

Λιποπρωτεΐνη (a)

➔ Γενοβέφα Κολοβού

Διευθύντρια Προληπτικής Καρδιολογίας Metropolitan Hospital

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της λιποπρωτεΐνης (a) [Lp(a)] στο πλάσμα συσχετίστηκαν με τη στεφανιαία νόσο, με τις αθηρωματικές στενώσεις των καρωτίδων, με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, με την περιφερική αρτηριοπάθεια και με τη στένωση της αορτικής βαλβίδας. Οι Kostner και συνεργάτες ήσαν οι πρώτοι που έθεσαν τα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα πάνω από 30 mg/dl ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου¹.

Ωστόσο, στη φύση δεν δημιουργούνται ουσίες χωρίς κάποιο λόγο. Το ίδιο αφορά και στη Lp(a). Σίγουρα θα υπάρχουν εξηγήσεις για τη χρησιμότητα της ύπαρξής της στους ανθρώπους.

Εξέλιξη του ανθρώπινου γένους και Lp(a)

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την Lp(a) ως προστατευτικής παραμέτρου κατά τη διάρκεια της εξέλιξης του ανθρώπου. Επίσης, η παρουσία της απολιποπρωτεΐνης (apo) (a) [το σύμπλεγμα Lp(a) περιέχει μια μονάδα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), μια μονάδα apo(a) και μια apoB-100] δεν συνηγορεί απαραίτητα ως χρήσιμη λειτουργία. Άλλωστε, υπάρχουν άτομα με μη ανιχνεύσιμα ή πολύ χαμηλά επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα, χωρίς απαραίτητα να παρουσιάζουν κάποιο παθολογικό πρόβλημα.

Ωστόσο, η συμβολή της Lp(a) στην ίαση των πληγών και τραυμάτων και στην αγγειογένεση θα μπορούσε να παίξει σημαντικό ρόλο². Αρχικά, στη διάρκεια της εξέλιξης του ανθρώπινου γένους, οι παραπάνω ιδιότητες θα ήσαν ευνοϊκές για την επιβίωση, όπου το κυνήγι και οι διαμάχες με άλλα είδη θα ήσαν καθημερινές ασχολίες του *Homo sapiens* (το μόνο σωζόμενο είδος του γένους *Homo*)³.

Μολονότι δεν έχει ερευνηθεί η επίδραση της

Lp(a) στον τραυματισμένο ιστό, η διαπίστωση ότι τα Kringle (διαμορφωτικές μονάδες) της apo(a) περιέχουν τεμάχια του πλασμινογόνου, που μετά τη διάσπασή του παράγεται αγγειοστατίνη (angiostatin, αναστολέας της αγγειογένεσης), πυροδότησε το ερευνητικό ενδιαφέρον. Έτσι, οι Lawe και συνεργάτες⁴ διαπίστωσαν στα πειραματικά μοντέλα, ότι η apo(a) δεν συμμετέχει στην αγγειογένεση. Οι ερευνητές πιστεύουν, ότι η apo(a) επιλέχτηκε για τις ιδιότητές της, που αφορούν στην αιμόσταση και κυρίως στην ινωδόλυση.

Μια άλλη χρήσιμη ιδιότητα της Lp(a), που ενδεχομένως να επηρέασε την εξελικτική της πορεία, ήταν η δυνατότητα δέσμευσης της χοληστερόλης, που περιέχει η LDL, με το ινώδες που σχηματίζεται μετά τον τραυματισμό. Στα είδη με αυξημένα επίπεδα της Lp(a) έδινε προβάδισμα, βοηθώντας τα με τη σύνθεση νέων ή με την επιδιόρθωση των μεμβρανικών κυττάρων (οι μεμβράνες των κυττάρων έχουν ανάγκη τη χοληστερόλη για τη δόμησή τους) των τραυματισμένων ιστών, με αποτέλεσμα ταχύτερης επούλωσής τους.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι η χοληστερόλη της Lp(a) δεν επηρεάζεται από τη διατροφή. Αυτό μπορεί να σημαίνει, ότι πριν εκατομμύρια χρόνια από σήμερα η χοληστερόλη της Lp(a) ήταν σημαντική για την επιδιόρθωση των τραυματισμένων κυττάρων, διότι τα πρωτεύοντα εκείνης της εποχής είχαν διαφορετικές διαιτητικές συνήθειες και χαμηλότερα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης στο πλάσμα.

Αργότερα, όταν το ανθρώπινο γένος εξελίχθηκε σε αγρότες και ψαράδες, οι ιδιότητες αυτές δεν ήσαν απαραίτητες για την επιβίωση και μπορούσαν να επιβιώσουν και οι άνθρωποι με διαφορετικά επίπεδα της Lp(a), όχι απαραίτητα προστατευτικά.

Επίσης, υπάρχει θεωρία, ότι η apo(a) ενδεχο-

μένως να έπαιξε σημαντικό ρόλο στην προστασία από συγκεκριμένες λοιμώξεις. Αυτό στηρίχτηκε στο ότι πολλοί παθογόνοι εισβολείς (μικρόβια, παράσιτα και άλλα) εκφράζουν ενεργοποιητές του πλασμινογόνου ή υποδοχείς του πλασμινογόνου, που τους επιτρέπει να εισέρχονται από το σημείο της εισβολής στην κυκλοφορία⁵. Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) θα μπορούσαν να εξουδετερώσουν αυτή τη δράση του εισβολέα, λόγω της ομοιότητας των Kringle με το πλασμινογόνο.

Εικάζεται, ότι το *APO(a)* γονίδιο εμφανίστηκε χρονικά πριν από τη μεγάλη προσαρμοστική διάσπαση των θηλαστικών.

Μετά την προσαρμοστική διάσπαση η Lp(a) εξαφανίστηκε από τα περισσότερα θηλαστικά είδη και εμφανίστηκε ξανά στα θηλαστικά με διαφορετική αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του γονιδίου της *APO(a)*, τα οποία ήσαν παρόμοια με την αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του γονιδίου του πλασμινογόνου. Εν τω μεταξύ, το γονίδιο της *APO(a)* είχε υποστεί μεγάλους λειτουργικούς περιορισμούς και μεγάλες δομικές αλλαγές.

Ανακάλυψη της Lp(a)

Η Lp(a) πιστοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Blumberg και συνεργάτες⁶, το 1962, και τον Berg⁷, το 1963, με τη χρήση ανοσολογικής μεθόδου. Την εποχή εκείνη ο Berg πίστευε, ότι το σωματίδιο Lp(a) είναι μια παραλλαγή του σωματιδίου LDL.

Πρωώθηση της επούλωσης τραυμάτων

Μετά από τον οποιοδήποτε τραυματισμό του αγγείου (μηχανικό ή χημικό), τα τραυματισμένα κύτταρα εκκρίνουν ποικίλες μορφές μεσολαβητών, συμπεριλαμβάνοντας και την ιντερλευκίνη-6 (IL-6), και προκαλούν πρωτεϊνική απάντηση οξείας φάσης. Η πρωτεϊνική απάντηση οξείας φάσης με τη σειρά της οδηγεί στη σύνθεση πρόσθετων μορίων της apo(a) και στη συνέχεια σχηματισμού ολοκληρωμένων σωματιδίων Lp(a), τα οποία απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και συσσωρεύεται στο σημείο τραυματισμού. Στο σημείο αυτό τα σωματίδια Lp(a) δεσμεύονται με τους μεμβρανικούς υποδοχείς των μακροφάγων και των αιμοπεταλίων και ενεργοποιούν το ινώδες, αναστέλλοντας έτσι τη λύση του σχη-

ματισμένου θρόμβου. Την ίδια στιγμή οι ιδιότητες της Lp(a) ως αυξητικού παράγοντα προωθούν την επιδιόρθωση των τραυματισμένων κυττάρων και την εναπόθεση της χοληστερόλης της⁸⁻¹⁰.

Αναστολή της ινωδολύσης

Η apo(a) μοιάζει δομικά με το πλασμινογόνο. Εξαιτίας αυτής της ομοιότητας, η Lp(a) παρεμποδίζει τη θρομβολυτική διαδικασία, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη θρόμβωση. Επίσης, η Lp(a) διεγείρει την παραγωγή PAI-1.

Μετά από τραυματισμό (μηχανικό, θερμικό, πολεμικό, ατύχημα) τα σωματίδια Lp(a) δεσμεύονται με τους μεμβρανικούς υποδοχείς των μακροφάγων και των αιμοπεταλίων και ενεργοποιούν το ινώδες, αναστέλλοντας έτσι τη λύση του σχηματισμένου θρόμβου. Ίδια διαδικασία ακολουθείται και στον τραυματισμό του αγγείου (τοξικές ουσίες, κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση και άλλα), αυτή τη φορά όμως δεν είναι ευνοϊκή, διότι συμμετέχει στην αθηρογένεση^{8,9}.

Lp(a) και βιταμίνη C

Σύμφωνα με την «Ενοποιημένη θεωρία» του Pauling Linus [βραβείο Nobel (Χημείας, 1954 και Ειρήνης 1962)] και του Rath Mathias, η αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος είναι νόσημα φθοράς και οφείλεται στη χρόνια έλλειψη της βιταμίνης C¹¹.

Οι Rath και Pauling¹¹ πιστεύουν, ότι τα είδη, που στη διάρκεια της εξέλιξης των ειδών έχασαν την ικανότητα να συνθέτουν βιταμίνη C, έχουν την Lp(a) ως αντικατάστατη της. Στα είδη αυτά η σύνθεση της βιταμίνης C δεν ήταν αναγκαία, διότι στα χρόνια της εξέλιξης έγινε αλλαγή του διαιτολογίου τους και μπορούσαν πλέον να προμηθεύονται τη βιταμίνη C από τις τροφές.

Από την άλλη, οι μειωμένες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στους ιστούς επηρεάζουν τη σύνθεση του κολλαγόνου και της ελαστίνης της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας, το οποίο μπορεί να διορθωθεί (παροδικά) με μεγάλες εναποθέσεις σωματιδίων Lp(a).

Επίπεδα της Lp(a) και λοιμώξεις

Οι Geiss και συνεργάτες¹² σύγκριναν τα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα των 74 ατόμων με οξεία ιογενή

ηπατίτιδα και 402 ατόμων ίδιας ηλικίας χωρίς νόσο. Τα επίπεδα της Lp(a) των πασχόντων ήσαν κάτω από 7 mg/dl, ενώ τα άτομα χωρίς νόσο είχαν 17 mg/dl. Τα επίπεδα αυτά αυξήθηκαν σημαντικά (μέσο όρο 32 mg/dl) μετά την ανάρρωση. Οι Mooser και συνεργάτες¹³ προσδιόρισαν τα επίπεδα της Lp(a) στους 9 ασθενείς που εισήχθησαν στην εντατική μονάδα για σήψη και στους 4 ασθενείς που εισήχθησαν για βαριά εκτεταμένα εγκαύματα, δυο νοσήματα που παρουσιάζουν συστηματική φλεγμονώδη απάντηση [systemic inflammatory response syndrome (SIRS)]. Τα επίπεδα της Lp(a) ήσαν δραματικά χαμηλά (μέσο όρο 1,6 mg/dl και κατά 80-90% κάτω από τα αρχικά επίπεδα) και στις δυο καταστάσεις. Στους 5 ασθενείς που επιβίωσαν, τα επίπεδα της Lp(a) ήσαν 5-15 φορές χαμηλότερα, συγκριτικά με τα επίπεδά της μετά την ανάρρωσή τους.

Τα πολύ χαμηλά επίπεδα της Lp(a) στις βαριές λοιμώξεις και στα βαριά εκτεταμένα εγκαύματα και γενικά στις καταστάσεις με SIRS μπορεί να οφείλονται στη μειωμένη σύνθεση της Lp(a), ως συνέπεια της δυσλειτουργίας των ηπατικών κυττάρων ή της κατάστασης της κυκλοφορίας (απώλεια υγρών/ αίματος) ή και των δύο. Επίσης, η Lp(a) σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να ενεργεί ως πρωτεΐνη αρνητικής οξειάς φάσης¹⁴.

Οι μελέτες σε ζωικά πρότυπα και συγκεκριμένα στους διαγονιδιακούς αρουραίους με μετάλλαξη, που οδηγεί σε διαγραφή συγκεκριμένης περιοχής [YAC-apo(a)] του LPA γονιδίου, στα οποία χορηγήθηκε η τουρπεντίνη (προκαλεί φλεγμονή), έδειξαν σημαντική μείωση (κατά 2 φορές χαμηλότερα) των επιπέδων της Lp(a).¹⁵

Από ότι φαίνεται η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει αυξημένη απομάκρυνση των σωματιδίων της Lp(a) από την κυκλοφορία ή να μειώσει τη σύνθεσή της.

Μια άλλη εξήγηση, που μπορεί να δοθεί για τα πολύ χαμηλά επίπεδα της Lp(a) των ασθενών με SIRS, είναι ότι οι κυτοκίνες, οι οποίες συμμετέχουν στη φλεγμονή και στη σήψη¹⁴, μπορεί να επηρεάζουν την έκφραση του γονιδίου της apo(a).

Συγκεκριμένα, στα καλλιεργημένα ηπατικά κύτταρα των πιθήκων παρατηρήθηκε, ότι η IL-6 αυξάνει την έκφραση, ενώ ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β (TGF-β1) και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α) μειώνουν την έκφραση του γονιδίου της apo(a)¹⁶. Στις καταστάσεις SIRS και στη σήψη, οι κυτοκίνες που κυριαρχούν είναι η TGF-β1 και η TNF-α και μειώνουν τα επίπεδα της Lp(a), ενώ στις φλεγμονές μέτριας βαρύτητας, όπως είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η περίοδος μετά από χειρουργείο¹⁷⁻¹⁹, η κυρίαρχη κυτοκίνη είναι η IL-6, η οποία υπερκαλύπτει τις δράσεις των αναστολέων της έκφρασης του γονιδίου της apo(a) και παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της Lp(a)²⁰. ■

Συμπερασματικά

Η Lp(a) είναι μια λιποπρωτεΐνη, που θα μας απασχολήσει ακόμα. Οι τελευταίες οδηγίες, που δημοσιεύτηκαν το 2019²¹, έχουν συμπεριλάβει τα εξημμένα επίπεδά της ως παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων.

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 1981;38:51-61.
2. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): Intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10:225-236.
3. Utermann G. Genetic architecture and evolution of the lipoprotein(a) trait. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10:133-141.
4. Lawn RM, Schwartz K, Patthy L. Convergent evolution of apolipoprotein(a) in primates and hedgehog. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(22):11992-11997.
5. Boyle MD, Lottenberg R. Plasminogen activation by invasive human pathogens. *Thromb Haemost*. 1997;77:1-10.
6. Blumberg BS, Bernanke D, Allison AC. A human lipoprotein polymorphism. *J Clin Invest*. 1962;41:1936-1944.
7. Berg K. *Acta Pathol*. 1963;59:369-382.
8. Κολοβού Γενοβέφα. Λιποπρωτεΐνη (a). Ακόμα μια Κακή Χοληστερόλη; 2018. Εκδόσεις Καμπύλη.
9. Kolovou GD, Katsiki N, Mikhailidis DP. Editorial: Lipoprotein (a).

- More than Just Cholesterol? *Curr Med Chem.* 2017;24):952-956.
10. Kostakou PM, Hatzigeorgiou G, Kolovou V, Mavrogeni S, Kolovou GD. Lipoprotein (a) Evolution: Possible Benefits and Harm. Genetic and Non-Genetic Factors Influencing its Plasma Levels. *Curr Med Chem.* 2017;24:969-978.
 11. Rath M, Pauling L. Hypothesis: lipoprotein(a) is a surrogate for ascorbate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990;87:6204-6207.
 12. Geiss HC, Ritter MM, Richter WO, Schwandt P, Zachoval R. Low lipoprotein (a) levels during acute viral hepatitis. *Hepatology.* 1996;24(6):1334-1337.
 13. Mooser V, Berger MM, Tappy L, Cayeux C, Marcovina SM, Darioli R, Nicod P, Chioléro R. Major reduction in plasma Lp(a) levels during sepsis and burns. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(4):1137-1142.
 14. Pannen HJ, Robotham JL. The acute-phase response. *New Horiz.* 1995;3:183-197.
 15. Frazer KA, Narla G, Zhang JL, Rubin EM. The apolipoprotein(a) gene is regulated by sex hormones and acute-phase inducers in YAC transgenic mice. *Nat Genet.* 1995;9:424-431.
 16. Ramharack R, Barkalow D, Spahr MA. Dominant negative effect of TGF- β 1 and TNF- α on basal and IL-6-induced lipoprotein(a) and apoli- poprotein(a) mRNA expression in primary monkey hepatocyte cultures. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:984-990.
 17. Ledue TB, Neveux LM, Palomaki GE, Ritchie RF, Craig WY. The relationship between serum levels of lipoprotein(a) and proteins asso- ciated with the acute phase response. *Clin Chem Acta.* 1993;223:73-82.
 18. Slunga L, Johnson O, Dahlen GH, Eriksson S. Lipoprotein(a) and acute-phase proteins in acute myocardial infarction. *Scand J Clin Invest.* 1992;52:95-101.
 19. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclero- sis.* 1989;78:145-150.
 20. Navasa M, Gordon DA, Hariharan N, Jamil H, Shigenaga JK, Moser A, Fiers W, Pollock A, Grunfeld C, Feingold KR. Regulation of microsomal triglyceride transfer protein mRNA expression by endotoxin and cyto- kines. *J Lipid Res.* 1998;39:1220-1230.
 21. Mach C, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J Aug 31.* pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. [Epub ahead of print]
- 