

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *PNPLA3*, *MBOAT7* И *TM6SF2* В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ



© О.В. Смирнова, Д.В. Лагутинская*

Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время поражает более 30% населения. Помимо роли образа жизни и характера питания, последние исследования подчеркивают роль полиморфизмов генов, связанных с катаболизмом и анаболизмом жиров, в манифестации данного состояния и его прогрессии. В работе проанализированы зарубежные публикации, посвященные молекулярным и биохимическим аспектам влияния данных полиморфизмов на состояние печени, а также работы, изучающие их влияние на маркеры печеночной патологии за последние 10 лет. Так, полиморфизмы генов *PNPLA3*, *MBOAT7* и *TM6SF2*, влияя на функциональность экспрессируемых ими белков, приводят к изменению метаболизма жирных кислот в печени, что, в свою очередь, ведет к развитию неалкогольной жировой болезни печени и ее прогрессии. Несмотря на то что вклад полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* неплохо описан как в зарубежной, так и в отечественной литературе, полиморфизмы генов *MBOAT7* и *TM6SF2* и их влияние на неалкогольную жировую болезнь печени, равно как и лежащие в ее основе молекулярно-биохимические механизмы, изучены куда хуже в зарубежных исследованиях и мало упоминаются в российских. Помимо этого, требует дополнительных исследований вопрос выраженности влияния вышеуказанных полиморфизмов на популяции разной этнической и возрастной принадлежности. Данная статья пытается систематизировать имеющиеся данные по этим вопросам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; *PNPLA3*; адипонутрин, *TM6SF2*, *MBOAT7*.

THE ROLE OF POLYMORPHISMS OF *PNPLA3*, *MBOAT7*, AND *TM6SF2* IN THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN METABOLIC SYNDROME

© Olga V. Smirnova, Darya V. Lagutinskaya*

Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease currently affects more than 30% of the population. Recent studies highlight the role of genetic polymorphisms in genes associated with fat catabolism and anabolism in the manifestation of this condition and its progression. The work analyzes foreign publications on the molecular and biochemical aspects of these polymorphisms, as well as works studying their effect on the state of the liver and markers of its pathology over the past 10 years. Thus, polymorphisms of the *PNPLA3*, *MBOAT7*, and *TM6SF2*, affecting the functionality of the proteins they express, lead to a change in the metabolism of fatty acids in the liver, which in turn leads to the development of NAFLD and its progression. Despite the fact that the contribution of the rs738409 polymorphism of the *PNPLA3* gene is well described both in foreign and Russian articles, polymorphisms of the *MBOAT7* and *TM6SF2* genes and their effect on NAFLD, as well as the molecular biochemical mechanisms underlying it, have been studied much worse in foreign studies and are little mentioned in Russian ones. In addition, the issue of the severity of the influence of the above polymorphisms on populations of different ethnic and age groups requires additional research. This work attempts to systematize the available data on these issues.

KEYWORDS: non alcoholic Fatty Liver Disease; *PNPLA3*; adiponutrin, *TM6SF2*, *MBOAT7*.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это состояние, поражающее, по разным оценкам, до 30% взрослого населения и связанное в первую очередь с избыточным накоплением жира в печени, которое может варьировать от незначительных степеней выраженности до стеатоза и стеатогепатита [1]. В настоящее время считается, что НАЖБП является печеночной манифестацией метаболического синдрома [2]. Безусловно, роль в развитии данного состояния играют несбалансированная диета, богатая углеводами и насыщенными жирными кислотами, а также низкая физическая активность, спо-

собствующие набору избыточного веса в абдоминальной области [3]. Однако исследования последних 10 лет показывают, что функциональность белков, отвечающих за метаболизм жирных кислот, равно как и выраженность их экспрессии, могут вносить определенный вклад не только в развитие самой НАЖБП, но и в дальнейшую прогрессию данного состояния до фиброза и цирроза с возможной гепатоцеллюлярной карциномой [4]. В русскоязычной литературе более всего изучена распространенность и вклад полиморфизма гена rs738409 *PNPLA3* в развитие НАЖБП, остальным же генам, связанным с течением данного заболевания, уделено гораздо меньше внимания как в оригинальных исследованиях,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



так и в обзорной литературе. Поэтому поиск литературы преимущественно производился в англоязычных базах данных (PubMed). В качестве запросов использовались следующие ключевые слова «PNPLA3 and nonalcoholic fatty liver disease», «TM6SF2 and nonalcoholic fatty liver disease», «MBOAT7 and nonalcoholic fatty liver disease». В обзор включались оригинальные исследования, клинические испытания и метаанализы за последние 10 лет (2011–2021).

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *PNPLA3* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Ген *PNPLA3* кодирует белок адипонутрин, который крайне активно экспрессируется в клетках сетчатки глаза и стеллатных клетках печени. Если говорить о выраженности экспрессии белка в печени в целом, то можно отметить, что его экспрессия в стеллатных клетках значительно превосходит таковую в гепатоцитах. Активность данного гена регулируется уровнем ретинола в клетке: чем выше его содержание в клетке, тем ниже экспрессия данного гена, инсулин, напротив, обладает активирующим воздействием. Экспрессируемый белок адипонутрин в стеллатных клетках обладает выраженной гидролитической активностью по отношению к ретинолу и лизофосфатидной кислоте и участвует в образовании липидных капель. При мутации *PNPLA3* rs738409 (I148M) ретинил-эстеразная активность данного белка не проявляется, однако ацилтрансферазная активность по отношению к лизофосфатидной кислоте становится выше [5–7]. Происходящая при данной мутации замена изолейцина на метионин приводит к изменению конформации активного центра таким образом, что субстрат более не способен связаться с ним. Вероятно, вышеописанные изменения и приводят к избыточному накоплению жиров в клетках печени [8]. Исследование D. Linden и соавт. подтверждает это, проведенная ими терапия антисмысловыми олигонуклеотидами (или же антисенс-терапия, блокирующая синтез определенного белка путем блокирования мРНК антисмысловыми олигонуклеотидами) у мышей, приводящая к сайленсингу гена, вызвала уменьшение доли жировой ткани в печени [9]. Фенотипические проявления данного полиморфизма связываются с повышенным индексом массы тела, печеночным ожирением и стеатозом и повышением уровня биохимических показателей, например аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) [10].

Также предполагается, что эстроген у женщин может оказывать протективный эффект и снижать негативное влияние, вызванное данной мутацией. Возможно, именно это может приводить к более выраженной НАЖБП у мужчин [11]. Полиморфизм rs738409 способен влиять на развитие неалкогольного стеатогепатита и фиброза, а в дальнейшем и цирроза у пациентов с НАЖБП [12, 13]. Отмечаются повышенный риск развития печеночной декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциномы, а также повышение риска смерти от болезней печени. Важно отметить, что наличие фиброза в стадиях F3–F4 в сочетании с данным полиморфизмом являлось единственным независимым предиктором гепатоцеллюлярной карциномы [14]. Кроме этого, наличие данного полиморфизма связывается с повышением общей смертности в популяции [15].

Отмечается и роль полиморфизма rs738409 в развитии почечной недостаточности на фоне НАЖБП. Например, показано повреждение почечных клубочков и канальцев у пациентов с НАЖБП [16, 17].

При пересадке печени необходимо учитывать наличие мутации гена *PNPLA3* не только у реципиента, но и у донора, поскольку экспрессия именно этого варианта в печени (в отличие от внепеченочной экспрессии) способствует развитию печеночного ожирения после трансплантации, если донор тоже имеет данную мутацию [18, 19].

У детей наличие полиморфизма *PNPLA3* p. Ile148Met также связано с развитием НАЖБП и повреждением печени в раннем возрасте [20].

Полиморфизм rs738409 является одним из самых изученных в контексте влияния на возникновение и развитие НАЖБП. Также известны и конформационные изменения в самом адипонутрине, приводящие к нарушению его работы в печени.

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *TM6SF2* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Другим полиморфизмом, связанным с неблагоприятным течением НАЖБП, является *TM6SF2* rs58542926 [21]. Несмотря на то что его влияние на особенности метаболизма жирных кислот в печени широко описано, структура самого белка изучена в куда меньшей степени. Предполагается, что данный белок имеет от 7 до 10 трансмембранных (ТМ) доменов, также для него идентифицированы тандемные повторы в области ТМ-доменов и консервативный домен EXPERA, имеющий стерол-изомеразную активность. Это позволяет предположить, что роль этого белка может быть связана с метаболизмом стерола [22, 23]. Связь данного полиморфизма с вышеуказанной патологией подтверждается у европейской и азиатской популяций, однако для жителей Латинской Америки, например, бразильцев, не обнаружено значительной ассоциации мутантного генотипа *TM6SF2* с развитием НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита. Это необходимо учитывать при экстраполяции результатов исследований на представителей разных рас и этнических принадлежностей [24, 25]. Важно отметить, что мутация влияет на стабильность белка и период его полужизни в клетке. Проявляются эти изменения следующим образом: происходит уменьшение секреции триглицеридов печенью, кроме того, оказывается влияние на экспрессию аполипопротеина В (АпоВ). АпоВ накапливается в эндоплазматическом ретикулуле, и его дальнейший транспорт в аппарат Гольджи блокируется, что, в свою очередь, мешает транспорту холестерина из клетки [26]. Сам *TM6SF2* выполняет свою функцию по стабилизации АпоВ, связываясь с ним в пространстве. В этом комплексе участвует белок ERLIN, который, не взаимодействуя с АпоВ, связывается с *TM6SF2*, способствуя стабилизации комплекса с АпоВ [27].

Кроме этого, носительство мутантного генотипа ТТ полиморфизма rs58542926 влияет на состав переносимых липопротеинами жирных кислот. Так, липопротеины очень низкой плотности 1 (ЛПОНП1) и ЛПОНП2 содержали меньше ненасыщенных жирных кислот, однако число насыщенных жирных кислот в них возрастало [28].

Поэтому влияние *TM6SF2* на белки-транспортёры может являться частью того механизма, который обуславливает эффекты, оказываемые на метаболизм жирных кислот в печени.

Нокаутная по данному гену культура клеток HuH7 показала повышенное накопление мононенасыщенных и насыщенных жирных кислот. Данные клетки имели сниженное количество фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в мембранах. Данные фосфолипиды, как правило, и несут в себе мононенасыщенные и насыщенные жирные кислоты. При этом отмечается повышение их внутриклеточной концентрации [29]. Сходный эффект наблюдается и у пациентов — носителей данного варианта нуклеотидной последовательности. В плазме крови наблюдается дефицит полиненасыщенных жирных кислот, они куда меньше включаются в триглицериды и фосфатидилхолин. Кроме этого, сниженная экспрессия гена *TM6SF2* может влиять на коэкспрессируемые гены. Например, гены, связанные с образованием триглицеридов и ЛПОНП, также имели меньшую экспрессию, тогда как гены, связанные с окислением жирных кислот, экспрессировались гораздо сильнее [30].

Иные проявления связывают с влиянием на биохимические показатели крови. Показано, что у детей с ожирением наличие данного варианта нуклеотидных последовательностей связано с низкими уровнями триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и холестерина в крови, при этом уровень АЛТ был повышен. Кроме этого, было отмечено наличие стеатоза печени [31]. У взрослых пациентов — носителей данной мутации отмечаются изменения в метаболизме глюкозы и уровнях адипонектина и глюкозависимого инсулинотропного полипептида после приема пищи [32]. Кроме этого, данный полиморфизм связан с повышением риска развития фиброза и тем, насколько он будет выражен, а также со значительной жировой инфильтрацией печени [33, 34]. Для этого гена, как и для *PNPLA3*, отмечается влияние на состояние почек у пациентов с НАЖБП. У данной группы пациентов наблюдается более высокая оцененная скорость клубочковой фильтрации, но при этом альбуминурия выражена в меньшей степени [35]. Также можно отметить, что диетотерапия у пациентов с данным полиморфизмом имеет ряд особенностей. Так, повышение количества рыбы в рационе (как источника полиненасыщенных жирных кислот) связывается с большим риском развития НАЖБП. Но в целом авторы подчеркивают, что применение диеты для пациентов с НАЖБП способно нивелировать негативные метаболические аспекты данной мутации [36, 37].

Несмотря на то что проявления полиморфизма *TM6SF2* rs58542926 изучены достаточно хорошо, сама структура этого белка и возможные конформационные изменения, связанные с данной нуклеотидной заменой, требуют дополнительных исследований.

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *MBOAT7* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Ген *MBOAT7* расположен на длинном плече 19 хромосомы, его продуктом является белок LPIAT1, который представляет собой ацилтрансферазу. Это трансмембранный белок с 6 ТМ-доменами, предполагается, что его каталитический центр расположен во внутриклеточном

пространстве. LPIAT1 проявляет наибольшую активность по отношению к полиненасыщенным жирным кислотам, в частности, к 20:4-CoA и 20:5-CoA, используя их в качестве доноров ацильного остатка для образования фосфолипидов. Миссенс-мутация rs641738 приводит к потере ацилтрансферазной активности этого белка [38, 39]. Показано, что функциональная недостаточность данного белка у мышей, которых кормили кормом с высоким содержанием жиров, привела к развитию стеатоза и фиброза. В культуре клеток печени *in vitro* отмечается избыточное накопление триглицеридов и коллагена, что является следствием нарушения работы LPIAT1 [40]. Наличие полиморфизма rs641738 ассоциировано с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [41].

Некоторое количество исследований посвящено влиянию вышеуказанного полиморфизма на течение НАЖБП у детей с ожирением. В исследовании PANIC показано, что носители мутантного аллеля Т имели склонность к более выраженному ожирению, повышенному уровню С-реактивного белка и АЛТ. При этом необходимо отметить, что для детей с мутацией в данном участке отмечалась тенденция увеличения активности АЛТ. За 2 года наблюдений показатель АЛТ вырос с 7% до 10% от нормального уровня [42]. При этом исследование 2021 г. не показало связи между наличием мутации rs641738 и изменением активности АЛТ и АСТ у детей с ожирением [43]. Подобное противоречие, безусловно, требует более тщательного исследования и накопления данных для однозначных выводов. Для этого полиморфизма, как и для других, отмечается влияние этноса на проявление его негативных эффектов. У детей из европеоидной популяции данный полиморфизм оказался связан с повышенным уровнем инсулина и сниженной чувствительностью к нему, а также с большим процентом печеночного жира. Однако этот эффект не был обнаружен у детей из латиноамериканской и африканской популяций [44].

В целом можно говорить о том, что роль полиморфизма rs641738 в развитии НАЖБП, а также его влияние на структурную и функциональную активность экспрессируемого геном *MBOAT7* белка изучены довольно слабо, равно как и фенотипические проявления в различных группах пациентов с НАЖБП.

СОВОКУПНОЕ ВЛИЯНИЕ ГЕНОВ *PNPLA3*, *TM6SF2* И *MBOAT7* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Нельзя не упомянуть о совокупном влиянии носительства данных полиморфизмов на состояние пациентов с НАЖБП. Показано, что аддитивный эффект полиморфизмов *TM6SF2* E167K и *PNPLA3* I148M способствует увеличению экспрессии генов *SREBP-1c* (транскрипционный фактор, регулирующий доступность холестерина в клетке) и *FASN* (ген синтазы жирных кислот), при этом отдельный вклад этих мутаций в усиление экспрессии был гораздо меньше [45]. Также наличие полиморфизмов *PNPLA3* и *TM6SF2* связывается с повышением уровня аминотрансфераз в крови [46]. Для полиморфизмов генов *TM6SF2* и *MBOAT7* не отмечается совокупного влияния на состояние печени и развитие фиброза. Кроме того, их взаимодействие не влияет на оказываемые полиморфизмом *PNPLA3* rs738409 эффекты [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеописанные полиморфизмы генов *PNPLA3*, *TM6SF2* и *MBOAT7* способны оказывать различные эффекты. В первую очередь они влияют на саму структуру белков, которые описаны для адипонутрина и LPIAT, что приводит к потере их ацилтрансферазной активности. Для белка, являющегося продуктом гена *TM6SF2*, плохо описаны как его структура, так и эффект данной замены на функционирование и регуляцию работы других белков, вовлеченных в метаболизм жирных кислот в печени. Хотя накопленная в ходе исследований информация позволяет делать некоторые выводы об особенностях функционирования данных белков в норме и патологии, требуются дополнительные исследования. Зачастую фенотипические проявления вышеописанных генов связаны не только с влиянием на состояние печени, они способны негативно влиять на работу почек. Исследования последних 10 лет показывают, что мутации генов *PNPLA3*, *TM6SF2* и *MBOAT7* как по отдельности, так и совокупно оказывают негативное влияние на метаболизм жиров в печени и на его регуляцию, однако данных недостаточно, чтобы повсеместно

применять полученные знания в диагностике и терапии. Вопросы, связанные с изучением влияния работы белков — участников липидного обмена на состояние печени при НАЖБП, требуют дополнительных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Финансирование осуществляется в рамках Госзадания № 0287-2021-0005 «Исследование молекулярно-генетических и регуляторно-метаболических механизмов функциональной активности клеток иммунной системы в норме и при иммунопатологических состояниях».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Смирнова О.В. — получение и анализ данных, написание статьи; Лагутинская Д.В. — получение и анализ данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- Корой П.В., Сляднева С.А., Ягода А.В. Взаимосвязь метаболического синдрома с молекулами адгезии при неалкогольной жировой болезни печени // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2020. — Т. 15. — №1. — С. 23-27. [Koroi PV, Slyadnev SA, Yagoda AV. Relationship of metabolic syndrome with adhesion molecules in non-alcoholic fatty liver disease. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):23-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020>
- Setroame AM, Kormla Affrim P, Abaka-Yawson A, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease among Premenopausal and Postmenopausal Women in Ho Municipality: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2020;2020(6):1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2168381>
- Costanzo A, Pacifico L, Chiesa C, et al. Genetic and metabolic predictors of hepatic fat content in a cohort of Italian children with obesity. *Pediatr Res*. 2019;85(5):671-677. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0303-1>
- Pirazzi C, Valenti L, Motta B, et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet*. 2014;23(15):4077-4085. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu121>
- Kumari M, Schoiswohl G, Chitruja C, et al. Adiponutrin Functions as a Nutritionally Regulated Lysophosphatidic Acid Acyltransferase. *Cell Metab*. 2012;15(5):691-702. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.05.001>
- Peregud DI, Baronets VY, Lobacheva AS, et al. PNPLA3 rs738409 associates with alcoholic liver cirrhosis but not with serum levels of IL6, IL10, IL8 or CCL2 in the Russian population. *Ann Hepatol*. 2021;20(6):100247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaohep.2020.08.065>
- Xin Y-N, Zhao Y, Lin Z-H, et al. Molecular dynamics simulation of PNPLA3 I148M polymorphism reveals reduced substrate access to the catalytic cavity. *Proteins Struct Funct Bioinforma*. 2013;81(3):406-414. doi: <https://doi.org/10.1002/prot.24199>
- Lindén D, Ahnmark A, Pingitore P, et al. Pnpla3 silencing with antisense oligonucleotides ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in Pnpla3 I148M knock-in mice. *Mol Metab*. 2019;22(3):49-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.01.013>
- Xia M-F, Lin H-D, Chen L-Y, 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(4):644-654. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4805-x>
- Delik A, Akkiz H, Sadik D, et al. The effect of PNPLA3 polymorphism as gain in function mutation in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Gastroenterol*. 2020;39(1):84-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01026-x>
- Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, Porcari A, et al. The PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism is associated with the risk of progression to cirrhosis in NAFLD patients. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(8):967-973. doi: <https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1161066>
- Mazo DF, Malta FM, Stefano JT, et al. Validation of PNPLA3 polymorphisms as risk factor for NAFLD and liver fibrosis in an admixed population. *Ann Hepatol*. 2019;18(3):466-471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaohep.2018.10.004>
- 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(4):935-944.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.011>
- 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(10):1789-1794. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.15045>
- Sun D, Zheng K, Xu G, et al. PNPLA3 rs738409 is associated with renal glomerular and tubular injury in NAFLD patients with persistently normal ALT levels. *Liver Int*. 2020;40(1):107-119. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.14251>
- Wu J-T, Liu S-S, Xie X-J, et al. Independent and joint correlation of PNPLA3 I148M and TM6SF2 E167K variants with the risk of coronary heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01207-9>
- Trunecka P, Mikova I, Dlouha D, et al. Donor PNPLA3 rs738409 genotype is a risk factor for graft steatosis. A post-transplant biopsy-based study. *Dig Liver Dis*. 2018;50(5):490-495. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.030>
- Liu Z, Chen T, Lu X, et al. PNPLA3 I148M variant affects non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol*. 2015;21(34):10054-10056. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i34.10054>
- Krawczyk M, Liebe R, Maier IB, et al. The Frequent Adiponutrin (PNPLA3) Variant p.Ile148Met Is Associated with Early Liver Injury: Analysis of a German Pediatric Cohort. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/205079>
- Li Y, Liu S, Gao Y, et al. Association of TM6SF2 rs58542926 gene polymorphism with the risk of non-alcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma in Chinese Han population. *BMC Biochem*. 2019;20(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s12858-019-0106-3>
- Sanchez-Pulido L, Ponting CP. TM6SF2 and MAC3, new enzyme homologs in sterol metabolism and common metabolic disease. *Front Genet*. 2014;5(1):3. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00439>

23. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et. al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014;46(4):352-358. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2901>
24. Xu M, Li Y, Zhang S, et. al. Interaction of TM6SF2 E167K and PNPLA3 I148M variants in NAFLD in northeast China. *Ann Hepatol.* 2019;18(3):456-460. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2018.10.005>
25. Lisboa Q, Nardelli M, Pereira P, et. al. PNPLA3 and TM6SF2 polymorphisms in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2020;12(10):792-806. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i10.792>
26. Ehrhardt N, Doche M, Chen S, et. al. Hepatic Tm6sf2 overexpression affects cellular ApoB-trafficking, plasma lipid levels, hepatic steatosis and atherosclerosis. *Hum Mol Genet.* 2017;26(14):2719-2731. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx159>
27. Li B-T, Sun M, Li Y-F, et. al. Disruption of the ERLIN-TM6SF2-APOB complex destabilizes APOB and contributes to non-alcoholic fatty liver disease. *PLOS Genet.* 2020;16(8):e1008955. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008955>
28. Boren J, Adiels M, Bjornson E, et. al. Effects of TM6SF2 E167K on hepatic lipid and very low-density lipoprotein metabolism in humans. *JCI Insight.* 2020;5(24):e1444079. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.144079>
29. Ruhanen H, Nidhina Haridas PA, Eskelinen E-L, et. al. Depletion of TM6SF2 disturbs membrane lipid composition and dynamics in HuH7 hepatoma cells. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2017;1862(7):676-685. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.04.004>
30. Luukkonen P, Zhou Y, Nidhina Haridas P, et. al. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67(1):128-136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.04.004>
31. Grandone A, Cozzolino D, Marzullo P, et. al. TM6SF2 Glu167Lys polymorphism is associated with low levels of LDL-cholesterol and increased liver injury in obese children. *Pediatr Obes.* 2016;11(2):115-119. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12032>
32. Musso G, Cipolla U, Maurizio C, et. al. TM6SF2 rs58542926 variant affects postprandial lipoprotein metabolism and glucose homeostasis in NAFLD. *J Lipid Res.* 2017;58(6):1221-1229. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M075028>
33. Eslam M, Mangia A, Berg T, et. al. Diverse Impacts of the rs58542926 E167K Variant in TM6SF2 on Viral and Metabolic Liver Disease Phenotypes. *Hepatology.* 2016;64(1):34-46. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28475>
34. Zhou Y, Llauro G, Oresic M, et. al. Circulating triacylglycerol signatures and insulin sensitivity in NAFLD associated with the E167K variant in TM6SF2. *J Hepatol.* 2015;62(3):657-663. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.010>
35. Musso G, Cassader M, Gambino R, et. al. PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 Gene Variants Affect Renal Disease and Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2015;62(2):658-659. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.27643>
36. Krawczyk M, Stachowska E, Milkiewicz P, et. al. Reduction of Caloric Intake Might Override the Prosteatotic Effects of the PNPLA3 p.I148M and TM6SF2 p.E167K Variants in Patients with Fatty Liver: Ultrasound-Based Prospective Study. *Digestion.* 2016;93(2):139-148. doi: <https://doi.org/10.1159/000441185>
37. Kalafati IP, Dimitriou M, Borsia D, et. al. Fish intake interacts with TM6SF2 gene variant to affect NAFLD risk: results of a case-control study. *Eur J Nutr.* 2019;58(4):1463-1473. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1675-4>
38. Caddeo A, Jamialahmadi O, Solinas G, et. al. MBOAT7 is anchored to endomembranes by six transmembrane domains. *J Struct Biol.* 2019;206(3):349-360. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2019.04.006>
39. Caddeo A, Hedfalk K, Romeo S, Pingitore P. LPIAT1/MBOAT7 contains a catalytic dyad transferring polyunsaturated fatty acids to lysophosphatidylinositol. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2021;1866(5):158891. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2021.158891>
40. Tanaka Y, Shimanaka Y, Caddeo A, et. al. LPIAT1/MBOAT7 depletion increases triglyceride synthesis fueled by high phosphatidylinositol turnover. *Gut.* 2021;70(1):180-193. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320646>
41. Donati B, Dongiovanni P, Romeo S, et. al. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals. *Sci Rep.* 2017;7(1):4492. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04991-0>
42. Viitasalo A, Eloranta A-M, Atalay M, et. al. Association of MBOAT7 gene variant with plasma ALT levels in children: the PANIC study. *Pediatr Res.* 2016;80(5):651-655. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.139>
43. Zusi C, Morandi A, Maguolo A, et. al. Association between MBOAT7 rs641738 polymorphism and non-alcoholic fatty liver in overweight or obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(5):1548-1555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.01.020>
44. Umamo G, Caprio S, Sessa A, et. al. The rs626283 Variant in the MBOAT7 Gene is Associated with Insulin Resistance and Fatty Liver in Caucasian Obese Youth. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):376-383. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.1>
45. Chen L, Du S, Lu L, et. al. The additive effects of the TM6SF2 E167K and PNPLA3 I148M polymorphisms on lipid metabolism. *Oncotarget.* 2017;8(43):74209-74216. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18474>
46. Krawczyk M, Rau M, Schattenberg J, et. al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res.* 2017;58(1):247-255. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.P067454>
47. Basyte-Bacevice V, Skieceviciene J, Valantiene I, et. al. TM6SF2 and MBOAT7 Gene Variants in Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1277. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061277>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Лагутинская Дарья Владимировна [Darya V. Lagutinskaya];** адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г [address: 3g Partizana Zheleznyaka street, 660022 Krasnoyarsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>; Scopus Author ID: 57208819963; eLibrary SPIN: 4745-2729; e-mail: dlagut1210@gmail.com

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор [Olga V. Smirnova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>; Researcher ID: C-2722-2018; Scopus Author ID: 56350970700; eLibrary SPIN: 2198-0265; e-mail: ovsmirnova71@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Роль полиморфизмов генов *PNPLA3*, *MBOAT7* и *TM6SF2* в развитии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 166-170. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12855>

TO CITE THIS ARTICLE:

Smirnova OV, Lagutinskaya DV. The role of polymorphisms of *PNPLA3*, *MBOAT7*, and *TM6SF2* in the development of non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2022;19(2):166-170. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12855>