

(Άρθρο Σύνταξης)

Γενοβέφα Κολοβού

Η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων είναι η συχνότερη αιτία της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Πάνω από 200 παράγοντες κινδύνου έχουν περιγραφεί, που οδηγούν στον πρόωρο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας.

Ο ρόλος των γονιδίων στην εμφάνιση της αθηρωμάτωσης δεν μπορεί πλέον να αμφισβητηθεί. Συγκεκριμένα, έχουν αναγνωρισθεί αρκετές γονιδιακές μεταλλάξεις που είναι υπεύθυνες για την πρώιμη εμφάνιση της. Οι πιο γνωστές είναι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο του LDL υποδοχέα, που προκαλούν την οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Έχουν περιγραφεί έως σήμερα 900 περίπου διαφορετικές μεταλλάξεις με διαφορετική συχνότητα ανάλογα τη γεωγραφική κατανομή. Επίσης, σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων παίζει η απολιποπρωτεΐνη B-100 και η απολιποπρωτεΐνη E. Η οικογενής έλλειψη της apoB-100 είναι μια αυτοσωμική επικρατούμενη κληρονομική νόσος η οποία έχει συσχετιστεί με υπερλιπιδαιμία και πρώιμη αθηρωμάτωση (1). Επίσης, τα αλληλόμορφα της απολιποπρωτεΐνης E, όπως το ε4, σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (2-4). Άλλες έρευνες, συμπεριλαμβανομένων και των δικών μας μελετών (σε ελληνικό πληθυσμό), δε βρήκαν τέτοια συσχέτιση (5-7). Στη μελέτη Framingham Heart Study αναφέρθηκε ότι όχι μόνο το ε4, αλλά και το ε2 αλληλόμορφο συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια στους άνδρες (4).

Μεταλλάξεις στο γονίδιο ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1 ή ABCA1) αποτελούν τη γενετική βάση της νόσου της Ταγγέρης (8-10). Ο Attie και οι συνεργάτες του (11), σε μία λεπτομερή ανασκόπηση διατύπωσαν την άποψη ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο του ABCA1 προδιαθέτουν και σχετίζονται με την πρώιμη αθηροσκλήρωση. Επίσης, οι Van Dam και συνεργάτες (12) έδειξαν ότι τα ετερόζυγα άτομα για το γονίδιο του ABCA1 εμφανίζουν πάχυνση του ενδοθηλίου και του μυϊκού χιτώνα των περιφερειακών αρτηριών.

Η πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP) λειτουργεί ως μεταφορέας της εστεροποιημένης χοληστερόλης από την HDL στις απολιποπρωτεΐνες B- λιποπρωτεΐνες (VLDL, IDL, LDL) και παράλληλα συμμετέχει στην αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης. Ο πιο μελετημένος πολυμορφισμός του γονιδίου CETP είναι ο TaqIB. Το αλληλόμορφο B2 σχετίζεται με μικρότερο

κίνδυνο για εμφάνιση CHD (13).

Η λιποπρωτεΐνική λιπάση (LpL) συντίθεται στα παρεγχυματικά κύτταρα, μεταφέρεται και εναποτίθεται στο ενδοθήλιο των αρτηριών, στο ενδοθήλιο των τριχοειδών και στον έσω χιτώνα των αρτηριών. Έλλειψη ή μεγάλη ελάττωση έκφρασης του γονιδίου της LpL οδηγεί σε υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου I, στην οποία παρατηρείται συσσώρευση πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και χυλομικρών. Όσον αφορά στους πολυμορφισμούς του γονιδίου της LpL που έχουν μελετηθεί, οι φορείς των Gly188Glu, Asp9Asn και Asn291Ser πολυμορφισμών, φαίνεται να έχουν επίπεδα λιπιδίων που προδιαθέτουν σε αθηρωμάτωση, σε σχέση με τους μη-φορείς, ενώ οι φορείς του Ser447Ter πολυμορφισμού φαίνεται να έχουν προστατευτικό προφίλ λιπιδίων έναντι της αθηρωμάτωσης. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ισχαιμικής νόσου σε ετερόζυγους φορείς είναι αυξημένος για τα περισσότερα άτομα με τον πολυμορφισμό Gly188Glu, η αύξηση είναι οριακή για τους φορείς των Asp9Asn και Asn291Ser πολυμορφισμών και αντίθετα ο κίνδυνος είναι πιθανώς ελαττωμένος για τους Ser447Ter φορείς. Τέλος, μία μόνο μελέτη που εξέτασε γυναίκες, διαπίστωσε σημαντικά μεγάλη αύξηση του κινδύνου ισχαιμικής νόσου μεταξύ των φορέων του Asn129Ser πολυμορφισμού.

Συμπερασματικά, είναι πιθανό στο μέλλον, ο έλεγχος του γονοτύπου των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο και αργότερα των ατόμων με δυσλιπιδαιμίες, να είναι απαραίτητος για τη διάγνωση και το σχεδιασμό της θεραπείας και να φτάσουμε στο σημείο να πραγματοποιείται και ως εξέταση ρουτίνας. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, οι γνώσεις μας είναι ατελείς σχετικά με τη δράση των παραπάνω γονιδίων και την αλληλεπίδρασή τους με άλλα γονίδια, όπως και με περιβαλλοντικούς παράγοντες, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα σε βάθος.

Βιβλιογραφία

1. Nassar BA. Familial defective apolipoprotein B-100: a cause of hypercholesterolemia and early coronary heart disease. CMAJ 1993;148:579-580.

2. van Bockxmeer FM, Mamotte CD, Gibbons FR, Taylor RR. Apolipoprotein epsilon 4 homozygosity--a determinant of restenosis after coronary angioplasty. *Atherosclerosis* 1994;110:195-202.
3. Wilson PW, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemias and coronary heart disease: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 1994;272:1666-1671.
4. Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, Wilson PW, Levy D, Osgood D, Parpos S, Pedro-Botet J, Daly JA, Ordovas JM. Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001;154:529-537.
5. Kuusisto J, Mykkanen L, Kervinen K, Kesaniemi YA, Laakso M. Apolipoprotein E4 phenotype is not an important risk factor for coronary heart disease or stroke in elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1280-1286.
6. Kolovou G, Yiannakouris N, Hatzivassiliou M, Malakos J, Daskalova D, Hatzigeorgiou G, Cariolou MA, Cokkinos DV. Association of apolipoprotein E polymorphism with myocardial infarction in Greek patients. *Curr Med Res Opin* 2002;18:118-124.
7. Kolovou GD, Daskalova DC, Hatzivassiliou M, Yiannakouris N, Pilatis ND, Elisaf M, Mikhailidis DP, Cariolou MA, Cokkinos DV. The Epsilon 2 and 4 Alleles of Apolipoprotein E and Ischemic Vascular Events in the Greek Population-Implications for the Interpretation of Similar Studies. *Angiology* 2003;54:51-58.
8. Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, Deleuze JF, Brewer HB, Duverger N, Deneffe P, Assmann G. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999;22:352-355.
9. Kolovou G, Anagnostopoulou K, Cokkinos DV. A new ABCA1 mutation associated with low HDL cholesterol but without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003;169:345-346.
10. Kolovou GD, Wade DP, Sengupta R, Cokkinos DV. Tangier Disease with unusual clinical manifestations. *Clinic Genet* 2003;63:323-324.
11. Attie AD, Kastelein JP, Hayden MR. Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. *J Lip Res* 2001;42:1717-1726.
12. van Dam MJ, de Groot E, Clee SM, Hovingh GK, Roelants R, Brooks-Wilson A, Zwinderman AH, Smit AJ, Smelt AH, Groen AK, Hayden MR, Kastelein JJ. Association between increased arterial-wall thickness and impairment in ABCA1-driven cholesterol efflux: an observational study. *Lancet* 2002;359:37-42.
13. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Karyofyllis P, Salpea KD, Yiannakouris N, Zarkalis D, Cokkinos DV. Cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and severity of coronary stenosis. *Clin Invest Med*. 2006 Feb;29(1):14-9.