

Az apolipoprotein E genotípusok összefüggése cardiovascularis betegségek kialakulásával

Végh Csaba¹ ■ Langmár Zoltán dr.^{2, 3}
 Szerző Melinda dr.¹ ■ Ágota Annamária¹ ■ Marosi Krisztina¹
 Szabolcs Zoltán dr.⁴ ■ Nagy Zsolt B.¹

¹Genetikával Az Egészségért Egyesület, Budapest

²Zirc Városi Erzsébet Kórház-Rendelőintézet, Zirc

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ³II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,

⁴Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

A vérplazma emelkedett lipidszintje a cardiovascularis betegségek kialakulásának egyik legfőbb kockázati tényezője, amelyet elsődleges halálként tartanak számon. Az apolipoprotein E a lipidek szállításában vesz részt a vérben, ezért polimorfizmusai befolyásolják a plazma lipidösszetételét. Az apolipoprotein E génjének három leggyakoribb alléljai az e2, az e3 és az e4. A két nem vad típusú allél, az e2 és e4 közül az utóbbi számos vizsgálat eredménye szerint szerepet játszik a szív-ér rendszeri betegségek, valamint az Alzheimer-kór kialakulásában. Az e2/e2 homozigóta genotípust a 3-as típusú hyperlipoproteinaemia egyik előidézőjeként említik egyes tanulmányok. Mivel az apolipoprotein E nemcsak a lipidanyagcsere útján, hanem más biokémiai útvonalakon is befolyásolhatja a cardiovascularis betegségek manifesztációját, így kiemelkedő fontosságú lehet ezen anyagcsereutak molekuláris hátterének felderítése. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 2070–2076.

Kulcsszavak: apolipoprotein E, cardiovascularis betegség, lipidanyagcsere, apoE-polimorfizmus

Connections between apolipoprotein E genotypes and the development of cardiovascular diseases

Elevated plasma lipid level is one of the main risk factors for cardiovascular diseases, which are considered to be primary causes of death. Apolipoprotein E plays a part in the lipid transport in the blood, thus polymorphisms of that affect the lipid composition of the plasma. The three most common alleles of apolipoprotein E are e2, e3, e4. Out of the two non-wild type alleles, the e2 and e4, the latter was shown to play a role in the development of cardiovascular diseases and Alzheimer's disease. Some studies mention the e2/e2 homozygote genotype as one of the causes of hyperlipoproteinemia type III. Besides lipid metabolism, apolipoprotein E also influences the manifestation of cardiovascular diseases through other biochemical pathways, therefore it is essential to explore the molecular background of these metabolic pathways. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 2070–2076.

Keywords: apolipoprotein E, cardiovascular disease, lipid metabolism, apoE polymorphism

(Beérkezett: 2012. október 17.; elfogadva: 2012. november 11.)

Rövidítések

apoB100 = apolipoprotein B100; apoE = apolipoprotein E; HDL = magas denzitású lipoprotein; IDL = közepes denzitású lipoprotein; LDL = alacsony denzitású lipoprotein; LRP = lipoproteinreceptorhoz kötődő fehérje; SNP = egyponos nukleotidpolimorfizmus; VLDL = nagyon alacsony denzitású lipoprotein; III HLP = 3-as típusú hyperlipoproteinaemia

Az apolipoprotein E (apoE) szerepe a lipidanyagcserében és a koleszterin transzportjában jól ismert. A vérben keringő zsírok és koleszterin felhalmozódása köztudottan az erek és a szív károsodásához, majd később nagyon súlyos, krónikus állapotokhoz, végül sok esetben halálhoz vezetnek.

Az apoE gén polimorfizmusainak vizsgálata intenzíven zajlott az elmúlt évtizedekben. Ezek során fény derült arra, hogy a fehérje egyes izoformái rizikótényezők lehetnek bizonyos betegségek kialakulásában, mint például az Alzheimer-kór vagy különböző cardiovascularis megbetegedések.

Az összefoglaló célja az apolipoprotein E fehérje és a zsírsavanyagcserében betöltött szerepének bemutatása, valamint annak áttekintése, hogy a molekula egyes változatai hogyan és mely betegségekkel függenek össze.

A vérzsíryanycsere

A zsíroknak a szervezetben az energia tárolásában, a sejtmembrán felépítésében és jelvivő molekulaként van jelentősége [1]. A vérben előforduló zsírok – döntően a zsírsavak és a koleszterin – transzportja más molekulákhoz kötődve megy végbe, ugyanis a lipidek vízben nem oldódnak. Hordozómolekuláik nagyrészt fehérjék, amelyek szerepe kettős: a hidrofób zsíroknak a vér hidrophil közegében való szállítását teszik lehetővé, illetve a lipid rendeltetési helyének jeleként szolgálnak. Ezek a zsírok transzportját végző fehérjék az apolipoproteinek és a lipidekkel alkotott struktúrájuk a lipoprotein [2, 3].

A lipoproteinek osztályozása az őket felépítő fehérjék és lipidek (koleszterin, foszfolipid és triacilglicerín) aránya szerint történik [4]. Densitásuk annál nagyobb és átmérjük annál kisebb, minél nagyobb százalékban tartalmaznak fehérjét. Az ezek alapján megkülönböztethető lipoproteinek a HDL (high-density lipoprotein), az LDL (low-density lipoprotein), az IDL (intermediate-density lipoprotein), a VLDL (very low-density lipoprotein) és a kilomikron.

Az emésztés során lebontott zsírok a vékonybél hámszejtein keresztül szívódnak fel, ahol újraszintetizálódnak és kilomikronba csomagolva kerülnek a nyirokkeringésbe, majd később a keringésen keresztül a májba, az izmokba és a zsírszövetekhez. A naszcens kilomikron A (I–II–IV–V) és B48 típusú apolipoproteineket tartalmaz [5, 6]. A vénás keringésbe jutva a HDL-ből származó E és C típusú apolipoproteinekkal egészül ki [7]. Az érett kilomikron trigliceridtartalmának nagy részét leadja a periférián, ahol a lipoprotein-lipáz bontja azokat a sejtek számára felvehető glicerinné és szabad zsírsavakra. Ezután a kilomikronokból apolipoprotein C-t a HDL felveszi, a kilomikronremnantokat pedig az apolipoprotein E, LRP (lipoprotein receptor-related protein) és LDL-receptorok közreműködésével a máj abszorbeálja.

A szervezet a zsírokat nem csak külső forrásból, a táplálékkal nyerheti. A májban trigliceridek és koleszterin előállítását történik, amelyeket a VLDL szállít a szervezetben a szövetekhez [8]. A naszcens VLDL apolipoprotein B100-at (apoB100) tartalmaz, majd A, C és E típusú apolipoproteineket vesz fel a HDL-től, miután a VLDL-ben szállított zsírok lipolízis után a zsír- és izom-

szövetbe kerülnek. A VLDL-remnantok visszajutnak a májba vagy a plazmában IDL- és LDL-molekulákká alakulnak. Az LDL-clearance a máj LDL-receptorain keresztül az apoB100 által közvetített folyamatban valósul meg.

A koleszterin transzportjéért az LDL és a HDL felelnek. Előbbi a májból szállítja a koleszterint a test többi részébe, utóbbi pedig a szervezet sejtjeitől a májhoz viszi a koleszterinmolekulákat.

A sejtek lipidfelvételét az apolipoproteinek és a megfelelő apolipoproteinreceptor-ligandok interakciója biztosítja. Az apoB/E (LDL)-receptorokhoz az apoB100 és az apolipoprotein E (apoE), míg az LRP-receptorokhoz az apoE képes kötődni (1. ábra).

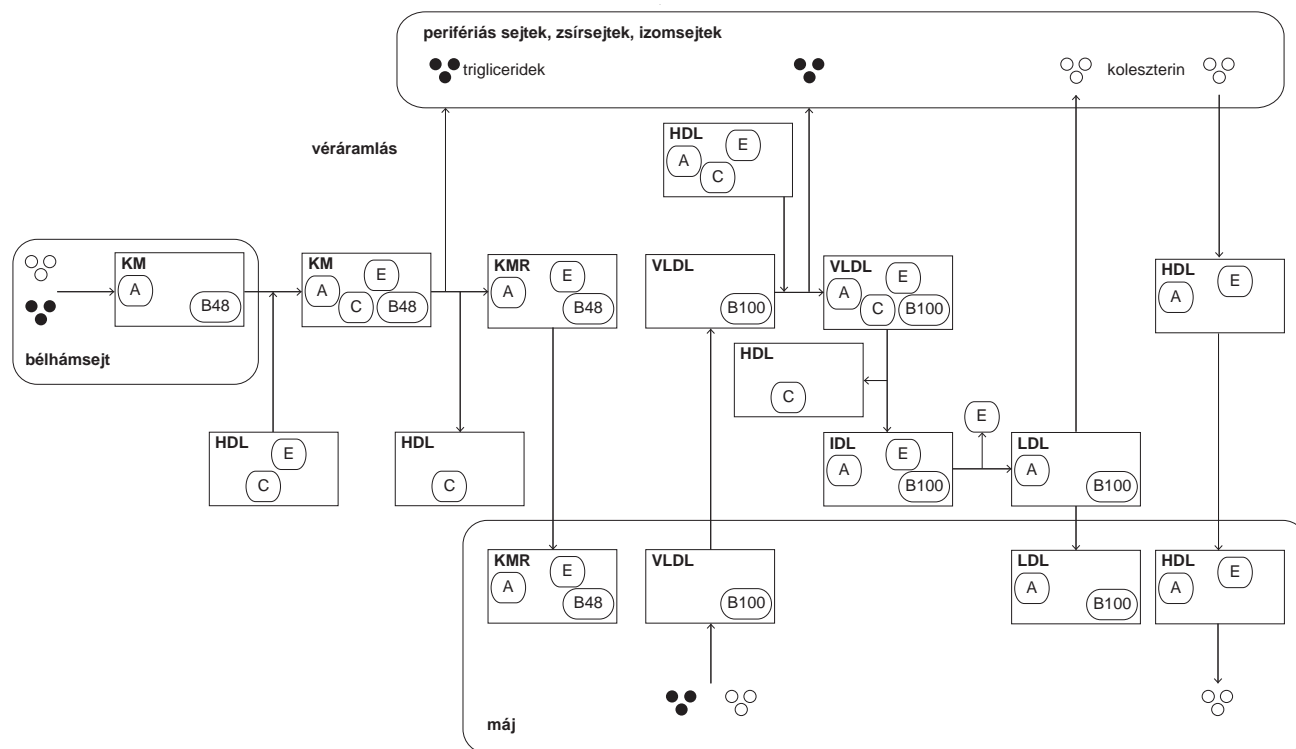
LDL és az atherosclerosis

Az atherosclerosis kialakulása tulajdonképpen az erekben megrekedt LDL által beindított gyulladásos folyamattal kezdődik [9, 10]. Az érfalban megakadt LDL-molekulákat az ott lévő szabad gyökök oxidálják, ami károsítja az erek sejtjeit. Ennek hatására beindul egy immunválasz, amely során makrofágok gyűlnek a gyulladás helyére, hogy bekebelezék a felhalmozódott LDL-molekulákat. Sok esetben a fagociták az oxidált LDL-t nem tudják megemésztetni, így az felgyülemlik bennük, míg végül a sejtek szétszakadnak [11]. Ezáltal még több oxidált molekula kerül az ér lumenébe, aminek következtében további fehérvérsejtek vándorolnak ide. Ezek után az érfal begyullad és a felgyűlt koleszterinből kialakult plakkok hatására az izomsejtek megnagyobbodnak, felszínük megkeményedik, amelynek eredményeképpen az erek beszűkülnek. Ebből kifolyólag a vér áramlása lassul, megnő a vérnyomás. A helyzet még azzal súlyosbodhat, hogy a fenti folyamat során keletkezett struktúra beszakadhat az érlumenbe, ami emboliához vezethet, majd a kisebb erek elzáródásához. A vérellátás korlátozódik, ami miatt végül stroke vagy szívizominfarktus alakulhat ki [12].

Az apolipoprotein E

Az apolipoprotein E egy 299 aminosavból felépülő glikoprotein, egyike a lipidek szállításában részt vevő apolipoproteineknek. A szervezet számos sejtjében szintetizálódik: a lépben, a tüdőben, a petefészekben, a mellékvesékben, a vesékben és az izomsejtekben, de legnagyobb mennyiségben a máj és a központi idegrendszer állítja elő a fehérjét.

Az apoE a lipidek – főként a koleszterin – transzportjában és a kilomikron, a VLDL, az IDL és a HDL felépítésében elsődleges szerepet tölt be. A májban a VLDL részeként keletkezik és a trigliceridek szállításában vesz részt. A HDL-ben a koleszterin sejtekhez történő eljuttatását végzi, a kilomikronban pedig a táplálékból felvett trigliceridek és koleszterin elosztásához járul hozzá a szervezetben. Nagy affinitással kötődik az LDL-



1. ábra Az apolipoprotein vérzsírányagcserében betöltött szerepe

A = apolipoprotein A; B48 = apolipoprotein B48; B100 = apolipoprotein B100; C = apolipoprotein C; E = apolipoprotein E; KM = kilomikron; KMR = kilomikronremnant

A vékonybél hámsejtjeibe szívódnak fel az emésztés során lebontott zsírok. A hámsejtben újrászintetizálódnak, és A (I–II–IV–V) és B48 típusú apolipoproteineket tartalmazó kilomikronba csomagolódnak, majd a nyirok- és később a vérkeringésbe kerülnek, így a zsírok a májba, az izmokba és a zsírszövetekhez jutnak. A kilomikron a vénás keringésben a HDL-ből származó E és C típusú apolipoproteinekkal egészül ki. A perifériára kerülve az érett kilomikron trigliceridtartalmának nagy részét leadja, majd a kilomikronokból apolipoprotein C-t a HDL felveszi.

A trigliceridek és koleszterin előállítását a májban megy végbe. A VLDL szállítja őket a szövetekhez. A naszcens VLDL apolipoprotein B100-at tartalmaz. A, C és E típusú apolipoproteineket vesz fel a HDL-től, miután a VLDL-ben szállított zsírok lipolízis után a zsír- és izomszövetbe kerülnek. A VLDL-remnantok vagy a májba jutnak vissza, vagy a plazmában IDL- és LDL-molekuláká alakulnak. Az LDL-clearance a máj LDL-receptorain keresztül az apoB100 által mediált folyamatban történik.

A koleszterin transzportját az LDL és a HDL végzi. Az LDL szállítja a májból a koleszterint a test többi részébe, a HDL pedig a szervezet sejtjeitől a májhoz viszi a koleszterinmolekulákat

receptorokhoz, amelynek révén a VLDL celluláris felvételét és a kilomikronremnantok eliminálását szabályozza. Normális koncentrációja a vérben 50 mg/ml körül mozog [13, 14].

ApoE-polimorfizmusok

Az apoE gén 3,7 kb hosszú, a 19-es kromoszómán található, 3 intront és négy exont tartalmaz [15]. Jelenleg a gén 45 SNP-je (single nucleotide polymorphism; egy pontos nukleotidpolimorfizmus) ismert. A gén leggyakoribb alléljai az e2, az e3 és az e4, amelyek a fehérje 4. exonjában a 112-es és 158-as aminosav pozíciójában különböznek [16]. Az apoE4 ciszteint tartalmaz a 112-es és arginint a 158-as aminosavhelyen, az apoE2-nél cisztein, az apoE3-nál pedig arginin található mindkét aminosavpozícióban [17].

Az allélok alapján az apoE hat izoformáját különböztethetjük meg: e2/2, e3/2, e3/3, e4/3, e4/4 és

e4/2. A leggyakoribb ezek közül az apoE3/3 változat, amelynek prevalenciája a népesség körében körülbelül 50–70% [18], az e3 allél pedig az apoE gén pool 70–80%-át alkotja. Ez az arány 10–15% az e4 és 4–10% az e2 allélok tekintetében (1. táblázat). Ám a fenotípusok földrajzi eloszlása nem egyenletes; például az e4 allél prevalenciája kétszer magasabb az észak-európai populációkban összehasonlítva a dél-európai népességgel [19].

Az e3 a vad típusú, normálműködésű allél. Az e2 esetében a fehérje az LDL-receptorhoz sokkal kisebb affinitással kötődik, mindössze 2%-át mutatja eredeti aktivitásának. Az e4 allélnál az aminosavcsere a fehérje receptorhoz való kapcsolódása nem szenved kárt [13, 20]. Az e2 allél esetén a fehérje receptorhoz való kötődésének megváltozása azért történik, mert egy az e3-as formánál fellelhető sóhíd az Arg158 és Arg154 között hiányzik. Ehelyett egy másik sóhíd jön létre az e2 protein 150-es és 154-es argininjei közt, és ez akadályozza

1. táblázat | Az apoE-génváltozatok tulajdonságai

ApoE izoforma	e2	e3	e4
ApoE genotípus	e2/2, e2/3, e2/4	e3/3	e3/4, e4/4
Gyakoriság	Legritkább	Leggyakoribb	Közepesen gyakori
Szív- és érrendszeri betegségek kockázata	2/3: 20%-kal csökkent, 2/2: 3-as típusú hyperlipoproteinaemia rizikó, 2/4: alig vizsgált	Normál kockázat	Növekedett kockázat
Plazma apoE-szintje	e3-nál magasabb szint	Normál szint	e3-nál alacsonyabb szint
Kötődési tulajdonságok	HDL-hez köt	HDL-hez köt	VLDL-hez köt
Lipidszintet befolyásoló mechanizmusok	Csökkent LDL-receptor-kötési affinitás	Normál LDL-receptor-kötési affinitás	Normál LDL-receptor-kötési affinitás
Lipidszintkülönbségek az e3/3-hoz képest	Növekedett triglicerid-, VLDL- és remnanszint, csökkent LDL-szint	Normál	Növekedett LDL- és trigliceridszint, csökkent HDL-szint

meg az Arg150 és az LDL-receptor tökéletes kötődését [17].

Az e2 homozigóta genotípus a 3-as típusú hyperlipoproteinaemia (III HLP) fő kiváltója [21, 22]. Az LDL-receptor kötési affinitásának megváltozása miatt ugyanis csökken a lipoprotein-clearance, ez a májsejtek LDL-receptorainak upregulációját okozza, ami a plazma trigliceridszintjének növekedését és a koleszterinszint csökkenését eredményezi [23, 24]. Bizonyos faktorok befolyásolhatják a fenotipikus megjelenését, amelyek közül az ösztrogénhiány, az LDL-receptor expresszióját érintő pajzsmirigy-alulműködés, illetve az elhízás és a diabetes emelhető ki [25].

Az e4 allél esetén a 122-es aminosav helyén a cisztein-arginin csere ugyan nem érinti az LDL-receptor-kötési affinitást, ám az befolyásolja a protein lipidkötési preferenciáját. A 112-es aminosavpozícióban lévő arginin miatt egy aminosav-oldallánc térbeli helyzete megváltozásához vezet. Emiatt a fehérje nagyobb mértékben kötődik a VLDL-hez ellentétben az e3 és e2 változatokkal, amelyek HDL-kötési affinitása magasabb [21, 24]. Az e4 allél jelenléte megnövekedett LDL-szintet eredményez a plazmában, összehasonlítva az e3/e3 hatással [17]. Ennek oka, hogy az e4 allélt hordozóknál magasabb a bélben a koleszterinadszorpció [26] és a máj kilomikron-clearance-e [27], ami az LDL-receptorgén downregulációját váltja ki [28]. Emiatt csökken a koleszterin eliminálása a vérplazmából.

ApoE4

A vérplazma magas lipidszintje a szív-ér rendszeri megbetegedések egyik fő rizikófaktora. Mivel az apoE-polimorfizmusok befolyásolják a plazma lipidprofilját, az utóbbi évtizedben számos kutatásban vizsgálták az apoE-változatok és a szív-ér rendszeri megbetegedések közötti kapcsolatot. Az apoE genotípusok közül az e4-es allél 40–50%-kal növeli meg a cardiovascularis

megbetegedés fellépésének valószínűségét, e4/e4 homozigótáknál a veszély tovább fokozódik [29].

A fenti összefüggést több vizsgálatban is sikerrel támasztották alá. *Kulminski és munkatársai* 3924 egyén adatai alapján igazolták az e4 allélt hordozók esetében a szív-ér rendszeri betegségekhez kapcsolódó rövidebb élettartamot az Amerikai Egyesült Államokban [30]. *Li, Poledne, Heide, Muendlein és munkatársai* a koszorúér-betegségek és az e4 összefüggéseit mutatták ki [31, 32, 33, 34]. *Gamboa és munkatársai* azonban ezzel ellentétes eredményre jutottak [35]. A carotis károsodása szintén korrelációt mutatott az allél jelenlétével, amit *Paternoster, Artieda és munkatársai* is megerősítettek [36, 37]. A magas vérnyomás esetén azonban nem volt bizonyítható az e4 allél károsító szerepe [38] (2. táblázat).

Az e4 allél a szív-ér rendszeri betegségek [39] mellett az Alzheimer-kór neuropatológiájában [40], a korral járó kognitív funkcióromlásban [41] is szerepet játszik. A 2-es típusú cukorbetegség kialakulásával is összefüggésbe hozható [42], valamint megnöveli például ökölvívók esetében az agysérülés fellépésének kockázatát [43].

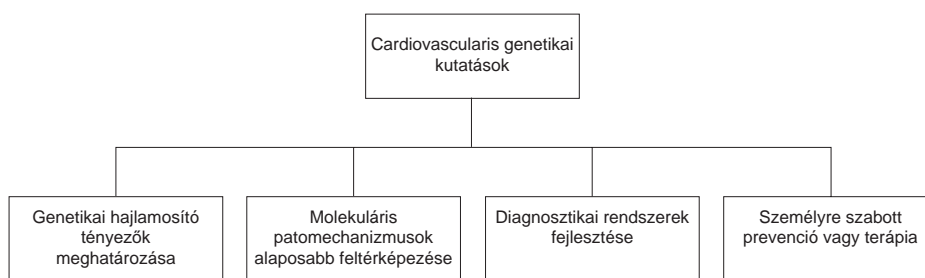
Az apoE2 és a szív-ér rendszeri megbetegedések összefüggéseit vizsgáló tanulmányok közül csak *Paternoster és munkatársainak* elemzése mutatott ki kapcsolatot a carotis intima media megvastagodása és az allél jelenléte között [37]. További öt felmérés arra az eredményre jutott, hogy az e2-nek védő szerepe van a cardiovascularis betegségekkel szemben, vagy nem mutat velük összefüggést [35, 44, 45, 46, 47, 48] (2. táblázat).

Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy az apoE-genotípusok a plazma teljes koleszterinszint-varianciájának csak 7%-ért felelősek, így nyilvánvalóan az apoE-változatok a lipoproteinmetabolizmus mellett más molekuláris útvonalakon keresztül is megnövelhetik a cardiovascularis megbetegedések fellépésének valószínűségét [49]. A makrofágok által termelt apoE-fehérjék befolyásolhatják a simaizomsejt-proliferációt [50], a nitro-

2. táblázat | Az apoE-gén e2 és e4 alléljai és a cardiovascularis betegségek összefüggései

Cardiovascularis betegség	Elemszám	Vizsgált populáció	APOE-allélok		Tanulmány
			e2	e4	
Magas vérnyomás	147	Brazília		N	Ferreira, et al.
Koszorúérartéria-betegség	213	Kína	V	I	Li, et al.
Cardiovascularis betegségek	3924	USA		I	Kulminski, et al.
Angiográfiás koszorúérartéria-betegség		Németország	N		Grammer, et al.
Akut koszorúér-szindróma	2132	Csehország		I	Poledne, et al.
Cardiovascularis betegségek	2124	Olaszország	V		Matera, et al.
Koszorúér-betegség	2767	Egyesült Királyság	V		Ken-Dror, et al.
Carotis intima media megvastagodása	>1000	Egyesült Királyság	I	I	Paternoster, et al.
Koszorúér-arteriosclerosis	374	Németország		I	Heide, et al.
Koszorúérartéria-betegség	356	Mexikó	N	N	Gamboa, et al.
Magas vérnyomás	1406	Brazília	N	N	Fuzikawa, et al.
Koszorúérartéria-betegség	557	Ausztria		I	Muendlein, et al.
Carotisstenosis	286	Spanyolország		I	Artieda, et al.
Koszorúér-betegség	1733	USA	V		Kulminski, et al.

N = nincs összefüggés, I = van összefüggés, V = védő szerepe van.



2. ábra | A cardiovascularis genetikai kutatások eredményeinek klinikai alkalmazása

A genetikai kutatások hozzájárulnak a cardiovascularis betegségek hajlamosító tényezőinek és molekuláris patomechanizmusának alaposabb megismeréséhez. A genetikai tesztek hozzájárulnak a diagnosztikai rendszerek fejlesztéséhez, amely alapján személyre szabott prevenció vagy terápia javasolható

gén-monoxid-szintézist [51], az oxidatív státust [52], valamint a gyulladási folyamatokat is [53]. Az apoE4 például kisebb mértékben gátolja a simaizomsejtek proliferációját [54] és alacsonyabb antioxidáns-kapacitással rendelkezik az apoE2- és apoE3-változatokhoz képest, ami további magyarázattal szolgálhat a genotípus és az említett betegségek kapcsolatára [55].

Géndiagnosztikai vonatkozások

Az elmúlt években több nemzetközi vállalkozás fejlesztett ki diagnosztikai célra szív-ér rendszeri kockázatot vizsgáló teszteket, amelyek között az apoE-gén genotipizálása is szerepel. A genetikai vizsgálathoz 1 ml alvadásgátolt vér vagy egy darab szájnyalvókahártya-minta egyaránt elegendő. Az apoE-génváltozat meghatározására leggyakrabban PCR-RFLP, vagy PCR-hibridizáció módszereken alapuló tesztek használatosak. A genetikai vizsgálat abban az esetben végezhető el, ha a páciens ki-

tölti a vizsgálathoz tartozó tájékoztató és beleegyező nyilatkozatot. A genetikai vizsgálat előtt a genetikai tanácsadás lehetőségét biztosítani szükséges a páciens számára. A genetikai kutatások és a géndiagnosztikai tesztek klinikai alkalmazását a 2. ábra szemlélteti.

Következtetések

Az apolipoprotein E az egyike azoknak a fehérjemolekuláknak, amelyek a zsírok szállítását végzik a véráramban. Az apoE-t kódoló gén vad típusú allélján (e3) kívül a két leggyakrabban előforduló allél (e2, e4) megjelenése esetén a géntermékekben valamilyen működési zavar jön létre. Ennek következtében a zsírsavanyagcsere menetében is problémák léphetnek fel, aminek következménye lehet a szív-ér rendszer károsodása.

Az apoE-polimorfizmusok vizsgálata során valóban összefüggések mutatkoztak az e4 allél megléte és olyan kórképek megjelenése közt, mint a cardiovascularis meg-

betegedések, köztük is a koszorúér, valamint a carotis elváltozásai és egyes kognitív funkciózavarral járó betegségek. Az elemzések során a magasvérnyomás-betegség előfordulása azonban nem korrelált az e4 megjelenésével.

Az apoE2-izoforma előfordulása néhány tanulmány szerint védő szerepet játszik a szív-ér rendszeri kórképek kialakulásában, ugyanakkor homozigóta formában a 3-as típusú hyperlipoproteinaemia előidézője is.

Elmondható tehát, hogy az apoE génavariációi nem lehetnek kizárólagos indikátorai egyes betegségek megjelenésének. Ami egyrészt abból adódik, hogy ezen kórképek hátterében sokkal komplexebb biokémiai folyamatok zajlanak, mintsem hogy egy tényezőre visszavezethetők legyenek. Másrészt pedig az apolipoprotein E is részt vehet olyan, még nem vagy alig ismert biokémiai folyamatokban, amelyek során a cardiovascularis betegségek előidézésében betöltött szerepük igen sokféle lehet.

Irodalom

- [1] *Dominiczak, M. H., Caslake, M. J.*: Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann. Clin. Biochem.*, 2011, *48*, 498–515.
- [2] *Oram, J. F., Yokoyama, S.*: Apolipoprotein-mediated removal of cellular cholesterol and phospholipids. *J. Lipid Res.*, 1996, *37*, 2473–2491.
- [3] *Dart, A. M., Chin-Dusting, J. P.*: Lipids and the endothelium. *Cardiovasc. Res.*, 1999, *43*, 308–322.
- [4] *Vance, D. E.*: Role of phosphatidylcholine biosynthesis in the regulation of lipoprotein homeostasis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2008, *19*, 229–234.
- [5] *Bhatnagar, D., Durrington, P. N.*: Clinical value of apolipoprotein measurement. *Ann. Clin. Biochem.*, 1991, *28*, 427–437.
- [6] *Dedoussis, G. V.*: Apolipoprotein polymorphisms and familial hypercholesterolemia. *Pharmacogenomics*, 2007, *8*, 1179–1189.
- [7] *Nofar, J. R., Brodde, M. F., Kebrel, B. E.*: High-density lipoproteins, platelets and the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2010, *37*, 726–735.
- [8] *Fisher, E. A.*: The degradation of apolipoprotein B100: Multiple opportunities to regulate VLDL triglyceride production by different proteolytic pathways. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, *1821*, 778–781.
- [9] *Samson, S., Mundkur, L., Kakkar, V. V.*: Immune response to lipoproteins in atherosclerosis. *Cholesterol*, 2012, *2012*, 571846.
- [10] *Stancu, C. S., Toma, L., Sima, A. V.*: Dual role of lipoproteins in endothelial cell dysfunction in atherosclerosis. *Cell Tissue Res.*, 2012, *349*, 433–446.
- [11] *Invata, H., Nagai, R.*: Novel immune signals and atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2012, *14*, 484–490.
- [12] *Itabe, H.*: Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of in vivo oxidative stress: from atherosclerosis to periodontitis. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2012, *51*, 1–8.
- [13] *Mahley, R. W.*: Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 1988, *240*, 622–630.
- [14] *Frank, A., Diez-Tejedor, E., Bullido, M. J., et al.*: APOE genotype in cerebrovascular disease and vascular dementia. *J. Neurol. Sci.*, 2002, *203–204*, 173–176.
- [15] *Paik, Y. K., Chang, D. J., Reardon, C. A., et al.*: Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, *82*, 3445–3449.
- [16] *Weisgraber, K. H., Rall, S. C. Jr., Mahley, R. W.*: Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J. Biol. Chem.*, 1981, *256*, 9077–9083.
- [17] *Hauser, P. S., Narayanaswami, V., Ryan, R. O.*: Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology. *Prog. Lipid Res.*, 2011, *50*, 62–74.
- [18] *Eichner, J. E., Dunn, S. T., Perveen, G., et al.*: Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*, 2002, *155*, 487–495.
- [19] *Singh, P. P., Singh, M., Mastana, S. S.*: APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann. Hum. Biol.*, 2006, *33*, 279–308.
- [20] *Weisgraber, K. H.*: Apolipoprotein E: structure-function relationships. *Adv. Protein Chem.*, 1994, *45*, 249–302.
- [21] *Yamamura, T., Dong, L. M., Yamamoto, A.*: Characterization of apolipoprotein E7 (Glu244→Lys, Glu245→Lys), a mutant apolipoprotein E associated with hyperlipidemia and atherosclerosis. *J. Lipid Res.*, 1999, *40*, 253–259.
- [22] *Cautero, N., Di Benedetto, F., De Ruvo, N., et al.*: Novel genetic mutation in apolipoprotein E2 homozygosis and its implication in organ donation: a case report. *Transplant. Proc.*, 2010, *42*, 1349–1351.
- [23] *Mahley, R. W., Rall, S. C. Jr.*: Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2000, *1*, 507–537.
- [24] *Ashavaid, T. F., Todur, S. P., Nair, K. G.*: Apolipoprotein E polymorphism and coronary heart disease. *J. Assoc. Physicians India*, 2003, *51*, 784–788.
- [25] *Mahley, R. W., Palaoglu, K. E., Atak, Z., et al.*: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J. Lipid Res.*, 1995, *36*, 839–859.
- [26] *Kesäniemi, Y. A., Ehnholm, C., Miettinen, T. A.*: Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apoprotein E phenotype. *J. Clin. Invest.*, 1987, *80*, 578–581.
- [27] *Weintraub, M. S., Eisenberg, S., Breslow, J. L.*: Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E. *J. Clin. Invest.*, 1987, *80*, 1571–1577.
- [28] *Siest, G., Pillot, T., Régis-Bailly, A., et al.*: Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin. Chem.*, 1995, *41*, 1068–1086.
- [29] *Song, Y., Stampfer, M. J., Liu, S.*: Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.*, 2004, *141*, 137–147.
- [30] *Kulminski, A. M., Culminskaya, I., Ukraintseva, S. V.*: Trade-off in the effects of the apolipoprotein E polymorphism on the ages at onset of CVD and cancer influences human lifespan. *Aging Cell*, 2011, *10*, 533–541.
- [31] *Muendlein, A., Saely, C. H., Marte, T., et al.*: Synergistic effects of the apolipoprotein E epsilon3/epsilon2/epsilon4, the cholesteryl ester transfer protein TaqIB, and the apolipoprotein C3 -482 C>T polymorphisms on their association with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2008, *199*, 179–186.
- [32] *Heide, S., Manfred, K., Gläser, C., et al.*: Apolipoprotein E (apoE) polymorphism: a risk factor for fatal coronary sclerosis? *Forensic Sci. Int.*, 2009, *192*, 62–66.
- [33] *Li, S. S., Yang, J., Li, L. S., et al.*: Apolipoprotein E polymorphism and the characteristics of diseased vessels in male Chinese patients with angiographic coronary artery disease: a case-study. *Clin. Cardiol.*, 2010, *33*, E30–E34.
- [34] *Poledne, R., Hubáček, J. A., Staněk, V., et al.*: Why we are not able to find the coronary heart disease gene – apoE as an example. *Folia Biol. (Praha)*, 2010, *56*, 218–222.
- [35] *Gamboa, R., Huesca-Gómez, C., Pérez-Méndez, O., et al.*: Apolipoprotein E polymorphisms in Mexican patients with coronary artery disease. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, *46*, 481–485.

- [36] *Artieda, M., Gañán, A., Cenarro, A., et al.*: Association and linkage disequilibrium analyses of APOE polymorphisms in atherosclerosis. *Dis. Markers*, 2008, *24*, 65–72.
- [37] *Paternoster, L., Martínez-González, N. A., Charleton, R., et al.*: Genetic effects on carotid intima-media thickness: systematic assessment and meta-analyses of candidate gene polymorphisms studied in more than 5000 subjects. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2010, *3*, 15–21.
- [38] *Ferreira, D. C., Costa, T. F., Aguiar, S. L., et al.*: Association of apolipoprotein E polymorphisms and metabolic syndrome in subjects with extreme obesity. *Clin. Chim. Acta*, 2011, *412*, 1559–1562.
- [39] *Wilson, P. W., Schaefer, E. J., Larson, M. G., et al.*: Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1996, *16*, 1250–1255.
- [40] *Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., et al.*: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 1993, *261*, 921–923.
- [41] *Bretsky, P., Guralnik, J. M., Launer, L., et al.*: The role of APOE-epsilon4 in longitudinal cognitive decline: MacArthur Studies of Successful Aging. *Neurology*, 2003, *60*, 1077–1081.
- [42] *Chaudhary, R., Likidililid, A., Peerapatdit, T., et al.*: Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2012, *11*, 36.
- [43] *Jordan, B. D., Relkin, N. R., Ravdin, L. D., et al.*: Apolipoprotein E epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA*, 1997, *278*, 136–140.
- [44] *Grammer, T. B., Hoffmann, M. M., Renner, W., et al.*: Apolipoprotein E genotypes, circulating C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*, 2011, *215*, 487–493.
- [45] *Matera, M. G., Sancarlo, D., Panza, F., et al.*: Apolipoprotein E-related all-cause mortality in hospitalized elderly patients. *Age (Dordr)*, 2010, *32*, 411–420.
- [46] *Ken-Dror, G., Talmud, P. J., Humphries, S. E., et al.*: APOE/C1/C4/C2 gene cluster genotypes, haplotypes and lipid levels in prospective coronary heart disease risk among UK healthy men. *Mol. Med.*, 2010, *16*, 389–399.
- [47] *Kulminski, A. M., Ukraintseva, S. V., Arbee, K. G., et al.*: Health-protective and adverse effects of the apolipoprotein E epsilon2 allele in older men. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2008, *56*, 478–483.
- [48] *Fuzikawa, A. K., Peixoto, S. V., Tauber, M., et al.*: Association of ApoE polymorphisms with prevalent hypertension in 1406 older adults: the Bambuí Health Aging Study (BHAS). *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2008, *41*, 89–94.
- [49] *Minihane, A. M., Jofre-Monseny, L., Olano-Martin, E., et al.*: ApoE genotype, cardiovascular risk and responsiveness to dietary fat manipulation. *Proc. Nutr. Soc.*, 2007, *66*, 183–197.
- [50] *Swertfeger, D. K., Hui, D. Y.*: Apolipoprotein E receptor binding versus heparan sulfate proteoglycan binding in its regulation of smooth muscle cell migration and proliferation. *J. Biol. Chem.*, 2001, *276*, 25043–25048.
- [51] *Stannard, A. K., Riddell, D. R., Sacre, S. M., et al.*: Cell-derived apolipoprotein E (ApoE) particles inhibit vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in human endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2001, *276*, 46011–46016.
- [52] *Hayek, T., Oiknine, J., Brook, J. G., et al.*: Increased plasma and lipoprotein lipid peroxidation in apo E-deficient mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, *201*, 1567–1574.
- [53] *Lynch, J. R., Tang, W., Wang, H., et al.*: APOE genotype and an ApoE-mimetic peptide modify the systemic and central nervous system inflammatory response. *J. Biol. Chem.*, 2003, *278*, 48529–48533.
- [54] *Zeleny, M., Swertfeger, D. K., Weisgraber, K. H., et al.*: Distinct apolipoprotein E isoform preference for inhibition of smooth muscle cell migration and proliferation. *Biochemistry*, 2002, *41*, 11820–11823.
- [55] *Jofre-Monseny, L., de Pascual-Teresa, S., Plonka, E., et al.*: Differential effects of apolipoprotein E3 and E4 on markers of oxidative status in macrophages. *Br. J. Nutr.*, 2007, *97*, 864–871.

(Langmár Zoltán dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: langmarzoltan@hotmail.com)

Helyesbítés (OH-Kvíz megoldása)

Rendszeres kvízmegejtőnk, *dr. Bíró László* észrevétele alapján (amelyet ezúton is köszönünk) felülvizsgáltuk az OH-35. számában (1404. oldal) megjelent kvíz 9. kérdésére vonatkozó megoldást.

Megítélésünk szerint az OH-40. számában közölt megoldás (1602. oldal), valamint *Bíró László dr.* érvelése is helytálló.

A fentiek figyelembevételével mind az „A”, mind a „D” válasz elfogadható, ezért két helyes megejtést tudunk díjazni.

A helyes megejtések beküldői: *dr. Bíró László* (Budapest) és *dr. Somogyi Erzsébet* (Miskolc). Mindkettőjüknek szívvel gratulálunk!

Nyereményüket, amely az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupon, e-mailben küldtük el.

Szerkesztőség

Technikai okok miatt az OH 2012/48. számából kimaradt az OH-Kvíz.
Az OH 2012/44. számában megjelent kvíz megoldásait és az indoklásokat
a következő kvízt tartalmazó 2013. évi 1. számunkban közöljük.