; PNPLA3 = patatinszerű foszfolipáz-A3; TG = triglicerid; TM6SF2 = a transzmembrán-6 szupercsalád 2. tagja; VLDL = nagyon kis sűrűségű lipoprotein

Az Európai Májkutató Társaság, az Európai Diabetes Társaság és az Európai Obezitológiai Társaság (EASL–EASD–EASO) legújabb (2024-ben kiadott) közös irányelve a hepaticus steatosis kialakulásában további variánsok szerepét emeli ki: rizikóvariánsokat az *MBOAT7* és *GPAM* génekben, „védő” variánsokat a *HSD17B13*, *APOE*, *MTARC1* génekben és ritka variánsokat (az *APOB*, *MTTP*, *CIDEA*, *ATG7* génekben) az előzőekben említettek mellett [3]. A legfontosabb említett géneknek a májzsíryanagycserében betöltött hatását a sematikus 2. ábrán mutatjuk be [26].

A patatinszerű foszfolipáz-A3 (PNPLA3) gén

Az adiponutrint (PNPLA3) először 2001-ben írták le mint olyan fehérjét, amelynek intracelluláris koncentrációja étkezést követően jelentős emelkedést mutatott [27]. A szerkezete alapján a „patatinszerű domént tartalmazó” „PNPLA” család része lett. A gén a 22-es kromoszóma hosszú karján helyezkedik el. A gén családot 9 gén és 1 feltételezhetően pseudogén alkotja [28]; egy részük a géntermékek alapján az acil-hidrolázok úgynevezett adiponutrin (ADPN)-csoportjába (*PNPLA1-5*) sorolható, közös jellemzőjük a katalitikus diád aminosav-szekvenciája: Gly-X-Ser-X-Gly és Asp-X-Gly/Ala (*PNPLA2-5*) [29]. A *PNPLA* család további képviselői (*PNPLA6-7*) az úgynevezett „neuropathy target esterase” (NTE-) csoportba, a *PNPLA8* és *PNPLA9* pedig egyik csoportba sem sorolható [30].

Jelentősége, a kódolt fehérje ismert funkciója

A *PNPLA3* jelentőségét a felfedezéséhez képest csak később, a GWAS-érában ismertük meg: 2008-ban publikálták először az rs738409 génvariánsnak a zsírmáj kialakulásával észlelt igen szoros összefüggését [20], a gén és az általa kódolt fehérje funkciójának részletesebb megismerése pedig csak ezt követően vált lehetségessé. Jelen ismereteink alapján a kódolt enzim expressziója a májban a legnagyobb, ezt követi a vese, a bőr, az agy és a zsírszövet expressziója [31], amely – elsősorban szénhidrátgazdag – étkezést követően nő meg a *SREBP1* és *ChREBP* transzkripciós faktorok hatására (amelyeknek a VLDL-szintézis szabályozásában is kulcsszerepük van) [32, 33]. A májcsillagsejtekben (hepatic stellate cell, Ito-sejt, HSC) – a hepatocytákhoz hasonlóan – a retinol csökkenti, az inzulin növeli a gén expresszióját [34]. A zsírsavak koncentrációjának emelkedése a gén átírását növeli, míg a fehérje degradációját csökkenti [35].

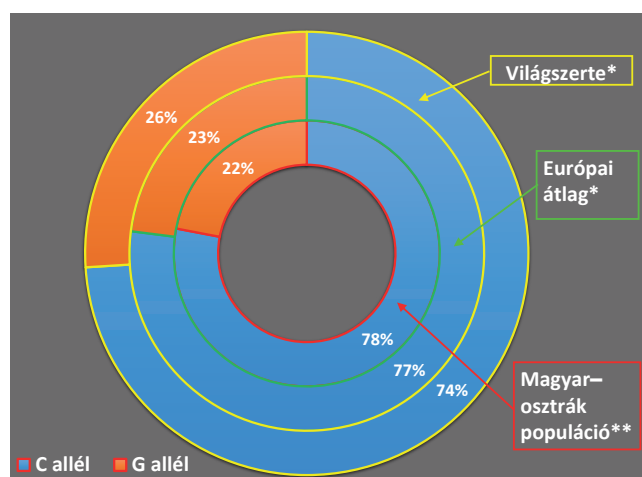
A *PNPLA3* enzim 481 aminosavból áll; a patatinszerű domén az 1–276. aminosavak között található, a katalitikus diád (47 szerin és 166 aszpartát) ezen belül helyezkedik el [36]. A fehérje részben membránhoz társult (például endoplazmatikus reticulum, és főleg a Golgi-készülékben nagyobb mennyiségben igazolták jelenlétét), részben pedig a lipid „droplet” (cseppek) felszínéhez kötődik [36, 37]. A *PNPLA3* szorosan köti az *ABHD5* fehérjét, amely egyúttal kofaktora a zsírsejtekben a lipidcseppből éhezéskor történő trigliceridmobilitás kulcsenzimének, a zsírszöveti triglicerid-lipáznak is (*ATGL* = *PNPLA2*) [38].

Fiziológiás funkciója: a *PNPLA3* triglicerid-lipáz-, acil-transzferáz-, lizofoszfátidilsav-aciltranszferáz-aktivitása mellett transzasiláz-aktivitását is leírták, az enzim fő szubsztrátjai a csillagsejtekben a retinil-észter, általában pedig a trigliceridek egyszeresen, többszörösen telítetlen zsírsavai, feltételezések szerint a májsejtekben a főleg szénhidrátgazdag étkezést követő lipogenezisben és VLDL-szintézisben lehet kulcsszerepe [34, 39]. Továbbá szerepe feltételezhető a foszfolipidek szintézisében (döntően többszörösen telítetlen zsírsavak – PUFA-k – mobilizálása révén) [40].

Az rs738409 variáns és klinikai jelentősége

Az rs738409 és előfordulási gyakorisága magyar adatokkal

Az rs738409 egy missense variáns, gyakorlatilag biallélikus formában jelenik meg (C/G) minden populációban. Következménye a fehérje aminosav-szekvenciájában a 148-as pozícióban történő izoleucin–metionin csere (I148M), amely elhelyezkedését illetően az enzim katalitikus doménjének a fizikai közelségében található [36]. Experimentális eredmények alapján az aminosavcsere az enzim által katalizált reakciókra eltérő hatású, ezeket a



3. ábra

A *PNPLA3* rs738409 variánsának előfordulási gyakorisága különböző populációkban. *Forrás:* gyakoriság világszerte és Európában: „current reference genome” Ensembl GRCh38 – 1000 Genomes Project adatok alapján*, magyar-osztrák populáció: *Rosta és mtsai* [42] (supplementary 3. táblázat)**

PNPLA3 = patatiszerű foszfolipáz-A3

patológia kialakításában részt vevő lehetséges mechanizmusokat tárgyaló fejezetben ismertetjük részletesebben.

Előfordulását tekintve gyakori variánsnak tekinthető, korábbi populációgenetikai vizsgálat („1000 genomes”) alapján a G-allél frekvenciája világszerte 26%, de az egyes populációk között igen jelentős különbségek észlelhetők [41]. A kutatócsoportunk által korábban végzett, osztrák-magyar anya-újszülött párokat vizsgáló terhességi cukorbetegség (GDM) genetikai asszociációs vizsgálatának adatbázisa (n = 820) [42] alkalmas volt a magyarországi allélfrekvencia populációgenetikai szintű jellemzésére is. Magyar-osztrák kaukázusi populációban a G-allél előfordulása 22% volt, amely közel megegyezik a 23%-os átlagos európai minor allélfrekvencia (MAF-) értékkel [41]. Az allélfrekvencia eloszlását kördiagram formájában a 3. ábrán is feltüntettük [41, 42].

A NAFLD és az rs738409 variáns a GWAS-vizsgálatokban

Az első, 2008-ban közölt vizsgálat a „Dallas Heart Study” résztvevői közül 2111 személy genotipizálásával igazolta a *PNPLA3* rs738409 variáns szoros kapcsolatát ($p < 10^{-10}$) a máj trigliceridtartalmával [20]. Ezt követően számos vizsgálat erősítette meg ezt az eredményt, ezek közül kiemeljük az egyik 2021. évi közleményt: a UK Biobankból több mint 375 000 személy adatait feldolgozó munka közel 10 millió variánst elemzett, ezek közül kiemelkedett a *PNPLA3* rs738409 genetikai hatás nagysága a NAFLD kialakulására (megjegyzendő, hogy a vizsgálatban az rs3747207 variáns szerepelt, azonban az rs738409-cel való teljes 'linkage' miatt ez ugyanazt a genetikai hatást tükrözi – európai populációkban $D' = 1$, $r^2 > 0,94$ a „1000 genomes” adatbázisa alapján [19, 41].

Az NAFLD-spektrum és az rs738409

Az rs738409 kockázati variáns jelenléte szoros összefüggést mutat a teljes NAFLD-spektrummal: steatosist (és NAFLD-előfordulást) növelő hatásán kívül a zsírmáj progresszív lefolyásával, periportalis gyulladás és fibrosis előfordulásának nagyobb arányával [43–46]. A génvariáns összefüggésbe hozzák a cirrhosis megnövekedett dekompenzációs hajlammal és halálozással (AFLD/NAFLD/vírus etiológiájú ismert cirrhosisos betegeknel, igazolt portalis hipertenzióval $>2\times$ -es kockázati arány mindkét végpont esetén GG-hordozókban), továbbá megnőtt HCC-kockázattal is, azonban összességében kevesebb eredmény támasztja alá a spektrumbetegség előrehaladott formáival való társulását [47–49].

Egy, a májcirrhosis kialakulásának kockázatára több mint 50 000 személy adatát (UK Biobank) feldolgozó vizsgálat eredménye alapján GG-homozigóta személyek esetén a kockázati arány 2,28 volt a CC-genotípushoz képest, a cirrhosisra vonatkozó genetikai hatást a diabetes és az obesitas jelenléte tovább növelte [50]. A HCC kialakulása esetén is megfigyelhető a genetikai hatás és a nem genetikai tényezők együttes befolyása: a *PNPLA3* génvariáns által jelentett kockázatot a diabetes jelenléte jelentős mértékben – mint kockázatomódosító tényező – tovább növelte (retrospektív elemzésben GG-hordozás és 2-es típusú cukorbetegség együttes előfordulása esetén közel 20-szoros kockázatot írtak le, az egyik tényező fennállása esetén megfigyelt 2–4 közötti esélyhányadossal szemben) [48].

Az rs738409 kapcsolata nem hepaticus végpontokkal

Az rs738409 variáns a májlipidtartalom/NAFLD mellett más kórállapotokkal is társult. Egyik ezek közül a szérumhúgysavszint és a köszvény kialakulása, egy 2019. októberi GWAS-vizsgálat alapján az azonosított 183 SNP között szerepel a *PNPLA3*-variáns is [51]. Kiemelendő a krónikus vesebetegség progressziójára leírt hatása: az eGFR csökkenését G-allél jelenlétében gyorsabbnak találták (függetlenül más prediktoroktól), továbbá 2-es típusú cukorbetegségben a krónikus vesebetegség kialakulására a GG-genotípus akár 8-szoros esélyhányadoszt jelenthet [52, 53].

A G-allél-hordozás ösztönözést növelő hatását is leírták (több mint 4500 személy 20 éves utánkövetése során HR = 1,22), kiemelendő viszont, hogy önmagában a nem alkoholos, metabolikus eredetű zsírmáj a szív-ér rendszeri betegség nagyobb kockázatával társul; a zsírmáj kialakulására kockázatot jelentő rs738409 esetén a cardiovascularis halálra nem észleltek egyértelműen nagyobb kockázatot, az eredmények nem egybeesőek [54, 55].

Az ischaemiás szívbetegség kialakulásának kockázatát vizsgálva is hasonló eredményeket kaptak: a genetikai eredetű zsírmáj esetén a további kockázatemelkedés el-

maradt [56], a koszorúér-betegség kialakulása kockázatainak szempontjából neutrálisnak találták a variáns hatását (közel félmillió személy adatainak feldolgozását követően), továbbá az aortafal-merevség (stiffness) és a *PNPLA3*-variáns-hordozás (MAFLD-páciensekben) fordított korrelációját írták le [57, 58]. A jelenség hátterében felvetették a megváltozott lipidanyagcserének mint a koszorúér-betegség és a zsírmáj közötti mediátornak a szerepét [59], különös tekintettel korábbi kísérletes és humán vizsgálati eredményekre, amelyeknél a *G*-allél esetén csökkent hepaticus VLDL-szekréciót igazoltak [33, 60].

Azt azonban fontos hangsúlyozni, hogy összességében a MASLD és a koszorúér-betegség között kiemelkedően szoros kapcsolat van, amelynek hátterében a főbb mechanizmusok a lipidanyagcsere-változás mellett és részben azzal összefüggésben az alábbiak:

- fokozott inzulinrezisztencia,
- fokozott oxidatív stressz,
- alacsony gradusú gyulladás [61].

E tekintetben ki lehet emelni, hogy az inzulinrezisztencia-emelkedés relatív mértéke az intrahepaticus lipidtartalom abszolút emelkedéséhez képest a *PNPLA3* kockázati génvariáns jelenléte esetén nem nagyobb, mint a kockázati allél hordozásának hiánya esetén (ld. részletesen későbbi és az „Inzulinrezisztencia” alfejezetekben).

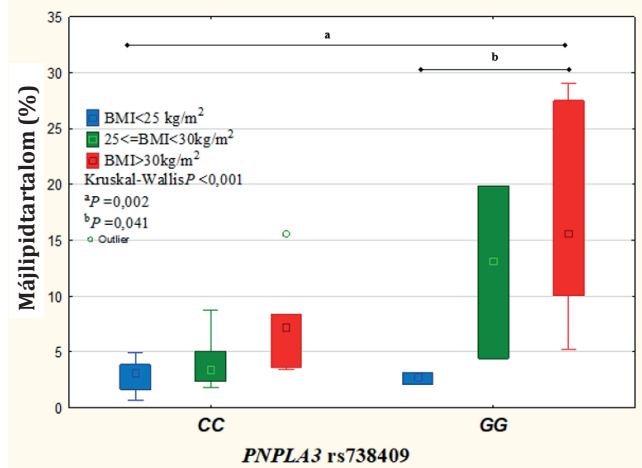
A szérumból lipiddaták és az rs738409 variáns kapcsolata

Szignifikánsan alacsonyabb szérumból TG- és -LDL-szintet igazoltak *G*-allél esetén a koszorúér-betegség kockázatának mérsékelt csökkenésével együtt [62, 63]. A *GG*-homoizigótákban az atherosclerosis szempontjából kedvezőbb lipidprofil (kisebb éhomi TG-szint, csökkent VLDL-méret, nagyobb LDL-méret) nagyobb inzulinrezisztenciájú személyekben igazolták [64], újabb vizsgálatok szerint pedig csak kóros szénhidrátanyagcsere-zavar esetén tudták igazolni a csökkent éhomi TG- és koleszterinszintet [65]. A lipidprofil változásával kapcsolatos megfigyelések utalhatnak arra, hogy a fehérje-változatnak szerepe van a májból történő lipidmobilizációs képesség meghatározásában (ld. ATGL a „Megváltozott trigliceridmobilizáció és lipidösszetétel” alfejezetben).

A májbetegség progresszióját okozó kórfolyamatok és a *PNPLA3* rs738409 hatásai

Májlipidtartalom: genetikai hatás és a BMI interakciója

Az obesitas, a BMI, a *PNPLA3* rizikóvariáns és a májlipidtartalom növekedése közötti szoros összefüggést a korábbi fejezetekben már taglaltuk. A két említett hatás azonban nem egymástól függetlenül érvényesül annak



4. ábra

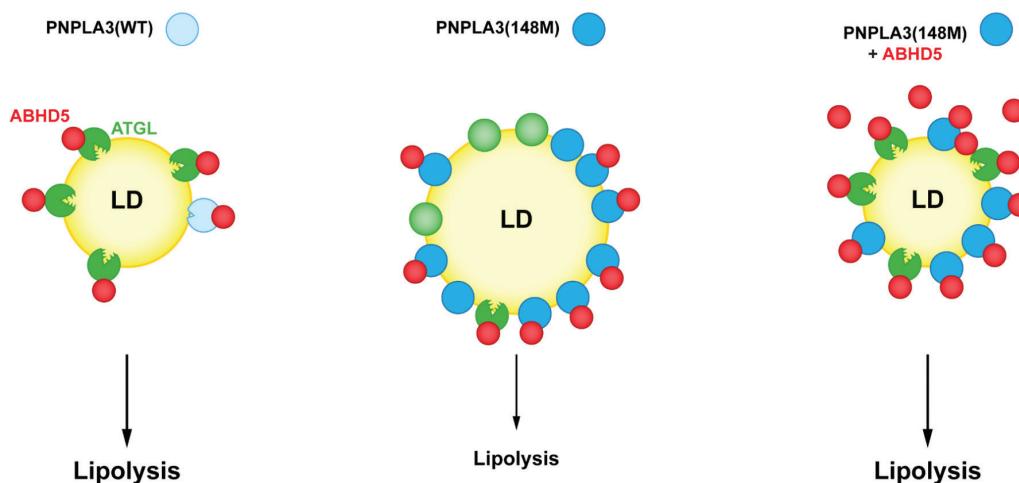
Genotípus–BMI-interakció. A BMI-kategóriák (normál, túlsúlyos, elhízott) és *CC*- vs. *GG*-homoizigóta *PNPLA3*-rs738409 genotípuscsoportok bontásában történt az MR-alapú technikával meghatározott májlipidtartalom ábrázolása (39 fiatal-középkorú magyar nő). A szerzők korábbi vizsgálatából származó eredményei alapján (a vizsgálatához kapcsolódó publikáció: [68])

BMI = testtömegindex; MR = mágneses rezonancia; *PNPLA3* = patatinszerű foszfolipáz-A3

ellenére, hogy a *PNPLA3* kockázati génvariánsai nem okoznak súlynövekedést. A szerzők saját, máshol nem publikált eredménye (4. ábra, a vizsgálatához köthető publikáció: ld. [66] irodalom) – a nemzetközi irodalommal összhangban [67] – arra utalhat, hogy a *PNPLA3* genetikai hatás módosítja, megnöveli a kóros BMI-emelkedésnek a májlipidtartalom emelkedésére gyakorolt hatását. Ehhez szorosan kapcsolható, hogy a májeredetű halálozásra mint végpontra leírták a BMI és a genetikai hatás interakcióját: a BMI standardizált hatása genotípuscsoportonként lépcsőzetesen emelkedik: $HR_{CC} = 1,06$, $HR_{CG} = 1,11$, $HR_{GG} = 1,14$ [55]. Más nézőpontból a genetikai hatás kialakulására a BMI „megengedő hatását” észlelhetjük, azaz csak egy BMI-határ felett (saját vizsgálatunkban 25 kg/m^2) jelenik meg az rs738409 variánshoz társult genetikai hatás [68], a BMI-küszöbérték alatt viszont nem észlelhető. Ezek alapján az obesitas és a variáns hordozása együttesen alakítja ki a kockázatot a kóros lipidfelhalmozás, a zsírmájbetegség és a hepatitis kemény végpontok kialakulására vonatkozóan is.

Megváltozott trigliceridmobilizáció és lipidösszetétel

Az első megfigyelések között szerepelt a VLDL-szekréció csökkenése a *PNPLA3* rizikóvariáns hordozása esetén [60]. További, a *G*-allél éhezéskori és étkezés utáni hatását vizsgáló szerzők a lipoproteinek megváltozott összetételét írták le: éhezéskor TG-dúsabb HDL-t és LDL-t, továbbá megnövekedett számú IDL-t találtak, míg étkezést követően kisebb mennyiségű VLDL volt *G*-allél-hordozókban. Éhezéskor fokozott lipidoxidá-



5. ábra

A PNPLA3 és a PNPLA2 (ATGL) versengése az ABHD5-kötésért a lipidcsepp felszínén. Sematikus ábra. Lipázok: PNPLA3 (adiponutrin) és PNPLA2 (fő zsírszöveti lipáz, ATGL), ABHD5: kofaktor a lipázok működéséhez. A lipáz-ABHD5-komplexek egyúttal az ubiquitinálódással és a proteasómában történő lebontástól védettebbek. A PNPLA3 I148M változatának stabilabb az ABHD5-tel képzett komplexe, emiatt degradációja csökkent, a lipidcsepp felszínén a fehérje mennyisége megnő, ezáltal leszorítva a PNPLA2-t, akadályozva ezáltal a zsírsav-mobilizációt, végül nagyobb zsírcsippet eredményezve. A hatást az ABHD5 mennyiségének növelésével kísérletesen vissza lehetett fordítani. Az eredeti ábra átvéve Wang és mtsai [73] cikkéből (a CC BY 4.0 licence <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> alapján felhasználva)

ABHD5 = 1-acil-glicerol-3-foszfát O-aciltranszferáz; ATGL = zsírszöveti triglicerid-lipáz; LD = lipidcsepp; PNPLA2 = patatinszerű foszfolipáz-A2; PNPLA3 = patatinszerű foszfolipáz-A3

ciót, nagyobb citrátkör-aktivitást és a májsejtekből történő fokozottabb keton- és TG-kiáramlást igazoltak, amit a szerzők inzulinhatás hiányában egyfajta „rebound” hatásként magyaráznak [69]. Ez alapján felvethető, hogy a *PNPLA3* genotípus hatása egyfajta génvariáns-hyperinsulinaemia-interakció következtében jön létre, amit a májlipidtartalom kapcsán igazoltak is [70].

Zsírszövetben és a májban megfigyelték, hogy a *PNPLA3*-I148M változat jelenléte esetén a PUFA-tartalmú trigliceridek aránya nagyobb, míg az egyszerűen telítetlen (MUFA) és telített (SFA) zsírsavak mennyisége nem változott [71, 72]. Ennek magyarázatául szolgálhat, hogy a *PNPLA3* egy olyan lipáz, amelynek elsősorban a lipidcseppekből történő PUFA-mobilizálásban van szerepe: az I148M egyrészt az ABHD5 szkevesztrálása révén csökkenti az ATGL lipidmobilizáló képességét, ennek következtében a lipidcseppekben lévő össztriglicerid mennyisége növekszik – sematikus szemléltetve: (5. ábra) [73] –, másrészt pedig a variáns csökkent lipázaktivitása következtében mérséklődik a PUFA-mobilizálás és a foszfolipidekbe történő beépítése, ezáltal növekszik a lipidcseppek PUFA-tartalma, míg a VLDL-é csökken [39, 74–77].

Inzulinrezisztencia

A zsírmáj általában szoros kapcsolatban van az inzulinrezisztenciával [1, 3]. Egyrészt az inzulinrezisztencia a következményes hyperinsulinaemia hatására a zsírsejtekben csökkent lipolysisgátlás miatt a keringésben és a májban megnövekedett szabadzsírsav (FFA)-szint a májban a lipidtartalom növekedését okozza, ezáltal a zsírmáj kialakulásában okként szerepelhet, másrészt viszont a

zsírmáj a hepaticus inzulinrezisztencia fokozódásához vezet, ami további glükózmobilizáláson (csökkent gátlás) keresztül végső soron tovább fokozhatja a hyperinsulinaemiát [3, 78–80].

A *PNPLA3* rs738409 variáns esetén megalapozottnak tűnhet a feltételezés, hogy a rizikóallél jelenlétéhez társult zsírmáj esetén a májban a jelentős mértékű lipidtartalom-emelkedés hasonló mértékű inzulinrezisztencia-emelkedéssel társul. Az újabban a cukorbetegség altípusainak leírására kialakított klasztermodellekben definiált, súlyos fokú inzulinrezisztenciával és a zsírmáj gyakoribb jelenlétével jellemezhető SIRD-csoportban a *G*-allél előfordulását gyakoribbnak találták, habár a BMI is nagyobb volt a többi csoporthoz képest [81]. Az inzulinrezisztenciát mind indirekt, mind direkt módon meghatározó vizsgálatok eredményei alapján „perifériás” – mind izom, mind zsírszöveti – inzulinrezisztenciára a *PNPLA3*-variáns hatását nem észlelték, sőt ami még inkább figyelemre méltó, hogy hepaticus inzulinrezisztenciára sem [81, 82]. Az intrahepatocellularis triglicerid-tartalom növekedése mellett a lipidösszetétel (mintázat) is megváltozik, továbbá a nagyobb lipidtartalom ellenére csökkent *de novo* lipogenezis jellemző *G*-homozigótákban [43, 83, 84]. Egyes szerzők [84] részben a lipidösszetétel-változással magyarázzák az inzulinrezisztenciának a májlipidtartalommal nem egyenesen arányos növekedését a *PNPLA3* kockázati genotípus esetén [20, 84–87].

A továbbiakban két, az inzulinrezisztencia becslésére szolgáló, „clamp” technikával validált, a mindennapi gyakorlatban is meghatározható indexnek – HOMA-IR és TyG – a májlipidtartalommal és a *PNPLA3*-variánssal való viszonyát taglaljuk.

Az éhomi, „steady-state” körülmények között döntően a máj inzulinrezisztenciájának becslésére használható HOMA-IR-érték esetén ellentmondásos eredmények születtek. Az rs738409 variáns és a zsírmáj közötti szoros összefüggés ellenére a HOMA-IR-értékkel nem igazolták kapcsolatát [20, 84]. További megfigyelések szerint a *G*-allélt hordozók nagyobb májlipid- és HOMA-IR-értékkel rendelkeztek a *C*-allélt hordozókhoz képest, azonban az adott májzsírosodáshoz tartozó HOMA-IR-érték kisebb volt a *G*-allélt-hordozókban [88, 89]. A jelenséget úgy is megfogalmazhatjuk, hogy az rs738409 esetén a májlipidtartalom növekedése arányosan kisebb inzulinrezisztencia-fokozódással társul, azonban a jelentős lipidtartalom-emelkedés így is magasabb szintű inzulinrezisztenciát eredményez a nem kockázati allélhez képest. A jelenség hátterében a megváltozott lipidprofil és megváltozott összetételű/mennyiségű diacyl-glicerinnel (DAG) az inzulinreceptor jelátvitelére gyakorolt hatását is feltételezik egyes szerzők [43, 72, 84].

A szintén az inzulinrezisztencia éhomi, „steady-state” körülmények között történő becslésére alkalmas TyG-index esetén kis elemszámon tett korábbi megfigyelésünk szerint az index által meghatározott inzulinrezisztencia mértéke a rizikóvariánst nem hordozók esetén jól korrelált a májlipidtartalommal, míg *GG*-genotípus esetén az érték nem követte a májzsírtartalom változását [66].

Mitokondriumdiszfunkció, oxidatív szabad gyökök

A hepatocellularis sejkárosodás kialakulásában és a MASL→MASH átalakulás folyamatában fontos szerepet tulajdonítanak az oxidatív stressz jelenlétének [69, 90]. A zsírmájban kialakuló mitokondriumdiszfunkció jelentősen hozzájárul az oxidatív stressz kialakulásához, a krónikus gyulladáshoz, továbbá a Kuppfer- és csillagsejtek aktiválódásához.

A máj többszörös funkciójában kulcsszerepe van a megfelelő mitokondriumműködésnek, az organellumhoz számos folyamat köthető, mint például: zsírsav-oxidáció, lipogenezis, glükoneogenezis. Metabolikus kórképekben a májmitokondrium oxidatív kapacitása alkalmazkodik a megnövekedett zsírsavkínálathoz, a zsírmájbetegség kialakulása során azonban ez a kapacitás már csökkent, ami hozzájárul a betegség progressziójához [91].

Ezzel összecsengően a hisztológiai vizsgálatokban a *PNPLA3*-rizikóvariáns-hordozókban a fokozott periportalis fibrogenézis mellett megnövekedett oxidatív stresszre jellemző paramétereket igazoltak a *CC*-homozigótákhoz képest [92].

A mitokondriumdiszfunkciónak kulcsszerepe lehet a megnőtt mennyiségű telített zsírsav-felvétel és a zsírmájbetegség létrejötte és progressziója közötti összefüggésben [93]. A *de novo* lipogenezis csökkenését követően kialakuló mitokondrium-működészavar hozzájárulhat az

I148M-hordozókban a korai zsírmájállapot progressziójához és a fibrosis létrejöttéhez [94].

A foszfolipidek zsírsavláncainak módosítása – elsősorban a PUFA-MUFA arány változása miatt – jelentősen módosíthatja-ronthatja a mitokondriumok membránjának megfelelő működését [95]. A *PNPLA3*-I148M a PUFA és ezáltal a foszfolipid-anyagcserében is fontos szerepet játszik, ami alapján elviekben feltételezhető, hogy szerepe lehet a mitokondriumdiszfunkció létrejöttében, habár direkt publikált eredményről nem tudunk. Másrésről LX-2, humán hepaticus csillagsejtvonalból [96] származó sejtekben az I148M a szabad koleszterin felhalmozása révén mitokondriumdiszfunkciót hoz létre, ami a sejtek aktiválódásához és májfibrosis kialakulásához vezet [97]. Az I148M variánst hordozó májcsillagsejtek vizsgálatakor sérült mitokondriumműködést, csökkent antioxidáns-válaszkészséget és emelkedett TGFβ1-jelátvitelt találtak, ami jelentősen csökkenti az antifibroticus NR4A1 aktivitását. Mindez cirrhoticus extracelluláris mátrix mellett tovább fokozódott [98].

Finn szerzők vizsgálatában mind éhezést követően, mind ketogén, mind vegyes összetételű étel fogyasztása után a *GG*-genotípusú személyekben fokozott ketogenezist és kisebb mértékű *de novo* lipogenezist mutattak ki; a kis intrahepaticus zsírtartalmúakhoz képest nagy májlipidtartalom esetén az inzulin- és a rendelkezésre álló NEFA-mennyiség hatására történő *de novo* lipogenezis pedig még inkább elmaradt a *GG*-csoportban [99]. Elsősorban ketogén diéta mellett fokozottabb lipolysis, májlipidtartalom-csökkenés és a ketogenezis fokozódása volt megfigyelhető. Ezt a mitokondrium megváltozott redoxállapotával és következményeként csökkent citrát-kiáramlással magyarázták. A *PNPLA3* kockázati variánshoz társuló mitokondriumdiszfunkció további bizonyítéka lehet az említett közlemény szerzői által kimutatott GDF15 (mitokondriális stresszmarker) plazmaszintjének emelkedése, valamint a közvetlen jelölővel bizonyított csökkent citrát-szintáz-flux a *PNPLA3*-I148M-hordozókban.

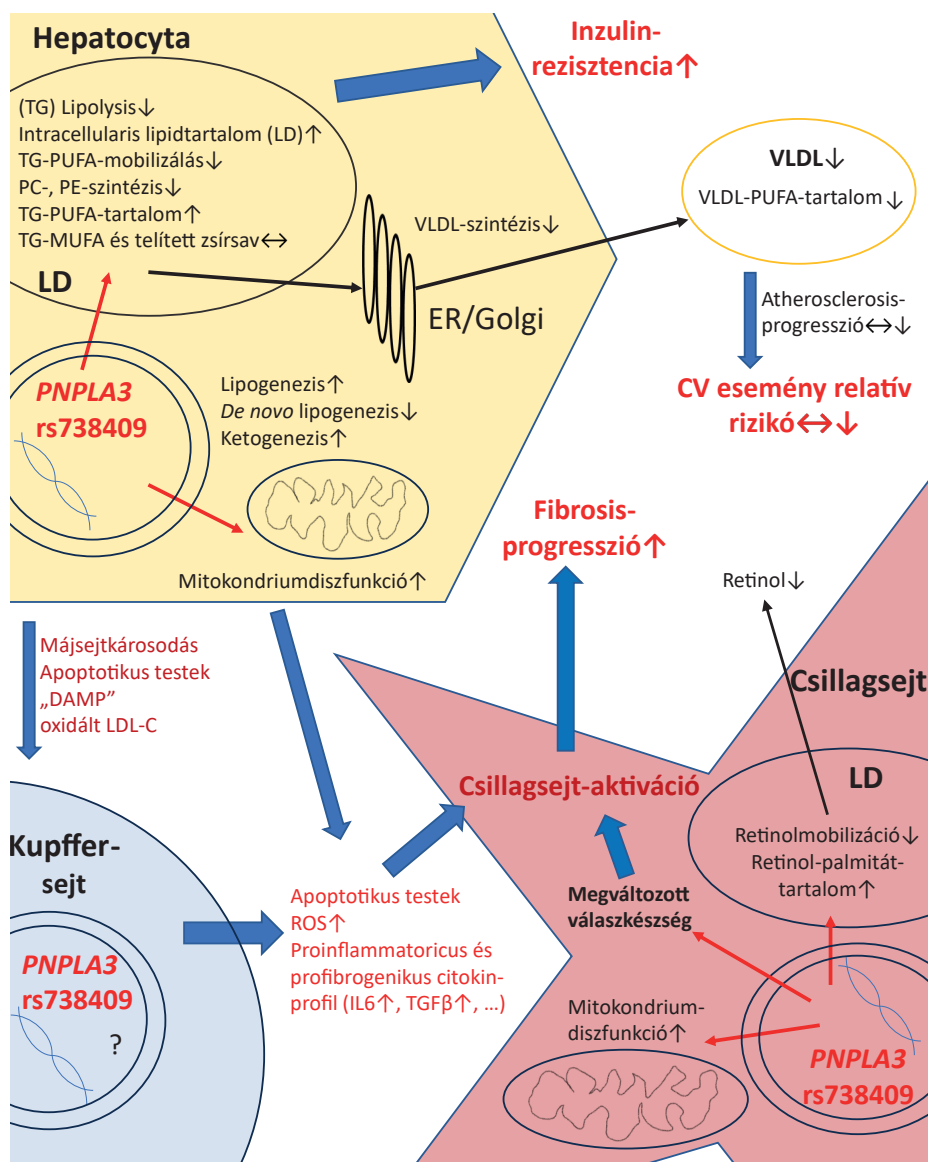
Megváltozott (proinflammatoricus) citokinkörnyezet

Immortalizált humán hepatocytákkal végzett kísérletek alapján a *PNPLA3*-expresszió palmitát- és nagy glükózkoncentráció egyidejű expozícióját követően jelentős növekedést mutatott, majd faktorok útján a májcsillagsejtek aktivációját, az extracelluláris mátrix szekréciójának indukálását, összességében a májfibrosis irányába ható folyamatokat észlelték [100, 101]. Primer HSC-kultúrával végzett vizsgálat alapján a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a *PNPLA3* genotípus hatása nem közvetlenül a HSC genotípusfüggő hatásán keresztül érvényesül [102], más szerzők viszont a *PNPLA3*-I148M fehérjét hordozó HSC-tenyészetben csökkent mitokondriumfunkciót és antioxidáns választ, továbbá emelkedett TGFβ1-jelátvitelt és csökkent antifibroticus

aktivitást (NR4A1) észleltek, mely eltérések cirrhoticus mikrokörnyezetben (extracellularis mátrix) még kifejezettebbé váltak [103]. A fibrosis folyamatában kiemelkedő szerepe van a mikrokörnyezetnek: emelkedett glükóz, FFA-k lipotoxicitása, a citokinek és növekedési faktorok együtt fejtik ki a fibrosist létrehozó hatást.

Felvethető a kérdés: a genetikai hatásnak a citokinkörnyezet megváltozásán keresztül is van-e befolyása a májbetegség progressziójára? Mesterségesen kialakított szövetmodellben: „májacinus mikrofiziológiai rendszer” (LAMPS) segítségével magasabb IL6- és IL8-citokinszinteket igazoltak a rizikóallélt tartalmazó kultúrák esetén [104]. Más vizsgálatban a CCL5, IL6, IL1 β , továbbá

a CXCL5, CXCL10, CXCL12, TGF β 1 és TNF α proinflammatoricus/profibrogenicus citokinek, chemocinek és növekedési faktorok szintje volt magasabb G-allél esetén, lipotoxikus környezetben pedig nagyobb fokú inzulinrezisztenciát mutattak ki a hepatocytákban [105]. A magasabb gyulladásosmarker-szintek a vizsgálat alapján elsősorban az érintett sejtszövetek közötti kommunikáció eredménye, nem pedig a Kupffer-sejtek sajátja – tekintettel arra, hogy ezen sejtekben hiányzik a PNPLA3. A szerzők továbbá kiemelték az IL6/STAT3 út jelentőségét a zsírmájbetegség progressziójában, amely különösen lipotoxikus környezetben a PNPLA3-rizikóvariáns-hoz köthetően szabályozott.



6. ábra

Összefoglaló sématis ábra a PNPLA3 rs738409 variánsának a máj sejteire gyakorolt hatásairól, különös tekintettel a májbetegség progressziójában feltételezett mechanizmusokra

CV = cardiovascularis; DAMP = károsodáshoz kapcsolódó molekuláris mintázat; ER/Golgi = endoplazmatikus reticulum/Golgi; IL = interleukin; LD = lipidcsepp; LDL = kis sűrűségű lipoprotein; MUFA = egyszerűen telítetlen zsírsav; PC = foszfátidilethanolamin; PE = (phosphatidylethanolamine) foszfátidilethanolamin; PNPLA3 = patatinszerű foszfolipáz-A3; PUFA = többszörösen telítetlen zsírsav; ROS = reaktívoxigén-származékok; TG = triglicerid; TGF β = transzformáló növekedési faktor-béta; VLDL = nagyon kis sűrűségű lipoprotein

Csökkent retinolmobilizáció, megváltozott csillagsejt-aktiváció

A májfibrosishoz vezető csillagsejt-aktivációban, úgy tűnik, a PNPLA3 enzimnek fontos szerepe lehet, amire több dolog is utal. Egyrészt az aktiváció során jelentősen megnő a PNPLA3 koncentrációja a sejtekben, mely magas szint tartósan meg is marad, továbbá az enzim hiányában a profibrogenikus 'alpha-smooth muscle actin' (α -SMA) szintje jelentősen alacsonyabb volt [106]. Az M148 változat esetén az enzimkoncentráció és a szekretált proinflammatoricus citokinek szintje az I148-hoz képest magasabb volt. Másrészt a májcsillagsejt-lipidcsepp mérete és retinoltartalma összefügg a PNPLA3-aktivitással. Az emberi szervezetben a retinol egyik fő raktára a csillagsejtekben található, lipidcseppekben észterifikálva. Kísérletesen igazolták a PNPLA3 retinil-észteráz-aktivitását a csillagsejtekben, mely a retinol extracelluláris felszabadulását eredményezi, inzulin hatására aktivitása megnő, a retinolkoncentráció emelkedése pedig csökkenti az aktivitását [34], továbbá a hyperinsulinaemiának a csillagsejt aktivációjában leírták a szerepét [107]. Az rs738409 variáns esetén csökkent retinolmobilizációt igazoltak a vadváltozathoz képest, májban nagyobb retinil-palmitát-koncentrációt, a keringésben pedig kisebb retinolkoncentrációt találtak [34, 108, 109]. Az irodalomban a retinoidoknak az egyes szervek fibroszára gyakorolt hatását számos esetben vizsgálták, a szerepük még nem teljesen világos a máj szempontjából nézve: általában gátolják a fibroticus átalakulást, a máj regenerációs kapacitása magasabb retinoidszintek mellett nagyobb, ezzel szemben a nagy dózisú A-vitamin önmagában toxikus a májra [110].

A fentebb taglalt folyamatokat, amelyeknél a PNPLA3-rs738409 hatását igazolták, sematikus ábra formájában is összefoglaltuk (6. ábra).

Terápiás interakció, célzott terápia

A korábban taglalt, elsősorban a májbetegség progressziójában betöltött szerepe miatt a precíziós medicina fontos célpontja lehet, továbbá – különösen a zsírmáj/zsíranyagcsere esetén – más terápiákkal való kölcsönhatásnak ismerete fontos lehet.

A zsírmájbetegség terápiája szempontjából számos közleményben elemezték a PNPLA3-variáns hatását. A testsúlycsökkentés jótékony hatását mind C-, mind G-allél esetén kimutatták, egyes közlemények a GG-genotípus esetén azonos induló májlipidszintek és BMI, továbbá hasonló testsúlycsökkenés mellett nagyobb arányú intrahepaticus lipidcsökkenést igazoltak [111]. Más szerzők ezzel szemben elhízott, 2-es típusú cukorbetegknél alkalmazott alacsony kalóriabevitelű diéták mellett hasonló testsúlycsökkentés ellenére G-allél esetén csökkent zsírtartalom-csökkentő hatást észleltek. A jelenséget a génvariáns és a 2-es típusú cukorbetegség közötti interakcióval magyarázták [112].

Az omega-3 zsírsavak és sztatínok alkalmazása a dyslipidaemia mellett a zsírmájbetegség terápiájában is előnyös lehet [3, 113, 114]. A dokozahexaénsav (DHA) szedésének a NAFLD javulására gyakorolt hatását vizsgálva gyermekpopulációban, a „G” kockázat jelenléte csökkent terápiás hatással társult [115]. A sztatínok szedése esetén is megfigyelhető egyfajta genotípus-interakció: a zsírmájra és progressziójára vonatkozó védő szerepét elsősorban C-allél esetén mutatták ki [116].

A 2-es típusú cukorbetegség terápiájában alkalmazott készítmények közül a szemaglutid alkalmazása mellett a GPT (ALT)-érték nagyobb mértékű csökkenését észlelték (azonos induló értékeknél) a rizikóvariáns hordozása esetén [117]. A májenzimértékek és a HbA_{1c} változása között a G-allél-hordozókban szorosabb kapcsolatot találtak alogliptin alkalmazásakor 2-es típusú cukorbetegségben igazolt NAFLD fennállása esetén [118]. Görög szerzők által publikált vizsgálati eredményben 80 személy 6 hónapos utánkövetése során az rs738409 variáns GG-genotípusával rendelkező nők dulaglutidterápiája során a HbA_{1c}-csökkentő képesség elmaradt a más genotípusú nőkhez képest (férfiak esetén nem igazoltak eltérést), míg mindkét nemben a steatosist becsülő indexek csökkenése is mérsékeltebb volt a GG-csoportban [119]. Érdekes lehetne még a hazánkban alkalmazott legújabb, inkretintengelyen ható duális agonista (GIP–GLP1RA, tirzepatid) vonatkozásában a PNPLA3-stratifikáció a zsírmájvégeponti vizsgálatokban, eddig azonban nem áll rendelkezésre publikált adat.

A zsírmájbetegség célzott kezelésére a 2024-ben törzskönyvezett thyreoideahormon-béta-receptor-agonista resmetiron alkalmazása mellett kísérletes szövetmodellben G-allél esetén kisebb lipidszintcsökkentő hatást lehetett kimutatni [104].

A PNPLA3-rizikóvariáns-terápiát potenciálisan módosító hatásának figyelembevétele mellett a precíziós medicina további alkalmazása lehet az rs738409 variánst célzó terápiás lehetőségek fejlesztése. Ezek közé tartozik a PNPLA3-hoz kötődő siRNS fejlesztése: ennek gyakorlatban történő alkalmazása még várat magára, de MASH-ben történő használatáról fázis 1. vizsgálati eredményt már publikáltak [120]. A PNPLA3-I148M fehérjeszintű célpontként is megjelenik, amire jó példa az a kismolekulájú hatóanyag, amely kovalensen kötődik a fehérjéhez, és ezáltal a lipidcseppekről történő eltávolítását és a proteinproteozómán keresztüli degradációját fokozza (fázis 1. vizsgálat a PF-07853578 molekulával, „ClinicalTrials.gov” azonosító: NCT05890105). Ezek a gyógyszeripari fejlesztések a személyre szabott orvoslás lehetséges jövőbeli szerepére is utalhatnak.

Következtetés

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a PNPLA3 fiziológias szerepe, továbbá az rs738409 génvariánsnak a zsírmájbetegségben betöltött kórtani hatásai és ezeknek a progressziót és a terápiás lehetőségeket befolyásoló

klinikai következményei egyaránt szükségessé tehetik a jövőben az rs738409 variáns meghatározását, a genotípusnak a klinikai kockázati előrejelzésbe történő integrálását MASLD-betegekben [121]. A közelmúlt PNPLA3-I148M-re célzott farmakológiai fejlesztési irányai pedig már személyre szabott terápiás lehetőségek távlatait nyitják meg ebben a gyakori betegségben.

Anyagi támogatás: Nádasi Ákos dr. az „Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Program (EKÖP-24)” keretében ösztöndíjban részesült (finanszírozó: NKFI).

Szerzői munkamegosztás: Konceptió: N. A. és F. G. A kézirat szövegezése: N. A. és F. G. Az ábrák készítője: N. A. A kézirat kritikus áttekintése: N. A. és F. G. A közlemény végső változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 9072–9089.
- [2] Pár G, Horváth G, Pár A. Non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. [Nem alkoholos zsírmáj és zsírmájhepatitis.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1124–1134. [Hungarian]
- [3] Tacke F, Horn P, Wong VW, et al. EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024; 81: 492–542.
- [4] Elsabaawy M, Naguib M, Abuamer A, et al. Comparative application of MAFLD and MASLD diagnostic criteria on NAFLD patients: insights from a single-center cohort. *Clin Exp Med.* 2025; 25: 36.
- [5] Rao G, Peng X, Li X, et al. Unmasking the enigma of lipid metabolism in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from mechanism to the clinic. *Front Med.* 2023; 10: 1294267.
- [6] Pár G. Non-invasive tests for evaluation of the severity and prognosis of liver diseases. [A májbetegségek súlyosságának és prognózisának nem invazív vizsgálmódszerei.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 847–858. [Hungarian]
- [7] Wong VW-S, Ekstedt M, Wong GL-H, et al. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatology* 2023; 79: 842–852.
- [8] Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544–1560.
- [9] Kang YM, Jung CH, Cho YK, et al. Fatty liver disease determines the progression of coronary artery calcification in a metabolically healthy obese population. *PLOS ONE* 2017; 12: e0175762.
- [10] Minhas AM, Usman MS, Khan MS, et al. Link between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2017; 9: e1142.
- [11] Kwak MS, Yim JY, Yi A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with breast cancer in nonobese women. *Dig Liver Dis.* 2019; 51: 1030–1035.
- [12] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1221–1231.
- [13] Allen AM, Hicks SB, Mara KC, et al. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity. A longitudinal cohort study. *J Hepatol.* 2019; 71: 1229–1236.
- [14] Miao L, Targher G, Byrne CD, et al. Current status and future trends of the global burden of MASLD. *Trends Endocrinol Metab.* 2024; 35: 697–707.
- [15] Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions, but do we have the will? *Fertil Steril.* 2017; 107: 833–839.
- [16] World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2024. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Obesity-Atlas-v7.pdf> [accessed: March 03, 2025].
- [17] Younossi ZM, Golabi P, Price JK, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024; 22: 1999–2010.e8.
- [18] Sookoian S, Pirola CJ. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2017; 23: 1–12.
- [19] Fairfield CJ, Drake TM, Pius R, et al. Genome-wide association study of NAFLD using electronic health records. *Hepatal Commun.* 2022; 6: 297–308.
- [20] Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in *PNPLA3* confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008; 40: 1461–1465.
- [21] Donati B, Motta BM, Pingitore P, et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage. *Hepatology* 2016; 63: 787–798.
- [22] Pirola CJ, Sookoian S. The dual and opposite role of the TM6SF2-rs58542926 variant in protecting against cardiovascular disease and conferring risk for nonalcoholic fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2015; 62: 1742–1756.
- [23] Onuma H, Tabara Y, Kawamoto R, et al. The *GCKR* rs780094 polymorphism is associated with susceptibility of type 2 diabetes, reduced fasting plasma glucose levels, increased triglycerides levels and lower HOMA-IR in Japanese population. *J Hum Genet.* 2010; 55: 600–604.
- [24] Kawaguchi T, Shima T, Mizuno M, et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. *PLoS ONE* 2018; 13: e0185490.
- [25] Hudert CA, Selinski S, Rudolph B, et al. Genetic determinants of steatosis and fibrosis progression in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019; 39: 540–556.
- [26] Sliz E, Sebert S, Würtz P, et al. NAFLD risk alleles in *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR* and *LYPLAL1* show divergent metabolic effects. *Hum Mol Genet.* 2018; 27: 2214–2223.
- [27] Baulande S, Lasnier F, Lucas M, et al. Adiponutrin, a transmembrane protein corresponding to a novel dietary- and obesity-linked mRNA specifically expressed in the adipose lineage. *J Biol Chem.* 2001; 276: 33336–33344.
- [28] Wilson PA, Gardner SD, Lambie NM, et al. Characterization of the human patatin-like phospholipase family. *J Lipid Res.* 2006; 47: 1940–1949.
- [29] Gao JG, Simon M. A comparative study of human GS2, its paralogues, and its rat orthologue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 360: 501–506.
- [30] Lulić AM, Katalinić M. The PNPLA family of enzymes: characterisation and biological role. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2023; 64: 75–89.
- [31] Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13: 397–406.
- [32] Dubuquoy C, Robichon C, Lasnier F, et al. Distinct regulation of adiponutrin/PNPLA3 gene expression by the transcription factors ChREBP and SREBP1c in mouse and human hepatocytes. *J Hepatol.* 2011; 55: 145–153.

- [33] Johnson SM, Bao H, McMahon CE, et al. PNPLA3 is a triglyceride lipase that mobilizes polyunsaturated fatty acids to facilitate hepatic secretion of large-sized very low-density lipoprotein. *Nat Commun.* 2024; 15: 4847.
- [34] Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, et al. PNPLA3 has retinylpalmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet.* 2014; 23: 4077–4085.
- [35] Huang Y, He S, Li JZ, et al. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2010; 107: 7892–7897.
- [36] He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem.* 2010; 285: 6706–6715.
- [37] Sherman DJ, Liu L, Mamrosh JL, et al. The fatty liver disease-causing protein PNPLA3-I148M alters lipid droplet–Golgi dynamics. *Proc Nat Acad Sci.* 2024; 121: e2318619121.
- [38] Yang A, Mottillo EP, Mladenovic-Lucas L, et al. Dynamic interactions of ABHD5 with PNPLA3 regulate triacylglycerol metabolism in brown adipocytes. *Nat Metab.* 2019; 1: 560–569.
- [39] Wang Y, Hong S, Hudson H, et al. PNPLA3(I148M) is a gain-of-function mutation that promotes hepatic steatosis by inhibiting ATGL-mediated triglyceride hydrolysis. *J Hepatol.* 2025; 82: 871–881.
- [40] Luukkonen PK, Nick A, Hölttä-Vuori M, et al. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids. *JCI Insight* 2019; 4: e127902.
- [41] Harrison PW, Amode MR, Austine-Orimoloye O, et al. Ensembl 2024. *Nucleic Acids Res.* 2024; 52: D891–D899.
- [42] Rosta K, Al-Aissa Z, Hadarits O, et al. Association study with 77 SNPs confirms the robust role for the rs10830963/G of MTNR1B variant and identifies two novel associations in gestational diabetes mellitus development. *PLoS ONE* 2017; 12: e0169781.
- [43] Peter A, Kovarova M, Nadalin S, et al. PNPLA3 variant I148M is associated with altered hepatic lipid composition in humans. *Diabetologia* 2014; 57: 2103–2107.
- [44] Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 1883–1894.
- [45] Carpino G, Pastori D, Baratta F, et al. PNPLA3 variant and portal/periportal histological pattern in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a possible role for oxidative stress. *Sci Rep.* 2017; 7: 15756.
- [46] Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, et al. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 894–903.
- [47] Mandorfer M, Scheiner B, Stättermayer AF, et al. Impact of patatin-like phospholipase domain containing 3 rs738409 G/G genotype on hepatic decompensation and mortality in patients with portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48: 451–459.
- [48] Hassan MM, Kaseb A, Etzel CJ, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene and hepatocellular carcinoma in USA. Risk and prognosis prediction. *Mol Carcinog.* 2013; 52: 139–147.
- [49] Grimaudo S, Pipitone RM, Pennisi G, et al. Association between PNPLA3 rs738409 C>G variant and liver-related outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18: 935–944.e3.
- [50] Chen VL, Oliveri A, Miller MJ, et al. PNPLA3 genotype and diabetes identify patients with nonalcoholic fatty liver disease at high risk of incident cirrhosis. *Gastroenterology* 2023; 164: 966–977.e17.
- [51] Tin A, Marten J, Halperin Kuhns VL, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels. *Nat Genet.* 2019; 51: 1459–1474.
- [52] Mantovani A, Zusi C, Sani E, et al. Association between PNPLA3rs738409 polymorphism decreased kidney function in postmenopausal type 2 diabetic women with or without non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Metabol.* 2019; 45: 480–487.
- [53] Mantovani A, Pelusi S, Margarita S, et al. Adverse effect of PNPLA3 p.I148M genetic variant on kidney function in middle-aged individuals with metabolic dysfunction. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023; 57: 1093–1102.
- [54] Wijarnpreecha K, Scribani M, Raymond P, et al. PNPLA3 gene polymorphism and overall and cardiovascular mortality in the United States. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 35: 1789–1794.
- [55] Vilar-Gomez E, Gawrich S, Vuppalanchi R, et al. PNPLA3 rs738409, environmental factors and liver-related mortality in the US population. *J Hepatol.* 2025; 82: 571–581.
- [56] Lauridsen BK, Stender S, Kristensen TS, et al. Liver fat content, non-alcoholic fatty liver disease, and ischaemic heart disease. Mendelian randomization and meta-analysis of 279 013 individuals. *Eur Heart J.* 2018; 39: 385–393.
- [57] Toffoli B, Comar C, Grillo A, et al. PNPLA3 polymorphism is inversely correlated with aortic stiffness in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease without fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2025; 26: 3256.
- [58] Björnson E, Adiels M, Bergström G, et al. The relationship between genetic liver fat and coronary heart disease is explained by apoB-containing lipoproteins. *Atherosclerosis* 2024; 388: 117397.
- [59] Brouwers MC, Simons N, Stehouwer CD, et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease susceptibility genes and coronary artery disease. *Hepatol Commun.* 2019; 3: 587–596.
- [60] Pirazzi C, Adiels M, Burza MA, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and *in vitro*. *J Hepatol.* 2012; 57: 1276–1282.
- [61] Mollace R, Longo S, Nardin M, et al. Role of MASLD in CVD. A review of emerging treatment options. *Diabet Res Clin Pract.* 2024; 217: 111891.
- [62] Liu DJ, Peloso GM, Yu H, et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nat Genet.* 2017; 49: 1758–1766.
- [63] Rüschbaum S, Schwarzkopf K, Friedrich-Rust M, et al. Patatin-like phospholipase domain containing 3 variants differentially impact metabolic traits in individuals at high risk for cardiovascular events. *Hepatol Commun.* 2018; 2: 798–806.
- [64] Luukkonen PK, Qadri S, Lehtimäki TE, et al. The PNPLA3-I148M variant confers an antiatherogenic lipid profile in insulin-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2021; 106: e300–e315.
- [65] Krarup NT, Grarup N, Banasik K, et al. The PNPLA3 rs738409 G-allele associates with reduced fasting serum triglyceride and serum cholesterol in Danes with impaired glucose regulation. *PLOS ONE* 2012; 7: e40376.
- [66] Nádasdi Á, Gál V, Masszi T, et al. PNPLA3 rs738409 risk genotype decouples TyG index from HOMA2-IR and intrahepatic lipid content. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22: 64.
- [67] Xia MF, Lin HD, Chen LY, et al. The PNPLA3 rs738409 C>G variant interacts with changes in body weight over time to aggravate liver steatosis, but reduces the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetologia* 2019; 62: 644–654.
- [68] Nádasdi Á, Gál V, Masszi T, et al. Combined effect of pancreatic lipid content and gene variants (TCF7L2, WFS1 and 11BHSD1) on B-cell function in middle aged women in a post hoc analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2022; 14: 106.

- [69] Jegodzinski L, Rudolph L, Castven D, et al. PNPLA3 I148M variant links to adverse metabolic traits in MASLD during fasting and feeding. *JHEP Rep.* 2025; 7: 101450.
- [70] Barata L, Feitosa MF, Bielak LF, et al. Insulin resistance exacerbates genetic predisposition to nonalcoholic fatty liver disease in individuals without diabetes. *Hepatology* 2019; 3: 894–907.
- [71] Qadri S, Lallukka-Brück S, Luukkonen PK, et al. The PNPLA3-I148M variant increases polyunsaturated triglycerides in human adipose tissue. *Liver Int.* 2020; 40: 2128–2138.
- [72] Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, et al. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1167–1175.
- [73] Wang Y, Hong S, Hudson H, et al. PNPLA3(I148M) is a gain-of-function mutation that promotes hepatic steatosis by inhibiting ATGL-mediated triglyceride hydrolysis. *J Hepatol.* 2025; 82: 871–881.
- [74] Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science* 2004; 306: 1383–1386.
- [75] Yang A, Mortillo EP, Mladenovic-Lucas L, et al. Dynamic interactions of ABHD5 with PNPLA3 regulate triacylglycerol metabolism in brown adipocytes. *Nat Metab.* 2019; 1: 560–569.
- [76] Romeo S, Savage DB. Lipase tug of war: PNPLA3 sequesters ABHD5 from ATGL. *Nat Metab.* 2019; 1: 505–506.
- [77] BasuRay S, Smagris E, Cohen JC, et al. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation. *Hepatology* 2017; 66: 1111–1124.
- [78] Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell* 2021; 184: 2537–2564.
- [79] Xourafa G, Korbacher M, Roden M. Inter-organ crosstalk during development and progression of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2024; 20: 27–49.
- [80] Winkler G, Wirtmann I. Fat tissue as the primary target organ of insulin resistance in diabetes mellitus. From antidiabetics to „adipeutics“. [A zsírszövet mint a 2-es típusú diabétesz kísérő inzulinrezisztencia egyik célszerve. Az antidiabetikumokról a fejlesztés alatt álló „adipeutikumokig“.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 3–10. [Hungarian]
- [81] Zaharia OP, Strassburger K, Knebel B, et al. Role of patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene for hepatic lipid content and insulin resistance in diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 2161–2168.
- [82] Bril F, Kalavalapalli S, Lomonaco R, et al. Insulin resistance is an integral feature of MASLD even in the presence of PNPLA3 variants. *JHEP Rep.* 2024; 6: 101092.
- [83] Mancina RM, Matikainen N, Maglio C, et al. Paradoxical dissociation between hepatic fat content and de novo lipogenesis due to PNPLA3 sequence variant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: E821–E825.
- [84] Franko A, Merkel D, Kovarova M, et al. Dissociation of fatty liver and insulin resistance in I148M PNPLA3 carriers: differences in diacylglycerol (DAG) FA18:1 lipid species as a possible explanation. *Nutrients* 2018; 10: 1314.
- [85] European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388–1402.
- [86] Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia* 2009; 52: 1056–1060.
- [87] Lallukka S, Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.* 2016; 30: 385–395.
- [88] Kantartzis K, Peter A, Machicao F, et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. *Diabetes* 2009; 58: 2616–2623.
- [89] Isokuortti E, Zhou Y, Peltonen M, et al. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study. *Diabetologia* 2017; 60: 1873–1882.
- [90] Egresi A, Lengyel G, Somogyi A, et al. Various pathways leading to the progression of chronic liver diseases. [Az idült májbetegségek progressziójához vezető folyamatok.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 290–297. [Hungarian]
- [91] Fromenty B, Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. *J Hepatol.* 2023; 78: 415–429.
- [92] Carpino G, Pastori D, Baratta F, et al. PNPLA3 variant and portal/periportal histological pattern in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a possible role for oxidative stress. *Sci Rep.* 2017; 7: 15756.
- [93] Meex RC, Blaak EE. Mitochondrial dysfunction is a key pathway that links saturated fat intake to the development and progression of NAFLD. *Mol Nutr Food Res.* 2021; 65: 1900942.
- [94] Vogan K. PNPLA3-associated mitochondrial dysfunction. *Nat Genet.* 2024; 56(1): 9.
- [95] Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1777: 1249–1262.
- [96] Xu L, Hui AY, Albanis E, et al. Human hepatic stellate cell lines, LX-1 and LX-2: new tools for analysis of hepatic fibrosis. *Gut* 2005; 54: 142–151.
- [97] Gou Y, Wang L, Zhao J, et al. PNPLA3-I148M variant promotes the progression of liver fibrosis by inducing mitochondrial dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 9681.
- [98] Caon E, Martins M, Hodgetts H, et al. Exploring the impact of the PNPLA3 I148M variant on primary human hepatic stellate cells using 3D extracellular matrix models. *J Hepatol.* 2024; 80: 941–956.
- [99] Luukkonen PK, Porthan K, Ahlholm N, et al. The PNPLA3 I148M variant increases ketogenesis and decreases hepatic *de novo* lipogenesis and mitochondrial function in humans. *Cell Metab.* 2023; 35: 1887–1896.e5.
- [100] Bruschi FV, Tardelli M, Herac M, et al. Metabolic regulation of hepatic PNPLA3 expression and severity of liver fibrosis in patients with NASH. *Liver Int.* 2020; 40: 1098–1110.
- [101] Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell* 2021; 184: 2537–2564.
- [102] Rady B, Nishio T, Dhar D, et al. PNPLA3 downregulation exacerbates the fibrotic response in human hepatic stellate cells. *PLoS ONE* 2021; 16: e0260721.
- [103] Caon E, Martins M, Hodgetts H, et al. Exploring the impact of the PNPLA3 I148M variant on primary human hepatic stellate cells using 3D extracellular matrix models. *J Hepatol.* 2024; 80: 941–956.
- [104] Xia M, Varmazyad M, Pla-Palacín I, et al. Comparison of wild-type and high-risk PNPLA3 variants in a human biomimetic liver microphysiology system for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease precision therapy. *Front Cell Dev Biol.* 2024; 12: 1423936.
- [105] Park J, Zhao Y, Zhang F, et al. IL-6/STAT3 axis dictates the PNPLA3-mediated susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2023; 78: 45–56.
- [106] Bruschi FV, Claudel T, Tardelli M, et al. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2017; 65: 1875–1890.
- [107] Adachi M, Osawa Y, Uchinami H, et al. The forkhead transcription factor FoxO1 regulates proliferation and transdifferentiation of hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 1434–1446.

- [108] Mondul A, Mancina RM, Merlo A, et al. PNPLA3 I148M variant influences circulating retinol in adults with nonalcoholic fatty liver disease or obesity. *J Nutr.* 2015; 145: 1687–1691.
- [109] Kovarova M, Königsrainer I, Königsrainer A, et al. The genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with increased hepatic retinyl-palmitate storage in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: E1568–E1574.
- [110] Wang S, Yu J, Kane MA, et al. Modulation of retinoid signaling: therapeutic opportunities in organ fibrosis and repair. *Pharmacol Ther.* 2020; 205: 107415.
- [111] Sevastianova K, Kotronen A, Gastaldelli A, et al. Genetic variation in *PNPLA3* (adiponutrin) confers sensitivity to weight loss-induced decrease in liver fat in humans. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 104–111.
- [112] Pafili K, Zaharia OP, Strassburger K, et al. PNPLA3 gene variation modulates diet-induced improvement in liver lipid content in type 2 diabetes. *Clin Nutr.* 2025; 48: 6–15.
- [113] Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2025: ehaf190.
- [114] Makó RA, Egresi A, Blázovics A, et al. The significance of omega-3 fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. [Az omega-3 zsírsavak jelentősége a nem alkoholos zsírmájbetegség kezelésében.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1294–1299. [Hungarian]
- [115] Nobili V, Bedogni G, Donati B, et al. The I148M variant of PNPLA3 reduces the response to docosahexaenoic acid in children with non-alcoholic fatty liver disease. *J Med Food* 2013; 16: 957–960.
- [116] Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol.* 2015; 63: 705–712.
- [117] Urias E, Tedesco NR, Oliveri A, et al. PNPLA3 risk allele association with ALT response to semaglutide treatment. *Gastroenterology* 2024; 166: 515–517.e2.
- [118] Kan H, Hyogo H, Ochi H, et al. Influence of the rs738409 polymorphism in patatin-like phospholipase 3 on the treatment efficacy of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res.* 2016; 46: E146–E153.
- [119] Gavriilidis S, Andrianopoulou R, Ntenti C, et al. The effect of dulaglutide on glycated hemoglobin is associated with PNPLA3 I148M gene polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* 2025; 87: 73–78.
- [120] Fabbrini E, Rady B, Koshkina A, et al. Phase 1 trials of PNPLA3 siRNA in I148M homozygous patients with MAFLD. *N Engl J Med.* 2024; 391: 475–476.
- [121] Chen VL, Vespasiani-Gentilucci U. Integrating PNPLA3 into clinical risk prediction. *Liver Int.* 2025; 45: e16103.

(Nádasdi Ákos dr.,
Budapest, Tűzoltó u. 37–47., 1094
e-mail: nadasdi.akos@semmelweis.hu
és

Firneisz Gábor dr.,
Budapest, Tűzoltó u. 37–47., 1094
e-mail: firneisz.gabor@semmelweis.hu)

„*Seris venit usus ab annis.*”
(Míg elfut sok idő, a tapasztalat eljő.)