

Apolipoproteína (a) e a Doença Cardiovascular



Marina Cardoso

Mestre em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa



Inês Lopes Cardoso

Doutor em Biotecnologia. Professora Associada. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de morte em países desenvolvidos. Diversos factores, uns controláveis e outros não controláveis, estão envolvidos no seu aparecimento e progressão. Hoje em dia, as apolipoproteínas (apo) têm vindo a ser consideradas indicadores eficazes na previsão de DCV. Uma destas apoproteínas é a apo (a) que sendo estruturalmente homóloga do plasminogénio, é considerada aterogénica. Nível elevado desta apoproteína e consequentemente da lipoproteína (a) é considerado um importante índice de risco para DCV, independente de outros factores.

Palavras-chave

Apolipoproteína (a), Lipoproteína (a), Doença Cardiovascular

APOLIPOPROTEIN (a) AND CARDIOVASCULAR DISEASE

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in developed countries. Several factors, some controllable and other not possible to control, are involved in its development and progression. Nowadays, apolipoproteins (apo) are being considered effective indicators in CVD prediction. One of these apolipoproteins is apo (a) that being structurally homologous to plasminogen, is considered atherogenic. High level of this apoprotein and consequently of lipoprotein (a) is considered an important risk index for CVD, that is independent from other risk factors.

Keywords

Apolipoprotein (a), Lipoprotein (a), Cardiovascular Disease

Apolipoproteína (a) e a Doença Cardiovascular

Introdução

As DCVs, por serem responsáveis pela maior taxa de morbidade e mortalidade na maioria dos países, têm sido alvo de diversos estudos. Estas doenças têm múltiplas causas possíveis estando envolvidos factores não controláveis assim como controláveis.

Um das moléculas que têm vindo a ser consideradas indicadores eficazes na previsão de DCV quando existe história familiar associada, são as apolipoproteínas. Nesta revisão pretende-se explorar a influência de uma destas apolipoproteínas, a apo (a) nos níveis plasmáticos de Lp(a) e o consequente efeito na incidência de DCV, uma vez que esta apoproteína, estando presente na Lp(a), é responsável pelas suas propriedades⁽¹⁾.

Factores de Risco Cardiovascular

A maior parte das DCVs resulta de um estilo de vida inadequado e portanto de factores de risco que podem ser controláveis como o tabagismo, o sedentarismo, o excesso de peso, maus hábitos alimentares como o excesso de sal, gorduras, álcool e ausência de legumes e vegetais, e o stress uma vez que leva a alterações da pressão arterial.

No entanto, há também factores não controláveis que contribuem para um risco aumentado como a idade, a história familiar e o género. Quanto a este último factor, no século passado as mulheres encontravam-se mais protegidas relativamente às DCVs do que os homens devido à protecção cardiovascular conferida pelos estrogénios⁽²⁾. No entanto, actualmente esta diferença de incidência tem vindo a esbater-se devido a hábitos adquiridos pelas mulheres como o uso de contraceptivos orais e o tabaco.

Outros factores de risco que podem envolver causas genéticas e ambientais são níveis de glucose aumentados, uma vez que a resistência à insulina leva a dislipidemias⁽³⁾, e níveis de colesterol aumentados na forma de LDL que apresenta maior tendência para oxidação e penetração nas paredes arteriais.

Ainda outros índices de risco de DCV que parecem envolver causas puramente genéticas são os níveis plasmáticos elevados de Lp(a), hiperhomocisteinémia^(4,5), assim como valores altos de proteína C reactiva⁽⁶⁾.

O controlo dos factores de risco é uma arma potente para a prevenção das DCVs.

Fibrinólise

O plasminogénio é o precursor inactivo de uma serina protease, a plasmina, sendo convertido nesta pelo activador do plasminogénio tecidual (Ap-t). A plasmina é uma

«A Lp(a) é hoje em dia considerada um importante e independente índice de risco para DCV12, em situações de existência de história familiar para este tipo de doenças.»

enzima responsável pela degradação da fibrina plasmática, ajudando assim a manter a fluidez do sangue. Este processo designa-se de fibrinólise.

A deficiência de plasmina pode dar origem a trombooses, pois os coágulos não são adequadamente degradados.

Devido ao papel do Ap-t na fibrinólise, este é frequentemente utilizado no tratamento de patologias que envolvem a formação de coágulos de sangue como: embolia pulmonar, enfarte de miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC).

Metabolismo da Apolipoproteína (a)

A Lp(a) é constituída por apo B-100 (apolipoproteína que também entra na constituição do LDL) e pela apoproteína apo (a)⁽⁷⁾. Esta lipoproteína encontra-se presente no plasma humano sendo secretada pelo fígado⁽⁷⁾. Nesta lipoproteína, a apo (a) está covalentemente ligada à apo B-100 por uma ponte bissulfito (S-S), numa proporção equimolar⁽⁸⁾.

A apo (a) é codificada por um único gene^(1,9), com múltiplos alelos no cromossoma 6 (6q26-q27). É uma proteína constituída por uma região serinaproteínase e por vários domínios kringle semelhantes mas não idênticos aos presentes no plasminogénio⁽¹⁾. Dos domínios do plasminogénio, apenas o kringle 5 (que surge com uma única cópia) e o kringle 4 (com múltiplas cópias) estão presentes na apo (a). As cópias do domínio kringle 4 não são iguais, tendo sido encontrados 10 tipos diferentes⁽¹⁰⁾. Cada tipo aparece apenas uma vez, com excepção do kringle 4 tipo 2 que pode aparecer com múltiplas cópias. É a variação do número de cópias do domínio kringle 4 tipo 2, que leva à formação de diferentes isoformas de apo (a) (com pesos moleculares que variam entre 280 e 800 kDa) e consequente heterogeneidade estrutural da Lp(a).

Os diversos alelos do gene da apo (a) codificam as diferentes isoformas da apoproteína com número variável de repetições kringle 4 transcritas⁽⁶⁾. Deste modo, cada alelo afecta de modo diferente a concentração de Lp(a). Sabe-se

que a presença das isoformas mais pequenas de apo (a) (com menor número de domínios kringle 4 tipo 2) está relacionada com maior concentração plasmática de Lp(a)⁽¹¹⁾.

Sendo a apo (a) estruturalmente homóloga ao plasminogénio, esta irá actuar como inibidor fisiológico deste, impedindo a sua maturação em plasmina, o que conduz a um estado de pré-coagulação por supressão da fibrinólise. Assim sendo, é então notório que a presença de níveis altos de Lp(a), resultantes da presença de isoformas mais pequenas da apo (a), leva a um maior risco de DCV.

Apolipoproteína (a) e Doença Cardiovascular

A Lp(a) é hoje em dia considerada um importante e independente índice de risco para DCV⁽¹⁾, em situações de existência de história familiar para este tipo de doenças.

Esta lipoproteína é fortemente influenciada por factores genéticos que podem alterar a sua patogenicidade, como a propensão para sofrer oxidação ou acção de enzimas proteolíticas e lipolíticas⁽⁶⁾. Como referido anteriormente, diferentes alelos codificadores da apo (a) também influenciam directamente os níveis plasmáticos da Lp(a).

Por outro lado, factores como a idade, dieta, exercício físico ou terapias com drogas hipolipemiantes têm um impacto pouco significativo na patogenicidade da Lp(a) plasmática⁽²⁾. No entanto, certas circunstâncias, tais como uma situação de inflamação podem causar aumento na concentração plasmática de Lp(a) e resultar na fragmentação da apo (a) pela elastase de neutrófilos polimorfonucleares, dando origem a estruturas mais pequenas e de menor peso molecular⁽¹³⁾. É importante destacar este facto, pois na presença de isoformas de apo (a) de baixo peso molecular, a Lp(a) apresenta uma maior afinidade para a fibrina e inibe competitivamente a ligação do plasminogénio, dando origem a um défice fibrinolítico⁽¹⁴⁾.

Mais ainda, partículas de Lp(a) contendo isoformas de apo (a) mais pequenas são mais patogénicas por terem

maior capacidade de ligação a fosfolípidos oxidados e maior propensão para se depositarem nas paredes dos vasos sanguíneos, como resultado de maior capacidade de interacção com a fibrina^(9,15). Estas lipoproteínas têm portanto um efeito trombogénico, que é ainda mais aumentado pela inibição da actividade da plasmina. Para complicar esta situação, a Lp(a) está também envolvida no transporte de colesterol para vasos sanguíneos que se encontram lesados⁽¹⁶⁾.

Foi também sugerido que pequenas isoformas de apo (a) podem actuar sinergicamente com outras lipoproteínas tais como partículas pequenas e densas de LDL nativo e oxidado, que apresentam tendência para penetração nas paredes das artérias^(9,15).

Mais ainda, a apo (a) está fortemente associada com o aumento de risco de DCV por poder alterar a secreção do Ap-t, por prolongar a fibrinólise e também induzir a proliferação celular vascular. Indivíduos com isoformas mais pequenas de apo (a) têm um risco aproximadamente duas vezes maior de desenvolver doença cardíaca coronária ou AVC isquémico do que aqueles que apresentam isoformas maiores⁽¹⁷⁾.

É portanto considerada aterogénica sendo índice de risco para DCV⁽¹⁸⁾.

Quantificação da Apolipoproteína (a)

A melhor abordagem para avaliar o risco cardiovascular associado a Lp(a) é determinar quais as isoformas da apo (a) circulantes⁽¹⁹⁾, sendo possível a quantificação destas isoformas no plasma por electroforese (SDS-PAGE)⁽²⁰⁾.

Pode ainda ser determinado o número de cópias de cada isoforma utilizando uma curva padrão (feita pela migração relativa de cinco isoformas recombinantes de apo (a) contra o logaritmo do número de unidades kringle)⁽⁸⁾.

Com o objectivo de caracterizar a massa molar das isoformas de apo (a), diversos estudos procedem à comparação de apo (a) e apo B-100 através da velocidade de migração numa electroforese em gel de agarose⁽¹⁷⁾.

Indivíduos com um número de repetições do domínio kringle 4 tipo 2 (KIV2) ≤ 22 ou com apo (a) de massa molar inferior a 640 kDa têm um maior risco de DCV⁽¹⁷⁾.

Tratamento para redução da Lp(a) plasmática

Numerosos estudos indicam que a Lp(a) é um índice de risco independente para as DCVs associadas com aterosclerose, incluindo enfarte de miocárdio, doença vascular periférica e AVC^(21,22). Portanto é importante reflectir

« ...a Lp(a) é um índice de risco independente para as DCVs associadas com aterosclerose, incluindo enfarte de miocárdio, doença vascular periférica e AVC »

Apolipoproteína (a) e a Doença Cardiovascular

sobre as intervenções terapêuticas com o intuito de reduzir os níveis de Lp(a).

Não há, hoje em dia, nenhuma terapia que permita diminuir directamente os níveis de Lp(a) ou prevenir a aterosclerose induzida pelos elevados níveis de Lp(a). Por esta razão, é importante desenvolver novas terapias de prevenção da aterosclerose mesmo na presença de níveis elevados de Lp(a).

No entanto, um estudo de Nakagami F. *et al.*⁽²⁾ cujo objectivo era determinar o efeito do estrogénio nos níveis de Lp(a) e no remodelamento vascular induzido pela Lp(a), mostrou que a deficiência em estrogénios causada por uma ovariectomia leva ao aumento da Lp(a). A reposição hormonal com 17 β -estradiol reverteu este efeito⁽²⁾. Este estudo mostrou que os estrogénios reduzem os níveis de Lp(a) no plasma⁽²⁾. O efeito provocado pelo estrogénio resulta da presença de um local de ligação para esta hormona no gene codificante da apo (a). A ligação do estrogénio ao DNA leva a uma redução da transcrição deste gene no fígado e consequente diminuição dos níveis plasmáticos de apo (a)^(23,24).

Conclusão

As DCVs são apontadas como a principal causa de morte nos países desenvolvidos. Vários estudos comprovam que através de meios de prevenção correctos é possível diminuir o número de vítimas de DCV e, com isso baixar também a taxa de mortalidade.

Os níveis plasmáticos de apolipoproteínas têm sido descritos como sendo úteis na previsão de incidência de DCV quando há história familiar associada, uma vez que as concentrações plasmáticas das apos são geneticamente determinadas.

Em situações de existência de história familiar de DCV, deve ser analisada a hipótese de causa genética associada com a lipoproteína (a), sendo que os seus níveis plasmáticos devem ser determinados pelo doseamento de apo (a), uma vez que esta apoproteína é responsável pelas propriedades da Lp(a), reflectindo o seu carácter aterogénico.

Marina Cardoso
Inês Lopes Cardoso

Bibliografia

1. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987; 300(6144):132-137.
2. Nakagami F, Nakagami H, Osako MK et al. Estrogen attenuates vascular remodeling in Lp (a) transgenic mice. *Atherosclerosis*. 2010; 211(1):41-47.
3. Taskinen MR. Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med*. 2005; 5(3):297-308.
4. Durand P, Prost M, Loreau N et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest*. 2001; 81(5):645-672.
5. Lopes Cardoso I. Homocisteína e a doença cardiovascular, *Rev Fac Ciências da Saúde da Univ Fernando Pessoa*. 2009; 6:198-206.
6. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A et al. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(4):603-610.
7. Demant T, Packard CJ, Demmelmaier H et al. Sensitive methods to study human apolipoprotein B metabolism using stable isotope-labelled amino acids. *Am J Physiol*. 1996; 270(6 Pt 1):E1022-1036.
8. Baños-González MA, Peño-Duque MA, Anglés-Cano E et al. Apo (a) phenotyping and long-term prognosis for coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2010; 43(7-8):640-644.
9. Scanu AM. Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process: mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep*. 2003; 5(2):106-113.
10. Guevara J Jr, Knapp RD, Honda S et al. A structural assessment of the apo(a) protein of human lipoprotein(a). *Proteins*. 1992; 12(2):188-199.
11. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest*. 1987; 80(2):458-465.
12. Walton KW, Hitchens J, Magnani HN et al. A study of methods of identification and estimation of Lp(a) lipoprotein and of its significance in health, hyperlipidaemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1974; 20(2):323-346.
13. Lamanuzzi LB, Mtaïrag el M, Pepe G et al. Neutrophils stimulated by apolipoprotein(a) generate fragments that are stronger inhibitors of plasmin formation than apo(a). *Thromb Haemost*. 2004; 92(5):1066-1075.
14. Anglés-Cano E, de la Peña Díaz A, Loyau S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein (a). *Ann NY Acad Sci*. 2001; 936:261-275.
15. Tsimikas S, Clopton P, Brilakis ES et al. Relationship of oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 particles to race/ethnicity, apolipoprotein(a) isoform size, and cardiovascular risk factors: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2009; 119(13):1711-1719.
16. Hajjar KA, Nachman RL. The role of lipoprotein (a) in atherogenesis and thrombosis. *Annu. Rev. Med*. 1996; 47:423-442.
17. Erqou S, Thompson A, Angelantonio E et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am College of Cardiology*. 2010; 55(19):2160-2167.
18. Undas A, Stepien E, Tracz W et al. Lipoprotein(a) as a modifier of fibrin clot permeability and susceptibility to lysis. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(5):973-975.
19. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*. 1999; 100(11):1154-1160.
20. Anglés-Cano E, Loyau S, Cardoso-Saldaña G et al. A novel kringle-4 number-based recombinant apo[a] standard for human apo[a] phenotyping. *J Lipid Res*. 1999; 40(2):354-359.
21. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA*. 1996; 276(7):544-548.
22. Jurgens G, Taddei-Peters WC, K?ltringer P et al. Lipoprotein(a) serum concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*. 1995; 26(10):1841-1848.
23. Boffelli D, Zajchowski DA, Yang Z et al. Estrogen modulation of apolipoprotein(a) expression. Identification of a regulatory element. *J Biol Chem*. 1999; 274(22):15569-15574.
24. Zysow BR, Kauser K, Lawn RM et al. Effects of estrus cycle, ovariectomy, and treatment with estrogen, tamoxifen, and progesterone on apolipoprotein(a) gene expression in transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(9):1741-1745.