

# Apolipoprotein L1 – etnický specifický determinant renálního a srdečního selhání

## Apolipoprotein L1 – ethnically specific determinant of renal and heart failure

Jaroslav A. Hubáček

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

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

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 15. 7. 2019

Přijato po recenzi/Prijaté po recenzii 19. 8. 2019

### Abstrakt

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

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

### Abstract

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

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

### Úvod

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

### Apolipoprotein L1

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

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

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

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

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

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

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

## Gen pro apolipoprotein L1

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

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

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

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

## *APOL1* jako genetický determinant onemocnění

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

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

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

## *APOL1* a renální onemocnění

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

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

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

## *APOL1* a kardiovaskulární onemocnění

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

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

## Závěr

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

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

## Literatura

- Hubacek JA, Bloudickova S, Kubinova R et al. Apolipoprotein E polymorphism in hemodialyzed patients and healthy controls. *Biochem Genet* 2009; 47(9–10): 688–693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10528-009-9266-y>>.
- Holmes MV, Frikke-Schmidt R, Melis D et al. A systematic review and meta-analysis of 130,000 individuals shows smoking does not modify the association of APOE genotype on risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2014; 237(1): 5–12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.038>>.
- Liu C, Mou S, Pan C. The FTO gene rs9939609 polymorphism predicts risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(8): e71901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071901>>.
- Hubacek JA, Víklícký O, Dlouha D et al. The FTO gene polymorphism is associated with end-stage renal disease: two large independent case-control studies in a general population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(3): 1030–1035. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr418>>.
- Estrella MM, Parekh RS. The expanding role of APOL1 risk in chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Semin Nephrol* 2017; 37(6): 520–529. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.07.005>>.
- Peng T, Wang L, Li G. The analysis of APOL1 genetic variation and haplotype diversity provided by 1000 Genomes project. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 267. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0675-6>>.
- Duchateau PN, Pullinger CR, Cho MH et al. Apolipoprotein L gene family: tissue-specific expression, splicing, promoter regions; discovery of a new gene. *J Lipid Res* 2001; 42(4): 620–630.
- Bart JM, Cordon-Obras C, Vidal I et al. Localization of serum resistance-associated protein in *Trypanosoma brucei rhodesiense* and transgenic *Trypanosoma brucei brucei*. *Cell Microbiol* 2015; 17(10): 1523–1535. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cmi.12454>>.
- Duchateau PN, Pullinger CR, Orellana RE et al. Apolipoprotein L, a new human high density lipoprotein apolipoprotein expressed by the pancreas. Identification, cloning, characterization, and plasma distribution of apolipoprotein L. *J Biol Chem* 1997; 272(41): 25576–25582. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.272.41.25576>>.
- Robinson TW, Freedman BI. The Apolipoprotein L1 gene and cardiovascular disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2016; 12(4 Suppl): S2–S5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14797/mdcj-12-4s1-2>>.
- Bruggeman LA, O'Toole JF, Ross MD et al. Plasma apolipoprotein L1 levels do not correlate with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(3): 634–644. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013070700>>.
- Page NM, Butlin DJ, Lomthaisong K et al. The human apolipoprotein L gene cluster: identification, classification, and sites of distribution. *Genomics* 2001; 74(1): 71–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1006/geno.2001.6534>>.
- Vanhollebeke B, Pays E. The function of apolipoproteins L. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63(17): 1937–1944. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00018-006-6091-x>>.
- Cooper A, Capewell P, Clucas C et al. A primate APOL1 variant that kills *Trypanosoma brucei gambiense*. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(8): e0004903. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004903>>.
- Taylor HE, Khatua AK, Popik W. The innate immune factor apolipoprotein L1 restricts HIV-1 infection. *J Virol* 2014; 88(1): 592–603. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02828-13>>.
- Mukamal KJ, Tremaglio J, Friedman DJ et al. APOL1 genotype, kidney and cardiovascular disease, and death in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36(2): 398–403. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305970>>.
- Young BA, Fullerton SM, Wilson JG et al. Clinical genetic testing for APOL1: Are we there yet? *Semin Nephrol* 2017; 37(6): 552–557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.07.009>>.
- Johnstone DB, Shegokar V, Nihalani D et al. APOL1 null alleles from a rural village in India do not correlate with glomerulosclerosis. *PLoS One* 2012; 7(12): e51546. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051546>>.
- Tedla FM, Yap E. Apolipoprotein L1 and kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2019; 24(1): 97–102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0000000000000600>>.
- Lipkowitz MS. Apolipoprotein L1: from obscurity to consistency to controversy. *Kidney Int* 2015; 87(1): 14–17. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.319>>.