

# Az érfali működés egyes új markereinek összefüggése a lipidparaméterekkel heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémiás betegekben



**Dr. Juhász Lilla**

Témavezető: Prof. Dr. Harangi Mariann

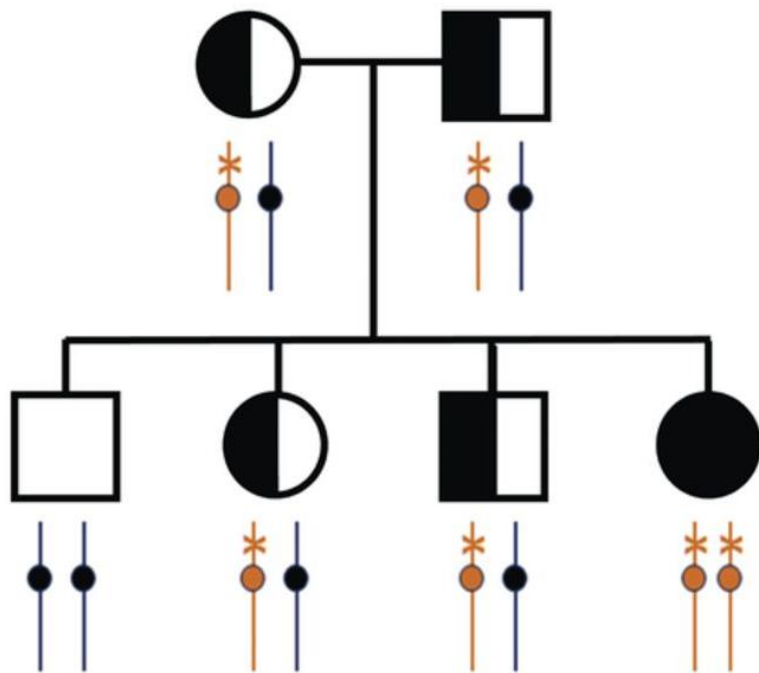
DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024.05.16.

# A familiáris hiperkoleszterinémia

jellegzetes autoszomális domináns öröklésmenet



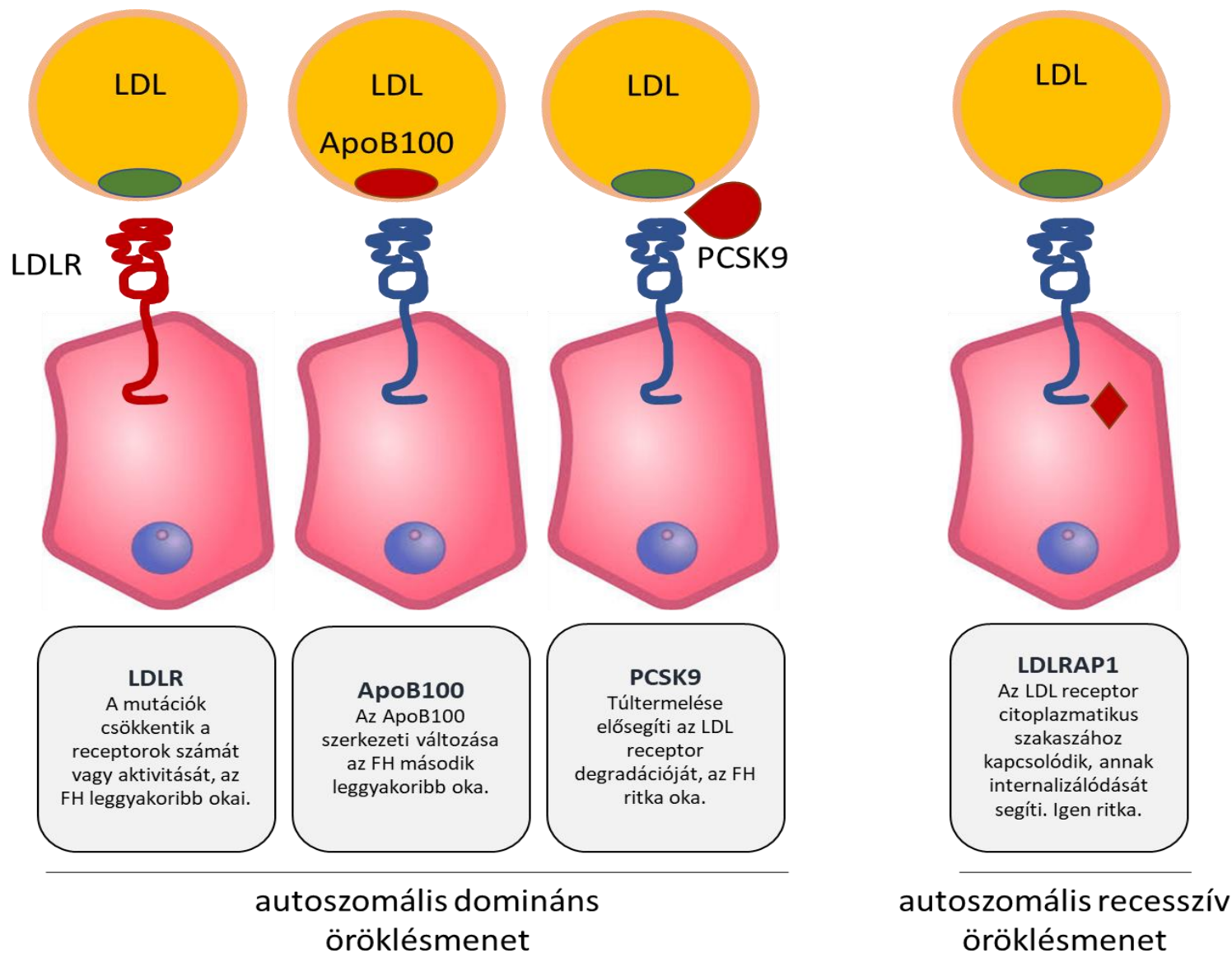
## A familiáris hiperkoleszterinémia (FH)

egy súlyos, örökletes, monogénese koleszterinanyagcsere zavar, amely jellemzően autoszomális domináns (ritkán autoszomális recesszív) öröklésmenetet mutat

A koleszterinszint, ezen belül az LDL-C szintje a normál tartományt jelentősen meghaladja

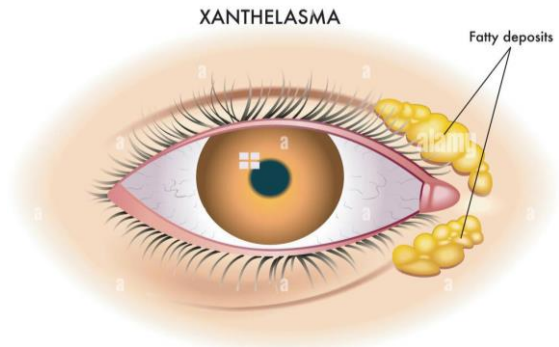
Jellemző a **családi halmozódás**, a rokonságban a szívinfarktus és egyéb érszövődmények korai és halmozott megjelenése

# A familiáris hiperkoleszterinémia genetikai háttere



# A familiáris hiperkoleszterinémia tünetei

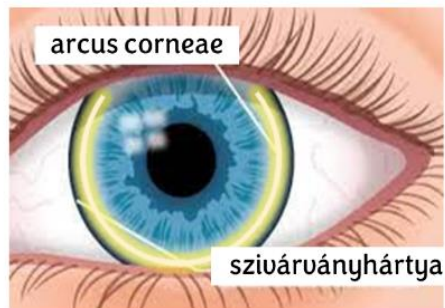
## Külső manifesztációk (főként homozigóta FH esetén)



**xanthelasma**



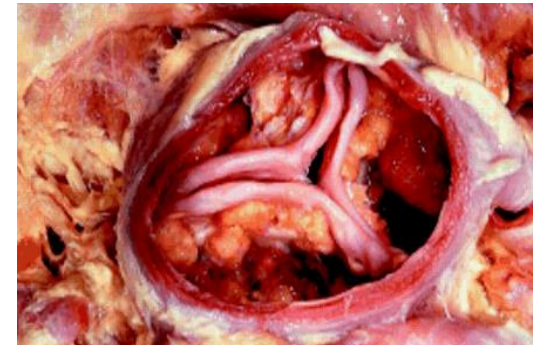
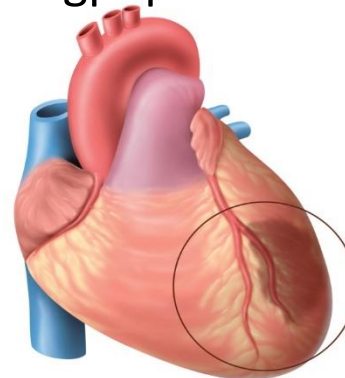
**tendon xanthoma**



**arcus corneae**

## Vaszkuláris manifesztációk

- Korai koszorúér meszesedés
- Szívinfarktus-homozigótákban akár már gyermekkorban, heterozigótákban 45-50 éves kor között
- Alsóvégtagi érszűkület-különösen dohányzóknál
- Iszkémiás stroke-IMT már gyermekkorban
- Aorta stenosis-homozigóták 44%-ában, de heterozigótákban is jóval gyakoribb, mint az átlagpopulációban



# A familiáris hiperkoleszterinémia diagnózisa

## Három alappillére

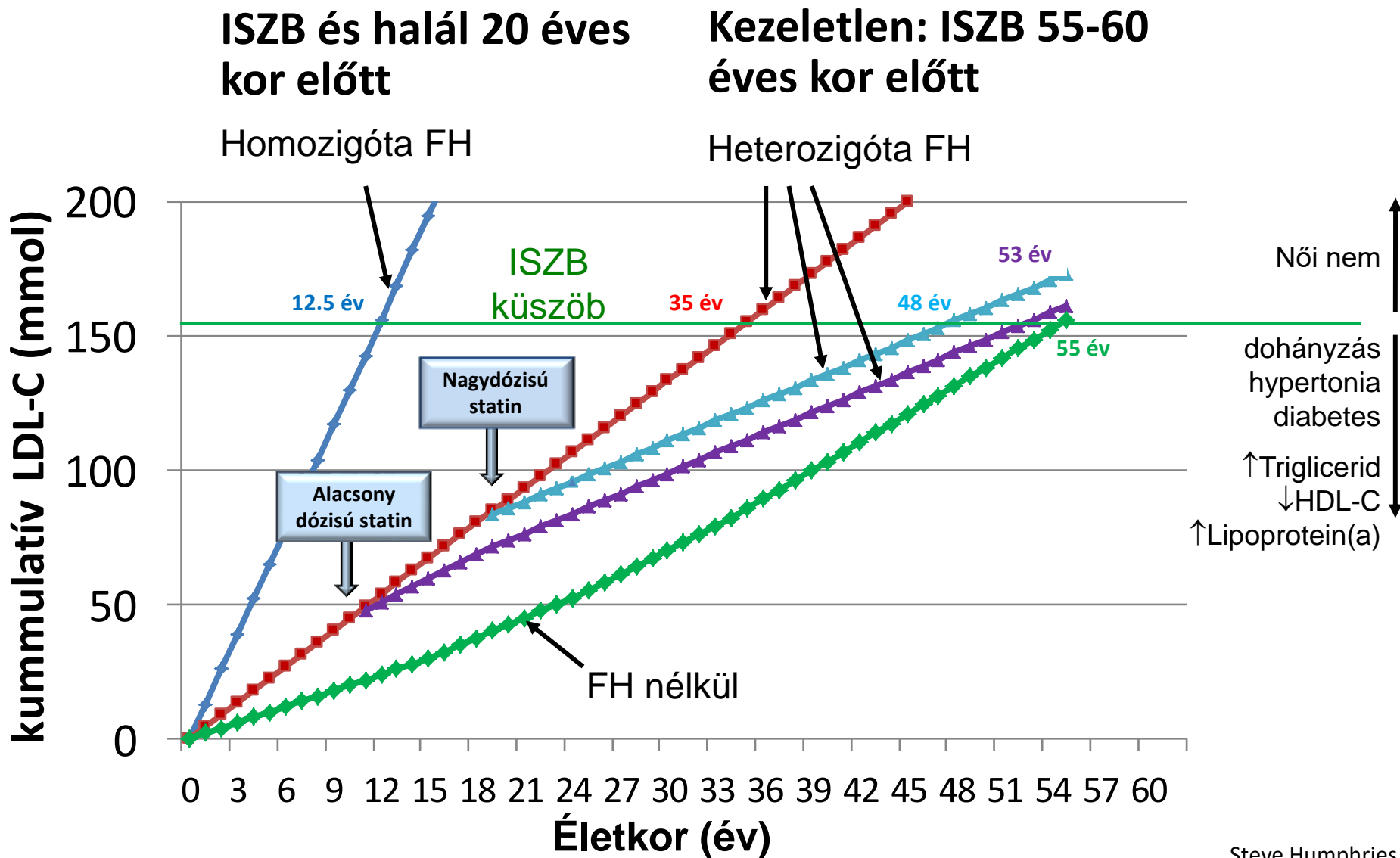
- klinikai tünetek
- laboratóriumi eltérések
- nem egyértelmű laboratóriumi eltérések és klinikai tünetek esetén genetikai vizsgálat eredménye

## FH diagnosztika három legismertebb kritérium rendszere

- Dutch Lipid Clinic Network Kritériumrendszer – Hollandia
- Simon Broome kritérium – Egyesült Királyság
- MedPed kritérium – Egyesült Államok

Dutch Lipid Network Kritérium rendszer	Pont
<b>Családi anamnézis:</b>	
elsőfokú rokonnál fiatal korban CAD vagy PAD	1
elsőfokú rokonokban ín xanthomák, vagy arcus corneae jelenléte	2
<b>Anamnézis:</b>	
nőknél 60 év alatt, férfiaknál 55 év alatt CAD	2
nőknél 60 év alatt, férfiaknál 55 év alatt stroke, vagy PAD	1
<b>Fizikális vizsgálat:</b>	
ín xanthomák jelenléte bármely életkorban	6
arcus corneae jelenléte 45 év alatt	4
<b>Laborvizsgálatok:</b>	
LDL > 8,5 mmol/l	8
LDL 6,5-8,4 mmol/l	5
LDL 5,0-6,4 mmol/l	3
LDL 4,0-4,9 mmol/l	1
+ HDL-C és triglicerid szint normális	
<b>DNS analízis:</b> Kimutatható mutáció az LDL receptor génjében	8

# A familiáris hiperkoleszterinémia jelentősége



# A primer hiperkoleszterinémiák prevalenciája

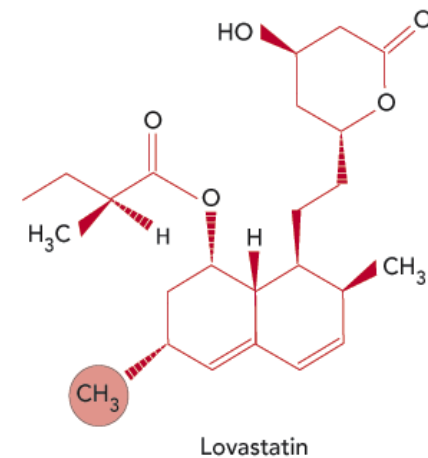
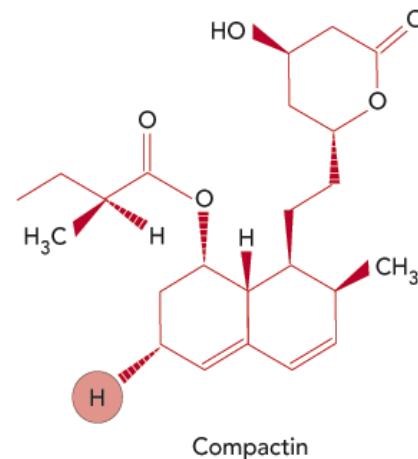
	gyakoriság	Magyarországon	
<b>Poligénés</b>	gyakori, 1:50	180.000	
<b>Monogénés</b>	ritka		} 50.000
<b>Familiáris hiperkoleszterinémia (FH1)</b>	80-95%		
Heterozigóta FH (HeFH)	(kb. 1:350)	28.000	
Homozigóta FH (HoFH)	(kb. 1 :170.000-300.000)	50	
<b>Familiáris Ligand-Defektív Apo B (FH2)</b>	3-10%		
Heterozigóta	(kb. 1:700)	13.000	
<b>PCSK9 defektus (FH3)</b>	2%		
<b>LDLRAP1 defektus</b>	?		
Autoszomális recesszív hiperkoleszterinémia (ARH)	?		

# Kezelési lehetőségek

1. Statin
2. Ezetimib
3. PCSK9 gátlók (evolocumab, alirocumab, inclisiran)
4. Szelektív LDL aferezis

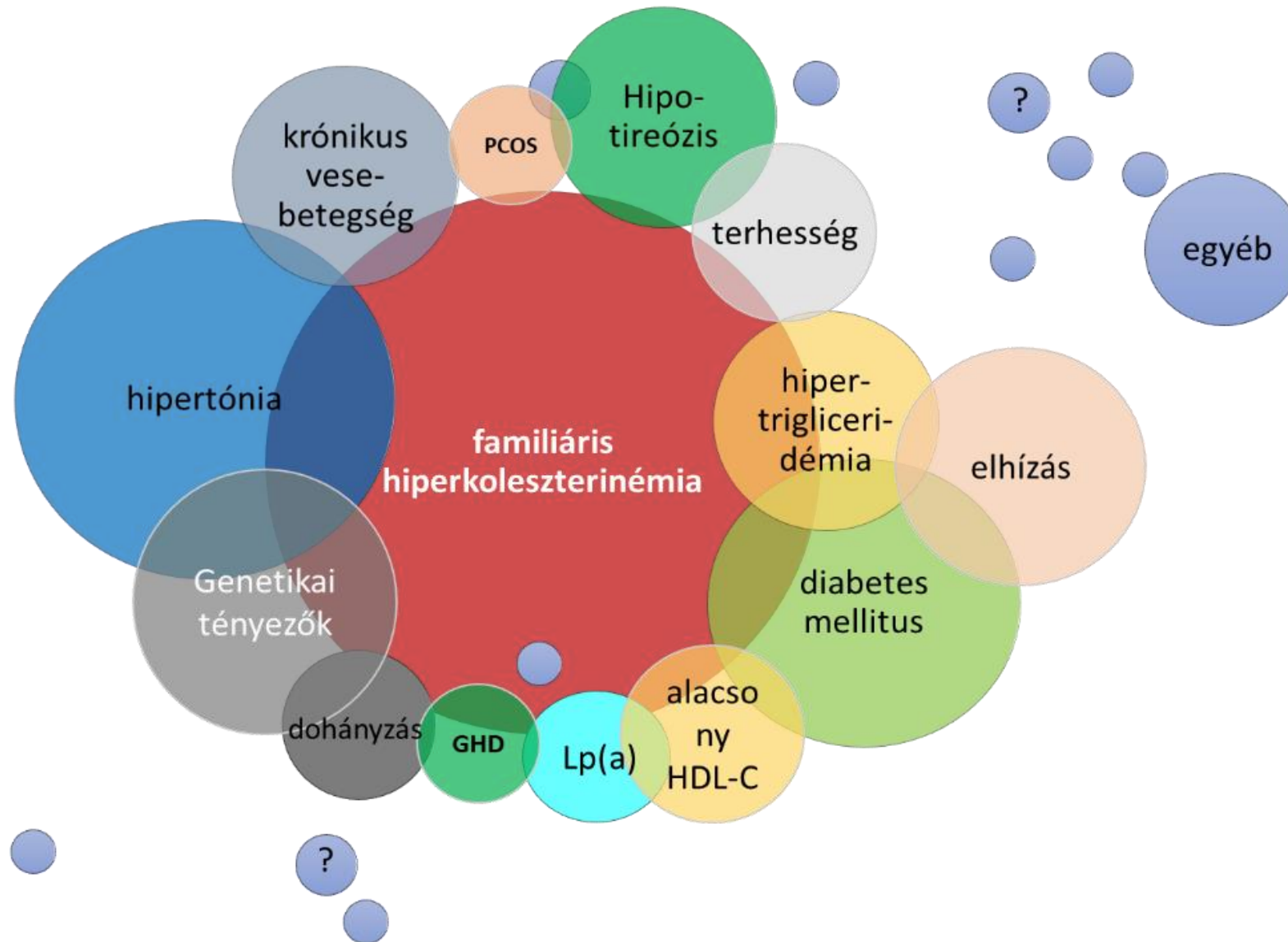
## Újabb gyógyszeres lehetőségek

- Bempedonsav (ATP-citrát-liáz inhibitor)
- Mipomersen (ApoB szintézis gátló antiszensz oligonukleotid)
- Lomitapid (MTP gátló)
- Evinacumab (ANGPTL3 gátló monoklonális antitest)
- Vupanorsen (ANGPTL3 gátló antiszensz oligonukleotid)
- Génterápia?



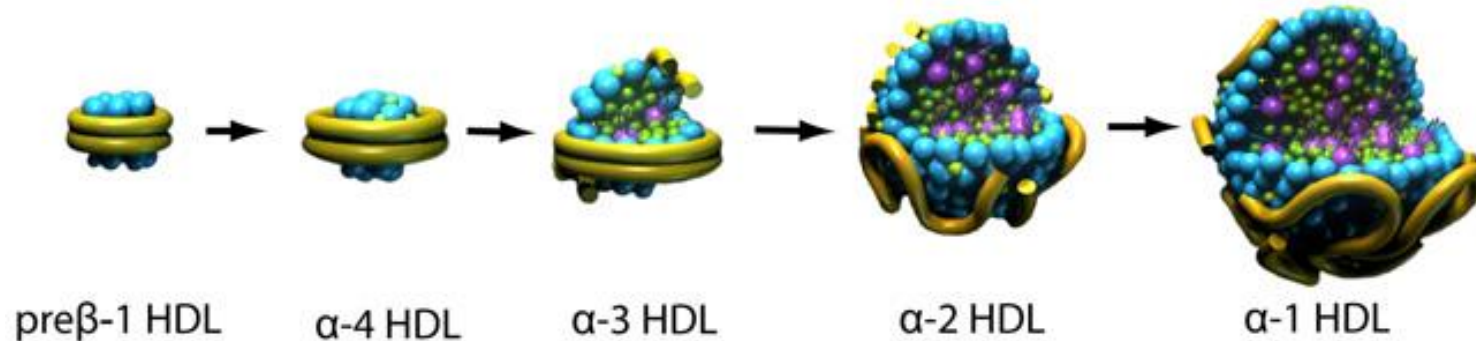


# A familiáris hiperkoleszterinémia heterogén jellege

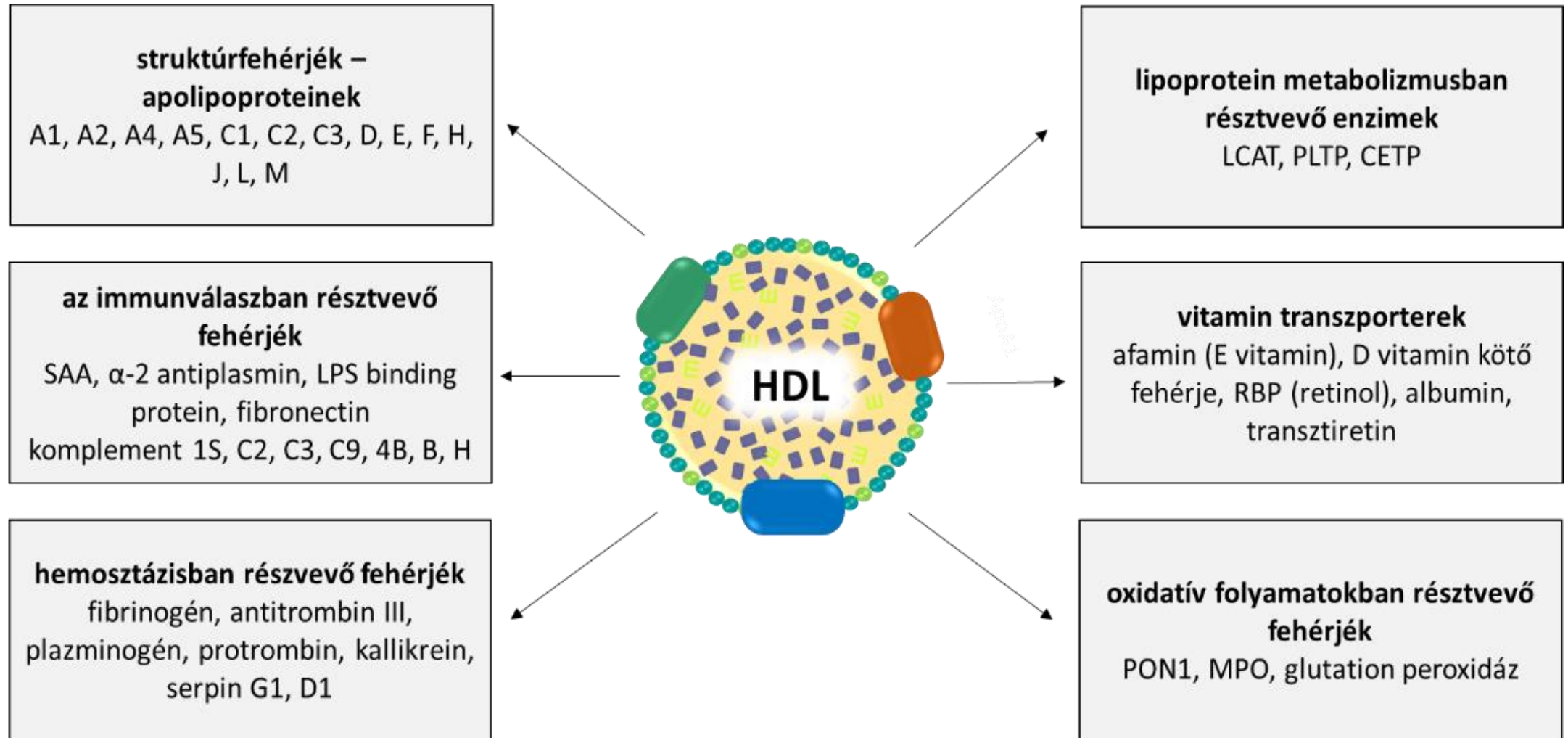


# A HDL összetétel és funkció familiáris hiperkoleszterinémiában

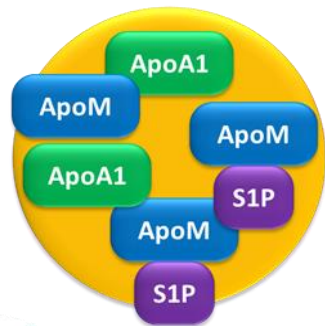
- HDL-C szintje FH-ban jellemzően a magas normál tartományba esik, ugyanakkor a HDL összetétele és funkciója megváltozhat.
- A HDL részecskék méretüket, sűrűségüket, töltésüket tekintve heterogének, ún. szubfrakciókra oszthatók, melyek mennyisége és aránya befolyásolja az érlelmeszesedésre kifejtett hatásukat.
- A HDL funkciót befolyásolja a döntően HDL-hez kötött antioxidáns hatású enzim, a humán paraoxonáz-1 (PON1) paraoxonáz (PON) és arileszteráz (Aryl) aktivitása, valamint a PON1-gyel komplexet alkotó prooxidáns mieloperoxidáz (MPO) szintje.



# A HDL legfontosabb fehérjei funkciójuk alapján

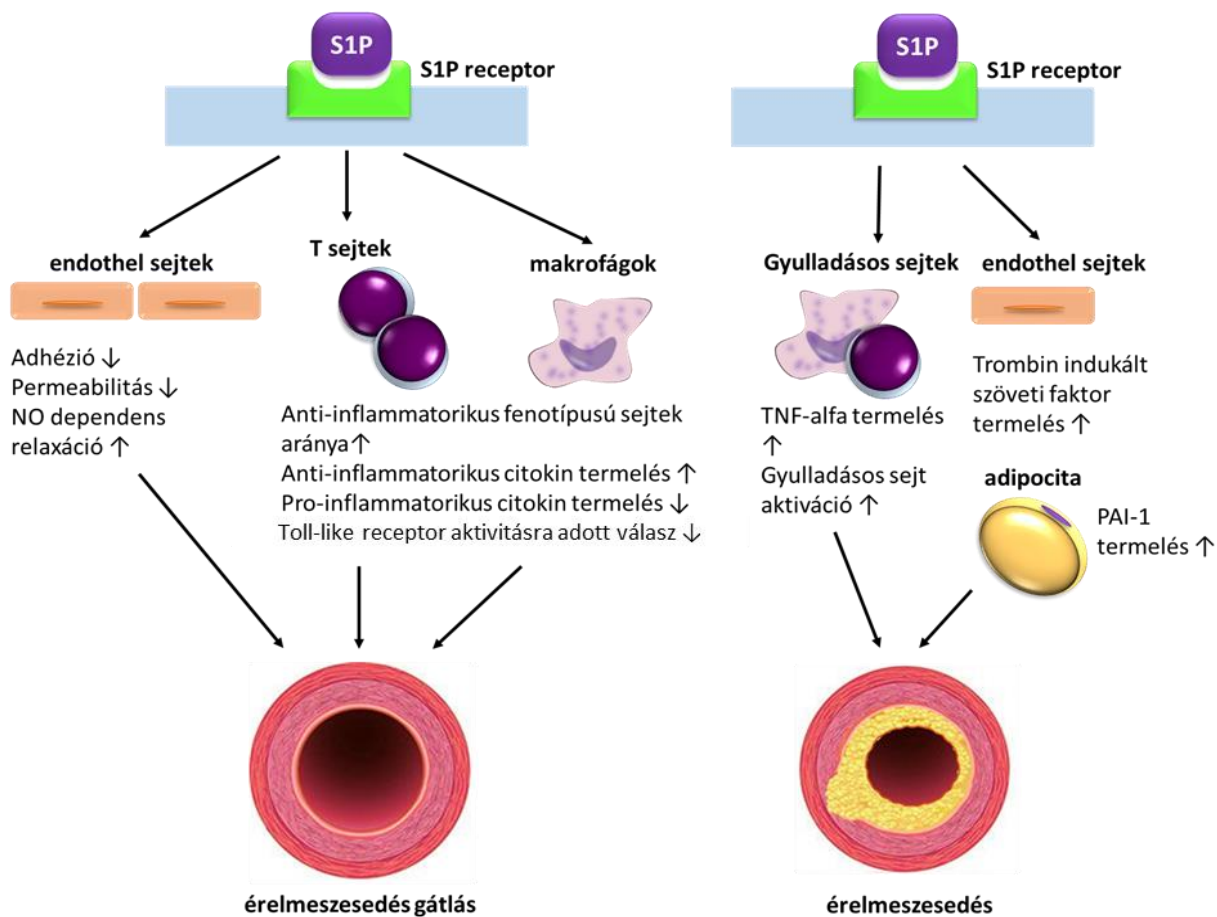


### HDL3 részecske



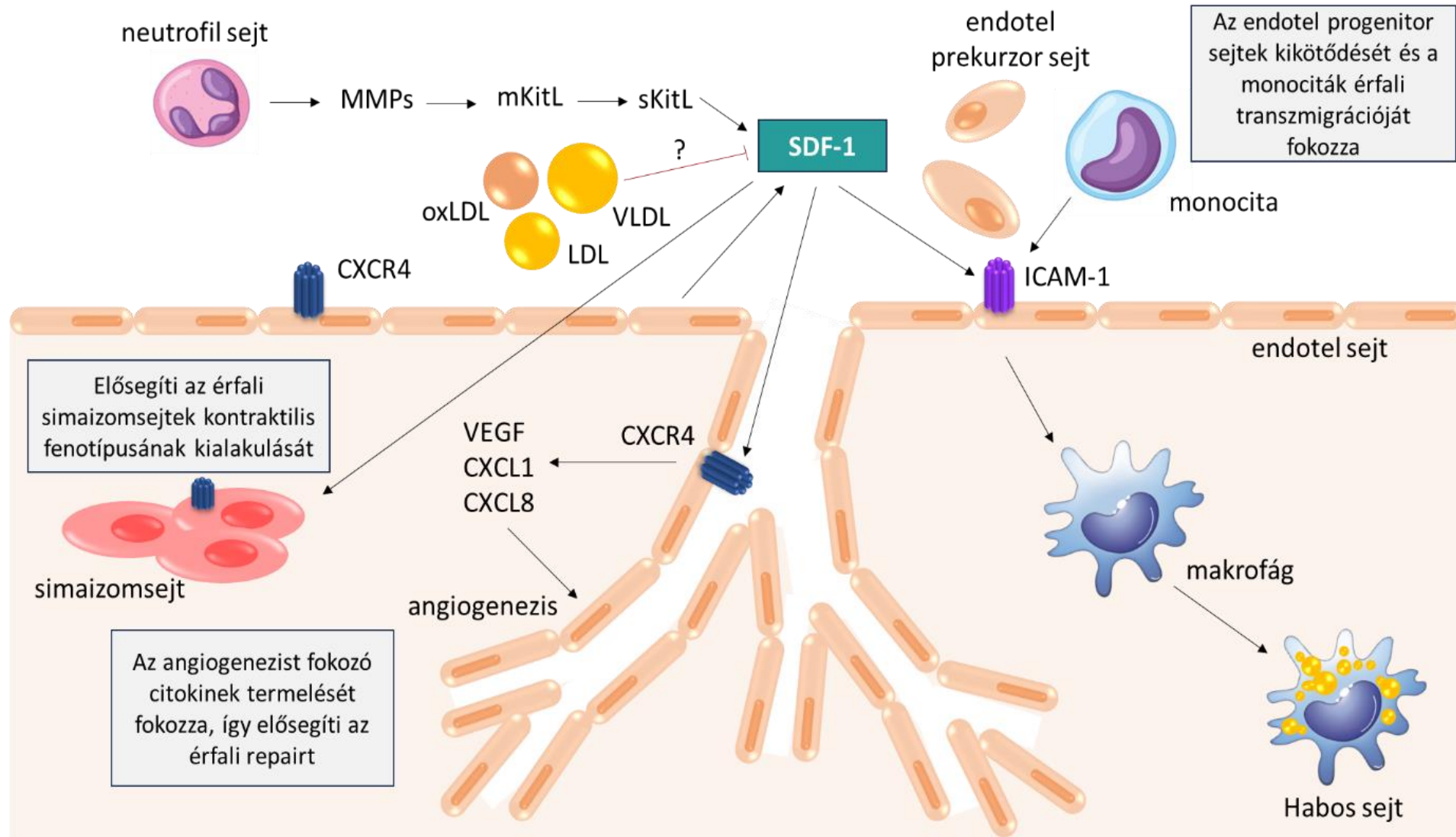
#### Anti-aterogén hatások

#### Pro-aterogén hatások

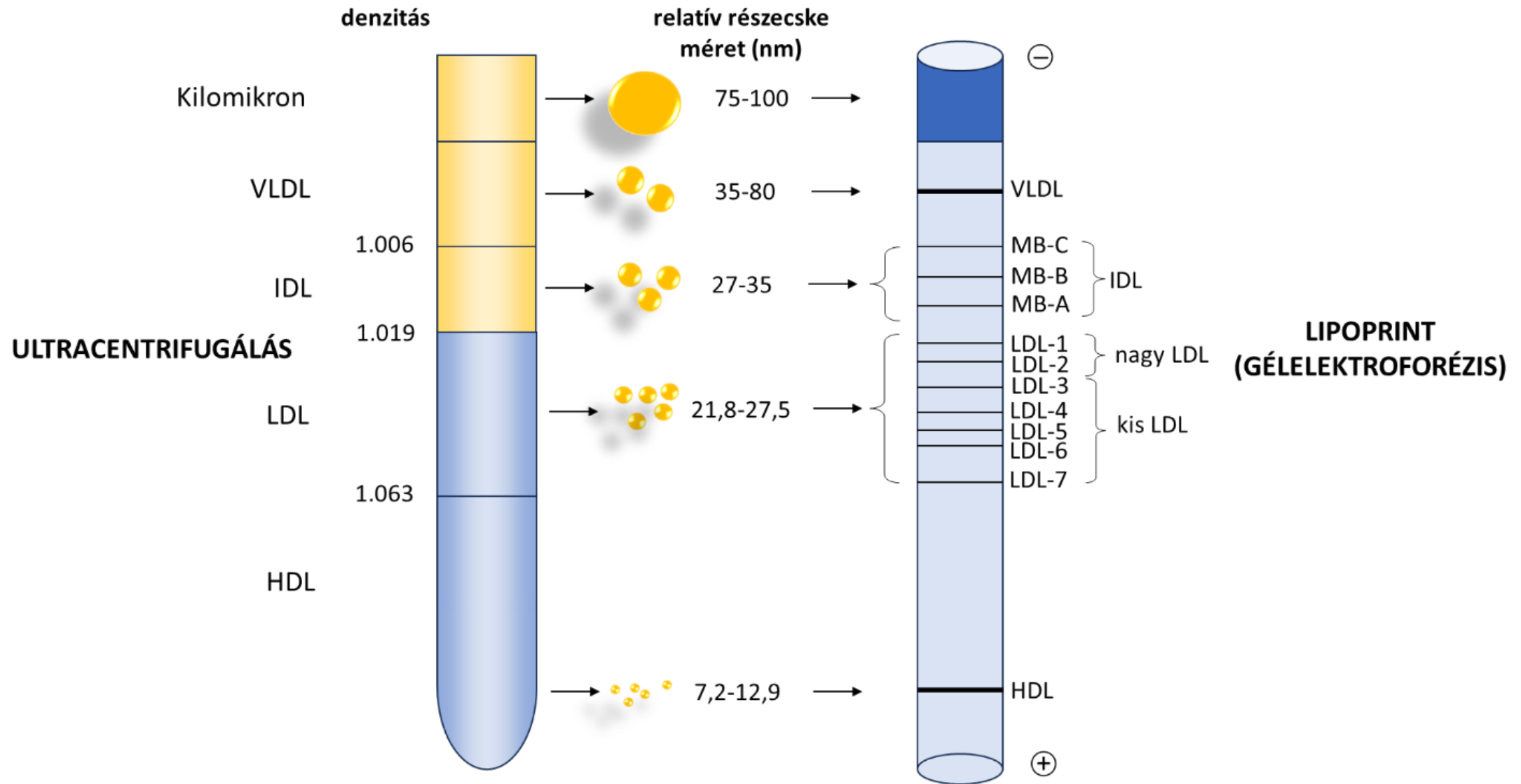


## Az Apolipoprotein M-szvingozin-1-foszfát tengely érelmeszesedést elősegítő és gátló hatásai

# Az SDF-1 komplex hatása az érlemezésedés, valamint az érfali repair folyamatára



# A lipoprotein szubfrakciók meghatározása



# Célkitűzések

Munkánk során célul tűztük ki kezeletlen HeFH betegekben és nemben, BMI-ben illesztett kontroll személyeken:

- a szérum S1P és ApoM szint meghatározását,
- az S1P, illetve az S1P/ApoM arány lipid paraméterekkel való összefüggésének,
- ezen belül a HDL és LDL szubfrakciók arányával való összefüggésének,
- valamint az S1P/ApoM arány gyulladással, oxidatív és endotel funkciós paraméterekkel való összefüggésének vizsgálatát.

Emellett célul tűztük ki ugyanezen beteg és kontroll csoportban:

- a szérum SDF-1 szint meghatározását,
- a szérum SDF-1 szint összefüggésének vizsgálatát a lipid paraméterekkel,
- ezen belül a HDL és LDL szubfrakciók arányával,
- továbbá gyulladással, oxidatív és endotel funkciós paraméterekkel.

# Betegek és módszerek

- A kezeletlen heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémiás betegek bevonása a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinika Lipid szakrendelésének beteganyagából történt.
- Az FH diagnózisának felállításához a Dutch Lipid Clinic Network Kritériumrendszert használtuk.
- A szérum S1P, ApoM, SDF-1, oxLDL, MPO, MMP-9, sCD40L, sICAM-1, sVCAM-1 és TNF $\alpha$  koncentrációk meghatározása ELISA módszerrel történt.
- A lipoprotein szubfrakciók elválasztására akrilamid gélelektroforézist (Lipoprint) alkalmaztunk.
- A PON1 enzim aktivitását spektrofotometriás módszerrel mértük.



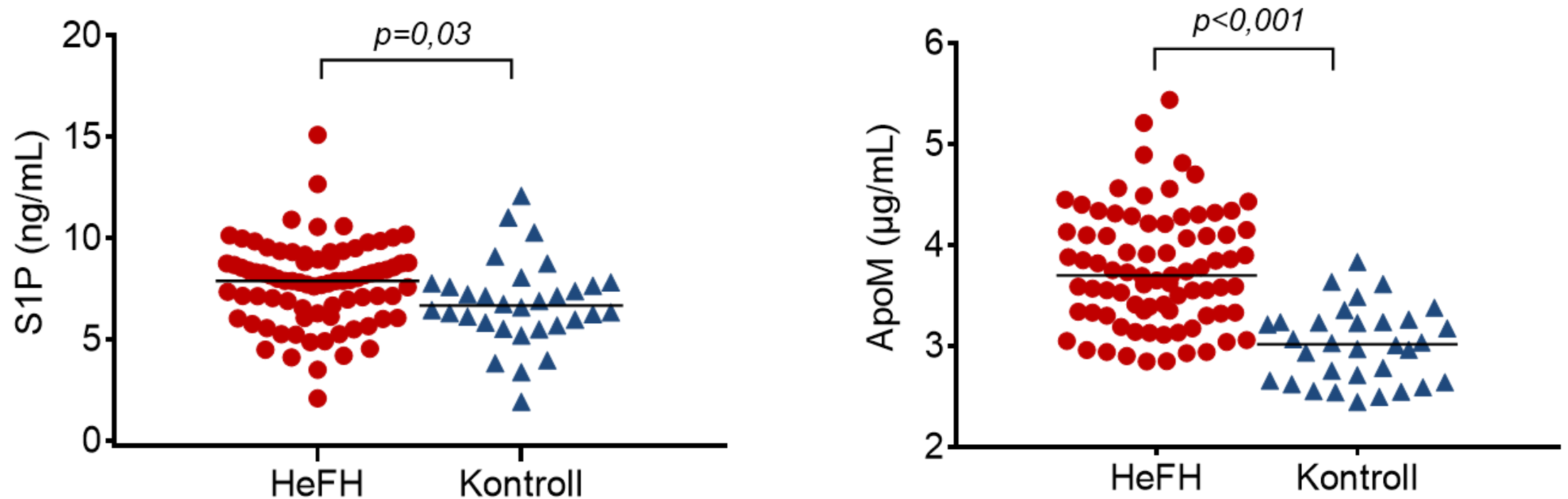
# A HeFH betegek és kontrollok antropometriai, laboratóriumi paramétereit

	HeFH betegek n=81	Kontrollok n=32	P érték
Nem (férfi/nő)	26/55	5/27	
Életkor (év)	53,22±14,5	41,8±6,0	p<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,85±3,67	24,48±2,49	ns.
Éhgyomri glükóz (mmol/l)	5,03±0,6	4,8±0,5	p<0,05
Összkoleszterin (mmol/l)	8,87±1,47	5,07±0,78	p<0,001
HDL-C (mmol/l)	1,62±0,48	1,56±0,46	ns.
LDL-C (mmol/l)	6,48±1,28	2,93±0,52	p<0,001
Triglicerid (mmol/l)	1,6 (1,0-2,4)	1,0 (0,75-1,39)	p<0,001
ApoB100 (g/l)	1,78±0,38	0,94±0,18	p<0,001
ApoA1 (g/l)	1,71±0,28	1,68±0,31	ns.
Lp(a) (mg/l)	179 (75-857)	90 (30-214)	p<0,05
hsCRP (mg/l)	1,84(0,70-2,90)	1,55(0,6-2,95)	ns.

# A HeFH betegek és kontrollok oxidatív és endotél funkciós paramétereit

	HeFH betegek n=81	Kontrollok n=32	P érték
PON1 paraoxonáz aktivitás (U/I)	107,02(43,61-166,5)	83,0(47,9-167,4)	ns.
PON1 sóstimulált paraoxonáz aktivitás (U/I)	183,5(103,2-322,6)	169,4(97,3-297,4)	ns.
PON1 arileszteráz aktivitás (U/I)	143,2±25,12	135,4±36,8	p<0,01
MPO (ng/ml)	297,7(158,15-456,5)	135,7(99,4-195,1)	p<0,001
oxLDL (U/I)	187,98±71,04	41,1±9,57	p<0,001
sICAM-1 (ng/ml)	270,66±69,9	210,8±32,2	p<0,001
sVCAM-1 (ng/ml)	573,9±140,45	467,7±106,3	ns.
sCD40L (ng/ml)	10,02±4,3	8,22±3,44	ns.
TNFα (pg/ml)	0,47±0,17	1,66±0,91	p<0,001
MMP-9 (ng/ml)	469,4±249,4		

## Az S1P és ApoM szérumszintje HeFH betegek és kontrollok esetén

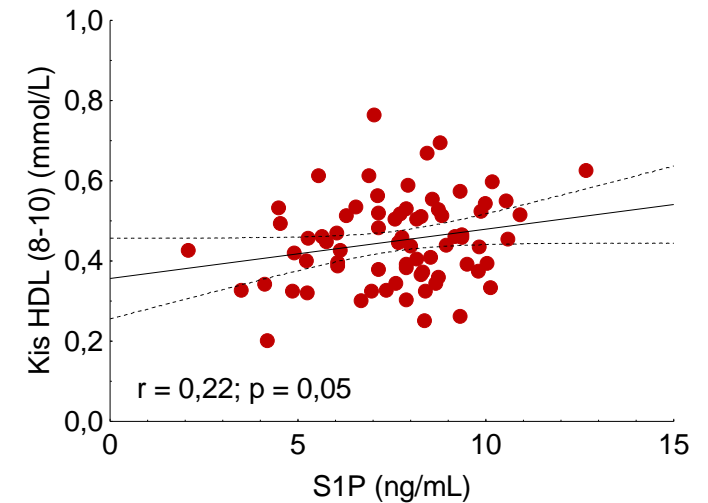
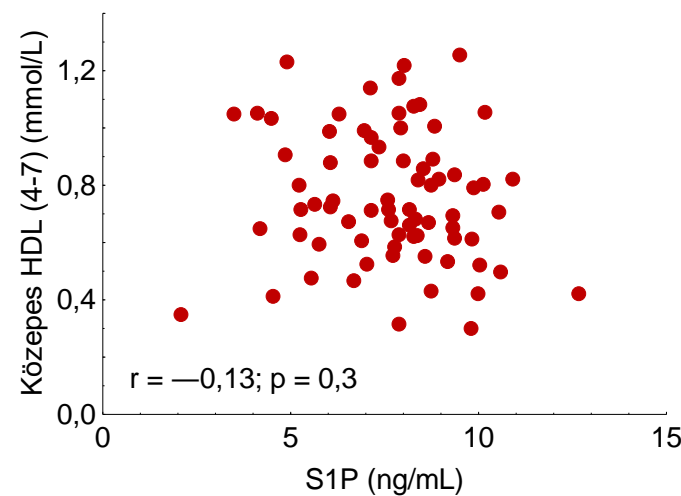
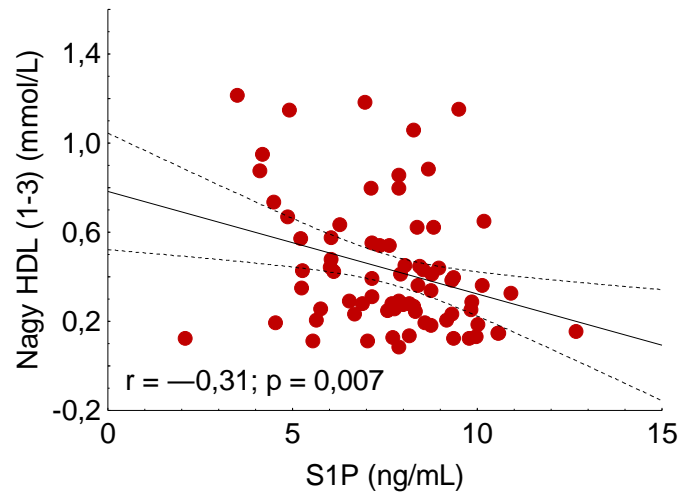
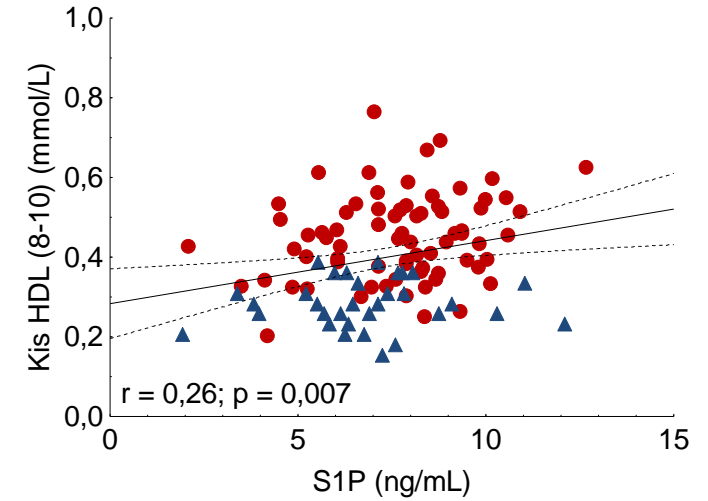
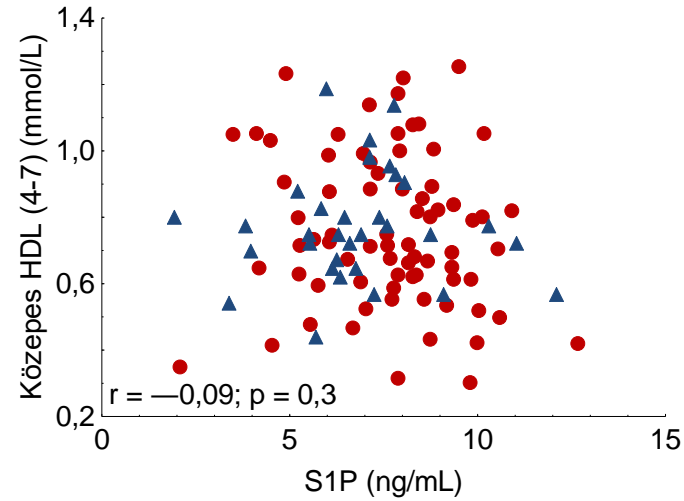
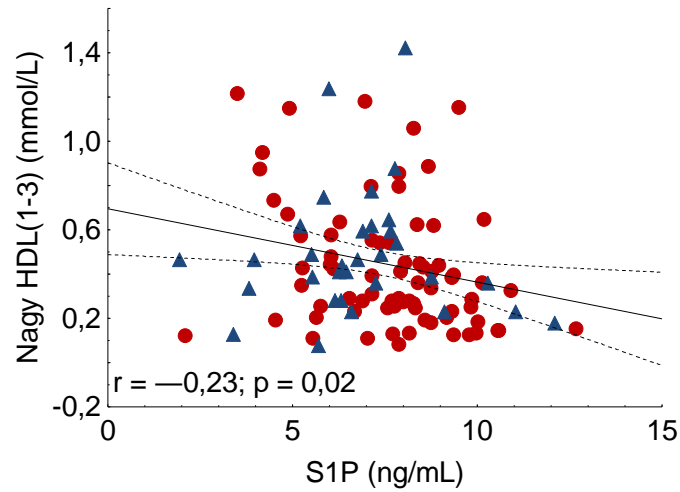


Juhász, L. et al.: Sphingosine 1-Phosphate and Apolipoprotein M Levels and Their Correlations with Inflammatory Biomarkers in Patients with Untreated Familial Hypercholesterolemia. Int. J. Mol. Sci. 23 1-12, 2022.

# A lipoprotein szubfrakciók aránya és koncentrációja HeFH betegek, valamint kontrollok esetén

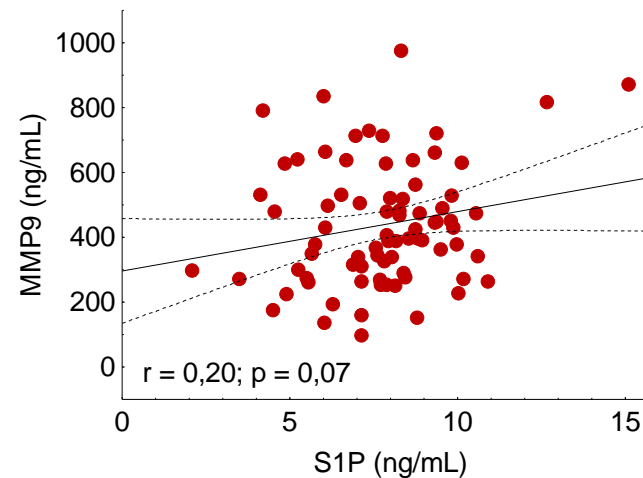
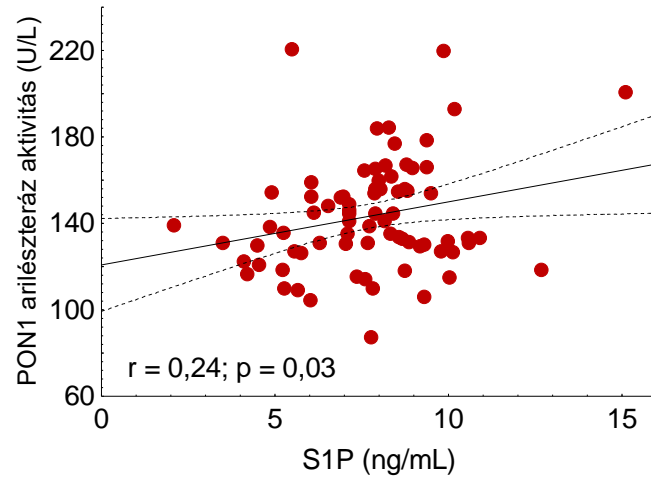
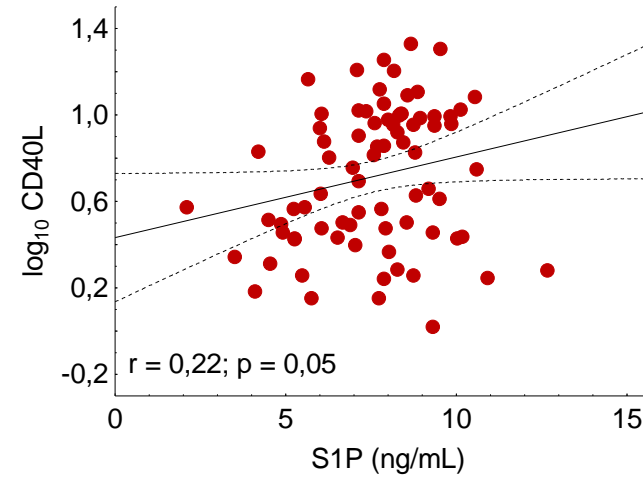
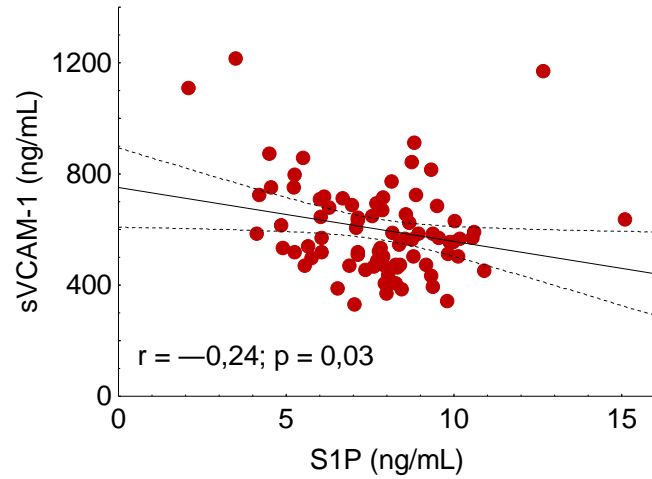
	HeFH betegek	Kontrollok	p
VLDL (%)	19,76±5,8	16,95±2,2	0,01
VLDL (mmol/l)	1,77±0,66	0,868±0,17	<0,001
Midband (IDL) (%)	28,89±4,5	29,83±4,9	ns
Midband (IDL) (mmol/l)	2,52±0,62	1,505±0,38	<0,001
<b>LDL szubfrakciók</b>			
nagy LDL (%)	27,3±5,5	20,9±5,8	<0,001
kis LDL (%)	3,2 (1,1-11,0)	0,5 (0-0,8)	<0,001
nagy LDL (mmol/l)	2,29 (2,05-2,64)	1,047 (0,827-1,344)	<0,001
kis LDL (mmol/l)	0,18 (0,05-0,79)	0,026 (0-0,052)	<0,001
Átlagos LDL méret (nm)	<b>26,78±0,58</b>	<b>27,26±0,37</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>HDL szubfrakciók</b>			
nagy HDL (%)	24,7±11,0	30,2±8,9	0,02
közepes HDL (%)	46,0±4,9	50,6±4,7	<0,001
kis HDL (%)	<b>29,3±10,6</b>	<b>19,2±5,4</b>	<b>&lt;0,001</b>
nagy HDL (mmol/L)	0,35 (0,231-0,571)	0,453 (0,31-0,608)	<0,001
közepes HDL (mmol/L)	0,72 (0,613-0,932)	0,750 (0,659-0,853)	<0,05
kis HDL (mmol/L)	<b>0,452 (0,374-0,523)</b>	<b>0,284 (0,246-0,336)</b>	<b>&lt;0,01</b>

# S1P szintek és a HDL szubfrakciók összefüggése a teljes vizsgálati populációban és HeFH betegek esetén



Piros pontok: betegek, kék háromszögek: kontrollok, statisztikai módszer: Pearson korreláció

# Az S1P szintek és a sVCAM-1, PON1, sCD40L és a MMP-9 szintek közötti összefüggés HeFH betegek esetén

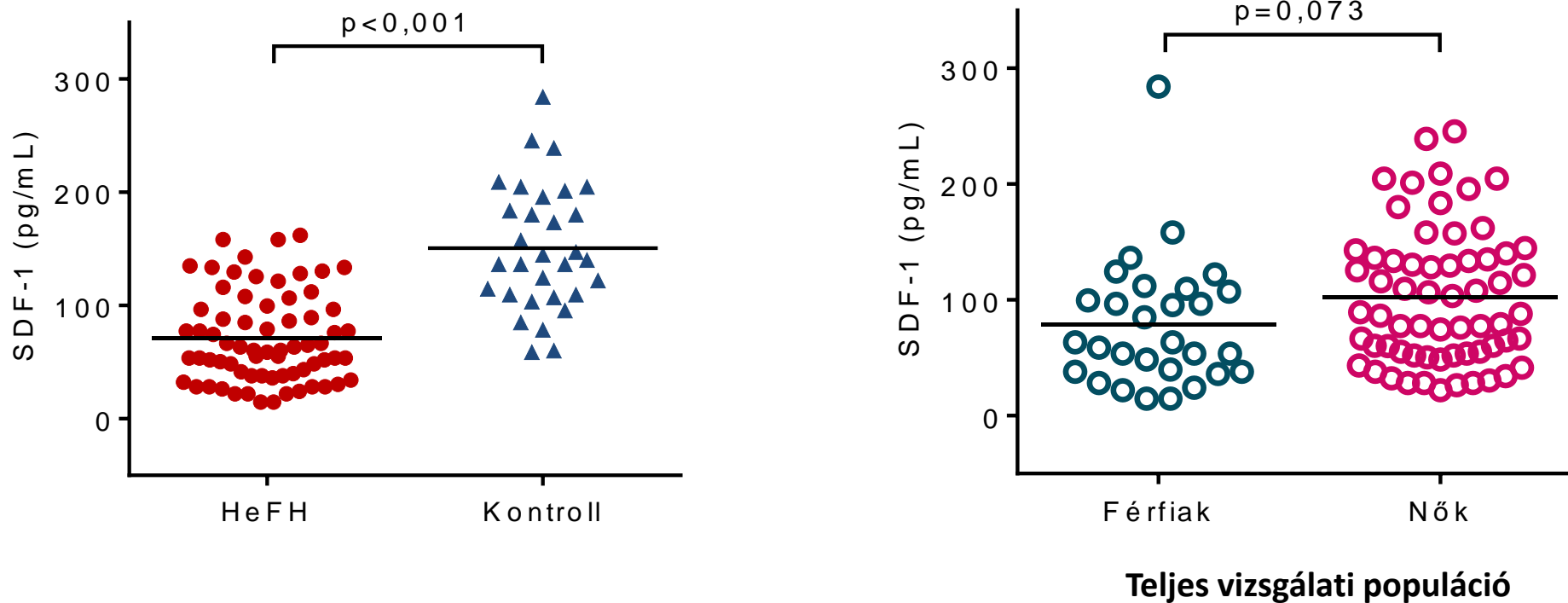


Piros pontok: HeFH betegek, statisztikai módszer: Pearson korreláció

## Az S1P független prediktorai HeFH betegekben

Változó	$\beta$	p érték
$\log_{10}$ triglicerid	0,1	0,5
Nagy HDL (%)	<b>0,35</b>	<b>&lt;0,01</b>
Kis HDL (%)	0,136	0,8
sVCAM-1	-0,13	0,2
ApoM	-0,1	0,2
PON1 arileszteráz aktivitás	<b>0,281</b>	<b>&lt;0,001</b>
MMP-9	0,142	0,3
$\log_{10}$ sCD40L	-0,16	0,7

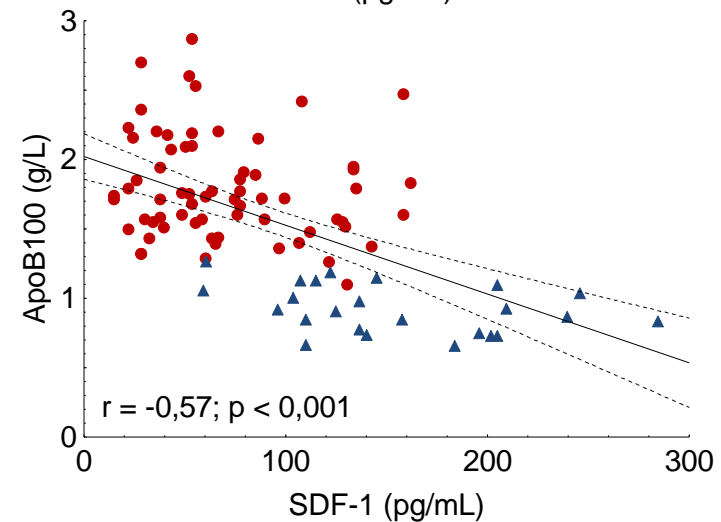
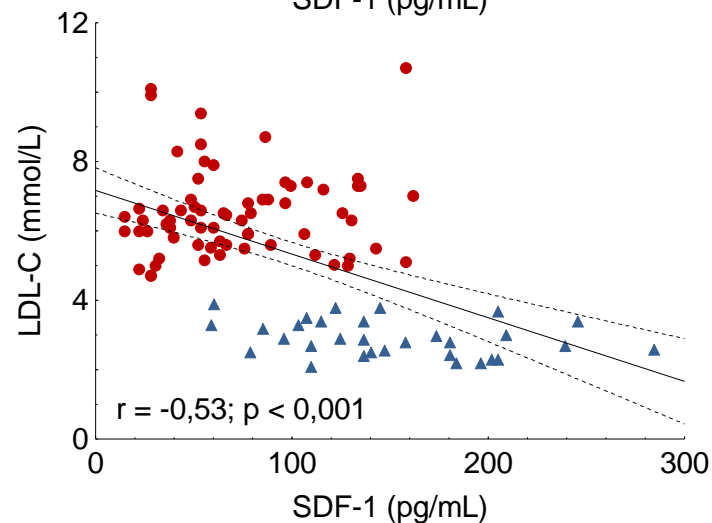
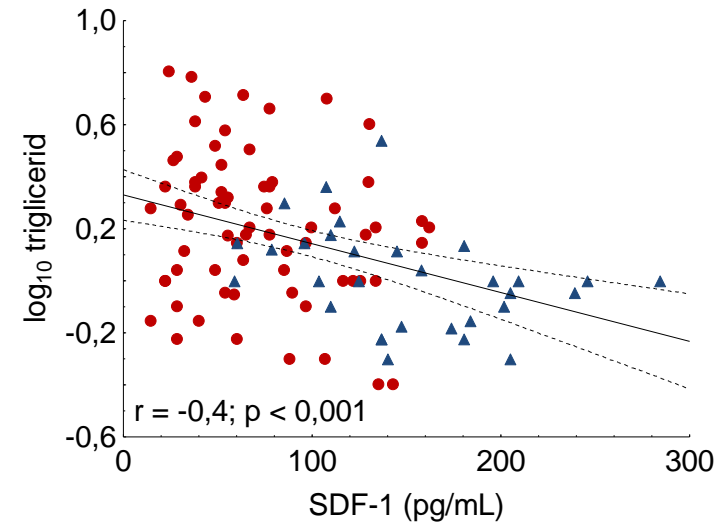
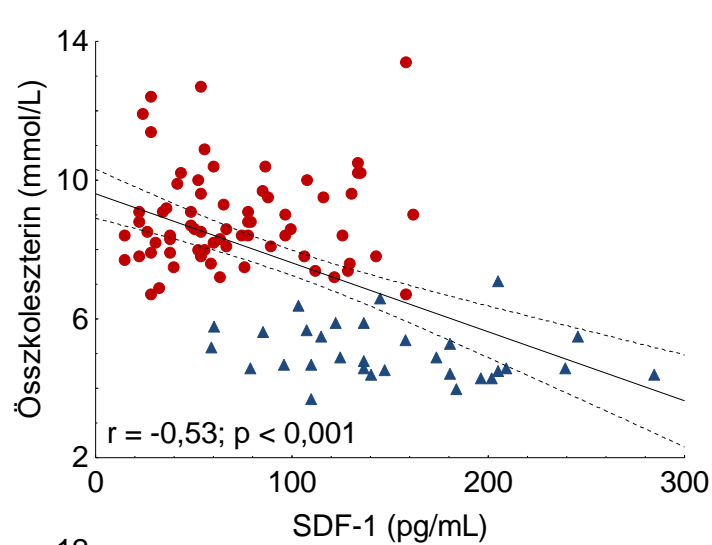
# Az SDF-1 szintek HeFH betegek és kontrollok esetén, valamint nemek szerint a teljes vizsgálati populációban



Juhász, L. et al.: Decreased Serum Stromal Cell-Derived Factor-1 in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Its Strong Correlation with Lipoprotein Subfractions. Int. J. Mol. Sci. 24 (20), 1-14, 2023.

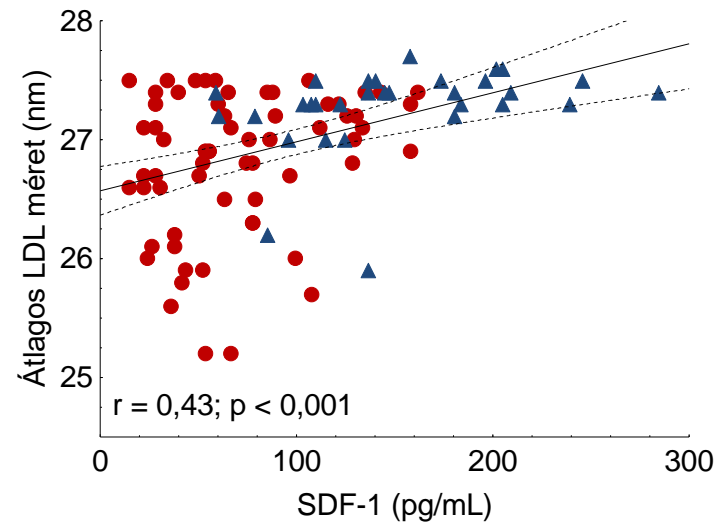
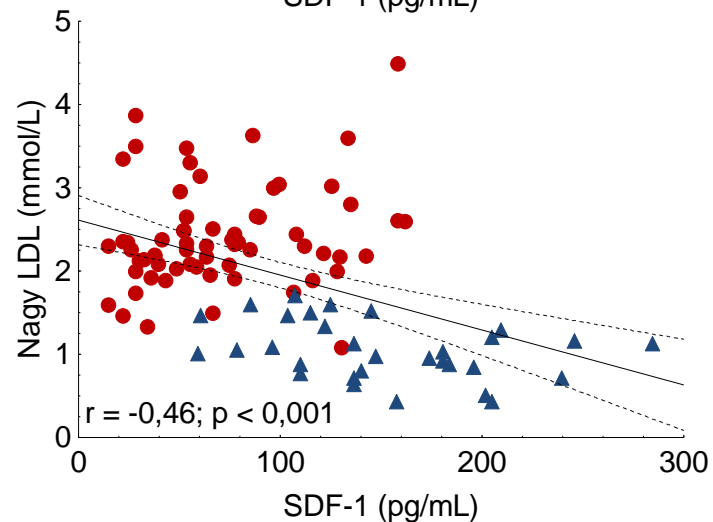
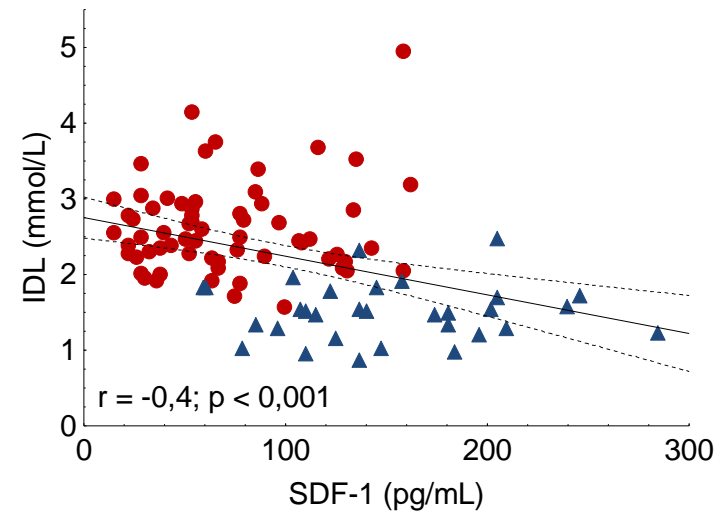
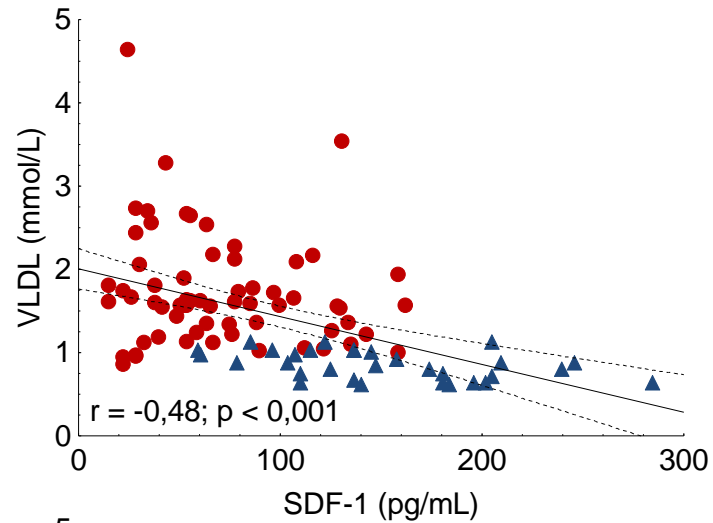


# Összefüggések az összkoleszterin, a triglicerid, az LDL-C, valamint az ApoB100 és az SDF-1 szint között HeFH betegek és kontrollok esetén



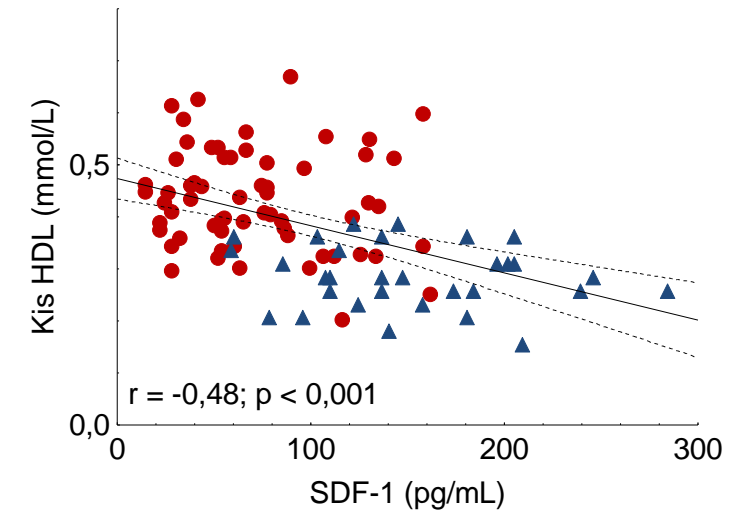
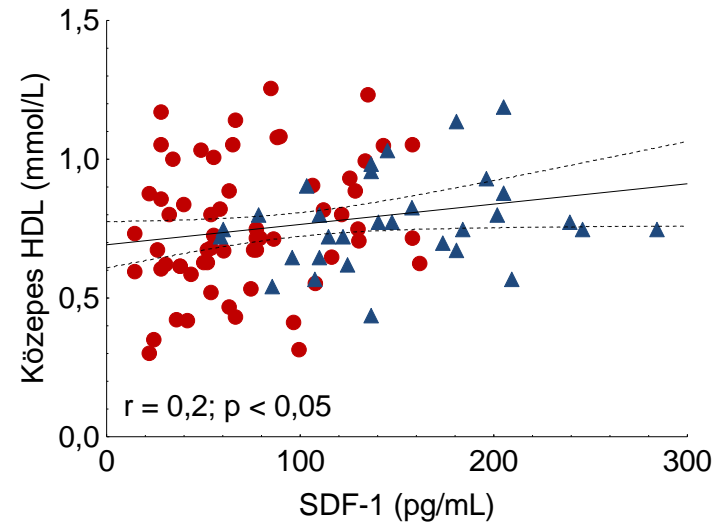
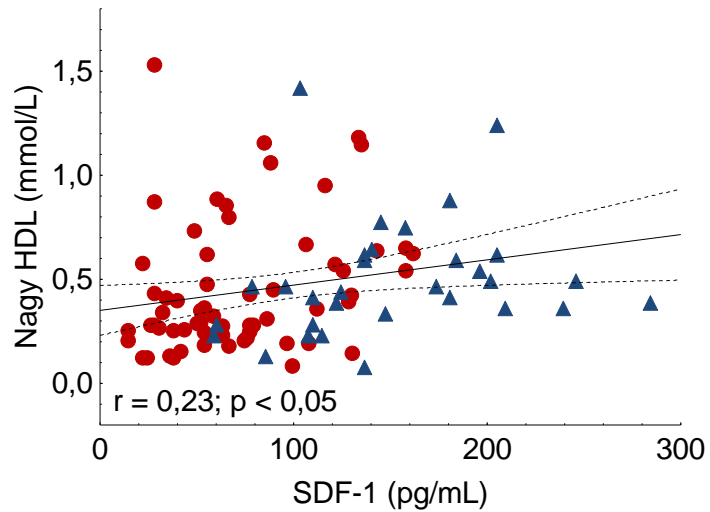
Piros pontok: HeFH betegek, kék háromszögek: kontrollok, Statisztikai módszer: Pearson korreláció

# Összefüggések a VLDL, IDL, nagy LDL szubfrakció, átlagos LDL méret és az SDF-1 szint között HeFH betegek és a kontrollok esetén



Piros pontok: HeFH betegek, kék háromszögek: kontrollok, Statisztikai módszer: Pearson korreláció

# Összefüggések a nagy HDL, közepes HDL, kis HDL és az SDF-1 szintek között HeFH betegek és a kontrollok esetén



Piros pontok: HeFH betegek, kék háromszögek: kontrollok, Statisztikai módszer: Pearson korreláció

# Az SDF-1 szint független prediktorai

	Egyváltozós analízis		Többváltozós analízis		Többváltozós analízis	
	r	p érték	Modell 1 $\beta^*$	Modell 1 p érték	Modell 2 $\beta^*$	Modell 2 p érték
Életkor (év)	-0,18	0,082				
Nem (férfi/nő)	0,19	0,073				
Testtömeg index (kg/m <sup>2</sup> )	-0,21	0,061				
Éhgyomri glükóz (mmol/l)	-0,13	0,189				
Összkoleszterin (mmol/l)	-0,53	<0,001	0,123	0,548	0,126	0,485
log <sub>10</sub> triglicerid	-0,40	<0,001	0,161	0,355	0,105	0,503
LDL-C (mmol/l)	-0,53	<0,001	-0,01	0,993		
ApoB100 (g/l)	-0,57	<0,001	-0,11	0,770	-0,21	0,475
VLDL (mmol/l)	<b>-0,48</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,49</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,48</b>	<b>&lt;0,001</b>
IDL (mmol/l)	-0,40	<0,001	-0,04	0,888		
Nagy LDL (mmol/l)	-0,46	<0,001	-0,001	0,995		
Átlagos LDL méret (mmol/l)	0,43	<0,001	-0,08	0,675	-0,01	0,945
HDL-C (mmol/l)	0,07	0,496				
ApoA1	0,01	0,891				
Nagy HDL (mmol/l)	0,23	<0,05	-0,16	0,453	-0,03	0,873
Közepes HDL (mmol/l)	0,20	<0,05	0,085	0,462		
Kis HDL (mmol/l)	-0,48	<0,001	-0,22	0,063	-0,24	0,067
Oxidált LDL (U/l)	<b>-0,51</b>	<b>0,01</b>	<b>-0,31</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,32</b>	<b>0,006</b>
log <sub>10</sub> MPO	-0,33	<0,001	-0,13	0,279	-0,13	0,275

# Összefoglalás

- **Korábban HeFH betegek körében nem vizsgálták** a szérum S1P, ApoM és SDF-1 összefüggéseit a lipid paraméterekkel, lipid szubfrakciókkal, valamint a gyulladással, oxidatív és endotel funkciók paraméterekkel.
- **A magasabb S1P és ApoM szintek**, valamint a megfigyelt összefüggések a HDL szubfrakciókkal, illetve gyulladással markerekkel HeFH betegek esetén, feltételezik az S1P és ApoM lehetséges szabályozó szerepét az intakt endoteliális funkció fenntartásában.
- **Az SDF-1 és lipid szubfrakciók között megfigyelt szoros összefüggések** felhívják a figyelmet az SDF-1 és a lipidanyagcsere közös útvonalaira, illetőleg valószínűsítik az SDF-1 szabályozó szerepét az érlemezés folyamatában.

# Következtetések

- a **HDL funkció javítása** releváns terápiás célpont lehet, figyelembe véve a HDL számos ateroprotektív funkcióját.
- Kockázati tényezőként szereplő **új biomarkerek** azonosítása, melyek befolyásolják az érlemezés kialakulását vagy progresszióját, segíthetnek felismerni azon betegeket, akik különösen nagy kockázatnak vannak kitéve.
- Új biomarkerek azonosítása elősegítheti a **pontosabb kardiovaszkuláris kockázatfelmérést** és esetleges jövőbeni **új gyógyszeres terápiás lehetőségek** feltárását.

# Köszönetnyilvánítás

- Prof. Dr. Harangi Mariann Professzor Asszonynak, témavezetőmnek
  - Prof. Dr. Paragh György Professzor Úrnak, a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék vezetőjének
  - Prof. Dr. Balla József Professzor Úrnak, a DE KK Belgyógyászati Klinika igazgatójának
  - Prof. Dr. Papp Mária Professzor Asszonynak, a DE KK Gasztroenterológiai Klinika igazgatójának
  - Dr. Seres Ildikó Tanárnőnek, Dr. Katkó Mónikának, Dr. Lőrincz Hajnalkának és Dr. Szentpéteri Anitának
  - DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék Kutatólaboratórium munkatársainak és tudományos közleményeim társszerzőinek
  - Köszönöm a betegeknek és kontrolloknak részvételüket a vizsgálatban
  - Köszönöm családomnak és barátaimnak a támogatást
- 
- Vizsgálatainkat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap (OTKA K142273) támogatta.
  - Készült a TKP2021-EGA-18 számú projekt támogatásával, mely az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA pályázati program finanszírozásában valósult meg.

**Köszönöm a megtisztelő  
figyelmüket!**





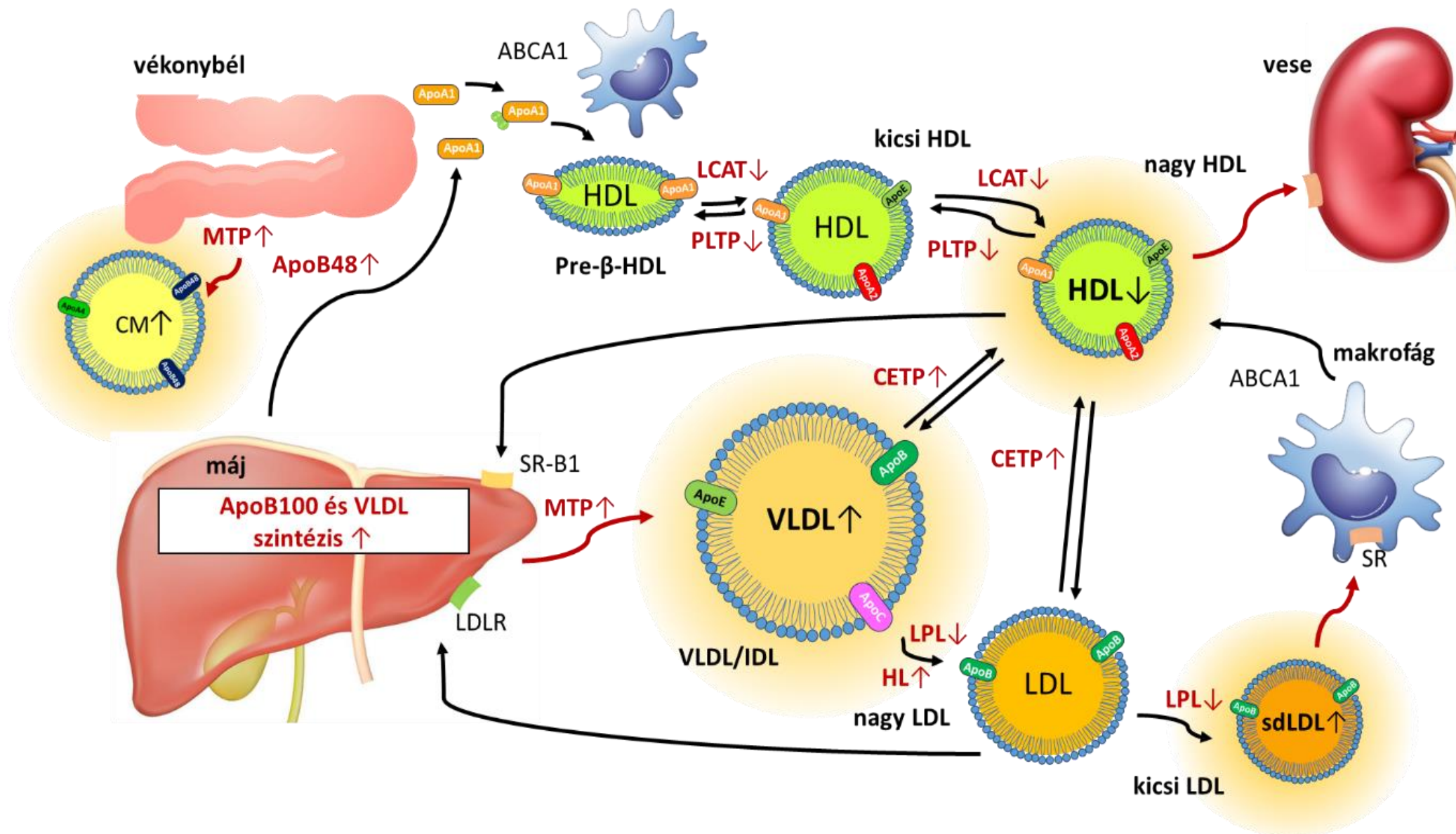
# A környezeti tényezők hatása az ApoM, S1P, SDF-1 szintre

	Dohányzás		Fizikai aktivitás		Alkohol
ApoM	nincs adat	Légszennyezés ↑ Mookherje, 2022	↑↑	Yafasova A, 2019	nincs adat
S1P	↑	Barnawi, 2015 Gao S, 2021 De Cunto, 2020	↑	Yafasova A, 2019	nincs adat
SDF-1	↑	Sahin Ersoy G, 2017 Barwinska, 2018	↑↔↓	Pillon NJ, 2022 Kwon JH, 2020	nincs adat

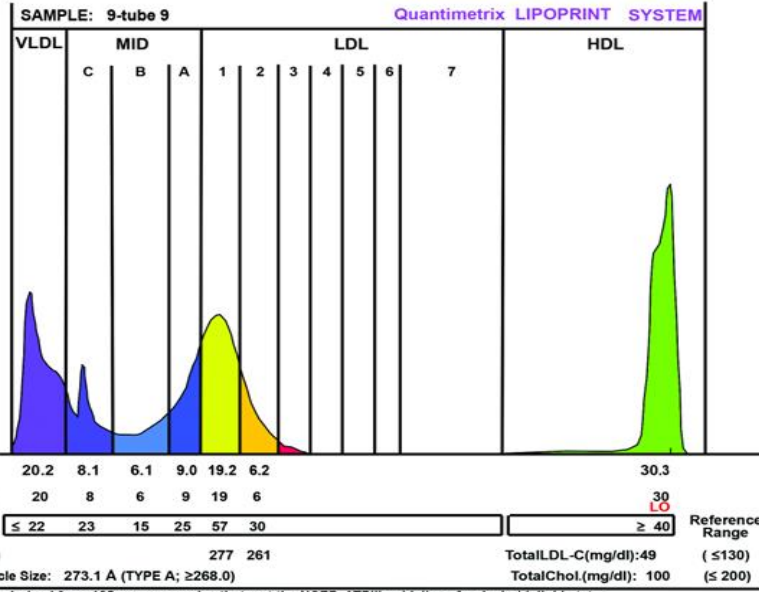
# A fibrátok és az omega-3 zsírsavak hatása a vizsgált paraméterekre

	fibrátok		omega-3 zsírsavak	
CRP	↓↓↓	Coban E, 2004 Yesilbursa D, 2005 Tsimihodimos, 2004 Malik J, 2001 Ezhov MV, 2023 Ye J, 2011 Rizos E, 2011	↓↓	Guo XF, 2019 Abu Weiss, 2021
ICAM-1, VCAM-1	↓↓	Chinetti, 2005 Marchesi, 2003 Ibarra-Lara, 2019	↓↔	Kelley WS, 2012
TNF-α	↓	Ju HB, 2017	↓	Allaire, 2016
ApoM	↔	Kapelle, 2010	↑	Yang ZH, 2020
S1P	↑↓	Zabieski, 2008 Krishna, 2012	↑	Boretti FS, 2019
SDF-1	↓	Wang Z, 2014	↑	Janakiram NB, 2009 Halmenschlager, 2017

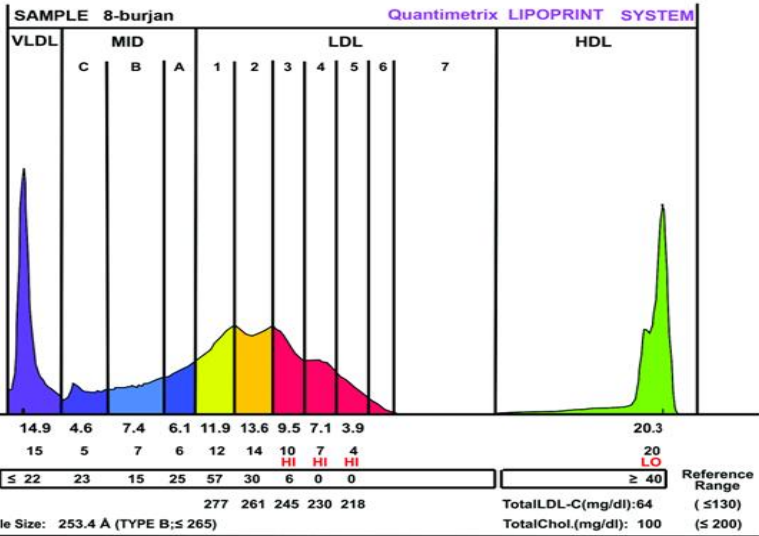
# A lipoprotein metabolizmus



2/ 6/2013  
12: 29



7/ 16/2013  
16: 56



# A lipoprotein szubfrakciók vizsgálata

