

Lp(a)

Χρήστος Κρούπης, MSc, PhD

Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Ιατρική Σχολή

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Γενικά περί Lp (a)

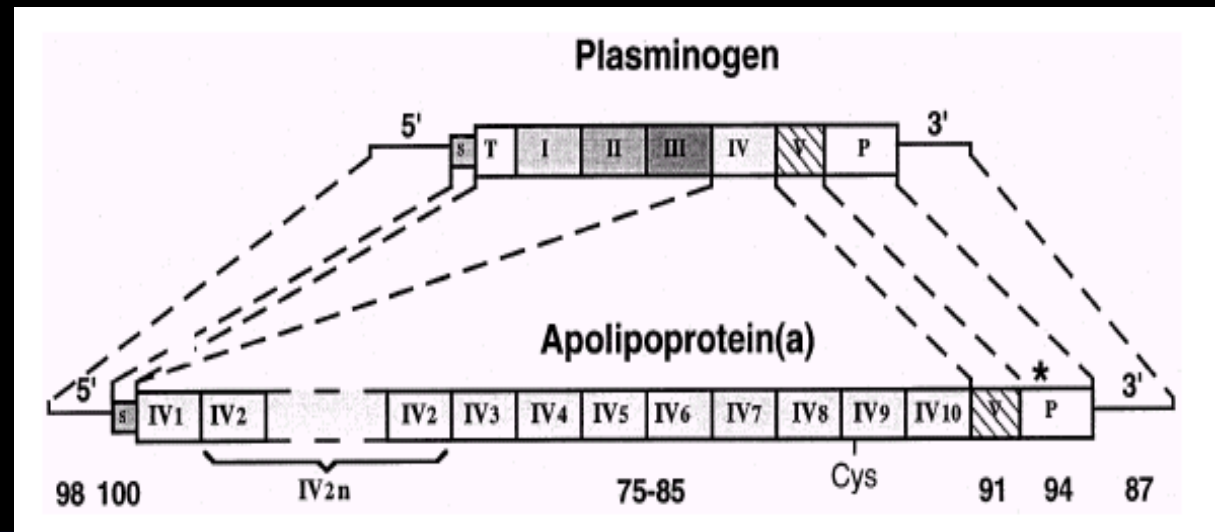
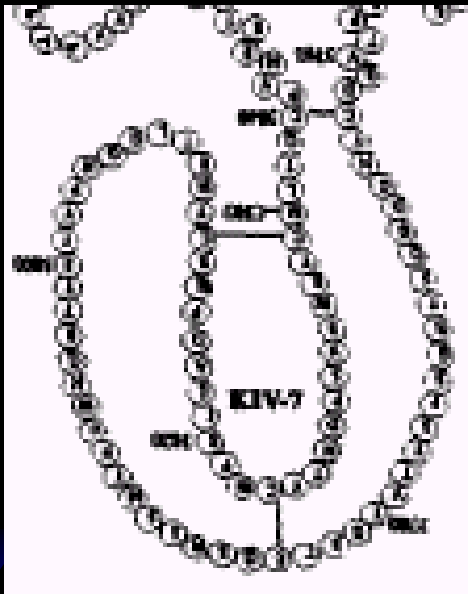
- ❖ Συνδετικός κρίκος μεταξύ θρόμβωσης και αθηρωμάτωσης
- ❖ Ομοιότητα με πλασμινογόνο
- ❖ 1963, Kare Berg, *Acta Pathol Microbiol Scand* πρόκληση αντισωμάτων σε κουνέλια μετά από ένεση ανθρώπινης LDL → αντιγόνο Lp(a)
- ❖ 1987, Eaton DL et al, *PNAS*, AA ακολουθία
- ❖ 1987, McLean et al, *Nature*, cDNA ακολουθία (στις ομάδες Scanu AM και Lawn RM)

Lp (a)

- ❖ Ανήκει στις “broad-cut” LDL (λίγο μεγαλύτερο μέγεθος και πυκνότητα)
- ❖ Σύνδεση ενός μορίου ApoB με δισουλφιδικό δεσμό με 1 (ή 2) μόριο(α) Apo(a)
- ❖ Βιοσύνθεση Apo(a) στο ήπαρ, πιθανός σχηματισμός σωματιδίου Lp(a) στην ηπατική μεμβράνη ή εξωκυττάρια στο πλάσμα
- ❖ Τα επίπεδα της καθορίζονται περισσότερο από τη σύνθεσή της παρά από τον καταβολισμό της (μέσω άλλου υποδοχέα από την LDL-R?)
- ❖ Λιπιδική σύσταση μπορεί να διαφέρει: μεταγευματικά πιο πλούσιο σε Trig
- ❖ Πιθανός μεταφορέας Chol σε στεροειδογενείς ιστούς (γονάδες, επινεφρίδια, νεφρούς)

Απο (a)

- ✓ Εντονα γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη πλούσια σε σιαλικό οξύ, γαλακτόζη, γαλακτοζαμίνη, γλυκοζαμίνη και μαννόζη
- ✓ Γονίδιο ομόλογο του πλασμινογόνου και πλησίον του στο 6q26-27 (πιθανός διπλασιασμός)
- ✓ Περιέχει kringle IV περιοχές (3 δισουλφιδικοί δεσμοί + 6 θέσεις γλυκοζυλίωσης)



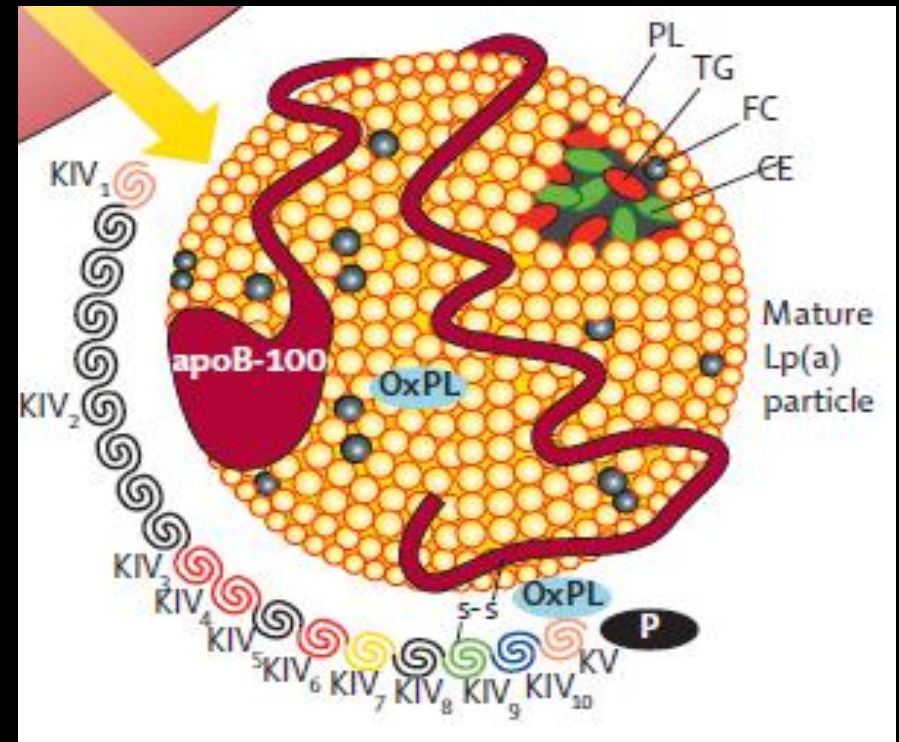
Hubby T et al., (1997) *Atherosclerosis*, 133, 1

Δεσμεύει οξειδωμένα φωσφολιπίδια

[Tselepis A.D. et al., (2017), *Journal of Biomedical Research*, 31,1-9]

Δομή Lp (a) και υπομονάδες Kringle

- ✓ Kringle 4 (KIV) types 1-10
- ✓ KIV_2 (n=3-40) → >34 αλληλίες!
- ✓ Μία Kringle 5 περιοχή (KV), SS δεσμός και περιοχή σερίνοπρωτεάσης (ανενεργή)
- ✓ Ετερογενές μόριο σε MB (280-800 KDa) λόγω πολυμορφισμού στον αριθμό των KIV_2 περιοχών
- ✓ Σύνδεση KIV_9 με ApoB



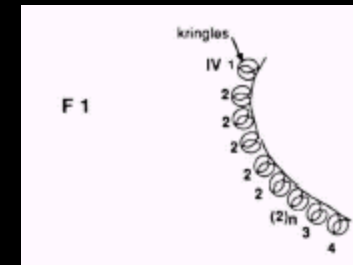
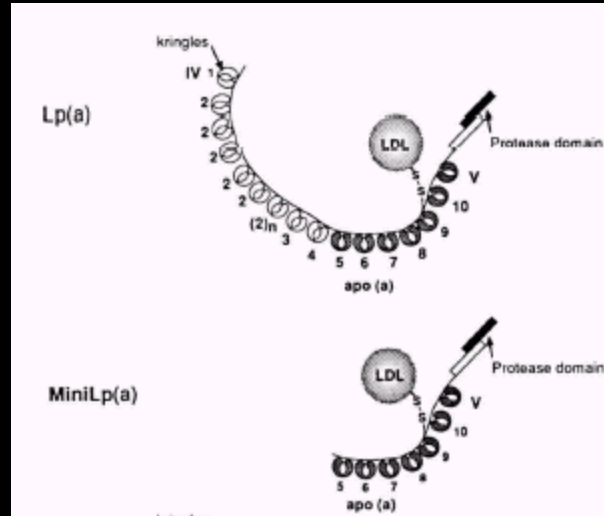
- ✓ Επίπεδα αντιστρόφως ανάλογα του μεγέθους: λιγότερο αποτελεσματική έκκριση στις μεγαλύτερες ισομορφές?

Επίσης ρύθμιση επιπέδων Lp(a) μέσω pentanucleotide repeat (TTTTA) STR στο enhancer και +93 C/T πολυμορφισμού → alternative ATG start codon

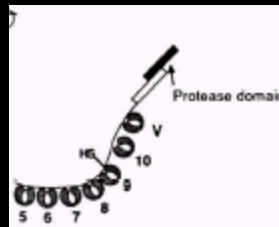
Δράση PMN ελαστάσης

Mini Lp(a)

Cleavage between
KIV₄ and KIV₅



F2



Scanu Am and Edelstein C. (1997),
J. Lipid Res., 38, 2193

Πιο αθηρογόνα θραύσματα?
Καταβολισμός μέσω νεφρικής κάθαρσης?

Παθογενετική δράση της Lp(a)

- ✓ Προθρομβωτική δράση:
 - ✓ Ενεργοποιεί το PAI-1 το οποίο αλληλεπιδρά αρνητικά με tPA (tissue plasminogen activator) και αναστέλλει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου προς πλασμίνη → παρεμπόδιση ινωδόλυσης
 - ✓ Συναγωνισμός -λόγω ομοιότητας- με πλασμινογόνο/πλασμίνη για το ινώδες (η δέσμευση της Lp(a) αυξάνεται παρουσία υψηλής tHcy)
- ✓ Διεισδύει με ευκολία στην ενδοθηλιακή και υποενδοθηλιακή στιβάδα ως έχει ή οξειδωμένο και συμπαρασύρει και την LDL στα αφρώδη κύτταρα και στην αθηρωματική πλάκα
- ✓ Διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων

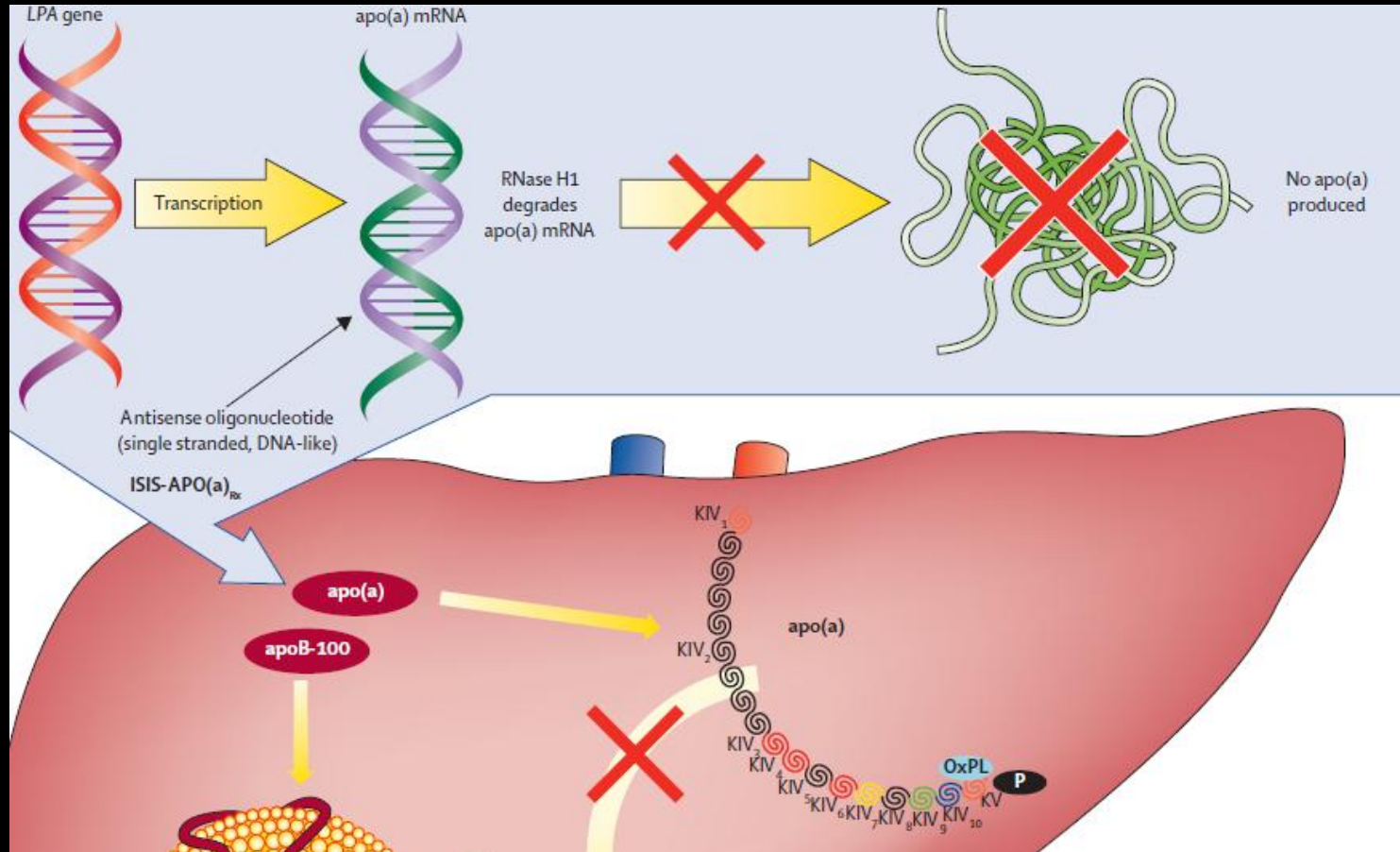
Προσδιορισμοί Lp (a)

- ❖ Ουσιαστικά μετρείται το πρωτεϊνικό συστατικό apo (a) και όχι το λιπιδικό ή υδατανθρακικό συστατικό της Lp(a)
- ❖ Ακρίβεια και ευαισθησία πρέπει να είναι ανεξάρτητες του μεγέθους της Apo(a) [όχι χρήση mAb έναντι KIV₂!]
- ❖ Έχουν επικρατήσει οι νεφελομετρικοί προσδιορισμοί

Επιθυμητά όρια Lp(a) – Κλινική σημασία

- ❖ Μέση τιμή διαφέρει ανά πληθυσμό: στους Κινέζους η μικρότερη τιμή, στους Αφρικανούς η μεγαλύτερη
- ❖ Γενικά στην Καυκάσια φυλή, επιθυμητά επίπεδα Lp(a) < 30 mg/dl (~20% πληθυσμού > 50 mg/dl) ενώ > 75 mg/dl ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια και κρίσιμη τιμή >120 mg/dl
- ❖ Το μικρό μέγεθος των Lp(a) ισομορφών επίσης ανεξάρτητος παράγων κινδύνου
- ❖ Επίσης σε συνδυασμό με αυξημένη LDL (ή apoB) και χοληστερόλη, διαβήτη ή νεφρική νόσο, οξειδωτικό στρες
- ❖ Συσχετίζεται με στένωση αορτικής βαλβίδας [*Capoulade R. et al., JACC (2015), 66, 1236*]
- ❖ Τιμές δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα από τη διατροφή, έντονη άσκηση και αλκοόλ↓, CRP↑, εγκυμοσύνη↑, εμμηνόπαυση↑, νεφρική νόσος ↑
- ❖ Μείωση επιπέδων θεραπευτικά με “LDL-αφαίρεση” (+ νικοτινικό?) και με τους νέους PCSK9 αναστολείς (-26%)

Νέα θεραπευτική προσέγγιση



+GalNAc-3, αναγνωρίζεται από ηπατικό υποδοχέα σε clathrin-coated pits
Σε φάση II κλινικές μελέτες, 4 εβδομάδες υποδορίως

Tsimikas D. et al., Lancet (2015), 386,1472