Původní sdělení | Original research article

Výskyt alely *APOE* $\epsilon 2$ je spojen se zvýšenou koncentrací apolipoproteinu E v plazmě u pacientů s ischemickou chorobou srdeční

(The *APOE* $\epsilon 2$ allele is associated with increased plasma apolipoprotein E levels in patients with coronary artery disease)

Leoš Pleva^a, Pavlína Kušnierová^b, Pavlína Plevová^{c,d}, Šárka Hilscherová^c, Michal Karpíšek^e, Jana Zapletalová^f, Lucie Faldynová^c, Petra Kovářová^g, Pavel Kukla^a

^a Kardiiovaskulární oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika

^b Ústav laboratorní diagnostiky, Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika

^c Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika

^d Katedra biomedicínských oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava, Česká republika

^e R&D oddělení, Biovendor, a.s., Brno, Česká republika

^f Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česká republika

^g Krevní centrum, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 29. 5. 2016

Přepřeván: 23. 11. 2016

Přijat: 27. 11. 2016

Dostupný online: 4. 1. 2017

Klíčová slova:

Apolipoprotein E

Ischemická choroba srdeční

Polymorfismus *APOE*

SOUHRN

Cíl: Cílem naší studie bylo posoudit vliv jednonukleotidových polymorfismů *APOE* ($\epsilon 2$ -rs7412, $\epsilon 4$ -rs429358) na koncentraci apolipoproteinu E v plazmě u pacientů s prokázanou ischemickou chorobou srdeční.

Metody: Soubor tvořilo 94 pacientů s ischemickou chorobou srdeční, u kterých byla provedena genotypizace pro rs429358 a rs7412 v *APOE* a stanovena koncentrace apolipoproteinu E (*APOE*) v plazmě, hsCRP, lipidové spektrum.

Výsledky: U nositelů alely $\epsilon 2$ byla prokázána signifikantně vyšší koncentrace *APOE* v plazmě proti běžnému genotypu $\epsilon 3/\epsilon 3$ (40,4 mg/ml [20,6–53,7] vs. 22,9 mg/ml [6,2–111,3]); $p = 0,018$. Nebyly zaznamenány rozdíly v koncentracích *APOE* mezi nositeli alel $\epsilon 4$ a $\epsilon 3/\epsilon 3$.

U nositelů alely $\epsilon 2$ byla prokázána signifikantně vyšší koncentrace HDL cholesterolu (1,55 mmol/l vs. 1,16 mmol/l, $p = 0,001$) a u nositelů alely $\epsilon 4$ signifikantně nižší koncentrace hsCRP (1,07 mg/l vs. 2,14 mg/l, $p = 0,035$) ve srovnání s běžným genotypem $\epsilon 3/\epsilon 3$.

Závěr: Výskyt alely *APOE* $\epsilon 2$ je u pacientů s ischemickou chorobou srdeční spjat se signifikantně vyšší koncentrací *APOE* a HDL cholesterolu v plazmě, zatímco alela $\epsilon 4$ je spojena se signifikantně nižší koncentrací hsCRP.

© 2016, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Aims: We sought to evaluate the influence of *APOE* polymorphisms (ϵ 2-rs7412, ϵ 4-rs429358) on plasma levels of apolipoprotein E in patients with confirmed coronary artery disease.

Methods: A total of 94 patients with coronary artery disease were included in our study. Genotyping for rs429358 and rs7412 in *APOE* was performed and plasma levels of apolipoprotein E, lipids, and hs-CRP were measured.

Results: Significantly higher plasma levels of APOE were found in the ϵ 2 carriers compared to the normal ϵ 3/ ϵ 3 genotype (40.4 mg/mL vs. 22.9 mg/mL, $p = 0.018$). There was no difference in APOE levels between the ϵ 4 allele and ϵ 3/ ϵ 3 allele carriers.

Significantly higher HDL cholesterol levels (1.55 mmol/L vs. 1.16 mmol/L, $p = 0.001$) were found in the ϵ 2 carriers, and significantly lower levels of hs-CRP (1.07 mg/L vs. 2.14 mg/L, $p = 0.035$) in the ϵ 4 carriers compared to the normal ϵ 3/ ϵ 3 genotype.

Conclusions: In CAD patients, the *APOE* ϵ 2 allele is associated with significantly higher plasma levels of APOE and HDL cholesterol, whereas the ϵ 4 allele is associated with significantly lower levels of hs-CRP.

Keywords:

APOE polymorphism

Apolipoprotein E

Coronary artery disease

Úvod

Apolipoprotein E (APOE) je malý apolipoprotein skládající se z 299 aminokyselin, který je produkován hepatocyty v játrech, makrofágy v periferních tkáních a gliovými buňkami v mozku. Apolipoprotein E je součástí několika typů lipoproteinových částic, např. chylomikronů, VLDL, IDL a HDL a slouží i jako ligand receptorů LDL (LDLR) a LDL receptor-related proteinu-1 (LRP1), jejichž prostřednictvím ovlivňuje vychytávání LDL cholesterolu buňkami [1].

Apolipoprotein E je produkován lokálně makrofágy v postižené arteriální stěně během zánětu, kde může vést ke snížení obsahu cholesterolu a redukci aterosklerotických plátů. V cévní stěně APOE dále inhibuje migraci a proliferaci hladkých svalových buněk medie spouštěnou destičkovým růstovým faktorem (PDGF), čímž snižuje neo-intimální hyperplazii po poranění cévní stěny [2]. Tento lokální účinek je nezávislý na systémovém vlivu APOE na metabolismus lipidů [1].

Nejběžnější alely *APOE* (ϵ 3 [standardní typ], ϵ 2 a ϵ 4) kódují odpovídající rozdílné izoformy proteinu (APOE2, APOE3, APOE4), které se liší jedinou aminokyselinou na pozicích 130 a 176. Zatímco APOE2 obsahuje cystein v pozicích 130 i 176, APOE3 má cystein v pozici 130 a arginin v pozici 176 a izoforma APOE4 má v obou pozicích arginin [3].

Cíl

Cílem naší studie bylo posoudit vliv jednotlivých jednonukleotidových polymorfismů (SNP) *APOE* (ϵ 2-rs7412, ϵ 4-rs429358) na koncentraci apolipoproteinu E v plazmě u pacientů s prokázanou ischemickou chorobou srdeční (ICHS).

Soubor a metody

Náš soubor tvořilo 94 pacientů s koronarograficky prokázanou ICHS (po předchozích PCI), u kterých byla stanove-

na koncentrace APOE, hsCRP, lipidového spektra v plazmě a zároveň byla provedena genotypizace pro varianty rs429358 a rs7412 v genu *APOE*.

Krevní vzorky a biochemická analýza

Odběr krve byl proveden 12 měsíců po PCI. Vzorky byly centrifugovány na 2 500 g po dobu 6 min při teplotě 4 °C, následně rozděleny do dvou zkumavek po 2 ml a skladovány při -80 °C po dobu dvou až tří měsíců.

Plazmatické koncentrace APOE byly stanoveny pomocí sendvičového testu ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay; firmy Biovendor-Laboratorní Medicína, Brno, Česká republika).

Genotypizace polymorfismů

Vybrané jednonukleotidové polymorfismy *APOE* jsou popsány podle nomenklatury HGVS a poslední verze NCBI a Ensembl databáze [4] (tabulka 1). Genomová DNA byla extrahována pomocí MagNA Pure Compact Instrument (Roche, Švýcarsko). Genotypy *APOE* ϵ 3, ϵ 2 a ϵ 4 (rs7412 a rs429358) byly stanoveny pomocí LightMix Kit ApoE C112R C158R (TIB MOLBIOL, Německo). Ke stanovení frekvencí výskytu studovaných SNP v běžné české populaci byla provedena genotypizace 200 zdravých osob (100 českých párů ve věku 26–66 let).

Statistická analýza

K statistické analýze dat byl použit program IBM SPSS Statistika verze 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Kontinuální proměnné s nenormální distribucí jsou uváděny jako medián a rozsah (minimum–maximum) a byly srovnávány pomocí neparametrického Mannova-Whitneyho U-testu s Bonferroniho korekcí. Kategorické proměnné jsou uváděny jako počet a procento a byly srovnávány pomocí Fisherova exaktního testu s Bonferroniho korekcí. Odds ratio (OR) je uváděno s 95% intervalem spolehlivosti (CI). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

Tabulka 1 – Jednonukleotidové polymorfismy *APOE*

Gen	Úroveň kódující DNA	Úroveň proteinu	Databáze NCBI
<i>APOE</i> ϵ 2	c.526C>T	p.Arg176Cys	rs7412
<i>APOE</i> ϵ 4	c.388T>C	p.Cys130Arg	rs429358

Obr. 1 – Koncentrace *APOE* (µg/ml)

Výsledky

Základní demografické, klinické a biochemické parametry souboru jsou uvedeny v tabulce 2. Jednotlivé studijní skupiny se v těchto demografických, klinických a vybraných biochemických parametrech nelišily.

Genotyp $\epsilon 3/\epsilon 3$ se vyskytoval u 63 pacientů (67 %), alela $\epsilon 4$ byla nalezena u 21 pacientů (22,3 %) a alela $\epsilon 2$ u 10 pacientů (10,6 %). Rozložení alel *APOE* bylo v Hardyho-Weinbergově rovnováze. Frekvence výskytu minoritních alel (MAF) $\epsilon 2$ a $\epsilon 4$ se nelišila od obecné české populace (tabulka 3).

U nositelů alely $\epsilon 2$ byla prokázána signifikantně vyšší plazmatická koncentrace *APOE* proti běžnému genotypu $\epsilon 3/\epsilon 3$ (40,4 mg/ml [20,6–53,7] vs. 22,9 mg/ml [6,2–111,3]; $p = 0,018$), naproti tomu nebyl zaznamenán rozdíl v hodnotách *APOE* mezi nositeli alel $\epsilon 4$ a $\epsilon 3/\epsilon 3$ (obr. 1, tabulka 4).

Mezi nositeli jednotlivých alel *APOE* nebyl prokázán signifikantní rozdíl v hodnotách celkového a LDL cholesterolu, taktéž se nelišila dávka statinů (atorvastatinu či ekvivalentu), která byla nutná k jejich dosažení.

Naproti tomu u nositelů alely $\epsilon 2$ byla prokázána signifikantně vyšší koncentrace HDL cholesterolu a u nositelů alely $\epsilon 4$ signifikantně nižší koncentrace hsCRP ve srovnání s běžným genotypem $\epsilon 3/\epsilon 3$.

Mezi jednotlivými skupinami nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl ve výskytu akutních koronárních příhod, rozsahu koronárního postižení (nemoc více tepen a komplexní léze B2/C), systolické funkce levé komory nebo koncentrace N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (jako marker srdečního selhání) (tabulka 4).

Diskuse

Apolipoprotein E je multifunkční protein, který hraje důležitou roli v metabolismu lipidů.

Apolipoprotein E slouží jako ligand LDL receptorů (LDLR) a LDL receptor-related proteinu-1 (LRP1), jejichž prostřednictvím ovlivňuje vychytávání LDL cholesterolu buňkami [1]. Je taktéž produkován lokálně makrofágy v cévní stěně v průběhu zánětu a vede k redukci rozsahu aterosklerotických plátů a neointimální hyperplazie vznikající v důsledku poranění cévní stěny [2].

Biologická aktivita *APOE* je ovlivněna nejen jeho koncentrací, ale i strukturou. Apolipoprotein E2 vykazuje pouze 2% afinitu k LDL receptorům ve srovnání s *APOE*3, což vede k jeho nižší clearance, vyšší plazmatické koncen-

Tabulka 3 – Frekvence výskytu minoritních alel (MAF)

	ICHS	Běžná česká populace	p^F
<i>APOE</i>*2, rs7412			
MAF	0,06	0,08	0,471
<i>APOE</i>*4, rs429358			
MAF	0,13	0,14	0,781

^F Fisherův exaktní test.

Tabulka 2 – Základní parametry souboru

	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$; $\epsilon 4/\epsilon 4$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	p ($\epsilon 3/\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3/\epsilon 4$ + $\epsilon 4/\epsilon 4$)	p ($\epsilon 3/\epsilon 3$ vs. $\epsilon 2/\epsilon 3$)
Celkem	63 (67 %) ^a	21 (22,3 %) ^a	10 (10,6 %) ^a	1 ^F	0,363 ^F
Muži	40 (63,5 %) ^a	12 (57,1 %) ^a	4 (40 %) ^a		
Ženy	23 (36,5 %) ^a	9 (42,9 %) ^a	6 (60 %) ^a		
Věk (roky)	67,0 (44–81) ^b	68,0 (56–78) ^b	65,0 (58–75) ^b	1 ^U	1 ^U
BMI (kg/m ²)	29,3 (22,6–49,9) ^b	26,8 (24,2–37,1) ^b	30,2 (24,8–44,1) ^b	0,169 ^U	0,200 ^U
Kuřáci	33 (52,4 %) ^a	13 (61,9 %) ^a	2 (20 %) ^a	1 ^F	0,176 ^F
Diabetes mellitus	19 (30,2 %) ^a	2 (9,5 %) ^a	5 (50 %) ^a	0,162 ^F	0,561 ^F
Renální insuficience	5 (7,9%) ^a	0	0	0,649 ^F	1 ^F
Kreatinin (µmol/l)	98,0 (62–214) ^b	96,0 (75–141) ^b	104,5 (76–119) ^b	1 ^U	1 ^U
Glykemie (mmol/l)	6,03 (4,63–17,89) ^b	5,58 (5,13–6,30) ^b	5,38 (4,81–8,57) ^b	0,570 ^U	0,228 ^U
Léčba statiny	62 (98,4 %) ^a	20 (95,2 %) ^a	9 (90 %) ^a	0,880 ^F	0,514 ^F

BMI – index tělesné hmotnosti. ^a Kvalitativní parametry – počet a procento; ^b kvantitativní parametry – medián (min.–max.); ^F Fisherův exaktní test s Bonferroniho korekcí; ^U Mannův-Whitneyho U-testu s Bonferroniho korekcí.

traci APOE a taktéž up-regulaci jaterních receptorů LDL a snížení koncentrace LDL cholesterolu [5]. Tato snížená afinita je dále spojena se zvýšenou plazmatickou koncentrací triglyceridů (TG), v důsledku snížené clearance zbytků chylomikronů. U některých homozygotů $\epsilon 2/\epsilon 2$ se může v závislosti na vnějších faktorech rozvinout hyperlipoproteinemie III. typu.

Naopak clearance APOE4 z plazmy je mnohem efektivnější, je spojena s nižší koncentrací APOE a vyšší koncentrací LDL cholesterolu [5]. Avšak plazmatické koncentrace APOE jsou jen částečně vysvětlitelné polymorfismy $\epsilon 2/\epsilon 3/$ $\epsilon 4$ a tyto koncentrace se liší i mezi jedinci stejného genotypu [5].

V našem souboru jsme prokázali signifikantně vyšší plazmatické koncentrace APOE u nositelů alely $\epsilon 2$ oproti jedincům se standardním genotypem $\epsilon 3/\epsilon 3$; rozdíl v koncentracích APOE mezi nositeli alel $\epsilon 4$ a $\epsilon 3/\epsilon 3$ prokázán nebyl.

Bennet a spol. ve své metaanalýze prokázali vztah mezi genotypem APOE a celkovým, LDL cholesterolem, HDL cholesterolem a rizikem koronárního postižení. Jedinci s genotypem $\epsilon 2/\epsilon 3$ měli vyšší koncentraci celkového a LDL cholesterolu a nižší koncentraci HDL cholesterolu ve srovnání s genotypem $\epsilon 3/\epsilon 4$ (+8 %, +14 % a -5 %). Ve srovnání se standardním genotypem $\epsilon 3/\epsilon 3$ měli nositelé alely $\epsilon 2$ signifikantně nižší riziko rozvoje ischemické choroby srdeční (OR: 0,80 [95% CI 0,70–0,90]), naproti tomu nositelé alely $\epsilon 4$ měli toto riziko jen mírně vyšší (OR: 1,06 [95% CI 0,99–1,13]) [6].

Ve studii Heart Protection byla přítomnost alely $\epsilon 2$ spojena s nižší výchozí koncentrací LDL cholesterolu před léč-

bou a s další redukcí LDL cholesterolu o 2,5 % při terapii statiny (40 mg atorvastatinu), naproti tomu alela $\epsilon 4$ byla spojena s vyšší bazální koncentrací a o 1 % nižším proporcionálním snížením LDL cholesterolu po léčbě [7].

Taktéž ve studii JUPITER bylo u nositelů alely $\epsilon 2$ nalezeno signifikantní 5,1% snížení LDL cholesterolu po léčbě 20 mg rosuvastatinu [8].

V našem souboru nebyly zjištěny rozdíly v plazmatických koncentracích celkového, LDL cholesterolu a TG mezi jednotlivými skupinami ani v dávkách statinů potřebných k jejich dosažení. Naproti tomu nositelé alely $\epsilon 2$ měli ve shodě s literárními údaji signifikantně vyšší plazmatickou koncentraci HDL cholesterolu.

U jedinců s alelou $\epsilon 4$ jsme ve srovnání s genotypem $\epsilon 3/$ $\epsilon 3$ prokázali signifikantně nižší koncentrace hsCRP. Tento výsledek je ve shodě s předchozími studiemi prokazujícími signifikantně nižší koncentrace hsCRP u nositelů $\epsilon 4$ oproti genotypu $\epsilon 3/\epsilon 3$ nebo alele $\epsilon 2$, nicméně přesný biologický podklad této závislosti není znám [9,10]. C-reaktivní protein je sérový protein akutní fáze zánětu produkovaný v játrech a často bývá využíván jako zánětlivý marker. Zvýšené hodnoty CRP byly opakovaně zjištěny u pacientů s ICHS, avšak jejich klinický význam zůstává sporný [11].

Ačkoliv předchozí studie prokázaly souvislost nosičství alely $\epsilon 2$ s nižším výskytem nemoci tří tepen a fokálním charakterem lézí [12], v našem souboru jsme neprokázali žádný vztah mezi genotypem APOE a rozsahem koronární aterosklerózy (nemoc více tepen, komplexní léze B2/C) nebo výskytem akutních koronárních syndromů. Taktéž jsme neprokázali signifikantní rozdíly v systolické funkci

Tabulka 4 – Výsledky

	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$; $\epsilon 4/\epsilon 4$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	<i>p</i> ($\epsilon 3/\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3/\epsilon 4$ + $\epsilon 4/\epsilon 4$)	<i>p</i> ($\epsilon 3/\epsilon 3$ vs. $\epsilon 2/\epsilon 3$)
APOE (μg/ml)	22,9 (6,2–111,3) ^a	21,6 (5,0–44,2) ^a	40,4 (20,6–53,7) ^a	0,216 ^U	0,018 ^U
Lipidový profil					
Cholesterol (μmol/l)	4,48 (2,70–8,87) ^a	4,34 (3,13–7,85) ^a	4,45 (3,52–7,92) ^a	1 ^U	1 ^U
LDL (mmol/l)	2,96 (1,61–6,70) ^a	3,08 (1,81–5,25) ^a	2,55 (2,06–5,46) ^a	1 ^U	1 ^U
HDL (mmol/l)	1,16 (0,55–2,14) ^a	1,21 (0,90–1,97) ^a	1,55 (1,07–1,96) ^a	0,257 ^U	0,001 ^U
TG (mmol/l)	1,58 (0,51–5,39) ^a	1,62 (0,51–3,79) ^a	1,31 (0,70–5,97) ^a	1 ^U	0,463 ^U
hsCRP (mg/l)	2,14 (0,15–24,50) ^a	1,07 (0,27–3,79) ^a	2,3 (0,52–22,0) ^a	0,035 ^U	0,854 ^U
Dávka atorvastatinu (mg)	20,0 (±9,4) ^b	23,6 (±16,5) ^b	27,9 (±21,1) ^b	0,567 ^K	
Rozsah ICHS					
2VD/3VD	27 (42,9 %) ^c	9 (42,9 %) ^c	3 (30 %) ^c	1	1 ^F
AKS (STEMI/non-STEMI)	47 (74,6 %) ^c	15 (71,4 %) ^c	8 (80 %) ^c	1	1 ^F
Léze B2/C	39 (61,9 %) ^c	17 (81,0 %) ^c	8 (80 %) ^c	0,361 ^F	0,957 ^F
Systolická funkce nebo srdeční selhání					
EFLK (%)	55,0 (30–68) ^a	55,0 (40–65) ^a	50,0 (37–60) ^a	1 ^U	0,840 ^U
NT-pro BNP (ng/l)	176 (21–964) ^a	195 (44–856) ^a	278 (39–3 442) ^a	1 ^U	0,758 ^U

AKS – akutní koronární syndrom; APOE – apolipoprotein E; EFLK – ejekční frakce levé komory; hsCRP – vysoce senzitivní C-reaktivní protein; ICHS – ischemická choroba srdeční; non-STEMI – infarkt myokardu bez elevací úseku ST; NT-pro BNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST; TG – triglyceridy; 2VD – nemoc dvou tepen; 3VD – nemoc tří tepen;

Kvantitativní parametry – ^a medián (min.–max.); ^b průměr a směrodatná odchylka; ^c kvalitativní parametry – počet a procento;

^F Fisherův exaktní test s Bonferroniho korekcí; ^U Mannův-Whitneyho U-testu s Bonferroniho korekcí; ^K Kruskalův-Wallisův test.

levé komory či koncentracích markerů srdečního selhání mezi jednotlivými skupinami.

Předchozí studie naznačovaly, že *APOE* má antiaterogenní účinek, který není závislý na snížení koncentrace lipidů. Avšak u starších pacientů (nad 85 let) byla vysoká koncentrace *APOE* spojena s 2,08krát (95% CI 1,30–3,33) vyšším rizikem kardiovaskulární mortality a 1,47krát (95% CI 1,05–2,07) vyšším rizikem cévní mozkové příhody oproti pacientům s nízkými koncentracemi bez ohledu na genotyp *APOE* [13,14].

Hlavní plazmatická část *APOE* je produkována v játrech a její syntéza podléhá genetické kontrole, naproti tomu *APOE* produkován makrofágy v postižené cévní stěně v průběhu zánětu, který je zodpovědný za odstraňování cholesterolu z lipoproteinových částic a redukci aterosklerotických plátů, je ovlivňován lokálními faktory. Bylo také prokázáno, že plazmatický *APOE* zprostředkuje předkládání lipoproteinových antigenů imunitnímu systému, čímž moduluje zánětlivé procesy [13,14].

Vliv plazmatického *APOE* na aterosklerózu závisí na jeho lokalizaci v lipoproteinových částicích. Plazmatický *APOE* se vyskytuje ve všech typech lipoproteinů, zvláště v HDL (30–50 %), dále ve VLDL (25–50 %) a IDL/LDL (10–25 %) částicích.

Apolipoprotein E vázaný v HDL je spjat s rekurencí kardiovaskulárních příhod, naproti tomu vyšší obsah *APOE* ve VLDL a LDL částicích (obsahujících i apolipoprotein C-III) je spojen se signifikantně nižším rizikem ICHS (RR 75. vs. 25. percentil: 0,43; 95% CI 0,30–0,62; $p < 0,001$) a tento protektivní vliv přetrvává i při adjustaci na ostatní rizikové faktory (RR 0,53; 95% CI 0,35–0,79; $p = 0,002$).

Apolipoprotein E dále inhibuje PDGF indukovanou migraci a proliferaci hladkých svalových buněk cévní stěny a snižuje neointimální hyperplazii vznikající v důsledku cévního poškození [2]. Byla prokázána souvislost mezi deficitem *APOE* a rozsahem neointimální hyperplazie; plocha neointimální hyperplazie a poměr intima/media ve stentu byly u *APOE*-deficientních myší signifikantně vyšší ve srovnání se standardní populací [15]. Toto lokální působení *APOE* je nezávislé na jeho celkovém vlivu na snižování lipidů [16].

V předchozích studiích jsme prokázali, že zvýšení plazmatické koncentrace *APOE* bylo spojeno se signifikantní redukcí výskytu in-stent restenóz (ISR). Hraniční hodnota *APOE* pro predikci rizika ISR byla $\leq 21,2 \mu\text{g/ml}$ [17]. Obdobná závislost mezi výskytem ISR a SNP *APOE* rs7412 a rs429358 nebyla nalezena [18].

Závěr

Výskyt alely *APOE* ε2 je u pacientů s ischemickou chorobou srdeční spjat se signifikantně vyšší plazmatickou koncentrací *APOE* a HDL cholesterolu, zatímco alela ε4 je spojena se signifikantně nižší koncentrací hsCRP.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů.

Financování

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky z projektu Institucionální podpory – RVO-FNOs/2013.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Studie byla prováděna v souladu s etickými zásadami podle Helsinské deklarace a její protokol byl schválen Etickou komisí FN Ostrava, Česká republika.

Informovaný souhlas

Před zařazením do studie byl od každého účastníka získán písemný Informovaný souhlas.

Spolupodíl autorů

L. P.: uspořádání studie; P. P., L. F., P. K.: recenze literatury; L. P., P. K.: sběr dat; P. K., P. P., L. F.: analýza dat; J. Z.: statistická analýza; L. P.: vyhodnocení dat; všichni autoři: revize rukopisu.

Literatura

- [1] C.O. Mendivil, E.B. Rimm, J. Furtado, F.M. Sacks, Apolipoprotein E in VLDL and LDL with Apolipoprotein C-III is associated with a lower risk of coronary heart disease, *Journal of the American Heart Association* 2 (2013) e130.
- [2] W. Koch, J. Mehilli, A. Pfeuffer, et al., Apolipoprotein E gene polymorphisms and thrombosis and restenosis after coronary artery stenting, *Journal of Lipid Research* 45 (2004) 2221–2226.
- [3] S.C. Rall, K.H. Weisgraber, R.W. Mahley, Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence, *Journal of Biological Chemistry* 257 (1982) 4171–4178.
- [4] J.T. Dunnen, S.E. Antonarakis, Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion, *Human Mutation* 15 (2000) 7–12.
- [5] G.D. Kolovou, K.K. Anagnostopoulou, Apolipoprotein E polymorphism, age and coronary heart disease, *Ageing Research Reviews* 6 (2007) 94–108.
- [6] A.M. Bennet, E. Angelantonio, Z. Ye, et al., Association of Apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk, *Journal of the American Medical Association* 298 (2007) 1300–1311.
- [7] J.C. Hopewell, S. Parish, A. Offer, et al., Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection Study, *European Heart Journal* 34 (2013) 982–992.
- [8] D.I. Chasman, F. Giulianini, J. MacFadyen, et al., Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) trial, *Circulation: Cardiovascular Genetics* 5 (2012) 257–264.
- [9] J.A. Hubacek, A. Peasey, H. Pikhart, et al., *APOE* polymorphism and its effect on plasma C-reactive protein levels in a large general population sample, *Human Immunology* 71 (2010) 304–308.
- [10] T.B. Grammer, M.M. Hoffmann, W. Renner, et al., Apolipoprotein E genotypes, circulating C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study, *Atherosclerosis* 215 (2011) 487–493.
- [11] J.P. Casas, T. Shah, A.D. Hingorani, et al., C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review, *Journal of Internal Medicine* 264 (2008) 295–314.
- [12] J. Machal, A. Vasku, O. Hlinomaz, et al., Apolipoprotein E polymorphism is associated with both number of diseased vessels and extent of coronary artery disease in Czech patients with CAD, *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 156 (2012) 151–158.
- [13] S.P. Mooijaart, J.F.P. Berbe, D. van Heemst, et al., ApoE plasma levels and risk of cardiovascular mortality in old age, *PLoS Medicine* 3 (6) (2006) e176.
- [14] P. van Vliet, S.P. Mooijaart, A.J.M. de Craen, et al., Plasma levels of Apolipoprotein E and risk of stroke in old age,

- Annals of the New York Academy of Sciences 1100 (2007) 140–147.
- [15] Z.A. Ali, N.J. Alp, H. Lupton, et al., Increased in-stent stenosis in ApoE knockout mice. Insights from a novel mouse model of balloon angioplasty and stenting, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 27 (2007) 833–840.
- [16] C.O. Mendivil, E.B. Rimm, J. Furtado, F.M. Sacks, Apolipoprotein E in VLDL and LDL with Apolipoprotein C-III is associated with a lower risk of coronary heart disease, *Journal of the American Heart Association* 2 (2013) e130.
- [17] L. Pleva, P. Kusnierova, P. Plevova, et al., Increased levels of MMP-3, MMP-9 and MPO represent predictors of in-stent restenosis, while increased levels of ADMA, LCAT, ApoE and ApoD predict bare metal stent patency, *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 159 (2015) 586–594.
- [18] L. Pleva, P. Kovarova, L. Faldynova, et al., The rs1803274 polymorphism of the BCHE gene is associated with an increased risk of coronary in-stent restenosis, *BMC Cardiovascular Disorders* 15 (2015) 135.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.