

# Az apolipoprotein M és a szfingozin-1-foszfát tengely jelentősége az érlemezés kialakulásának gátlásában

Nádró Bíborka dr. ■ Juhász Lilla dr. ■ Szentpéteri Anita ■ Páll Dénes dr.  
Paragh György dr. ■ Harangi Mariann dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,  
Anyagcsere Betegségek Nem Önálló Tanszék, Debrecen

Korábbi tanulmányok igazolták, hogy a plazma high-density lipoprotein (HDL)-szintje fordítottan arányos a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának kockázatával. Az utóbbi évtizedekben azonban nyilvánvalóvá vált, hogy a HDL szerkezete és működése kulcsfontosságú az érlemezést gátló hatás kialakulásában. Az apolipoprotein M (ApoM) egy HDL-hez kötött plazmafehérje, mely befolyásolja a HDL metabolizmusát és számos, érlemezést gátló hatással rendelkezik, például véd az oxidációval szemben és szabályozza a sejtek koleszterinleadását. A szfingozin-1-foszfát (S1P) egy hatékony szfingolipidközvetítő molekula, mely a sejtek különböző funkcióit szabályozza, beleértve a sejtek differenciációját és migrációját, a programozott sejthalált és az érfali gyulladást. Az S1P főként az ApoM-et tartalmazó HDL-részecskékhez kötődten kering. Mindezek alapján a HDL ApoM- és S1P-tartalma kihat az érlemezés folyamatára. Ráadásul a HDL ApoM- és S1P-tartalma módosulhat különböző kórállapotokban, például ischaemiás szívbetegség fennállása esetén. Ez az összefoglaló áttekinti a jelenleg rendelkezésre álló adatokat az ApoM és az S1P HDL-funkcióban betöltött szerepéről egészségesekben és cardiovascularis betegség fennállása esetén.

Orv Hetil. 2018; 159(5): 168–175.

**Kulcsszavak:** érlemezés, high-density lipoprotein, apolipoprotein M, szfingozin-1-foszfát

## The role of apolipoprotein M and sphingosine 1-phosphate axis in the prevention of atherosclerosis

Previous studies showed that plasma levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol are inversely related to risk of cardiovascular diseases. However, in the last few decades it became obvious that beyond its plasma level, HDL structure and function have a critical role in its anti-atherogenic efficacy. Apolipoprotein M (ApoM) is an HDL-associated plasma protein affecting HDL metabolism and exhibits various anti-atherosclerotic functions, such as protection against oxidation and regulation of cholesterol efflux. Sphingosine 1-phosphate (S1P) is a potent sphingolipid mediator that regulates numerous cellular responses including cell differentiation and migration, apoptosis and vascular inflammation. The majority of S1P is associated to ApoM containing HDL particles. Therefore, ApoM and S1P content of HDL have an impact on the atherosclerotic process. Moreover, HDL-ApoM and S1P content can be altered in several pathologic conditions such as coronary artery disease. This review covers the currently available data on the contribution of ApoM and S1P to HDL function in health and cardiovascular diseases.

**Keywords:** atherosclerosis, high-density lipoprotein, apolipoprotein M, sphingosine 1-phosphate

Nádró B, Juhász L, Szentpéteri A, Páll D, Paragh Gy, Harangi M. [The role of apolipoprotein M and sphingosine 1-phosphate axis in the prevention of atherosclerosis]. Orv Hetil. 2018; 159(5): 168–175.

(Beérkezett: 2017. október 29.; elfogadva: 2017. november 23.)

### Rövidítések

ApoM = apolipoprotein M; eNOS = endothelialis nitrogén-monoxid-szintetáz; Foxa2 = forkhead box A2; HDL = high-density lipoprotein; HNF-1 $\alpha$  = hepatocyte nuclear factor-1 alpha; LDL = low-density lipoprotein; LRH-1 = liver receptor homolog-1; MHC = major hisztokompatibilitási komplex; NF $\kappa$ B = nukleáris faktor kappa B; NO = nitrogén-monoxid; PAI-1 = plazminogén aktivátor inhibitor-1; PON1 = humán paraoxonáz-1; S1P = szfingozin-1-foszfát; TNF- $\alpha$  = tumornekrozis-faktor-alfa; VLDL = very low-density lipoprotein

Az érlelmeszesedés okozta cardiovascularis megbetegedések a mai napig vezető halálokok világszerte [1]. Az érlelmeszesedés kialakulásában a lipoproteinek mennyiségi eltéréseinek szerepe jól ismert, de keveset tudunk a minőségi eltérések jelentőségéről, pedig ez lényegesen nagyobb lehet, mint azt korábban feltételezték.

Korábbi, nagy multicentrikus tanulmányok igazolták, hogy a high-density lipoprotein (HDL)-koleszterin plazmaszintje fordítottan arányos a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásának kockázatával [2, 3]. Jelentős mennyiségű *in vitro* és *in vivo* adat bizonyítja, hogy a HDL-részecske védőhatást fejt ki az érlelmeszesedés kialakulásával szemben [4]. Mégis, a klinikai gyakorlatban a HDL-koleszterin szintjének meghatározása nem bizonyult hasznosnak a cardiovascularis kockázat pontosabb meghatározásában, ezért nem jelent elsődleges célt a kezelés szempontjából sem [5, 6]. A legújabb ESC/EAS ajánlás szintén nem tekinti a HDL-koleszterin-szintet kezelési célparaméternek, de a kockázatbecslés szempontjából a HeartScore algoritmus részparamétereként javasolja használatát [7]. Minden olyan adat, mely segít jellemezni a HDL működését és szerepét az érlelmeszesedés kialakulásának gátlásában, elősegítheti a pontosabb kockázatbecslést és új, célzott kezelési módok azonosítását [8].

### A HDL védőszerepe az érlelmeszesedés kialakulásában

A HDL egyik legfontosabb szerepe a reverz koleszterintranszport, melynek során a HDL perifériás sejtekből, köztük az érfali macrophagokból szállítja vissza a koleszterint a májba, ahonnan az epesavak formájában az epével kiürül [9]. A másik alapvető tulajdonsága az endothelsejtek aktivációjának gátlása a sejt felszíni adhéziós molekulák expressziójának gátlásán keresztül [10]. A harmadik fontos tulajdonsága az antioxidáns hatás, mivel a HDL képes az LDL oxidatív módosulásának gátlására, elsősorban a felszínéhez kötött antioxidáns enzimek, köztük a humán paraoxonáz-1 (PON1) hatására [11, 12]. Emellett számos egyéb funkcióval is rendelkezik, mely az érlelmeszesedés kialakulása szempontjából lényeges lehet, így vasodilatator, antithromboticus, antiapoptoticus és antiinflammatoricus szerepéről is beszámoltak

[13]. A komplex hatásért részben a HDL-hez kötött fehérje, részben a lipid komponensek felelősek.

A HDL-részecske az izolálás módszerétől függően akár 89 különböző fehérjét tartalmazhat, melyek funkciójukat tekintve apolipoproteinek, enzimfehérjék, lipidtranszfer-fehérjék, akutfázis-fehérjék, a komplementrendszer elemei, proteázgátlók és egyéb fehérjék lehetnek [14]. Egyes fehérjék szerepe és jelentősége tisztázott, míg mások funkciójáról keveset tudunk. A HDL lipid komponenseinek vizsgálata az utóbbi években felgyorsult, és ma már jelentős mennyiségű adat áll rendelkezésre a HDL lipid alkotóelemeiről is. Ezeket foszfolipidekre, szfingolipidekre, neutrális lipidekre és egyéb lipid alkotórészekre osztják [15]. Egyesek a HDL szerkezetének kialakulásában, transzportjában és metabolizmusában, mások a részecske működésében vesznek részt. A HDL-asszociált struktúr- és enzimfehérjék, valamint a lipid komponensek szerepe tehát lényeges, ezen belül mi most az ApoM és S1P szerepével foglalkozunk.

### Az apolipoprotein M

Az apolipoproteinek a HDL szerkezetének kialakításában és stabilitásában elengedhetetlenül fontosak, ugyanakkor számos egyéb funkcióval is rendelkeznek. 1999-ben egy újabb apolipoproteint azonosítottak, az apolipoprotein M-et (ApoM) [16]. Az ApoM a plazmában szabadon nem fordul elő, 95%-ban a HDL-hez kötötten kering, míg a többi az LDL- és VLDL-részecskéken található [17]. A HDL körülbelül 5%-át alkotja, míg a low-density lipoproteinben (LDL) kevesebb mint 2%-os arányban fordul elő. Felnőttek plazmája körülbelül 0,63–1,13 mmol/l ApoM-et tartalmaz [18]. Az ApoM az apolipoprotein D fehérjéhez hasonlóan a HDL3 szubfrakcióban van jelen [19].

#### Az ApoM génje

Az ApoM génje a 6-os kromoszóma rövid karján helyezkedik el a 21.3 locuson, a major hisztokompatibilitási komplex (MHC) III. osztály közelében. 2,3 kbp méretű, 6 exont és 5 intront tartalmaz. Az ApoM génjének szerkezete megtartott a különböző fajokban, hozzávetőlegesen 80%-ban homológ a humán és egér ApoM gén. Az ApoM más emlősökben (például orangután, csimpánz, szarvasmarha, sertés, kutya) és egyéb gerincesekben is megtalálható. Az ApoM legnagyobb mennyiségben a májban és a vesében expresszálódik. Kimutatták, hogy a humán embryogenesis során a májon és a vesén kívül a vékonybélben, a gyomorban és a vázizmokban is termelődik [20].

#### Az ApoM fehérje szerkezete

Az ApoM fehérje 26 kDa molekulásúlyú, 188 aminosav alkotja. A humán ApoM két lipocalin szekvencia motívu-

mot és hat ciszteingyököt tartalmaz, mely három intramolekuláris diszulfid-híd kialakítását teszi lehetővé [21]. Az apoM a lipocalin fehérje szupercsaládba tartozik, melynek tagjai szerzteágazó szabályozási feladatokat látnak el, részt vesznek például a lipidek megkötésében, transzportjában és az immunológiai folyamatokban. Minden lipocalin, így az ApoM is egy speciális ligandkötő hellyel rendelkezik, mely egy hidrofób zsebet formáz kis lipofilmolekulák számára [22]. A legtöbb HDL-apo lipoprotein struktúrája tartalmaz egy amfipatikus alfa-hélixet, mely mintegy kipányvázza az apolipoproteint a HDL-partikulum lipid részére. Azonban az ApoM nem tartalmaz külső amfipatikus hélixet, így más módon kötődik a HDL-hez; a megmaradt szignál peptidet „használja”; az mint egy lipofilhorgony szolgál és köti az apoM-et a lipoprotein-részecskékhez. A szignál peptid nem hasítódik, mert az apoM-nek nincs a szignál-peptid számára hasító helye [23, 24].

### Az ApoM funkciója

Az ApoM legnagyobb mennyiségben a májban és a vesében termelődik. A májsejtek által termelt apoM nagyrészt a plazmába szekretálódik, ahol a plazma-lipoproteinekhez kapcsolódik, legnagyobb mértékben a HDL-részecskékbe épül be [25]. A veseeredetű ApoM valószínűleg a proximális tubulusok epithelsejtjeiben metabolizálódik, és kötődik a multi-ligand receptor megalinhoz a proximális tubulusokban. A veseeredetű ApoM az eddigi adatok alapján valószínűleg szekretálódik a szűrletbe a proximális tubulusokban és később megalin-dependens

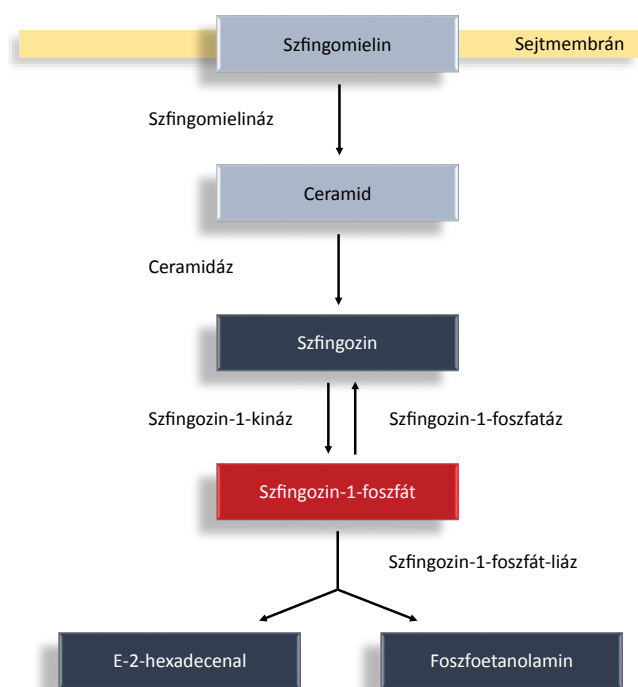
módon visszazívódik. A biológiai jelentősége ennek az útvonalnak jelenleg nem ismert, de arra enged következtetni, hogy az ApoM lipocalinstruktúrája képes kis lipofil ligandok megkötésére a szűrletben, így mintegy megakadályozni a kiürülésüket [26]. Az ApoM génmódosított egereken történt korábbi vizsgálatok alapján az ApoM képes fokozni a koleszterin-effluxot a habos sejtekké alakult macrophagokból, ezáltal elősegíteni a pre $\beta$ -HDL-részecske képződését, valamint antioxidáns hatással is rendelkezik, így gátolja az érlemezsedés kialakulását [17, 24].

Az apoM gén expressziója közvetlenül szabályozott transzkripciós faktorok által, amelyek sok egyéb faktor mellett, szabályozzák a máj lipid- és glükózmetabolizmusát: hepatocyte nuclear factor (HNF)-1 $\alpha$ , liver receptor homolog (LRH)-1 és forkhead box A2 (Foxa2). Ez arra utal, hogy az apoM-nek szerepe van a lipid- és glükóz-homeosztázisban. Érdekes módon a plazma ApoM-koncentrációja nemcsak a HDL-koleszterin, hanem az LDL-koleszterin szintjével is pozitívan korrelál, melynek hátterében az áll, hogy az ApoM lassítja a very low-density lipoprotein (VLDL)- és LDL-részecskék lebontását, ezzel emeli azok koncentrációját a plazmában [27].

### A szfingozin-1-foszfát

#### A szfingozin-1-foszfát képződése, szállítása és lebontása

A szfingozin-1-foszfát (S1P) egy bioaktív szfingozin-lebontási termék, mely számos alapvető sejtfunkciót: a proliferációt, a túlélést és a migrációt szabályozza, így befolyásolja a gyulladást és az érrendszer működését. Az S1P a szfingozin foszforilációja során jön létre a szfingozin-kináz által katalizált folyamat során (1. ábra). A keringési rendszerben az S1P legfőbb forrása a vérplazma, ahol koncentrációja 200–1000 nM között mozog. Az amfipatikus tulajdonságú S1P szállításához a keringésben hordozófehérjék szükségesek. Mintegy 60%-ban a HDL-részecskékhez kötődik annak ApoM-fehérjéjéhez kapcsolódva [25], míg a maradék 30% albuminhoz, és egy kis része egyéb lipoprotein-részecskék fehérjéjéhez kötötten kering. A HDL-partikulumok közül kizárólag ApoM-tartalmú HDL-részecskék képesek megkötni az S1P-t [27]. Ugyanakkor az ApoM S1P-kötő helyéért az S1P egyéb molekulákkal, például oxidált foszfolipidekkel és retinollal versenyez. Emellett jelentős mennyiségű S1P-t tárolnak a haemopoetikus sejtek (vörösvértestek és vérlemezkék) is, melyek nem rendelkeznek szfingozin-1-foszfát-liáz enzimmel, mely az S1P lebontásáért felel. Feltételezik, hogy a HDL-részecskék e sejtek membránjával érintkezve direkt módon veszik át a keringésben azok S1P-tartalmát [28]. Ugyanakkor lehetséges, hogy az S1P egyéb lipoprotein-részecskékről kerül át a HDL-részecskére a foszfolipidtranszferfehérje segítségével, mely a koleszterin, foszfolipidok és egyéb amfipatikus tulajdonságú molekulák lipoprotein-



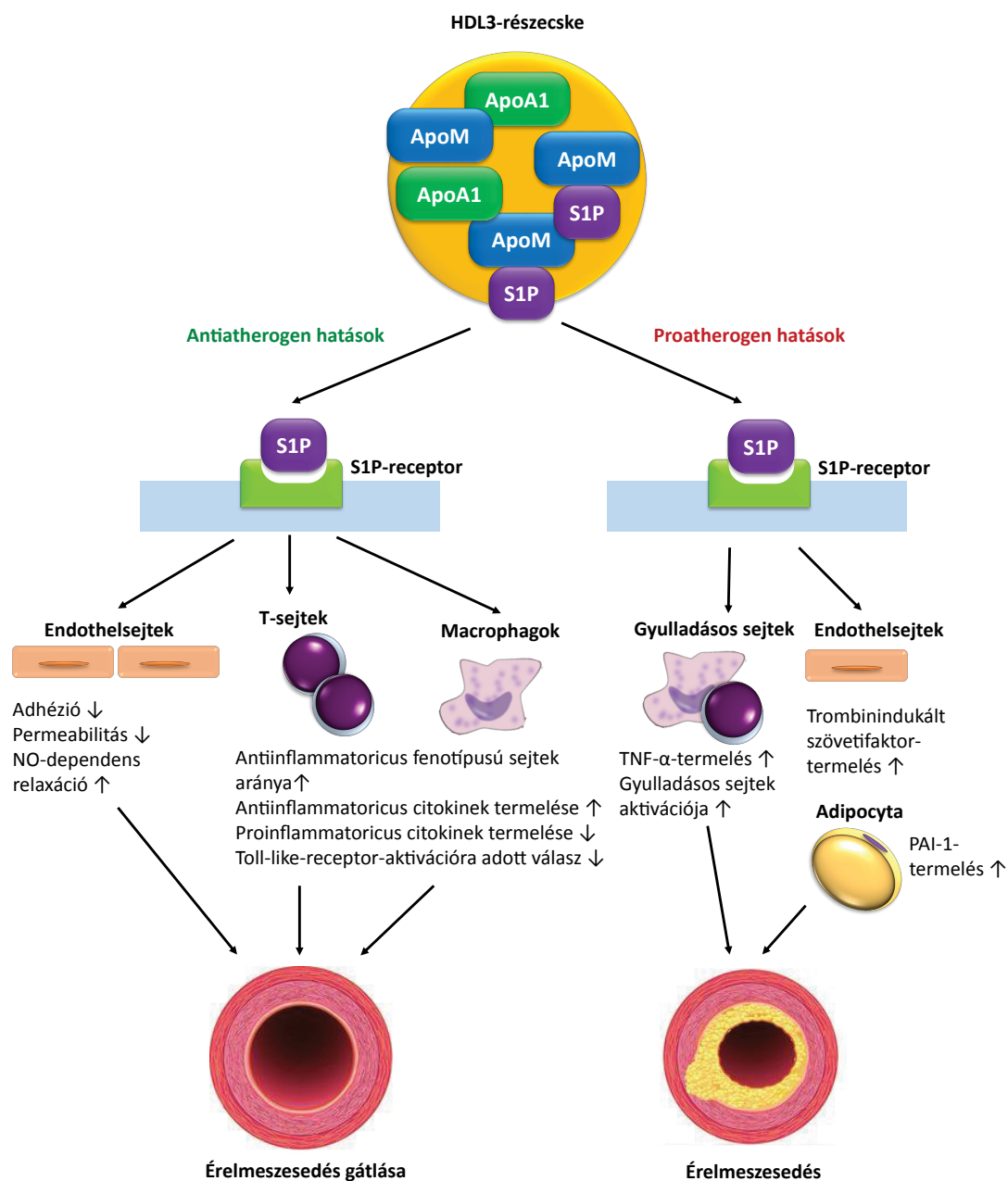
1. ábra | A szfingozin-1-foszfát bioszintézise és lebontása

részecskék közötti szállításáért felel [29]. Az S1P lebontását az S1P-liáz enzim végzi, a hasítás során E-2-hexadecenal és foszfoctanolamin keletkezik (1. ábra).

*A HDL szfingozin-1-foszfát-függő funkciói*

Érdekes módon az S1P biológiai hatékonysága különbözik attól függően, hogy HDL-hez kötődik vagy egyéb fehérjékhez, például albuminhoz. Az eddigi vizsgálatok szerint a HDL-hez kötött S1P hatékonyabb az albuminhoz kötött formájához képest [20]. A kapcsolat ugyanakkor kölcsönös: a HDL antiatherogen funkciójának el-

látása jelentős részben az S1P-tartalmának köszönhető. S1P-függő HDL-funkció az endothelsejtek nitrogén-monoxid (NO)-termelésének elősegítése az endothelialis nitrogén-monoxid-szintetáz (eNOS)-aktivitás fokozásával, ezáltal az NO-függő vasodilatatio elősegítése [30], a tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- $\alpha$ )-indukált adhéziós molekulák termelésének gátlása [31], az endothelsejt-barrier erősítése, az endothelsejtek proliferációjának és túlélésének, valamint az angiogenezisnek az elősegítése [31]. S1P-függő HDL-funkció továbbá a szívizomsejtek hypoxiás és reperfüziós károsodásának kivédése [32], az érfali simaizomsejtek adhéziós molekuláinak gátolt ex-



2. ábra

Az apolipoprotein M-szfingozin-1-foszfát tengely kettős hatása az érelmeszesedés folyamatára

ApoA1 = apolipoprotein A1; ApoM = apolipoprotein M; HDL = high-density lipoprotein; NO = nitrogén-monoxid; PAI-1 = plazminogén aktivátor inhibitor-1; S1P = szfingozin-1-foszfát; TNF- $\alpha$  = tumornekrózis-faktor-alfa



pressziója és fokozott prosztaciklintermelése [33]. Korábbi vizsgálatok azt igazolták, hogy az S1P elleni neutralizáló antitestek adása, az S1P delipidálással történő eltávolítása, vagy S1P-mentes mesterséges HDL létrehozása a HDL működését jelentősen károsítja [34–36]. Ugyanakkor a reverz koleszterintranszport folyamatában – mely a HDL egyik legfontosabb feladata az érlemezés gátlásában – az S1P az eddigi kutatási eredmények alapján nem játszik érdemi szerepet.

### Szfmngozin-1-foszfát-receptorok

A szfmngozin-1-foszfát receptorának öt különböző altípusát írták le (S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub> és S1P<sub>5</sub>) különböző sejtípusokon. A receptorok számtalan G-fehérjéhez kötődnek, melyek intracelluláris jelátviteli utakat aktiválnak [37]. A S1P<sub>1</sub> receptort főként endothelsejtek expresszálják és működésük hozzájárul az érfali integritás megőrzéséhez, az eNOS-aktivációhoz, és gátolja az endothelsejtek kemotaxisát. Az S1P<sub>2</sub> receptor főként érfali simaizomsejteken és bizonyos tumorsejteken jelenik meg, az S1P kötődése Rac és Rho-dependens módon a sejtek migrációját gátolja. Az S1P<sub>3</sub> jellemzően az endothelsejtek felszínén található, és szintén a sejtek kemotaxisát és a vazorelaxációt szabályozza, valamint a vasculáris integritás megőrzéséért felel. Az S1P<sub>3</sub> és S1P<sub>2</sub> receptor egyaránt hozzájárul a szívizomsejtek károsodásának kivédésében a szívizominfarktus során. Az S1P<sub>3</sub> receptorhoz kötődve az S1P a szív sinoatrialis sejtjein negatív kronotrop hatást fejt ki. Az S1P<sub>4</sub> receptor limfoid szövetekben és a tüdőben, míg az S1P<sub>5</sub> receptor az agyban és a bőrben expresszálódik. Az S1P azonban a korábbi vizsgálatok alapján nem csak kedvező érfali hatásokkal rendelkezik. Kemoattraktáns hatást gyakorol a lymphocytákra és képes egyéb gyulladásos sejtek aktivációjára, és a nukleáris faktor kappa B (NFκB)-út vonal aktivációján keresztül a macrophagok és monocyták tumornekrózis-faktor-alfa-termelését váltja ki, tehát gyulladást provokál [38]. Emellett endothelsejtekben fokozza a trombin indukálta szövetifaktor-termelést, valamint számos sejt plazminogén aktivátor inhibitor-1 expresszióját, mellyel prothromboticus hatást vált ki [39, 40] (2. ábra).

### Az ApoM–S1P komplex jelentősége a cardiovascularis megbetegedésekben

Az ApoM macrophag koleszterin-effluxra, preβ-HDL-szintézisre kifejtett pozitív hatása és antioxidáns tulajdonsága miatt pozitív, míg VLDL- és LDL-metabolizmusra kifejtett kedvezőtlen hatása negatív irányban befolyásolhatja az érlemezés kialakulását. Az S1P szintén rendelkezik pro- és antiatherogen tulajdonságokkal is. Mindez magyarázhatja azt a tényt, hogy a klinikai vizsgálatok eredményei nem egybehangzóak. Az ApoM–S1P érlemezésben kifejtett hatását vizsgáló klinikai tanulmányok kis számban állnak rendelkezésre,

mégis jelzik az ApoM–S1P tengely jelentőségét, és felhívják a figyelmet annak antiatherogen hatásaira. A vizsgálatok alapján a csökkent S1P-szint az ischaemiás szívbetegség és az in-stent restenosis prediktora, és szintje szívinfarktus esetén tartósan és jelentősen csökkent, hasonlóan az ApoM szintjéhez. A legfontosabb vizsgálatok eredményeit az 1. táblázat mutatja be [41–49].

### Az ApoM és S1P mérésének lehetősége a mindennapi gyakorlatban

A klinikai vizsgálatok eltérő eredményei miatt az ApoM és az S1P szintjének rutinszerű mérése a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem alkalmas a cardiovascularis kockázatbecslés hatékonyságának fokozására. Ugyanakkor vizsgálata fontos lehet olyan új típusú gyógyszeres kezelések hatásának vizsgálatára, melyek célja a HDL-C-szint emelése, például a koleszterin-észter transzfer protein (CETP)-gátló anacetrapib esetén, mely atorvastatin-kezeléshez hozzáadva sikeresen csökkentette a vasculáris események kialakulásának kockázatát ischaemiás szívbeteggekben [50]. Érdemes lehet ApoM- és S1P-szintet mérni olyan kórképekben is, ahol a HDL mennyiségi és/vagy minőségi eltérései ismertek, például familiáris hypoalhalipoproteinaemiás betegekben. Egy korábbi vizsgálat során familiáris hypercholesterinaemiás betegekben a plazma ApoM-szintjét magasabbnak találták [20], de S1P-mérés ezen betegcsoporton sem történt, így jelentőségéről keveset tudunk ebben a betegségben.

### Következtetés

A HDL érlemezésben betöltött szerepét az utóbbi évtizedekben intenzíven kutatták, ugyanakkor sokáig nem állt rendelkezésre olyan gyógyszeres kezelési lehetőség, mely a HDL-koleszterin szintjének emelésével egy időben a szív- és érrendszeri kockázatot is hatékonyan csökkentette. Egy nemrégiben megjelent tanulmány azonban azt igazolta, hogy a koleszterin-észter transzfer protein gátló anacetrapib adásával mindez elérhető [50]. Bár az anacetrapib HDL-funkcióra gyakorolt hatását még vizsgálják, a tanulmány ismét lendület adhat a HDL-lel kapcsolatos klinikai és alapkutatásoknak.

A HDL-részecskék méretükben és funkciójukban is jelentősen különböző szubfrakciókra oszthatók, melyek dinamikus alakulnak át egymásba. Cardiovascularis és anyagcsere-betegségekben további szerkezeti és működésbeli változásokon esnek át, melyek érintik a HDL ApoM- és S1P-tartalmát is, ennek minden következményével együtt. E folyamatok jobb megértése elősegítheti a szív- és érrendszeri betegségek előrejelzésének hatékonyabbá tételét, és hozzájárulhat új terápiás lehetőségek kifejlesztéséhez.

A HDL-funkció jellemzése fontos, de az ApoM- és S1P-mérés önmagában nem elég. Az intenzív kutatások ellenére a mai napig nincs olyan módszer, mely elfoga-

1. táblázat | Az Apolipoprotein M-szfingozin-1-foszfát tengely vizsgálata cardiovascularis megbetegedésekkel foglalkozó klinikai tanulmányokban

Vizsgált populáció	Betegszám	Főbb eredmények	Referencia
– ischaemiás szívbeteg – egészséges kontroll	n = 64 n = 70	A betegek HDL-jének S1P-tartalma csökkent, mely HDL-diszfunkciót, csökkent antioxidáns hatást eredményezett	Sattler és mtsai, 2015 [41]
– coronaria in-stent restenosisos betegek – egészséges kontroll	n = 50 n = 50	A HDL S1P-tartalma az in-stent restenosis független prediktora, a magasabb S1P-szinttel rendelkező betegek kockázata alacsonyabb	Jing és mtsai, 2015 [42]
– elektív percutan coronaria-intervención átesett ischaemiás szívbeteg	n = 59	A HDL-hez kötött S1P szintje negatívan korrelált az ischaemiás szívbetegség súlyosságával (egyéb-betegség vagy többszörös érbetegség)	Sattler és mtsai, 2014 [43]
– ST-elevációs infarktuson átesett betegek – egészséges kontroll	n = 32 n = 32	Az infarktusos betegek plazmájában az S1P-szint csökkent, a csökkenés a kórházi felvétel pillanatától az infarktus utáni 30. napig fennállt, és két évvel az infarktust követően sem érte el az egészségesekét	Knapp és mtsai, 2013 [44]
– szívinfarktuson átesett betegek – egészséges kontroll	n = 20 n = 20	A betegek ApoM-szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollkéhez viszonyítva	Kavo és mtsai, 2012 [45]
– ischaemiás szívbeteg – egészséges kontroll	n = 95 n = 109	A szérum S1P-szintje alacsonyabb ISZB-betegekben a kontrollhoz képest, de mindkét csoportban alacsonyabb a szérum S1P-szintje alacsony HDL esetén	Argraves és mtsai, 2011 [46]
– ST-elevációs infarktuson átesett betegek – egészséges kontroll	n = 22 n = 23	Az infarktuson átesett betegek plazmájának S1P-koncentrációja 50%-kal alacsonyabb az egészségesekéhez képest felvételtkor és az 5. napon	Knapp és mtsai, 2009 [47]
– ischaemiás szívbeteg – egészséges kontroll	n = 1001 n = 1119	A plazma ApoM-koncentrációja nem mutatott eltérést a betegek és a kontrollpopuláció esetén	Ahnström és mtsai, 2008 [48]
– coronaria-angiográfián átesett betegek	n = 308	A szérum S1P-szintje a coronariabetegség prediktornak bizonyult: a magasabb S1P-szint az érbetegséget jelezte	Deutschman és mtsai, 2003 [49]

ApoM = apolipoprotein M; HDL = high-density lipoprotein; ISZB = ischaemiás szívbetegség; S1P = sfingozin-1-foszfát

dott a HDL szerterágazó antiatherogen hatékonyságának jellemzésére. A HDL-hez kapcsolt antioxidáns enzimek közül a PON1 aktivitásának mérése, a struktúrfehérjék közül az apolipoprotein A1 szintjének meghatározása terjedt el leginkább. A macrophag koleszterin-efflux mérése szintén elfogadott, de a módszer meglehetősen bonyolult és költséges [13]. Emellett a HDL-szubfrakciók mennyiségének és arányának mérése is lehetséges, de a cardiovascularis kockázatbecslésben betöltött szerepe kétséges [51]. Minden olyan adat, mely segít megérteni a HDL-részecskék érlelmeszedésre gyakorolt hatását közelebb vihet annak megértéséhez, hogy miként csökkenthetjük betegeink szív- és érrendszeri kockázatát.

*Anyagi támogatás:* A publikáció/prezentáció/poszter elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00062 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

*Szerzői munkamegosztás:* P. D., P. Gy.: A kézirat szerkesztésében, N. B., J. L., Sz. A. A szakirodalmi adatok feldolgozásában, H. M. az ábrák elkészítésében és a kéz-

irat összeállításában, a végső változat ellenőrzésében működött közre. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 1–25.
- [2] Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 737–741.
- [3] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation* 2013; 128: 1504–1512.
- [4] Feig JE, Hewing B, Smith JD, et al. High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. *Circ Res.* 2014; 114: 205–213.
- [5] März W, Kleber ME, Scharnagl H, et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106: 663–675.
- [6] Bajnok L. HDL, or non-HDL: that is the question. Possibilities of pharmacological treatment in residual dyslipidaemia. [HDL vagy non-HDL: az itt a kérdés. A residuális dyslipidaemia gyógy-

- szeres kezelésének lehetőségei.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 62–68. [Hungarian]
- [7] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2999–3058.
- [8] Paragh G, Harangi M, László M. New trends in lipidology: the increasing role of HDL-cholesterol. [Új trendek a lipidológiában: a HDL-koleszterin szerepének felértékelődése.] *Orv Hetil.* 2008; 149: 1395–1404. [Hungarian]
- [9] von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 13–27.
- [10] Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, et al. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 1987–1994.
- [11] Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 222.
- [12] Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraonase. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1581–1590.
- [13] Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: Measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clin.* 2015; 3: 175–188.
- [14] Heinecke JW. The HDL proteome: a marker – and perhaps mediator – of coronary artery disease. *J Lipid Res.* 2009; 50(Suppl): S167–S171.
- [15] Wiesner P, Leidl K, Boettcher A, et al. Lipid profiling of FPLC-separated lipoprotein fractions by electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Lipid Res.* 2009; 50: 574–585.
- [16] Xu N, Dahlbäck B. A novel human apolipoprotein (apoM). *J Biol Chem.* 1999; 274: 31286–31290.
- [17] Christoffersen C, Nielsen LB, Axler O, et al. Isolation and characterization of human apolipoprotein M-containing lipoproteins. *J Lipid Res.* 2006; 47: 1833–1843.
- [18] Axler O, Ahnström J, Dahlbäck B. An ELISA for apolipoprotein M reveals a strong correlation to total cholesterol in human plasma. *J Lipid Res.* 2007; 48: 1772–1780.
- [19] Davidson WS, Silva RA, Chantepie S, et al. Proteomic analysis of defined HDL subpopulations reveals particle-specific protein clusters: relevance to antioxidative function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 870–876.
- [20] Christoffersen C, Benn M, Christensen PM, et al. The plasma concentration of HDL-associated apoM is influenced by LDL receptor-mediated clearance of apoB-containing particles. *J Lipid Res.* 2012; 53: 2198–2204.
- [21] Duan J, Dahlbäck B, Villoutreix BO. Proposed lipocalin fold for apolipoprotein M based on bioinformatics and site-directed mutagenesis. *FEBS Lett.* 2001; 499: 127–132.
- [22] Schlehuber S, Skerra A. Lipocalins in drug discovery: from natural ligand-binding proteins to “anticalins”. *Drug Discov Today* 2005; 10: 23–33.
- [23] Axler O, Ahnström J, Dahlbäck B. Apolipoprotein M associates to lipoproteins through its retained signal peptide. *FEBS Lett.* 2008; 582: 826–828.
- [24] Christoffersen C, Ahnström J, Axler O, et al. The signal peptide anchors apolipoprotein M in plasma lipoproteins and prevents rapid clearance of apolipoprotein M from plasma. *J Biol Chem.* 2008; 283: 18765–18772.
- [25] Zhang B, Tomura H, Kuwabara A, et al. Correlation of high density lipoprotein (HDL)-associated sphingosine 1-phosphate with serum levels of HDL-cholesterol and apolipoproteins. *Atherosclerosis* 2005; 178: 199–205.
- [26] Faber K, Hvidberg V, Moestrup SK, et al. Megalin is a receptor for apolipoprotein M, and kidney-specific megalin-deficiency confers urinary excretion of apolipoprotein M. *Mol Endocrinol.* 2006; 20: 212–218.
- [27] Christoffersen C, Obinata H, Kumaraswamy SB, et al. Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 9613–9618.
- [28] Bode C, Sensken SC, Peest U, et al. Erythrocytes serve as a reservoir for cellular and extracellular sphingosine 1-phosphate. *J Cell Biochem.* 2010; 109: 1232–1243.
- [29] Yu Y, Guo S, Feng Y, et al. Phospholipid transfer protein deficiency decreases the content of S1P in HDL via the loss of its transfer capability. *Lipids* 2014; 49: 183–190.
- [30] Nofer JR, van der Giet M, Tölle M, et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J Clin Invest.* 2004; 113: 569–581.
- [31] Kimura T, Sato K, Kuwabara A, et al. Sphingosine 1-phosphate may be a major component of plasma lipoproteins responsible for the cytoprotective actions in human umbilical vein endothelial cells. *J Biol Chem.* 2001; 276: 31780–31785.
- [32] Theilmeyer G, Schmidt C, Herrmann J, et al. High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury in vivo via the S1P3 lysophospholipid receptor. *Circulation* 2006; 114: 1403–1409.
- [33] González-Díez M, Rodríguez C, Badimon L, et al. Prostacyclin induction by high-density lipoprotein (HDL) in vascular smooth muscle cells depends on sphingosine 1-phosphate receptors: effect of simvastatin. *Thromb Haemost.* 2008; 100: 119–126.
- [34] O'Brien N, Jones ST, Williams DG, et al. Production and characterization of monoclonal anti-sphingosine-1-phosphate antibodies. *J Lipid Res.* 2009; 50: 2245–2257.
- [35] Murata N, Sato K, Kon J, et al. Interaction of sphingosine 1-phosphate with plasma components, including lipoproteins, regulates the lipid receptor-mediated actions. *Biochem J.* 2000; 352(Pt 3): 809–815.
- [36] Brullhart-Meynet MC, Braunersreuther V, Brinck J, et al. Improving reconstituted HDL composition for efficient post-ischemic reduction of ischemia reperfusion injury. *PLoS ONE* 2015; 10: e0119664.
- [37] Cannavo A, Liccardo D, Komici K, et al. Sphingosine kinases and sphingosine 1-phosphate receptors: signaling and actions in the cardiovascular system. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 556.
- [38] Keul P, Lucke S, von Wnuck Lipinski K, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 promotes recruitment of monocyte/macrophages in inflammation and atherosclerosis. *Circ Res.* 2011; 108: 314–323.
- [39] Takeya H, Gabazza EC, Aoki S, et al. Synergistic effect of sphingosine 1-phosphate on thrombin-induced tissue factor expression in endothelial cells. *Blood* 2003; 102: 1693–1700.
- [40] Lee MH, Hammad SM, Semler AJ, et al. HDL3, but not HDL2, stimulates plasminogen activator inhibitor-1 release from adipocytes: the role of sphingosine-1-phosphate. *J Lipid Res.* 2010; 51: 2619–2628.
- [41] Sattler K, Gräler M, Keul P, et al. Defects of high-density lipoproteins in coronary artery disease caused by low sphingosine-1-phosphate content: Correction by sphingosine-1-phosphate-loading. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 1470–1485.
- [42] Jing XD, Wei XM, Deng SB, et al. The relationship between the high-density lipoprotein (HDL)-associated sphingosine-1-phosphate (S1P) and coronary in-stent restenosis. *Clin Chim Acta* 2015; 446: 248–252.
- [43] Sattler K, Lehmann I, Gräler M, et al. HDL-bound sphingosine 1-phosphate (S1P) predicts the severity of coronary artery atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem.* 2014; 34: 172–184.
- [44] Knapp M, Lisowska A, Zabielski P, et al. Sustained decrease in plasma sphingosine-1-phosphate concentration and its accumulation in blood cells in acute myocardial infarction. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013; 106: 53–61.

- [45] Kavo AE, Rallidis LS, Sakellaropoulos GC, et al. Qualitative characteristics of HDL in young patients of an acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2012; 220: 257–264.
- [46] Argraves KM, Sethi AA, Gazzolo PJ, et al. S1P, dihydro-S1P and C24:1-ceramide levels in the HDL-containing fraction of serum inversely correlate with occurrence of ischemic heart disease. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 70.
- [47] Knapp M, Baranowski M, Czarnowski D, et al. Plasma sphingosine-1-phosphate concentration is reduced in patients with myocardial infarction. *Med Sci Monit.* 2009; 15: CR490–CR493.
- [48] Ahnström J, Axler O, Jauhiainen M, et al. Levels of apolipoprotein M are not associated with the risk of coronary heart disease in two independent case-control studies. *J Lipid Res.* 2008; 49: 1912–1917.
- [49] Deutschman DH, Carstens JS, Klepper RL, et al. Predicting obstructive coronary artery disease with serum sphingosine-1-phosphate. *Am Heart J.* 2003; 146: 62–68.
- [50] Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1217–1227.
- [51] Rached FH, Chapman MJ, Kontush A. HDL particle subpopulations: Focus on biological function. *Biofactors* 2015; 41: 67–77.

(Harangi Mariann dr.,  
*Debrecen*, Nagyerdei krt. 98., 4032  
 e-mails: mharangi@hotmail.com,  
 harangi@belklinika.com)

A **Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara** örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki.

Kérjük ezért azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a BUDAPESTI KIRÁLYI MAGYAR PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, a PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, illetve a BUDAPESTI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN

1943-ban

1948-ban

1953-ban

1958-ban

1968-ban

szerezték meg, és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, nyújtsák be kérelmüket a *platina, rubin, vas, gyémánt*, illetve *arany díszoklevél* elnyerése érdekében lehetőleg **2018. április 30-ig**, a következő címre, az alábbi jelentkezési lapon.

A jubileumi díszoklevelek átadására előreláthatóan októberben kerül sor.

A pontos időpontról meghívó útján küldünk értesítést.

**Semmelweis Egyetem Általános – Orvostudományi Kar**

OM azonosító: FI62576

Dékáni Hivatal

1085 Budapest, Üllői út 26. vagy 1428 Budapest Pf. 2.

**JELENTKEZÉSI LAP**

arany, gyémánt, vas, rubin és platina díszoklevélhez

NÉV .....  
 (névváltoztatás feltüntetésével) .....

Születési idő: .....

Diploma kelte: .....

Lakcím: .....

Telefonszám: .....

E-mail cím: .....

Utolsó munkahely: .....

Rövid szakmai önéletrajz:

Dátum: .....

.....  
 kérelmező aláírása