

# Apolipoproteiny v kontextu metabolismu lipoproteinů

Labanczová, M.

Centrální laboratoře, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha  
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

## SOUHRN

Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (AS KVO) patří k hlavním příčinám morbidity a mortality celosvětově, a to i přes nejmodernější léčbu. Velký podíl na tom mají civilizační choroby, jako jsou diabetes mellitus 2. typu, obezita a metabolický syndrom, které jsou se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem spojené. Doprovází je abnormality v lipoproteinovém metabolismu, což vede k rozvoji aterosklerózy, a tím i vzniku AS KVO. Aktuální doporučení odborných společností, EAS a ESC, zmiňují vzhledem k silné pozitivní asociaci s KVO jako hlavní léčebný cíl pro redukci kardiovaskulárního rizika snížení hladiny LDL-C. Současné metody měření LDL-C, jako je Friedewaldova rovnice, mají své limity. Proto je nutný vývoj dalších biochemických analytických metod pro měření LDL-C a hledání vhodných alternativních markerů pro přesnější stanovení kardiovaskulárního rizika. Apolipoproteiny, zejména ApoB a apoC-III, se ukazují jako potenciální doplňkové markery rizika AS KVO, podpořené nově standardizovanými technikami měření. Vzhledem ke složitosti metabolismu lipoproteinů je pro pochopení rizika vzniku AS KVO nezbytné hlubší porozumění apolipoproteinům a lipoproteinům. Tento článek stručně popisuje metabolismus jednotlivých lipoproteinů s důrazem na úlohu apolipoproteinů, zejména apoC-III.

*Klíčová slova:* lipoproteiny, apolipoproteiny, metabolismus, kardiovaskulární onemocnění.

## SUMMARY

### Labanczová M.: Apolipoproteins in the context of lipoprotein metabolism.

Atherosclerotic cardiovascular disease (AS CVD) remains a leading cause of global morbidity and mortality despite advancements in treatment. Lifestyle diseases like type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome contribute to AS CVD risk through abnormalities in lipoprotein metabolism, which support the development of atherosclerosis. Current guidelines, including those from EAS and ESC, claim that lowering LDL-C levels due to their strong AS CVD correlation is the main aim of treatment for cardiovascular risk reduction. Current methods of LDL-C measurement, such as the Friedewald equation, have limitations. Therefore, the development of other biochemical analytical methods for measuring LDL-C and the search for suitable alternative markers for a more accurate determination of cardiovascular risk is necessary. Apolipoproteins, notably ApoB and apoC-III, emerge as potential supplementary AS CVD risk markers, supported by newly standardized measurement techniques. Due to the complexity of lipoprotein metabolism, a deeper understanding of apolipoproteins and lipoproteins is necessary to understand the risk of developing AS CVD. This article briefly describes the metabolism of individual lipoproteins emphasizing the role of apolipoproteins, especially apoC-III.

*Keywords:* lipoproteins, apolipoproteins, metabolism, cardiovascular disease.

## Úvod

Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (AS KVO) stále patří k hlavním příčinám morbidity a mortality celosvětově, a to i přes neustále se zlepšující moderní léčbu [1].

Velký podíl na tom mají zejména civilizační choroby, jako jsou diabetes mellitus, obezita a metabolický syndrom, které jsou se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem spojené. Často je doprovází abnormality v lipoproteinovém metabolismu vedoucí k rozvoji aterosklerózy, a tím i vzniku AS KVO. Světové odborné společnosti proto pravidelně aktualizují doporučení k léčbě a prevenci kardiovaskulárních onemocnění, zahrnující mj. i cílové hodnoty markerů lipoproteinového metabolismu u konkrétních skupin pacientů [2, 3].

Konvenční markery lipoproteinového metabolismu jsou: celkový cholesterol (total cholesterol, TC), LDL-cholesterol (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), HDL-cholesterol (high-density lipoprotein cho-

lesterol HDL-C) a plazmatické triacylglyceroly (TG). Současně platná doporučení vydaná Evropskou Společností pro Aterosklerózu (EAS) a Evropskou Kardiologickou Společností (ESC) (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice) zmiňují vzhledem k silné pozitivní asociaci s AS KVO jako hlavní léčebný cíl pro redukci kardiovaskulárního rizika snížení hladiny LDL-C [2, 3].

Dosavadní metody měření hodnot LDL-C mají svá omezení. Diagnostické soupravy různých výrobců pro přímé měření LDL-C na automatických analyzátoch nejsou dostatečně spolehlivé ani specifické. Výsledky stanovené v různých laboratořích tak nejsou srovnatelné. Častěji se proto v rutinní praxi stanovuje hodnota LDL-C výpočtem, pro který se nyní využívají Friedewaldova a Martin/Hopkinsova rovnice nebo nedávno publikované a o něco přesnější Sampsonova a rozšířená Martin/Hopkinsova rovnice [4, 5, 6, 7]. Stanovení LDL-C výpočtem dle Friedewaldovy a Martin/Hopkinsovy rovnice není přesné pro pacienty s hypertriacylgly-

cerolémii nad 4,5 mmol/L (resp. 4 g/L) a u Sampsonovy a rozšířené Martin/Hopkinsovy rovnice nad 9 mmol/L (resp. 8 g/L) [7]. Je tedy nutný vývoj dalších biochemických analytických metod měření LDL-C a hledání vhodných alternativ k přesnějšímu a provozně jednoduššímu stanovení kardiovaskulárního rizika. A to především proto, abychom mohli spolehlivě stanovit míru rizika i pro pacienty, u kterých současné metody nedávají dobrý odhad.

Možnými doplňujícími markery k odhadu kardiovaskulárního rizika se zdají být apolipoproteiny. V roce 2022 přispěli Smit et al. z Leidenské univerzity svou studií ke standardizaci měření apolipoproteinů pomocí kvantitativní proteinové hmotnostní spektrometrie (quantitative protein mass-spectrometry, QPMS) [8, 9]. Tato standardizace je důležitá zejména pro možnost validního měření apolipoproteinu B (ApoB), který evropské společnosti ve svých nejnovějších guidelines jako vhodný marker pro odhad kardiovaskulárního rizika již doporučily [2]. Platí to zejména u pacientů s diabetem mellitus, vysokou hladinou TG a velmi nízkou hladinou LDL-C. V těchto případech často dochází při monitoraci konvenčními lipoproteinovými markery k podhodnocení koncentrace lipoproteinů obsahující ApoB (aterogenní částice), a tím i k podhodnocení kardiovaskulárního rizika. Přibližně u 20 % těchto pacientů spolu hladiny LDL-C a ApoB nekorespondují [2].

Dalším potenciálním markerem by mohl být apolipoprotein C-III (apoC-III), který poprvé před více než 50 lety popsal Brown et al. [10]. ApoC-III nejprve nebudil mnoho pozornosti a jako významný rizikový faktor pro rozvoj kardiovaskulárního aterosklerotického onemocnění byl rozpoznán až mnohem později. Dnes víme, že se jedná o multifunkční apolipoprotein s významným fyziologickým dopadem a s klíčovou rolí v metabolismu lipoproteinových částic bohatých na triacylglyceroly.

Vzhledem k tomu, že AS KVO patří stále k hlavním příčinám morbidity a mortality, je nutné uvažovat i o přítomnosti tzv. reziduálního kardiovaskulárního rizika. Jeho markerem by mohl být právě apoC-III.

Vzhledem ke komplexnosti metabolismu lipoproteinů je pro pochopení rizika rozvoje kardiovaskulární aterosklerotické choroby nezbytné hlubší porozumění nejen funkce apoC-III ale i dalších apolipoproteinů a lipoproteinů. V tomto článku stručně popisujeme metabolismus jednotlivých lipoproteinů s důrazem na roli apolipoproteinů a zejména apoC-III.

## Metabolismus lipoproteinů

Lipoproteiny jsou částice přenášející hydrofobní látky v hydrofilním prostředí. S jejich pomocí lze transportovat lipidy k cílovým tkáním. Ve vzestupném pořadí rozlišujeme lipoproteiny dle jejich hustoty na

- chylomikrony,
- lipoproteinové částice o velmi nízké hustotě (VLDL, very low density-lipoproteins),
- lipoproteinové částice o střední hustotě (IDL, intermediate-density lipoproteins),
- lipoproteiny o nízké hustotě (LDL, low density lipoproteins) a
- lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL, high-density lipoproteins).

proteins).

Výše zmíněné lipoproteiny se liší velikostí, obsahem lipidové složky a přítomností apolipoproteinů.

Povrch lipoproteinů obsahuje buď hydrofilní nebo amfipatické složky jako jsou například fosfolipidy, cholesterol a apolipoproteiny, které často slouží mj. jako receptorové ligandy. Jádro lipoproteinových částic se skládá z hydrofobních molekul jako jsou triacylglyceroly a estery cholesterolu.

Metabolismus lipoproteinů lze pro přehlednost modelově rozdělit do tří částí.

- První část, tzv. dráha transportu energetických zdrojů (fuel transport pathway), zahrnuje metabolismus chylomikronů, VLDL a jejich remnantních částic.
- Druhá část (the overflow pathway) popisuje metabolismus LDL částic.
- Třetí část se věnuje reverznímu transportu cholesterolu, tedy metabolismu HDL částic [11].

## Transport energetických zdrojů

Triacylglyceroly (TG) představují pro buňky kosterní svalové, srdeční svalové a tukové tkáně primární energetický zdroj. Podle původu TG rozlišujeme dvě hlavní dráhy jejich transportu, exogenní a endogenní. TG získané z potravy se k periferním tkáním transportují pomocí chylomikronových částic (exogenní dráha transportu). TG, které jsou syntetizovány v játrech se k periferním tkáním transportují pomocí VLDL částic (endogenní dráha transportu). Produkce VLDL závisí na dostupnosti TG, jejichž syntéza probíhá v játrech z volných mastných kyselin. Volné mastné kyseliny se do jater dostávají z několika zdrojů: z plazmy (volné mastné kyseliny uvolněné z tukové tkáně), chylomikronových remnantních částic a přes portální žílu (volné mastné kyseliny získané z potravy) [12]. Pouze 8 % TG v postprandiálním stavu a 4 % TG nalačno ve VLDL částicích je syntetizováno lipogenezí de novo [13].

Zatímco chylomikronové částice se formují pouze v postprandiálním období, VLDL částice mohou být v plazmě přítomné vždy.

## Exogenní dráha transportu energetických zdrojů

Chylomikrony putují krevním oběhem ke svým cílovým tkáním. V koncových kapilárách kosterní a srdeční svaloviny a tukové tkáni dochází pomocí enzymu lipoproteinová lipáza (LPL) k hydrolyze přítomných TG. Hydrolyzou uvolněné mastné kyseliny jsou poté přijaté do buňky a využité při energetickém metabolismu. Tímto procesem se chylomikrony zmenšují a stávají se z nich remnantní chylomikronové částice.

Chylomikronové částice obsahují mimo jiné apolipoprotein E (apoE), který má vysokou afinitu ke specifickým receptorům jaterních buněk, k LDL-R (LDL receptor) a LRP receptoru (LDL receptor related protein). Chylomikronové remnantní částice se k těmto receptorům snadno naváží a s jejich pomocí vstupují do jater, kde jsou dále metabolizované.

## Endogenní dráha transportu energetických zdrojů

Zralé VLDL částice tvořené v játrech obsahují hlavně TG, v menším množství volný cholesterol, estery cholesterolu a fosfolipidy. Lipoproteinová lipáza, klíčový enzym v metabolismu lipoproteinů, lokalizovaný na endotelu cév v kosterní a srdeční svalovině a tukové tkáni, zprostředkovává hydrolyzu TG obsažených ve VLDL částicích stejně jako v chylomikronech. Tímto procesem dojde ke konverzi VLDL na IDL, tedy VLDL remnantní částice, které obsahují stejný podíl triacylglycerolů jako esterů cholesterolu. Následně jsou VLDL remnantní částice buď absorbované a metabolizované játry přes LDL-R resp. LRP receptor nebo jsou činností jaterní lipázy katabolizovány na LDL částice.

## Metabolismus LDL částic

Absorpce VLDL remnantních částic do jater probíhá paralelně s jejich další lipolýzou, tentokrát zprostředkovanou hepatální lipázou (HL), enzymem, který je navázán na endotelu jaterních cév. VLDL remnantní částice, které nejsou absorbované játry, podléhají této lipolýze. Během ní ztrácejí apolipoproteiny apoE a apoC, dále se zmenšují a nakonec se stávají LDL částicemi [14].

LDL částice vznikají jako výsledek přebytku VLDL částic z předchozí popsané metabolické dráhy (transport energetických zdrojů).

Hlavním apolipoproteinem LDL částic je apoB-100. Ten mimo jiné zprostředkuje absorpci LDL částic játry vazbou na LDL receptor. K tomuto receptoru má apoB-100 výrazně nižší afinitu než apoE remnantních částic (chylomikronů i VLDL). Doba setrvání LDL částic v krevním oběhu je proto výrazně delší než u remnantů což přispívá k jejich proaterogennímu chování.

LDL částice jsou úzce asociované s aterosklerózou [15]. Díky své velikosti a vlastnostem mohou snadno přecházet přes cévní endotel. Po přestupu zůstávají v extracelulární matrix cévní stěny, kde dochází k jejich modifikaci a nakonec i k rozvoji chronické a maladaptivní zánětlivé odpovědi, která vede ke vzniku aterosklerózy.

Hlavní fyziologický význam LDL částic je, že představují extracelulární zásobárnu cholesterolu pro všechny buňky v těle. Příjem cholesterolu buňkami se zvýší, pokud dojde ke zvýšené expresi LDL receptoru. To se děje v případě snížení intracelulární koncentrace cholesterolu.

## Reverzní transport cholesterolu

Reverzní transport cholesterolu (RTC), popisuje proces zpětného přesunu cholesterolu z buněk periferních tkání do jater prostřednictvím HDL částic. Mezi hlavní složky podílející se na RTC patří HDL částice, apolipoprotein A1 (apoA1), dále enzymy LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase), PLTP (phospholipid transfer protein), HL (hepatální lipáza) a CETP (cholesterol ester transfer protein). Celý proces můžeme modelově rozdělit do čtyř kroků [16].

První a rozhodující část RTC je uvolnění cholesterolu

z makrofágů (pěnových buněk) nacházející se v subintimálních prostorech cév, do plazmy. Děje se tak prostřednictvím ABCA1 (ATB-binding membrane cassette transporter 1) nebo i jiným způsobem, například pasivní difuzí či prostřednictvím dalších membránových proteinů a enzymů [17]. Druhým krokem v RTC je přijetí uvolněného cholesterolu HDL částicemi a jeho esterifikace [18]. Estery cholesterolu se poté přesouvají do jádra a dochází k remodelaci HDL částic. Třetím krokem je přímý transport HDL cholesterolu do jater. Poslední část RTC je nepřímá cesta transportu HDL cholesterolu do jater, která je zprostředkovaná enzymem CETP. S jeho pomocí dochází k ekvimolární výměně esterů cholesterolu z HDL částic za triacylglyceroly v lipoproteinech obsahujících apoB (VLDL částice, chylomikrony) [19].

## Význam apolipoproteinů v lipoproteinových částicích

Apolipoproteiny jsou skupina multifunkčních proteinů, které dohromady s lipidy tvoří lipoproteinové částice. Tradičně se dělí do dvou skupin na rozpustné a nerozpustné apolipoproteiny [20].

K rozpustným apolipoproteinům patří například apolipoprotein C-III (apoC-III), apolipoprotein A-I (apoA-I), apolipoprotein C-II (apoC-II), apolipoprotein E (apoE) a apolipoprotein(a) (apo(a)). Tyto apolipoproteiny mohou přecházet mezi lipoproteinovými částicemi a nachází se i volně v plazmě. Jejich hlavním úkolem je aktivovat enzymy v metabolismu lipoproteinů. Dále se váží na specifické receptory buněk, a tím zajišťují odstranění lipoproteinů z krevního oběhu [20].

Nerozpustné apolipoproteiny, ke kterým patří apolipoprotein B-100 (apoB-100) a apolipoprotein B-48 (apoB-48), jsou oproti tomu vždy asociovány s konkrétní lipoproteinovou částicí. K jejich výměně mezi různými lipoproteinovými částicemi tedy nedochází. Nerozpustné apolipoproteiny tvoří kostru, okolo které se shlukují jak neutrální, tak polární lipidy. Vzniká tak lipoproteinová částice, pomocí které jsou lipidy transportovány k cílovým tkáním. Tento typ apolipoproteinů tedy udržuje strukturální integritu lipoproteinů. Schopnost vázat se na specifické receptory buněk, a tím zajišťovat clearance lipoproteinů z oběhu mají také, stejně jako rozpustné apolipoproteiny [11, 20].

## apoB-48

Základním strukturálním apolipoproteinem chylomikronových částic je apoB-48. Jedná se o nerozpustný apolipoprotein a zkrácenou izoformu apoB-100 (48 % velikosti apoB-100), který se syntetizuje v buňkách tenkého střeva [21]. V postprandiálním stavu dochází v enterocytech pomocí MTP (Microsomal triglyceride transfer protein) k začleňování TG přijatých potravou do kostry tvořené apoB-48. V enterocytech se k takto vznikajícím chylomikronovým částicím přidává apolipoprotein A-IV (apoA-IV), který je klíčový pro regulaci absorpce tuků z potravy [22]. Nově vzniklé chylomikrony se secernují do lymfy a později do krevního oběhu.

Množství nevyužitých ApoB-48 částic, například ve stavu nedostatku potravy, podléhá proteosomální degradaci [21].

Chylomikrony obsahují kromě strukturálního apolipoproteinu apoB-48 i další apolipoproteiny, které později získávají od HDL částic, apoA-I, apoA-II, apoA-V, apoE a apolipoproteiny C (apoC-I, apoC-II, apoC-III).

Chylomikrony dále putují krevním oběhem ke svým cílovým tkáním, kde dochází k hydrolyze přítomných TG. Ztrácejí tak na velikosti a stávají se z nich remnantní chylomikronové částice. Apolipoproteiny třídy A a většina apolipoproteinů třídy C se vrací HDL částicím.

Remnantní chylomikronové částice obsahují hlavně apoB-48 a apoE a jsou chudší na TG než chylomikrony. ApoE má vysokou afinitu ke specifickým receptorům jaterních buněk k LDL-R (LDL receptor) a LRP receptoru (LDL receptor related protein). Chylomikronové částice se pomocí apoE k těmto receptorům mohou navázat a vstoupit do jater, kde se dále metabolizují.

V jádře chylomikronových remnantních částic se dále zvyšuje obsah esterů cholesterolu. Děje se tak v důsledku výměny zbytkových TG za cholesterol z LDL a HDL částic pomocí transportního proteinu esterů cholesterolu (CETP, Cholesterol Ester Transport Protein). Chylomikronové remnantní částice se ztrátou TG dále zmenšují (až na velikost 70–80 nm) a získávají tak schopnost přecházet přes cévní stěnu.

Ve stavu postprandiální lipémie je množství cirkulujících chylomikronů a tedy i chylomikronových remnantních částic v nadbytku. Vzhledem k malé velikosti remnantních částic a zároveň vysokému obsahu cholesterolu, se jedná o vysoce proaterogenní stav a tedy i o zvýšené riziko rozvoje AS KVO [3].

### **apoB-100**

Apolipoprotein B-100 (apoB-100) je nerozpustný apolipoprotein, který má hlavní strukturální funkci v následujících lipoproteinech: VLDL, IDL, LDL a Lp(a). Jeho syntéza probíhá v játrech a je úzce regulována dostupností lipidů v organismu. Ve stavu chudém na lipidy dochází k brzké degradaci apo-B100 [23]. V opačném případě se apoB-100 translokuje do drsného endoplazmatického retikula, kde k němu enzym MTP (microsomal triglyceride transfer protein) přidává triacylglyceroly za vzniku nezralých pre-VLDL částic, ze kterých postupně vznikají částice VLDL2 (VLDL částice chudé na TG) a VLDL1 (VLDL částice bohaté na TG). Tyto VLDL částice jsou dále secernovány do extracelulárního prostředí a umožňují tak transport triacylglycerolů k tukové tkáni a ke kosterní a srdeční svalovině.

### **ApoC-II**

ApoC-II je rozpustný apolipoprotein, tvořený 79 aminokyselinami, který je asociován s chylomikrony, VLDL, IDL i HDL částicemi. Jeho syntéza probíhá primárně v játrech a tenkém střevě, existují nicméně i další místa produkce apoC-II, například makrofágy a tuková tkáň [24]. ApoC-II hraje klíčovou roli v metabolismu lipoproteinů bohatých na TG, protože působí jako kofaktor

lipoproteinové lipázy (LPL), enzymu který hydrolyzuje TG. Expresce LPL je nejvyšší v tkáních, které využívají TG jako primární zdroj energie (kosterní a srdeční svalovina) nebo pro uskladnění energie (tuková tkáň). LPL je syntetizovaná v drsném endoplazmatickém retikulu jako inaktivní monomer. Faktor LMF1 (Lipase maturation factor 1) dimerizací aktivuje LPL, která je poté společně s HSPGs (heparan sulfate proteoglycans) transportovaná na lumenální stranu kapilárních endotelových buněk. Tam se ukotví pomocí GPI-HBP1 (Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1). Na povrchu buněk endotelu interaguje aktivovaná LPL s lipoproteiny bohatými na TG (VLDL, chylomikrony) a iniciuje lipolýzu TG. ApoC-II je nezbytným kofaktorem LPL umožňující přístup TG k její aktivní části. Dalším stimulatorem aktivity LPL je apoA-V, který navíc snížením produkce VLDL v játrech ovlivňuje metabolismus VLDL a chylomikronů.

### **ApoA-I**

ApoA-I je rozpustný apolipoprotein, který tvoří hlavní strukturální komponentu HDL částic. Je kódován genem APOA1 a obsahuje 243 aminokyselin. K syntéze a sekreci apoA-I dochází v endoplazmatickém retikulu buněk jater a tenkého střeva. Nejprve vzniká preprotein pro-apoA-I, který je až v plazmě konvertován enzymem BMP1 (Bone morphogenetic protein 1) na apoA-I [25].

Cirkulující apoA-I interaguje se sérovými fosfolipidy za vzniku nascentních HDL částic diskoidního tvaru (ndHDL). Nově vzniklé ndHDL aktivují uvolňování cholesterolu z makrofágů a fibroblastů nacházející se v subendoteliálním prostoru cév. Uvolněný cholesterol poté absorbují částice ndHDL, kde dochází k jeho esterifikaci enzymem LCAT [18]. Ukládáním nově vzniklých esterů cholesterolu do jádra ndHDL vznikají zralé sférické HDL3, event. HDL2 částice bohaté na estery cholesterolu. Pomocí PLTP vznikají fúzí dvou částic HDL3 částice HDL2.

TG obsažené v HDL hydrolyzuje HL, tím se stávají HDL částice menší a denznější. Dochází tak ke konverzi HDL2 na HDL3 částice.

Eliminace cholesterolových esterů z cirkulace pokračuje přes LDL-R a SR-BI receptory v játrech. Tam se využijí k syntéze solí žlučových kyselin, které se dále vyloučí do gastrointestinálního traktu. HDL částice zbavené lipidů se buď vrací do cyklu reverzního transportu cholesterolu nebo jsou z těla vyloučené ledvinami [26].

Kromě přímého transportu cholesterolu do jater HDL částicemi existuje i nepřímá cesta jeho clearance, která je zprostředkovaná enzymem CETP. S jeho pomocí dochází k ekvimolární výměně esterů cholesterolu z HDL částic za triacylglyceroly v lipoproteinech obsahujících apoB (VLDL částice, chylomikrony) [19].

### **ApoC-III**

ApoC-III je rozpustný apolipoprotein, který je primárně produkován buňkami jater a tenkého střeva. Jedná se o nejojněji vyskytující apolipoprotein v lidském organismu. Nalezneme ho v chylomikronech, VLDL, IDL

a HDL částicích a v menším množství také v částicích LDL. Distribuce apoC-III mezi těmito apolipoproteiny závisí na metabolickém stavu jedince a mění se v závislosti na příjmu potravy (postprandiální stav, stav na lačno).

ApoC-III byl poprvé popsán Brownem et al. v roce 1969 [10]. Krátce poté byl identifikován jako inhibitor aktivity lipoproteinové lipázy (LPL) a tím i jako klíčový faktor v regulaci metabolismu lipoproteinů bohatých na TG v plazmě [27].

Přesto po mnoho let nebudil apoC-III mnoho pozornosti. Až zjištění, že remnantní částice bohaté na TG jsou významným, kauzálním rizikovým faktorem pro rozvoj AS KVO, a že loss-of-function mutace v genu pro apoC-III je doprovázena snížením sérových TG a významně sníženým rizikem rozvoje AS KVO, přispělo k obnovenému zájmu o apoC-III [28].

ApoC-III přispívá k aterogenezi mimo jiné tím, že zvyšuje množství aterogenních částic v cirkulaci. Podporuje formování a sekreci VLDL částic, narušuje hepatální clearance remnantních částic zprostředkovaný apoE (Chylomikronů, VLDL) a podporuje shlukování LDL částic v subendoteliálním prostoru. Kromě výše popsaného mechanismu přispívá také k rozvoji zánětlivé kaskády a proliferaci hladkých svalových buněk ve stěně arterií [29].

Role apoC-III v organismu je rozmanitá a jeho fyziologický dopad není omezen jen na metabolismus lipoproteinových částic bohatých na TG. Ukázalo se například, že zvýšené hladiny apoC-III silně korelují s plazmatickými hladinami komplexu aktivovaného faktoru VII-antitrombinu (FVIIa-AT), biomarkeru pro zvýšenou predispozici k trombotickým příhodám bez ohledu na předchozí kardiovaskulární příhodu [30]. ApoC-III tak pravděpodobně představuje spojitost mezi metabolismem lipidů a koagulační kaskádou. Oliviero et al. v roce 2019 popsal asociaci vysokých hladin apoC-III a ischemickou cévní mozkovou příhodou [31].

Ve stavu inzulinové rezistence dochází v buňkách pankreatických ostrůvků k produkci apoC-III, která byla identifikována jako diabetogenní faktor. ApoC-III syntetizovaný ve slinivce břišní je velmi pravděpodobně zapojený do poškození  $\beta$ -buněk. Zdá se tedy, že je spojen s inzulinovou rezistencí a selháním  $\beta$ -buněk u diabetes mellitus 2. typu [32].

## ApoE

ApoE patří mezi rozpustné apolipoproteiny. Je syntetizovaný primárně v játrech, mozku a v malém množství také v nadledvinách, ledvinách, slezině, makrofázech a tukové tkáni [33]. Jedná se o jednořetězcový glykoprotein obsahující 299 aminokyselin, který je asociován s chylomikrony, remnantními chylomikronovými částicemi, VLDL, IDL a HDL částicemi [33]. Existují tři izoformy apoE, které se od sebe liší v jedné nebo ve dvou aminokyselinách. Isoforma apoE- $\epsilon$ 3 (cys112 a arg158) patří s prevalencí 65–75 % mezi nejčastější. Isoforma apoE- $\epsilon$ 2 (cys112 a cys158) s prevalencí 8–10 % a apoE- $\epsilon$ 4 (arg112, arg158) s prevalencí 15–20 % patří mezi vzácnější izoformy.

ApoE hraje důležitou roli v metabolismu lipoproteinů bohatých na TG. S vysokou afinitou se dokáže vázat na specifické jaterní receptory (LDLR, LRP5, VLDL receptor) a zajišťuje tak jaterní clearance částic bohatých na triacylglyceroly. Efektivita vazby apoE na tyto receptory je až 20 krát vyšší než vazba apoB-100. Clearance remnantních částic je proto řádově rychlejší než je tomu u LDL částic, které se k jaterním receptorům vážou pouze prostřednictvím apoB-100 (apoE neobsahují).

Izoforma apoE- $\epsilon$ 2 se hůře váže na specifické jaterní receptory, v důsledku čehož se v cirkulaci hromadí chylomikronové a VLDL remnantní částice, které se tak podílejí na akceleraci aterosklerotického cévního postižení. Přítomnost ApoE- $\epsilon$ 2 predisponuje ke vzniku onemocnění zvaného Dysbetalipoproteinémie (dříve Hyperlipoproteinémie typu III) jejíž typickým fenotypem je smíšená dyslipidemie manifestující se v kontextu dalších vyvolávajících hormonálních, environmentálních (obezita, hypotyreóza, diabetes, těhotenství) či genetických faktorů.

Několik studií prokázalo, že apoC-III může v lipoproteinech nahradit apoE a nebo zablokovat jeho vazbu na specifické jaterní receptory, čímž dojde k prodloužení clearance remnantních částic. Poměr apoC-III a apoE je tedy pravděpodobně důležitým regulátorem metabolismu lipoproteinů bohatých na TG [29]. Kromě centrální role v lipoproteinovém metabolismu má apoE i vliv na biologii centrálního nervového systému. Přítomnost izoformy apoE- $\epsilon$ 4 znamená silný predisponující faktor pro extracelulární ukládání amyloidu- $\beta$  v mozku a tím i vyšší riziko rozvoje Alzheimerovy choroby se sporadickým výskytem.

## Apolipoprotein(a)

Apolipoprotein(a) (apo(a)) patří mezi rozpustné hydrofilní apolipoproteiny. Váže se kovalentní vazbou k apoB-100, obsaženým v LDL částicích, čímž vzniká lipoprotein (a) (Lp(a)). Produkce apo(a) probíhá hlavně v játrech, v malém množství také ve varlatech, mozku, nadledvinách, plicích a hypofýze [34].

Apo(a) je kódován genem LPA, blízkým příbuzným genu pro plasminogen (PLG). V průběhu tisíciletí se gen LPA pravděpodobně vyvinul duplikacemi a dalšími mutacemi z genu PLG.

Apo(a) a plasminogen se strukturně velmi podobají. Stejně jako plasminogen obsahuje i apo(a) takzvané "kringles", proteinové domény ve tvaru smyčky spojené třemi vnitřními disulfidickými můstky. Tyto domény jsou důležité ve vzájemných proteinových interakcích koagulačních faktorů. Apo(a) obsahuje "kringles" IV a V, domény I-III na rozdíl od plasminogenu chybí. Dvě z variant domény IV (celkem 10 variant) jsou přítomné v každé molekule apo(a) - jedna kopie varianty 1, nebo 3-10 a variabilní počet varianty 2. Vzhledem k různému počtu domén IV je velikost izoform apo(a) velmi heterogenní.

Lp(a) představuje nezávislý rizikový faktor předčasného rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Podílí se na něm několika mechanismy.

LDL obsahující apoB-100 patří mezi známé vysoce

aterogenní částice. Molekula apo(a) v částicích Lp(a) má unikátní vlastnosti, které aterogenní charakter potencují. Obsahuje vazebné místo, kterým se dokáže vázat na porušený endotel (například z důvodu turbulentního proudění krve). Uspodňuje tím vstup a následnou retenci Lp(a) částic v subintimálním prostoru [34].

Na apo(a) se dále váží plazmatické oxidované fosfolipidy, které pravděpodobně vytváří klíčový mechanismus vedoucí k zánětu aterosklerotického plátu a následné ateroskleróze.

Vlivem na zvýšenou produkci IL-8 a MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) zvyšuje Lp(a) endotelální dysfunkci a potencuje rozvoj zánětlivé kaskády.

Lp(a) má delší biologický poločas než LDL částice. Apo(a) se váže na apoB-100 poblíž vazebného místa pro LDLR. čímž znemožňuje vazbu Lp(a) s LDLR. Roli v katabolismu Lp(a) hrají pravděpodobně ledviny, receptory pro plasminogen, scavenger receptor B1 a proteolytické štěpení apo(a) [34].

Kromě úzké asociace s AS KVO má Lp(a), díky své podobnosti s plazminogenem, také vliv na rozvoj trombotických stavů. Keiser et al. v nedávné době prokázali i robustní asociaci vyšších hladin Lp(a) se vznikem kalcifikace na aortální chlopni. Stanovení Lp(a) je proto slibným i markerem k odhadu rizika progresu aortální stenózy na podkladě kalcifikace chlopně [35].

## Závěr

Aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (AS KVO) stále představují hlavní příčinu morbiditu a mortality celosvětově a to i přes dostupnou účinnou a moderní léčbu [1]. Významný podíl na tomto nepříznivém trendu mají zejména civilizační choroby (diabetes mellitus, arteriální hypertenze a hyperlipidemie), jejichž prevalence se ve vyspělém světě stále zvyšuje. Dále existuje nezanedbatelná část pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje AS KVO a to i přesto, že ostatní rizikové faktory jsou optimálně kontrolovány, především cholesterol v lipoproteinech s nízkou hustotou (LDL-C). V tomto případě mluvíme o reziduálním kardiovaskulárním riziku.

Klíčovým bodem pro snížení prevalence AS KVO je nalezení rizikových ale ještě bezpříznakových, tj. zdánlivě zdravých jedinců, u kterých by se AS KVO pravděpodobně rozvinulo v nejbližších letech. Takoví jedinci budou ze včasné nasazené léčby profitovat nejvíce.

Důraz na preventivní opatření rozvoje AS KVO a vyselektování rizikové populace je základním bodem aktualizovaných Guidelines pro kardiovaskulární prevenci v klinické praxi vydané Evropskou kardiologickou společností roku 2021 [3].

Zvýšená hladina LDL-C je prokázaným kauzálním rizikovým faktorem AS KVO. Stanovení koncentrace LDL-C, jak přímo měřené, tak vypočtené, však má svá omezení. Proto se pro nalezení a monitoraci rizikových jedinců hledají další vhodné alternativní postupy.

V nových Doporučených postupech pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi z roku 2021 je v tabulkách SCORE2 pro odhad rizika AS KVO LDL-C nahrazen non HDL-C [3]. Non HDL-C může lépe předvídat riziko rozvoje budoucího AS KVO než LDL-C.

Zahrnuje totiž cholesterol obsažený nejen v LDL částicích, ale i v dalších aterogenních lipoproteinech podílejících se na rozvoji aterosklerotického plátu.

K odhadu kardiovaskulárního rizika je dále možné, vedle LDL-C a non HDL-C, využít stanovení hladiny apolipoproteinu ApoB (ApoB), které odráží konkrétní počet aterogenních částic. Hladiny LDL-C, non HDL-C a ApoB spolu obvykle korelují. V některých situacích, například u pacientů s vysokou hladinou TG, diabetem mellitem, obezitou nebo velmi nízkou hladinou LDL-C může dojít k podhodnocení jak vypočtené, tak přímo naměřené hladiny LDL-C. V těchto případech je dle Guidelines pro management dyslipidemií z roku 2019 vhodné využít k odhadu kardiovaskulárního rizika stanovení hladiny ApoB [2].

Jako další slibný biochemický marker k odhadu kardiovaskulárního rizika i reziduálního kardiovaskulárního rizika se vedle apolipoproteinu ApoB jeví například i apolipoprotein C-III.

Metabolismus lipoproteinů je velmi komplexní a pro pochopení rizika rozvoje kardiovaskulární aterosklerotické choroby je nezbytné hlubší porozumění všech jeho složek a to lipoproteinů, apolipoproteinů ale i enzymů a dalších zúčastněných molekul. V posledních letech se ukazuje, že potenciál využití apolipoproteinů ať už jako léčebného cíle nebo jako biochemických markerů je vysoký.

## Literatura

1. **Ritchie, H., Spooner, F., Roser, M.** *Causes of death* [online]. 2019 [cit. 2023-01-08]. [\[odkaz\]](#)
2. **Mach, F., Baigent, C., Catapano, A., et al.** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart. J.*, 2020, 41(1), s. 111-188. [\[odkaz\]](#)
3. **Visseren, F. L. J., Mach, F., Smuders, Y. M., et al.** 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart. J.*, 2021, 42(34), s. 3227-3337. [\[odkaz\]](#)
4. **Islam, S. M. T., Osa-Andrews, B., Jones, P. M., Muthukumar, A. R., Hashim, I., Cao, J.** Methods of Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Measurement: Analytical and Clinical Applications. *EJIFCC*, 2022, 33(4), s. 282-294. [\[odkaz\]](#)
5. **Friedewald, W. T., Levy, R. I., Fredrickson, D. S.** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 1972, 18(6), s. 499-502. [\[odkaz\]](#)
6. **Martin, S. S., Blaha, M. J., Elshazly, M.B. et al.** Comparison of a Novel Method vs the Friedewald Equation for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels From the Standard Lipid Profile. *JAMA*, 2013, 310(19). [\[odkaz\]](#)
7. **Sampson, M., Ling, C., Sun, Q. et al.** A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiology*. 2020, 5(5). [\[odkaz\]](#)
8. **Smit, N., Romijn, F., van Ham V., Reijnders, E., Cobbaert C., Ruhaak, R.** Quantitative protein mass-spectrometry requires a standardized pre-analytical phase. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2022, 61(1), s. 55-66. [\[odkaz\]](#)

9. **Langlois, M. R.** A new milestone on the road to global standardization of apolipoprotein measurements. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2022, 61(1), s. 1-3. [odkaz]
10. **Brown, W. V., Levy R. I., Fredrickson, D. S.** Studies of the proteins in human plasma very low density lipoproteins. *J Biol. Chem.*, 1969, 244(20), s. 5687-94. [odkaz]
11. **Dominiczak, M. H., Caslake, M. J.** Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann. Clin. Biochem.*, 2011, 48(6), s. 498-515. [odkaz]
12. **Tiwari, S., Siddiqi, S. A.** Intracellular trafficking and secretion of VLDL. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2012, 32(5), s. 1079-86. [odkaz]
13. **Barrows, B. R., Parks, E. J.** Contributions of different fatty acid sources to very low-density lipoprotein-triacylglycerol in the fasted and fed states. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91(4), s. 1446-52. [odkaz]
14. **Havel, R. J.** The formation of LDL: mechanisms and regulation. *J Lipid Res.*, 1984, 25(13), s. 1570-1576. [odkaz]
15. **Borén, J., Chapman, M. J., Krauss, R. M. et al.** Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart. J.*, 2020, 41(24), s. 2313-2330. [odkaz]
16. **Ohashi, R., Mu, H., Wang, X., Yao, Q., Chen, C.** Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. *QJM: Int. J. Med.*, 98(12), s. 845-856. [odkaz]
17. **Oram, J. F., Vaughan, A. M.** ABCA1-mediated transport of cellular cholesterol and phospholipids to HDL apolipoproteins. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2000 11(3), s. 253-260. [odkaz]
18. **Glomset, J. A.** The plasma lecithins:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid. Res.*, 1968, 9(2), s. 155-167. [odkaz]
19. **de Grooth, G. J., Klerkx, A. H., Stroes, E. S., Stalenhoef, A. F., Kastelein, J. J., Kuivenhoven, J. A.** A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J Lipid. Res.*, 2004, 45(11), s. 1967-1974. [odkaz]
20. **Mehta, A., Shapiro, M. D.** Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2022, 19(3), s. 168-179. [odkaz]
21. **Nakajima, K., Nagamine, T., Fujita, M.Q., Ai, M., Tanaka, A., Schaefer, E.** Apolipoprotein B-48: a unique marker of chylomicron metabolism. *Adv. Clin. Chem.*, 2014, 64, s. 117-177. [odkaz]
22. **Tso, P., Liu, M.** Apolipoprotein A-IV, food intake, and obesity. *Physiol. Behav.*, 2004, 30, 83(4), s. 631-43. [odkaz]
23. **Pan, M., Maitin, V., Parathath, S. et al.** Presecretory oxidation, aggregation, and autophagic destruction of apoprotein-B: a pathway for late-stage quality control. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105(15), s. 5862-5867. [odkaz]
24. **Wolska, A., Dunbar, R. L., Freeman, L. A. et al.** Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis*, 2017, 267, s. 49-60. [odkaz]
25. **Bojanovski, D., Gregg, R. E., Ghiselli, G., Schaefer, E. J., Light, J. A., Brewer, H. B. Jr.** Human apolipoprotein A-I isoprotein metabolism: proapoA-I conversion to mature apoA-I. *J Lipid. Res.*, 1985, 26(2), s. 185-93. [odkaz]
26. **Hammad, S. M., Stefansson, S., Twal, W. O. et al.** Cubilin, the endocytic receptor for intrinsic factor-vitamin B(12) complex, mediates high-density lipoprotein holoparticle endocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96(18), s. 10158-63. [odkaz]
27. **Brown, W. V., Baginsky, M. L.** Inhibition of lipoprotein lipase by an apoprotein of human very low density lipoprotein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1972, 46(2), s. 375-82. [odkaz]
28. **Jørgensen, A. B., Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B. G., Tybjaerg-Hansen, A.** Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl. J Med.*, 2014, 371(1), s. 32-41. [odkaz]
29. **Sacks, F. M.** The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2015, 26(1), s. 56-63. [odkaz]
30. **Martinelli, N., Baroni, M., Castagna, A. et al.** Apolipoprotein C-III Strongly Correlates with Activated Factor VII-Anti-Thrombin Complex: An Additional Link between Plasma Lipids and Coagulation. *Thromb. Haemost.*, 2019, 119(2), s. 192-202. [odkaz]
31. **Olivieri, O., Cappellari, M., Turcato, G. et al.** Increased Incidence of Ischemic Cerebrovascular Events in Cardiovascular Patients With Elevated Apolipoprotein CIII. *Stroke*, 2020, 51(1), s. 61-68. [odkaz]
32. **Åvall, K., Yusuf, A., Leibiger, I. et al.** Apolipoprotein CIII links islet insulin resistance to  $\beta$ -cell failure in diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, 112(20). [odkaz]
33. **Mahley, R. W.** Apolipoprotein E: Remarkable Protein Sheds Light on Cardiovascular and Neurological Diseases. *Clin. Chem.*, 2017, 63(1), s. 14-20. [odkaz]
34. **Tsimikas, S. A.** Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am. Coll. Cardiol.*, 2017, 69(6), s. 692-711. [odkaz]
35. **Kaiser, Y., Singh, S. S., Zheng, K. H.** Lipoprotein(a) is robustly associated with aortic valve calcium. *Heart*, 2021, 107(17), s. 1422-1428. [odkaz]

Autorka prohrašuje, že není ve střetu zájmů.

Práce byla podpořena projektem Cooperatio Univerzity Karlovy.

Poděkování:

Autorka děkuje své školitelce doc. MUDr. Jance Franekové, Ph.D. za odbornou pomoc při psaní tohoto článku.

Do redakce došlo 23. 8. 2023

MUDr. Magdalena Labanczová  
Centrální laboratoře  
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady  
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10  
magdalabanczova@gmail.com