



Retensjon av lipoproteiner i årevegg – mulig mål for behandling?

KRONIKK

SVEIN O. KOLSET

E-post: s.o.kolset@medisin.uio.no

Svein O. Kolset er professor i ernæring og forsker på diabetes og overvekt ved Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARTIN HEIER

Martin Heier er lege, postdoktor og forsker på barnediabetes og hjerte- og karsykdommer ved Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KJETIL RETTERSTØL

Kjetil Retterstøl er lege og forsker på hjerte- og karsykdommer og familiær hyperlipidemi ved Universitetet i Oslo og Lipidklinikken, Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Opphoping av lipoproteiner i åreveggen er en av de viktigste årsakene til utvikling av aterosklerose. Hemming av denne type bindinger kan potensielt begrense mengden av lipoproteiner som akkumuleres i åreveggen.

Hjerte- og karsykdommer gir flest dødsfall i verden (1). Det forskes mye på opphoping av lipid i plakkk, aktivering av immunceller og hvilken rolle inflammasjon og betennelser spiller i utvikling av hjerte- og karsykdommer. Betydningen av ekstracellulær matriks har derimot fått liten oppmerksomhet.

Forekomsten av hjerte- og karsykdommer har gått ned i Norge siden begynnelsen av 1970-årene (2). Bedre medisinsk behandling, mindre røyking og lavere inntak av transfett og mettet fett er viktige årsaker til denne utviklingen (3). Aterosklerose er den underliggende årsaken til 80–85 % av all hjerte- og karsykdom (3). Denne umerkelige prosessen har derfor svært stor betydning for folkehelsen. Utviklingen går over lang tid, og organmanifestasjon ses helst etter 50 års alder, noe senere hos kvinner enn hos menn (4).

Utvikling av aterosklerose skyldes en rekke faktorer. Flere av disse er i dag gjenstand for standardbehandling blant pasienter i ulike risikogrupper. Forhøyede kolesterolnivåer, høyt blodtrykk og høy blodglukose er sentrale risikofaktorer som kan behandles effektivt medikamentelt og med kost- og livsstiltak. Det er først og fremst i store og middels store arterier man ser plakkdannelse, og de viktigste steder for slik akkumulering er aorta, koronarkar og precerebrale arterier (ramme 1) (5, 6).

Ramme 1 Innhold i aterosklerotiske plakk (6)

Lipidavleiringer
Opphoping av immunceller
Økt antall glatte muskelceller
Økte mengder ekstracellulær matriks

Ekstracellulær matriks i årevegg

I normale arterier består den ekstracellulære matriks av mye (opptil 50 %) elastiske fiberproteiner, kollagen og mindre mengder proteoglykaner (6). Etter hvert som det utvikler seg lesjoner i åreveggen, endrer forholdet seg mellom disse komponentene. I tidlige faser øker mengden med proteoglykaner kraftig, mens elastiske fibre og kollagen reduseres. I de senere faser er det derimot mengden kollagen som øker, mens det blir mindre elastiske fibre og proteoglykaner. Det finnes også matrikskomponenter i glykokalyklaget (7), som kler overflaten av åreveggen inn mot blodbanen. Hvilken rolle glykokalyks spiller i ateroskleroseutviklingen, har hittil vært lite studert.

De forskjellige komponentene i ekstracellulær matriks har ulike strukturer, egenskaper og funksjoner i åreveggen. Endringer i forholdet mellom dem vil påvirke funksjonene til de enkelte komponentene og åreveggen generelt, spesielt i sårbare områder som aorta, koronarkar og de cerebrale arteriene. Fortykkelsen av intimalaget i åreveggen skyldes både økning av antall glatte muskelceller og av den ekstracellulære matriks som disse cellene produserer. En viktig bidragende årsak til den økte karstivheten (6) som ses ved mer framskreden aterosklerose, er akkumulering av ekstracellulær matriks og kryssbindinger mellom matrikskomponentene. Kryssbindinger gjør matriks mer resistent mot enzymer som til vanlig er involvert i den dynamiske omsetningen av bindevevet i årevegger (8).

Aterosklerose er den underliggende årsaken til 80–85 % av all hjerte- og karsykdom

Proteoglykaner er en viktig del av ekstracellulær matriks i åreveggen og har stor betydning for ateroskleroseutviklingen. Proteoglykaner er proteiner med sterkt negativt ladede sukkerkjeder som kalles glykosaminoglykaner (9). Disse kjedene bidrar til binding av vann som gir hydrerte og fleksible matriksstrukturer i vev med høyt trykk, som i arterietrær, og i brusk, blant annet i kneledd. I tillegg binder de LDL (low density lipoprotein) og VLDL (very low density lipoprotein) samt en rekke proteiner og apoproteiner som er viktige i lipoproteiners omsetning og funksjon, som vist i tabell 1. Heparansulfat binder generelt sterkest, først og fremst på grunn av høyere ladningstetthet, men også på grunn av spesifikke strukturer i disse glykosaminoglykankjedene. I apolipoprotein B (apoB) er det definert hvilken del av proteinet som binder til glykosaminoglykanene. Dette er områder som er eksponert på overflaten av proteinet og inneholder korte sekvenser av basiske og positivt ladede aminosyrer. Proteoglykaner er derfor viktige i normal omsetning av lipoproteiner, bl.a. ved at de binder lipoproteiner via apoB eller apoE i samarbeid med lipoproteinreseptorer (10).

Tabell 1

Proteoglykaner og lipoproteiner

Ligand	Funksjon
Lipoproteinlipase	Bindes til heparansulfat på endotelceller
Hepatisk lipase	Bindes til heparansulfat i hepatocytter
ApoB	Bindes til heparansulfat. Samarbeider med LDL-reseptor
LDL og VLDL	Bindes til heparansulfat og kondroitin/dermatansulfat

Ligand	Funksjon
Antitrombin	Bindes til heparin og heparansulfat

Ved utvikling av aterosklerose øker mengden proteoglykaner, spesielt i den innledende fasen, og ved bruk av avanserte ekstraksjonsmetoder og strukturstudier har man kunnet kartlegge hvilke proteoglykaner som akkumuleres i aterosklerotiske plakk. De små leucinrike proteoglykanene biglykan og dekorin (11) har fått mye oppmerksomhet fordi de binder seg til kollagener. I tillegg er versikan og perlekan viktige proteoglykaner i disse prosessene.

Proteoglykaners relevans i nyere behandling

Proteoglykaners rolle i fibroseutvikling i ateromer er godt dokumentert. Dette gjelder først og fremst for ekstracellulære proteoglykaner beskrevet over. For proteoglykaner på celleoverflaten har nyere studier vist viktige funksjoner med relevans for dagens behandling av pasienter med familiær hyperkolesterolemi eller med diabetes, overvekt og andre hjerte- og karrisikodiagnoser (12).

Statiner og kolesterolabsorpsjonshemmere som ezetimid er standard behandling for å senke kolesterolnivåene i disse gruppene. I tillegg er det nå også kommet en behandling som hemmer PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9). Dette er et enzym som har evnen til å binde LDL- reseptoren (LDLR) i lever. Komplekset av LDL/LDLR/PCSK9 tas opp i levercellene og transporteres videre innover i hepatocytene, der komplekset dissosieres og LDLR kommer tilbake på celleoverflaten. Her kan det ta opp nye LDL-partikler fra sirkulasjonen. PCSK9 gjør at LDLR sorteres til lysosomene og degraderes, noe som gir mindre LDLR på overflaten og dermed til høyere LDL-nivåer i blodet. Det finnes nå antistoffbaserte medikamenter som kan binde PCSK9 og dermed bedre resirkuleringen av LDLR og redusere både sirkulerende LDL-kolesterol og forekomsten av hjerte- og karsykdommer (13, 14).

Man kan tenke seg at personer med diabetes type 1 og type 2 bør få denne type forebyggende behandling

Nye data viser at proteoglykaner på celleoverflaten med heparansulfatkjeder på overflaten av hepatocytter binder PCSK9 og overfører det så til LDLR. Bindingsstedene både på PCSK9 og heparansulfat er nå blitt identifisert. Det arbeides med å utvikle heparansulfatliknende substanser som kan interferere med PCSK9-LDLR-interaksjonen. Målet er å redusere LDL-nivået i plasma, på lik linje med de antistoffbaserte legemidlene som er godkjent for klinisk bruk.

Retensjon av lipoproteiner i årevegg

Det arbeides også med å utvikle legemidler for å påvirke de prosesser som leder til akkumulering av LDL i årevegger. Under normale fysiologiske forhold vil det være en dynamisk likevekt mellom lipoproteinkonsentrasjonene i sirkulasjonen og interstitiet. I utvikling av aterosklerotiske plakk øker mengden ekstracellulære proteoglykaner i intimalaget i åreveggen. Hos personer med forhøyede nivåer av lipoproteiner i blodet, spesielt apoB-holdige lipoproteiner som LDL, vil dette øke retensjon av lipoproteiner i åreveggen. De tett distribuerte negative ladningene i glykosaminoglykankjedene på versikan, perlekan, dekorin og biglykan vil øke binding av lipoproteiner til matriks i årevegg. Dette er grunnlaget for den såkalte retensjonshypotesen (15). Hovedpoenget i denne hypotesen, som har sterk støtte i avanserte dyreforsøk, er at lipoproteiner gjennom basiske og positivt ladede områder (i bl.a. apoB) binder seg til proteoglykaner i ekstracellulær matriks. Dette kan lede til kompleksdannelse som så tas opp i aktiverte makrofager i årevegg, eller til deponering av lipoprotein-proteoglykan-komplekser i matriks. Begge deler vil bidra til ateromdannelse med lipid- og matriksakkumulering som to viktige komponenter, i tillegg til økt influks av immunceller som f.eks. makrofager.

Retensjon av lipoproteiner i intima og media

Det er gjort studier på hvilke proteoglykaner som binder LDL i intima, og biglykan er vist å være assosiert med lipoproteiner. I plakk ser man også lipidakkumulering både i makrofager som er omdannet til skumceller, og ekstracellulært, blant annet assosiert med biglykan. I en rekke eksperimentelle studier og dyrestudier har man forsøkt å interferere med bindingen av LDL til biglykan. Endostatin er et fragment fra basalmembranproteoglykanet kollagen XVIII, som fungerer som en hemmer av angiogenese og har blitt prøvd ut i kreftbehandling. Det har i tillegg vist seg at endostatin kan redusere ateroskleroseutvikling i dyrestudier (16), noe som også er vist for et antistoff utviklet mot glykosaminoglykankjeder (17). Begge disse angrepsvinklene har som mål å hemme tidlig retensjon av lipoproteiner, for dermed å bidra til å bremse utviklingen av aterosklerose.

Interaksjonen mellom LDL og biglykan er godt dokumentert, men det kreves betydelig mer detaljerte studier av bindingen mellom de to komponentene for å utvikle en type behandling som kan testes ut i kliniske forsøk. Studier med godt etablerte og velprøvde systemer for bindingsstudier er allerede i gang for å klargjøre i detalj hvilke deler av henholdsvis apoB i LDL og biglykan som er ansvarlig for bindingen. Hemmingsstudier med endostatin og definerte fragmenter av apoB er også under utprøving. Dette vil gjøre det mulig å teste ut bibliotek av stoffer for å finne ut hvilke som kan hemme binding. Her benytter man seg av systemer som også brukes for utvikling av legemidler. Systemet er vel utprøvd, men ressurskrevende.

Potensialet i andre enden er å komme fram til stoffer som kan testes videre i biologiske systemer hvor merket LDL eksponeres for humant karvev som kan isoleres av karkirurger, f.eks. i forbindelse med hjertetransplantasjoner. Bioreaktorsystemer for denne type uttesting er tilgjengelig kommersielt og er godt utprøvd. Om man kan hemme binding av LDL til humant karvev med definerte stoffer i det biblioteket som brukes, er man kommet et langt stykke mot mulig klinisk utprøving. Det langsiktige målet må være å kunne tilby behandling som hemmer ateromutvikling i et forebyggende perspektiv, spesielt hos risikogrupper.

Mulig praktisk betydning

Fra studier av aterosklerose vet man at proteoglykaner er involvert i de tidlige fasene hvor disse sterkt negativt ladede makromolekylene påvirker både ekspansjon og retensjon av lipoproteiner i matriks. Om et legemiddel som er basert på å redusere binding av LDL til ekstracellulær matriks i intima skal kunne brukes, må man vurdere hvilke pasientgrupper som er målgruppen. Man kan tenke seg at personer med diabetes type 1 og type 2 bør få denne type forebyggende behandling på grunn av den økte risikoen for hjerte- og karsykdommer også uten høy LDL. Om personer med familiær hyperlipidemi er en målgruppe, vil avhenge av alvorlighetsgrad og alder. Pasienter med revmatiske sykdommer er også en mulig målgruppe.

LITTERATUR:

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) Lest 24.3.2020.
2. Folkehelseinstituttet. Hjerte-og karregisteret: Rapport for 2012–2016. <https://www.fhi.no/publ/2018/hjerte-og-karregisteret-rapport-for-20122016/> Lest 24.3.2020.
3. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res* 2015; 46: 328–38. [PubMed][CrossRef]
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.

[PubMed][CrossRef]

5. VanderLaan PA, Reardon CA, Getz GS. Site specificity of atherosclerosis: site-selective responses to atherosclerotic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 12–22. [PubMed][CrossRef]
6. Wight TN. A role for proteoglycans in vascular disease. *Matrix Biol* 2018; 71-72: 396–420. [PubMed][CrossRef]
7. Zhang X, Sun D, Song JW et al. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx - A vicious circle. *Matrix Biol* 2018; 71-72: 421–31. [PubMed][CrossRef]
8. Lampi MC, Reinhart-King CA. Targeting extracellular matrix stiffness to attenuate disease: From molecular mechanisms to clinical trials. *Sci Transl Med* 2018; 10: eaa00475. [PubMed][CrossRef]
9. Kolset SO. Proteoglykaner–finnes overalt i kroppen og har mange funksjoner. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1989; 109: 2567–71. [PubMed]
10. Gordts PLSM, Esko JD. The heparan sulfate proteoglycan grip on hyperlipidemia and atherosclerosis. *Matrix Biol* 2018; 71-72: 262–82. [PubMed][CrossRef]
11. Hultgårdh-Nilsson A, Borén J, Chakravarti S. The small leucine-rich repeat proteoglycans in tissue repair and atherosclerosis. *J Intern Med* 2015; 278: 447–61. [PubMed][CrossRef]
12. Gustafsen C, Olsen D, Vilstrup J et al. Heparan sulfate proteoglycans present PCSK9 to the LDL receptor. *Nat Commun* 2017; 8: 503. [PubMed][CrossRef]
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22. [PubMed][CrossRef]
14. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99. [PubMed][CrossRef]
15. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 551–61. [PubMed][CrossRef]
16. Zeng X, Chen J, Miller YI et al. Endostatin binds biglycan and LDL and interferes with LDL retention to the subendothelial matrix during atherosclerosis. *J Lipid Res* 2005; 46: 1849–59. [PubMed][CrossRef]
17. Soto Y, Acosta E, Delgado L et al. Antiatherosclerotic effect of an antibody that binds to extracellular matrix glycosaminoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 595–604. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 29. juni 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0803

Mottatt 11.12.2019, første revisjon innsendt 18.3.2020, godkjent 24.3.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no