proLékaře.cz | 22.5.2024

Apolipoprotein L1 – etnicky specifický determinant renálního a srdečního selhání

Apolipoprotein L1 – ethnically specific determinant of renal and heart failure

Jaroslav A. Hubáček

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

✉ **Ing. Jaroslav A. Hubáček, CSc., DSc.** | jahb@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 15. 7. 2019
Přijato po recenzi/Prijaté po recenzii 19. 8. 2019

Abstrakt

Kardiovaskulární a renální onemocnění mají celosvětově signifikantní podíl na mortalitě a morbiditě. Obě onemocnění mají významné genetické pozadí a řada genů (např. geny pro apolipoprotein E a FTO) se nezávisle podílí na rozvoji obou onemocnění. Jedním z genů, jehož varianty jsou spojeny s rozvojem těchto onemocnění je i gen pro apolipoprotein L1. V genu se vyskytuje několik set polymorfizmů. Dosud publikované výsledky však ukazují, že rizikové varianty tohoto genu (označované převážně jako *G1* a *G2*; kódované rs73885319/rs60910145 a rs71785313 polymorfizmy) jsou přísně etnicky specifické – vyskytují se pouze u Afričanů, a nikoli u Evropanů či Asiatů. Rizikové alely zvyšují riziko rozvoje renálního selhání 7–10krát a riziko kardiovaskulárního onemocnění přibližně 2násobně. Etnické rozdíly jsou výsledkem různého vývoje a odlišných selekčních tlaků (evoluční výhodou těchto alel je rezistence vůči spavé nemoci) působících na různé etnické skupiny a podtrhují nezbytnost cílených personalizovaných analýz beroucích v potaz tyto odlišnosti.

Klíčová slova: apolipoprotein L1 – etnický původ – genetika – kardiovaskulární onemocnění – renální selhání

Abstract

Cardiovascular and renal diseases are responsible for worldwide high mortality and morbidity. Both diseases have a significant genetic background, and a number of genes (eg. apolipoprotein E and FTO genes) are involved in the development of both diseases. Another gene, whose variants are associated with the development of these diseases is the apolipoprotein L1 (*APOL1*) gene. There are several hundred polymorphisms within the *APOL1*. However, the results reported so far show that the risk variants of this gene (mostly referred to as *G1* and *G2*; encoded by rs73885319/rs60910145 and rs71785313 SNPs) are strictly ethnically specific – they occur exclusively in Africans, but not in Europeans or Asians. Risky alleles increase the risk of renal failure 7–10 times and doubled the risk of cardiovascular disease development. Ethnic differences are the result of diverse evolution and different selection pressures (the evolutionary advantage of these alleles is the resistance to sleeping sickness) affecting different ethnic groups and underline the need for targeted personalized analyses, taking into account these differences.

Key words: apolipoprotein L1 – ethnicity – genetic – cardiovascular disease – renal failure

Úvod

V průmyslově vyspělých zemích je mortalita a morbidita signifikantně ovlivněna onemocněními srdce a ledvin. U obou těchto onemocnění hrají významnou roli jak faktory vnějšího prostředí/životní styl, tak genetické predispozice. O určité provázanosti mezi kardiovaskulárním onemocněním a renálním selhání hovoří i skutečnost, že varianty některých genů ovlivňují nezávisle na sobě obě tato onemocnění. Jedná se např. o gen pro apolipoprotein E [1,2] nebo gen pro FTO [3,4].

Apolipoprotein L1

Dalším genem/proteinem s potenciálem ovlivnit jak renální, tak kardiovaskulární onemocnění je apolipoprotein L1 [5].

Apolipoprotein L1 *(APOL1*; OMIM přístupové číslo – 603743; Gene ID – 8542) je protein vyskytující se výhradně u primátů. Primární funkcí *APOL1* u člověka (a dalších primátů) je ochrana proti infekcím, primárně proti „spavé nemoci“.

APOL1 je tvořen 398 aminokyselinami (dalších 16 aminokyselin tvoří signální peptid) a sestává z 5 funkčních domén,

proLékaře.cz | 22.5.2024

z nichž nejdůležitější je doména pátá, odpovědná za resistenci k původci spavé nemoci (*Trypanosoma brucei*).

Jsou známy celkem 4 *APOL1* transkripty, lišící se svojí délkou [6].

APOL1 se exprimuje (s výjimkou fetálního mozku) ve všech lidských tkáních [7] a z rodiny apolipoproteinů L je jediný, který se nachází v plazmě. *APOL1* je v plazmě součástí haptoglobulinových komplexů účastnících se lýze trypanosom (trypanosomální lytické faktory 1 a 2) a součástí lipoproteinů s antimikrobiálními funkcemi [8]. Jednoznačná shoda nepanuje v otázce potenciální lokalizace *APOL1* na ostatní lipoproteiny. V některých studiích byla popsána přítomnost *APOL1* na HDL (High DensityLlipoprotein" – lipoproteiny s vysokou hustotou) částicích [9], jinými autory je zpochybňovaná [10].

V porovnání s „tradičními" apolipoproteiny (apolipoprotein B nebo apolipoproteiny tříd A, u nichž se koncentrace pohybují okolo 1 g/l) je jeho plazmatická koncentrace velice nízká a pohybuje se u většiny jedinců v rozmezí 2–4 mg/l [11]. Koncentrace *APOL1* nicméně mírně koreluje s plazmatickými triglyceridy i s hladinami LDL-cholesterolu [11].

Gen pro apolipoprotein L1

Gen (o celkové délce cca 14 000 párů bází) je součástí APOL genového clusteru (složeného z 6 genů, *APOL1, APOL2, APOL3, APOL4, APOL5* a *APOL6*) lokalizovaném na chromosomu 22 [12] a skládá se ze 7 exonů.

Funkce ostatních apolipoproteinů L (vyskytují se výhradně v intracelulárním prostoru) není jednoznačně definována, předpokládá se, že slouží také jako iontové kanály (viz dále) [13].

Gen pro apolipoprotein L1 je v porovnání s většinou ostatních lidských genů vysoce polymorfní. Vzhledem ke své potenciální klinické důležitosti byl celý gen kompletně sekvenován u téměř 2 500 jedinců různého etnického původu (Evropanů, Asiatů, Afričanů a „různých") a bylo detekováno více než 600 jednonukleotidových záměn [6], z nich je přibližně 100 polymorfizmů (SNPs – Single Nucleotide Polymorphisms) s frekvencí minoritní alely přes 1 %. Autoři popsali celkem 8 hlavních haplotypů definovaných 12 SNPs (přičemž další haplotypy definují regulační a nepřekládané části genu), charakterizujících tento gen. Řada *APOL1* variant je etnicky specifická či se jejich výskyt značně liší mezi etniky.

Tento výsledek tak navazuje na dřívější zjištění. Dvě varianty, které *APOL1* „proslavily", označované jako *G1* (rs73885319, záměna serin342 → glycin a rs60910145, záměna izoleucin384 → methionin; které jsou v téměř kompletní vazbě) a *G2* (rs71785313; kódující deleci 2 aminokyselin v pozicích 388 – asparagin – a 389 – tyrozin – proteinu) se běžně vyskytují u jedinců afrického původu [14]. Tyto varianty ale dosud nebyly nalezeny v žádné bělošské populaci (a to ani v české populaci, zahrnující přibližně 600 nepříbuzných jedinců ze studie post-MONICA – Hubáček J. A. a Viklický O., připravováno k publikaci), ani např. v čínské populaci [6].

APOL1 jako genetický determinant onemocnění

Je zřejmé, že důvodem mezietnických rozdílů je skutečnost, že u Afričanů jsou právě tyto varianty spojené s ochranou proti spavé nemoci [14] (která se jinde než na africkém kontinentu nevyskytuje), a jejich přítomnost tedy není výhodná u jedinců jakékoli jiné rasy. Odvrácenou stranou mince je zvýšené riziko jak kardiovaskulárního, tak renálního onemocnění, spojené s těmito variantami genu.

Varianty v genu pro *APOL1* jsou však spojeny s výskytem i jiných onemocnění.

Jak již bylo zmíněno výše, primární rolí *APOL1* je ochrana proti spavé nemoci – protein podmiňuje lýzu *Trypanosom*. *APOL1* se po vstupu do parazita stává součástí jeho mitochondriálních a lyzosomálních membrán a jako iontový kanál zapříčiňuje lýzu parazita [14]. V experimentálních modelech *APOL1* potlačuje i infekci HIV [15]. *APOL1* varianty *G1* a *G2* jsou spojovány se zvýšeným rizikem nádorových onemocnění, bezpochyby nejdůležitější je však role *APOL1* v genetické determinaci renálního a kardiovaskulárního onemocnění. Za zmínku stojí i spojitost minoritních alel těchto variant s mírně zvýšenou celkovou mortalitou [16].

APOL1 a renální onemocnění

Vztah polymorfizmů označovaných jako *G1* a *G2* k renálnímu selhání byl jednoznačně prokázán. Minoritní alely těchto variant jsou nepochybně nejsilnějším popsaným genetickým determinantem ledvinového selhání v černošských populacích. Přítomnost těchto alel je spojena se 7–10násobným zvýšením rizika vzniku diabetem nepodmíněného renálního selhání (CKD – Chronic Kidney Disease i ESRD – End Stage Renal Disease) [17]. U jedinců nesoucích rizikové alely se ESRD vyskytuje v mladším věku. Odhaduje se, že sám tento gen je zodpovědný za celých 40 % případů ESRD u černošského etnika [17]. Podobně je známo, že transplantované ledviny s rizikovými genotypy mají horší prognózu než ledviny s nemutovaným *APOL1*.

Bezpochyby však varianty v genu pro *APOL1* nejsou sami o sobě dostačující k rozvoji renálního onemocnění, protože byla popsána kazuistika rodiny zahrnující více než 50 jedinců s nefunkčním genem pro *APOL1*, přičemž tito jedinci netrpěli renální nedostatečností [18].

Experimentální práce naznačují, že *APOL1* varianty *G1* a *G2* urychlují degradaci podocytů [revidováno 19], nicméně přesný mechanizmus, jak *APOL1* ovlivňuje renální selhání nebo do jaké míry varianty v genu pro *APOL1* interagují s dalšími geny nebo environmentálními riziky, není znám [17].

APOL1 a kardiovaskulární onemocnění

Protože *APOL1* se exprimuje jak v intravaskulárních, tak v extravaskulárních tkáních, je tento protein/gen kandidátem pro i pro objasnění vyšší incidence kardiovaskulárních onemocnění (nejen u pacientů s renálním onemocněním) u černošské populace [20]. Dosavadní studie ukazují, že jedna riziková alela variant *G1* nebo *G2* zvýší riziko infarktu

proLékaře.cz | 22.5.2024

myokardu přibližně o 2násobek, a to nezávisle na vlivu genu na renální selhání, které je samo o sobě rizikovým faktorem KVO [10].

Závěr

Varianty v genu pro apolipoprotein L1 byly jednoznačně prokázány jako rizikové faktory renálního selhání a kardiovaskulárního onemocnění u jedné etnické skupiny, černošských Afričanů. Vztah především k renálnímu selhání je tak silný, že se intenzívně diskutuje zavedení analýz těchto variant jako nezbytného genetického vyšetření (především u dárců) v rámci transplantačních programů. Ostatní etnika nejsou nositelé těchto rizikových variant a výsledky studií analyzující další polymorfizmy/haplotypy genu pro *APOL1* u různých etnik ve vztahu k ESRD či KVO prozatím nejsou dostupné.

Autor je podporován projektem MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

Literatura

1. Hubacek JA, Bloudickova S, Kubinova R et al. Apolipoprotein E polymorphism in hemodialyzed patients and healthy controls. Biochem Genet 2009; 47(9–10): 688–693. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10528–009–9266-y>.

2. Holmes MV, Frikke-Schmidt R, Melis D et al. A systematic review and meta-analysis of 130,000 individuals shows smoking does not modify the association of APOE genotype on risk of coronary heart disease. Atherosclerosis 2014; 237(1): 5–12. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.038>.

3. Liu C, Mou S, Pan C. The FTO gene rs9939609 polymorphism predicts risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013; 8(8): e71901. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071901>.

4. Hubacek JA, Viklicky O, Dlouha D et al. The FTO gene polymorphism is associated with end-stage renal disease: two large independent case-control studies in a general population. Nephrol Dial Transplant 2012; 27(3): 1030–1035. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr418>.

5. Estrella MM, Parekh RS. The expanding role of APOL1 risk in chronic kidney disease and cardiovascular isease. Semin Nephrol 2017; 37(6): 520–529. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.07.005>.

6. Peng T, Wang L, Li G. The analysis of APOL1 genetic variation and haplotype diversity provided by 1000 Genomes project. BMC Nephrol 2017; 18(1): 267. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882–017–0675–6>.

7. Duchateau PN, Pullinger CR, Cho MH et al. Apolipoprotein L gene family: tissue-specific expression, splicing, promoter regions; discovery of a new gene. J Lipid Res 2001; 42(4): 620–630.

8. Bart JM, Cordon-Obras C, Vidal I et al. Localization of serum resistance-associated protein in Trypanosoma brucei rhodesiense and transgenic Trypanosoma brucei brucei. Cell Microbiol 2015; 17(10): 1523–1535. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cmi.12454>.

9. Duchateau PN, Pullinger CR, Orellana RE et al. Apolipoprotein L, a new human high density lipoprotein apolipoprotein expressed by the pancreas. Identification, cloning, characterization, and plasma distribution of apolipoprotein L. J Biol Chem 1997; 272(41): 25576–25582. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.272.41.25576.

10. Robinson TW, Freedman BI. The Apolipoprotein L1 gene and cardiovascular disease. Methodist Debakey Cardiovasc J 2016; 12(4 Suppl): S2-S5. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.14797/mdcj-12–4s1–2>.

11. Bruggeman LA, O'Toole JF, Ross MD et al. Plasma apolipoprotein L1 levels do not correlate with CKD. J Am Soc Nephrol 2014; 25(3): 634–644. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013070700>.

12. Page NM, Butlin DJ, Lomthaisong K et al. The human apolipoprotein L gene cluster: identification, classification, and sites of distribution. Genomics 2001; 74(1): 71–78. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/geno.2001.6534>.

13. Vanhollebeke B, Pays E. The function of apolipoproteins L. Cell Mol Life Sci 2006; 63(17): 1937–1944. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018–006–6091-x>.

14. Cooper A, Capewell P, Clucas C et al. A primate APOL1 variant that kills Trypanosoma brucei gambiense. PLoS Negl Trop Dis 2016; 10(8): e0004903. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004903>.

15. Taylor HE, Khatua AK, Popik W. The innate immune factor apolipoprotein L1 restricts HIV-1 infection. J Virol 2014; 88(1): 592–603. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02828–13.>.

16. Mukamal KJ, Tremaglio J, Friedman DJ et al. APOL1 genotype, kidney and cardiovascular disease, and death in older adults. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016; 36(2): 398–403. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305970>.

17. Young BA, Fullerton SM, Wilson JG et al. Clinical genetic testing for APOL1: Are we there yet? Semin Nephrol 2017; 37(6): 552–557. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.07.009>.

18. Johnstone DB, Shegokar V, Nihalani D et al. APOL1 null alleles from a rural village in India do not correlate with glomerulosclerosis. PLoS One 2012; 7(12): e51546. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051546>.

19. Tedla FM, Yap E. Apolipoprotein L1 and kidney transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2019; 24(1): 97–102. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0000000000000600>.

20. Lipkowitz MS. Apolipoprotein L1: from obscurity to consistency to controversy. Kidney Int 2015; 87(1): 14–17. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.319>.