



UNIVERSITY OF HELSINKI



<https://helda.helsinki.fi>

ApoE liittyy moniin sairauksiin

Strandberg, Timo

Suomen lääkäriliitto
2023

Strandberg , T 2023 , ' ApoE liittyy moniin sairauksiin ' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 78
, Nro 25-31 , Sivut 1109-1112 . <
<https://www.laakarilehti.fi/pdf/2023/SLL25-31-2023-1109.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/567623>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Timo Strandberg

LKT, geriatrician
emeritusprofessori
Hus, sisätaudit ja
kuntoutus ja Helsingin
yliopisto
Oulun yliopisto,
Elinikäisen terveyden
tutkimusyksikkö

ApoE liittyy moniin sairauksiin

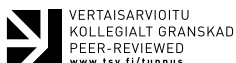
- *APOE*-geenin säätelemä apolipoproteiini apoE on tärkeä kolesteroli- ja rasva-aineenvaihdunnassa, keskushermoston säätelyssä, immuunivasteessa sekä monissa solujen toiminnoissa.
- Geeni on vain ihmisellä polymorfinen. Kolmesta ilmiästä apoE3 on maapallolla tavallisin (59–90 %) ja apoE2 harvinaisin. ApoE4-muotoa esiintyy Suomessa paljon, yli 30 %:lla.
- ApoE4 yhdistyy monien myöhemmällä iällä ilmaantuvien sairauksien, muun muassa Alzheimerin taudin riskiin, mutta yleensä tarvitaan myös muita samanaikaisia tekijöitä.
- Kliinisesti apoE-ilmiasun määrittämisestä voi olla hyötyä riskin arvioinnissa, ja apoE saattaa olla jatkossa myös terapian kohde.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Shore VG, Shore B. Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components. *Biochemistry* 1973;12:502–7.
- 2 Utermann G. Isolation and partial characterization of an arginine-rich apolipoprotein from human plasma very-low-density lipoproteins: apolipoprotein E. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1975;356:1113–21.
- 3 Rall S C Jr, Weisgraber KH, Mahley RW. Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *J Biol Chem* 1982;257:4171–8.
- 4 Martínez-Martínez AB, Torres-Pérez E, Devanny N ym. Beyond the CNS: The many peripheral roles of APOE. *Neurobiol Dis* 2020;138:104809. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104809.
- 5 Alagarsamy J, Jaeschke A, Hui DY. Apolipoprotein E in cardiometabolic and neurological health and diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23:9892. DOI: 10.3390/ijms23179892
- 6 Fernández Calle R, Konings SC, Frontiñán Rubio J ym. APOE in the bullseye of neurodegenerative diseases: impact of the APOE genotype in Alzheimer's disease pathology and brain diseases. *Molecular Neurodegeneration* 2022;17:62. doi. org/10.1186/s13024-022-00566-4
- 7 Kovanen PT, Viikari J. Dyslipidemat. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*, 1. painos. Helsinki: Duodecim 2000;620–82.
- 8 Lehtimäki T, Moilanen T, Viikari J ym. Apolipoproteiini E:n geneettinen vaihtelu ja seerumin kolesteroli suomalaisilla lapsilla ja nuorilla. *Duodecim* 1994;110:1313–7.
- 9 Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet* 1999;63:301–10. DOI: 10.1046/j.1469-1809.1999.6340301.x

Viittaus:

Suom Lääkäril 2023;78:e36047



APOLIPOPROTEIINIT (apo) tekevät rasvaa sisältävien lipoproteiinien kuljetuksen mahdolliseksi verenkierrossa. Tällä hetkellä tunnetaan useita muotoja (apoA, apoB jne.) ja niille vielä alalajeja, joilla on erilaisia tehtäviä rasva-aineenvaihdunnassa. Vuonna 2023 tulee kuluneeksi 50 vuotta apolipoproteiini E:n (apoE) löytämisestä (1). Ihmisellä se tunnistettiin ensin osana VLDL-partikkelia ja nimettiin aluksi sen sisältämän arginiiniaminohapon takia "arginine-rich" apoproteiiniksi. ApoE-nimeä on käytetty vuodesta 1975 (2).

Polymorfia avaa näkökulmia ihmisen evoluutioon.

ApoE on 34 kDa:n suuruinen glykoproteiini, joka voi siirtyä verenkierrossa lipoproteiinista toiseen. Se on tärkeä etenkin jäännöslipoproteiinien ja kolesterolin metaboliassa ja merkittävin apolipoproteiini keskushermostossa. ApoE-peptidiketju koostuu 299 aminohaposta, jotka sijoittuvat kahteen osaan sisältäen reseptoriin ja lipideihin sitoutuvat alueet (kuva 1). Aminohappoerot asemassa 112 ja 158 määräävät apoE:n ilmiästä (3, ks. edempänä).

ApoE:n tekevät tieteellisesti ja kliinisesti mielenkiintoiseksi sen geneettinen polymorfia, monipuoliset fysiologiset tehtävät soluissa ja solujen ulkopuolella sekä monet yhteydet keskeisiin sairauksiin, kuten valtimotautei-

hin, Alzheimerin tautiin ja tulehdus-immuunisairauksiin. ApoE:sta on äskettäin julkaistu perusteellisia katsauksia (4–6), jotka ovat tässä apoE-metabolian yleisviiteinä.

ApoE:n tehtävät

Verenkierrossa

Hiussuonten lipoproteiinilipaasi hajottaa ravinnon rasvoja suolesta kuljettavia kylo-mikroneita, ja maksa kerää tämän seurauksena syntyvät kylomikronijäännökset (7). Niihin tarttuu verenkierrossa tai maksasolujen pinnalla apoE:ta, jota tarvitaan jäännösten siirtoon maksasoluihin joko LDL-reseptorien tai solukalvon heparaanisulfaatin välityksellä. Aminohappoerot apoE:n rakenteessa vaikuttavat sen laskostumiseen ja sitä kautta sitoutumiseen reseptoriin. Tällä on merkitystä niin sanotun jäännöshyperlipidemian synnyssä ja kliinisessä merkityksessä (ks. edempänä).

Ulos maksasta apoE liikkuu pääosin VLDL-partikkeleissa ja kehon ääriosista maksaan HDL:n mukana, edesauttaen näin kolesterolin takaisinkuljetusta. ApoE kiinnittyy solukalvon LDL-reseptoreihin ja kolesteroli siirtyy solusta ATP:tä sitovan kasettikuljetin ABCA1:n avulla. Rasvametabolian lisäksi apoE osallistuu myös tulehduksen ja immuunivasteen säätelyyn (4–6).

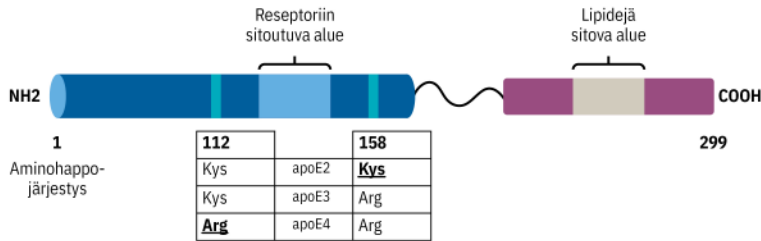
Soluissa

Suurin osa verenkierron apoE:sta on peräisin maksasta, mutta 20–40 % muodostuu muissa kudoksissa: makrofageissa, rasvasoluissa,

KUVA 1.

Apolipoproteiini E:n (apoE) rakenne

Numerot osoittavat peptidiketjun aminohappojärjestyksen. Alleelit ε2, ε3 ja ε4 kromosomissa 19 määrittävät aminohappojen kysteiniin (Kys) ja arginiiniin (Arg) vaihtelun asemissa 112 ja 158 ja siitä seuraavat ilmiäiset apoE2, apoE3 ja apoE4.



10 Singh PP, Singh M, Mastana SS. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann Hum Biol* 2006;33: 279–308. DOI: 10.1080/03014460600594513

11 Gkouskou K, Vasilogiannakopoulou T, Andreacos E ym. COVID-19 enters the expanding network of apolipoprotein E4-related pathologies. *Redox Biol* 2021;41:101938. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101938

12 Freitas RS, Roque CR, Matos GA ym. Immunoinflammatory role of apolipoprotein E4 in malnutrition and enteric infections and the increased risk for chronic diseases under adverse environments. *Nutr Rev* 2022;80:1001–12.

13 Finch CE, Sapolsky RM. The evolution of Alzheimer disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms. *Neurobiol Aging* 1999;20:407–28.

14 Itzhaki R, Wozniak M. Susceptibility to herpes simplex labialis conferred by the gene encoding apolipoprotein E. *J Infect Dis* 2008;198:624–5.

15 Montagne A, Nation DA, Sagare AP ym. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature* 2020;581:71–6.

16 Tilvis RS, Strandberg TE, Juva K. Apolipoprotein E phenotypes, dementia and mortality in a prospective population sample. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:712–5.

17 Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP ym. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002;137:149–55.

astrozyyteissä, mikroglia soluissa, neuroneissa ja epiteelisoluissa, joissa apoE säätelee solutoimintoja auto- ja parakriinisin mekanismein (4–6). Tämä johtaa moniin fysiologisiin ja patologisiin vaikutuksiin. ApoE:n tärkeästä fysiologisesta merkityksestä kertoo se, että koe-eläimillä *APOE*-geenin poisto johtaa vaikeisiin häiriöihin muun muassa keuhkoissa ja maksassa.

ApoE ihmisellä

ApoE:tä esiintyy kaikilla selkärangkaisilla. Ihmisessä sen vaikutuksia monimutkaistaa *APOE*-geenin polymorfia (3,6,7). Tätä ainutlaatuisuutta ei tavata edes *Homo sapiens*in lähimmillä edeltäjillä. Ihmisen *APOE*-geeni sijaitsee kromosomissa 19, ja haplotyyppin mutaatiot eksonissa 4 ovat johtaneet kolmeen tavallisimpaan alleeliin: ε2, ε3 ja ε4 (3). Näiden yhdistelmät ε2/ε2, ε2/ε3 ja ε2/ε4 tuottavat ilmiäisen apoE2, ε3/ε3 on apoE3 ja ε2/ε4, ε3/ε4 ja ε4/ε4 ovat apoE4. Yleisimmän alleelin ε3:n peptidiketjussa asemassa 112 on kysteini ja asemassa 158 arginiini, ε2:ssa kummassakin on kysteini ja ε4:ssa arginiini. Nämä yksinkertaiset erot johtavat merkittäviin eroihin ilmiäisujen toiminnassa.

Tietoja nykyaikaväestöjen apoE-ilmiasujen suhteista on useissa lähteissä (8–10). ApoE3 on tavallisin, 60–90 %, ja ApoE4:n esiintyvyys kasvaa Euroopassa pohjoiseen siirryttäessä, esimerkiksi Kreikan 9 %:sta Suomen yli 30 %:iin (8); näistä ε4/ε4-homotsygotteja on arviolta 170 000. Myös Afrikassa ja useilla alkuperäiskansoilla apoE4:n osuus on suuri, jopa 40 % (9). ApoE2:n osuus on kaikissa väestöissä pienin, 0–8 %. Suomessa osuus on noin 7 %, ja jäännöshyperlipidemialle alttiita ε2/ε2-homotsygotteja on 0,2 % eli noin 10 000 henkilöä.

Ilmiäisusta apoE4 (varsinkin homotsygottimuoto ε4/ε4) on yhdistetty negatiivisiin ja apoE2 usein positiivisiin terveysvaikutuk-

siin (4–6). Niitä on liitetty keskeisiin kroonisiin sairauksiin, aivotoiminnan häiriöihin ja vanhenemisilmiöön. Ilmiäsu vaikuttaa myös infektioherkkyyteen ja -komplikaatioihin, esimerkiksi äskettäin todettu yhteys apoE4:n ja COVID-19-sairaudesta välillä (11).

ApoE:n polymorfiaan on kohdistunut suuri tutkimuskiinnostus myös siksi, että se avaa näkökulmia ihmisen evoluutioon (6).

Evoluution vaikutus

Rakenteeltaan apoE4 on lähinnä alkuperäistä eläimillä esiintyvää muotoa (joskin toiminnallisesti se vastaa lähinnä ihmisen apoE3:a). Seuraavana ilmaantui apoE3 ja lopuksi apoE2 (6). Koska nimenomaan apoE4 yhdistyy moniin ihmisellä keski-ikä jälkeen yleistyneisiin pitkäaikaissairauksiin, tämän ilmiäisen alkuperäisyys – ja myös säilyvyys – voi tuntua oudolta. Evoluution kannalta keskeistä on kuitenkin jälkeläisten tuottaminen, ja näin apoE4:n voi olettaa antavan etuja, kuten infektioiden vastustuskykyä (12), nuoremmalla iällä. Etenkin nykyisissä hyvinvointiyhteiskunnissa edut sitten kääntyvät negatiivisiksi iän karttuessa (antagonistinen pleiotropia). Näin apoE-tutkimus voi auttaa myös ikääntymisilmiön (seneskesenssi) tutkimusta.

ApoE4 lisää monien sairauksien riskiä.

Tarkat mekanismit ovat vielä pitkälti epäselviä, mutta yleisiä linjoja polymorfian kehittymiseen voi etsiä nykyihmisen evoluutiosta ja muotoutumisesta keskeisistä tekijöistä, kuten ravitsemuksen määrään ja laadun (lihansyönti) muutoksista, eliniän pitenemisestä hedelmällisen ajan yli ja infektiolle altistumisesta. Niin sanotulla isoäitihypoteesilla – vanhempi sukupolvi auttaa lastenlasten selviämistä – on koettu selittää pidempään elinkaareen liittyvien apoE2- ja apoE3-ilmiasujen kehittymistä (13).

Sydän- ja verisuonisairaudet

Jo varhain todettiin, että apoE liittyy valtimosairauksien ja ateroskleroosin riskiin. ApoE4:n riskiä lisäävä vaikutus selittyy luontevasti sen vaikutuksilla kolesterolin aineenvaihduntaan: tehokkaampaan kolesterolin imeytymiseen ja LDL-reseptorivaikutuksiin ja sitä kautta korkeampaan plasman kolesterolipitoisuuteen (mm. 7,8). ε2/ε2-homotsygotia puolestaan altistaa jäännöshyperlipidemian (tyyppi III)

TAULUKKO 1.

Erilaisia mekanismeja apoE4:n ja COVID-19:n yhteydelle

Mahdollinen mekanismi	Selitys
ApoE4 liittyy suurempaan solunsisäisen kolesterolin määrään	Pneumosyytin lisääntynyt kolesterolimäärä lisää myös solukalvon kolesterolipitoisuutta (lipid rafts), joka edesauttaa viruksen pääsyä soluun
ApoE4 aktivoi LDL:n haptumista	Hapettunut LDL lisää viruksen infektiivisyyttä
ApoE4:ään liittyvä aktivoitunut NLRP3-inflammasomi vahvistaa koronainfektion vaikutuksia	Kolesterolin ja rasvahapot ovat tärkeitä NLRP3-signaaloinnissa
ApoE vaikuttaa immuunipuolustukseen	T-solujen määrä ja erilaistuminen muuttuu, yhteydet NLRP3-inflammasomiin
Vaikutukset verisuoniston toimintaan ja patologiaan	COVID-19 on myös verisuonen endoteelin sairaus

(11,21)

- 18 James MW, Ryder SD, Irving WL; Trent HCV Study Group. Apolipoprotein E-epsilon 4 protects against severe liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology* 2002;36:456-63.
- 19 Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL ym. ApoE e4e4 genotype and mortality with COVID-19 in UK Biobank. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020;75:1801-3.
- 20 Kurki SN, Kantonen J, Kaivola K ym. APOE ε4 associates with increased risk of severe COVID-19, cerebral microhaemorrhages and post-COVID mental fatigue: a Finnish biobank, autopsy and clinical study. *Acta Neuropathol Commun* 2021;9:199. DOI: 10.1186/s40478-021-01302-7
- 21 Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020;41:3038-44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623
- 22 Karim S, Burns A. The biology of psychosis in older people. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:207-12.
- 23 Xianglan Yao 1, Cuilian Dai, Karin Fredriksson ym. Human apolipoprotein E genotypes differentially modify house dust mite-induced airway disease in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302:L206-15.
- 24 Ghosh S, Rihan M, Ahmed S ym. Immunomodulatory potential of apolipoproteins and their mimetic peptides in asthma: Current perspective. *Respir Med* 2022;204:107007.
- 25 Lozupone M, Donghia R, Sardone R ym. Apolipoprotein E genotype, inflammatory biomarkers, and non-psychiatric multimorbidity contribute to the suicidal ideation phenotype in older age. *The Salus in Apulia Study. J Affect Disord* 2022;319:202-12.

synnylle, joskaan se ei yksin riitä. ApoE:lla on myös lukuisia muita vaikutuksia endoteelin toimintaan ja ateroskleroosin patogeneesiin, kuten tulehdusalltiuteen (5). Näissä apoE4 on pääsääntöisesti haitallisempi kuin muut ilmiöt (5).

Aivotoiminta

ApoE:n toiminta keskushermostossa on ollut kiivaan tutkimuksen kohteena, ja tuloksia on seikkaperäisesti kuvattu tuoreessa katsauksessa (6). Normaalitytanteessa pääosin maksassa tuotettu plasman apoE ei läpäise veri-aivoestettä, vaan keskushermoston apoE on pääosin astroosyyttien tuottamaa.

ApoE:llä on keskushermostossa useita tehtäviä, jotka liittyvät synapsien toimintaan, astroosyyttien lipidimetaboliaan, mikroglan välittämään tulehdus- ja immuunivasteeseen sekä solujen väliseen kommunikaatioon. ApoE4 suoriutuu näistä tehtävistä huomommin kuin apoE3 tai apoE2. Se altistaa beeta-amyloidin kertymiselle, tau-proteiinin patologialle sekä neuroinflammaatiolle, jotka kaikki liittyvät Alzheimerin taudin kehittymiseen. Lisäksi apoE4:ään liittyvä suurentunut valtimotauti- ja ateroskleroosiriski, muun muassa kaulavaltimoissa, voi lisätä ainakin sekamuotoisen muistisairaouden riskiä.

Mielenkiintoinen mekanismi on heikentynyt puolustus tiettyjä keskushermostoinfektioita kohtaan: apoE4 lisää herkkyyttä HSV-1-viruksen aktivaatiolle (14) ja tätä kautta voi aiheuttaa toistuvia inflammaatiovaihaita. Veri-aivoesteen pitävyyden tärkeys aivojen normaalille toiminnalle, ja sen heikentyminen on varhainen kognitiivisen heikentymisen osoitin. ApoE4

näyttää altistavan veri-aivoesteen peittämiselle, ja tämä on riippumaton Alzheimerin tautiin liittyvästä amyloidi- ja tau-patologiasta (15).

Kaiken tämän perusteella ei ole ihme, että apoE4 altistaa kognition heikentymiselle ja on merkittävin myöhemmällä iällä ilmaantuvan sporadisen Alzheimerin taudin geneettinen riskitekijä (6,16). Heterotsygoottisena se suurentaa riskin noin kaksinkertaiseksi, suunnilleen saman verran kuin keski-ikänsä korkea kolesterolin tai korkea systolinen verenpaine (17). ε4/ε4-homotsygotiaa liittyvä Alzheimerin taudin riski on 9-15-kertainen verrattuna ε3/ε3:een; ε2/ε2:een puolestaan liittyy pienentynyt riski. ApoE4 lisää myös Parkinsonin taudin riskiä, mutta siinä apoE2 ei näyttäydä suojaavana (5).

Immuneiteetti ja infektiot – COVID-19

ApoE sitoutuu epäspesifisti, mutta herkäs-ti useisiin tulehdusta välittäviin tekijöihin, muun muassa beeta-amyloidiin, lipopolysakkarideihin ja beetaglukaaniin. Se auttaa näin ensilinjan immuunipuolustusta tunnistamaan ja torjumaan patogeenisiä mikroobeja. ApoE4 näyttää joissakin tapauksissa toimivan suojaavana, esimerkkinä suolistoinfektiot, parasiitit ja C-hepatiittivirus (12,18), joissakin haitallisena (4). Viimeksi mainitusta tuore esimerkki on COVID-19-tautia aiheuttava SARS-CoV-2.

ApoE ja COVID-19

Sekä brittiläisessä (19) että suomalaisessa tutkimuksessa (20) apoE4, etenkin sen homotsygoottimuoto, on liittynyt vaikeampaan COVID-19-tautiin ja sen jälkeiseen väsymis-oireeseen. Mahdollisia mekanismeja on lueteltu taulukossa 1. Tulevaisuus näyttää, lisääkö pitkittynyt COVID-19 myös muistisairauksien riskiä ja mikä siinä on apoE4:n osuus.

Muita sairauksia

ApoE:lla on todettu yhteyksiä useisiin muihin sairauksiin, joiden patogeneesissä kolesterolimetaboliassa, verisuonimuutoksilla ja/tai inflammaatiolla on merkitystä. Näitä on esimerkinomaisesti lueteltu taulukossa 2 (3,4,17-20). Usein apoE4 näyttää näissä haitallisena, mutta joissain tapauksissa suojaavana.

Vanheneminen

ApoE on harvoja geneettisiä tekijöitä, joiden on useimmissa tutkimuksissa todettu liittyvän pitkäikäisyyteen (26). ApoE4 harvinaistuu ja ApoE2 yleistyvät 100-vuotiailla (27), ja todennäköisenä mekanismina on erilainen alttius tappaville sairauksille aiemmin elämässä. Gee-

TAULUKKO 2.

ApoE:n osoitettuja ja mahdollisia yhteyksiä eri sairauksiin

Sairaus	Kommentti
Neurologiset sairaudet	ApoE4 on Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin, aivovaltimotaudin ja mahdollisesti keskushermostoinfektioiden riskitekijä
Sydän- ja verisuonisairaudet	ApoE4 on valtimotautien ja ateroskleroosin riskitekijä
Keuhkosairaudet	ApoE:lla saattaa olla merkitystä immunomoduloijana kroonisissa keuhkosairauksissa, kuten astmassa, jossa on mukana tulehduskomponentti. ApoE-mimeetit mahdollinen terapia
Diabetes	Ristiriitaisia tuloksia apoE-ilmiasujen vaikutuksista
Lihavuus	Ristiriitaisia tuloksia apoE-ilmiasujen vaikutuksista
Suolistosairaudet	ApoE4:lla suojavaikutusta lasten ripuliin, apoE:lla vaikutusta mikrobiomiin
Munuaissairaudet	ApoE4:lla yhteyksiä glomerulussairauksiin
Maksasairaudet	Eräissä tutkimuksissa apoE4 on suojannut C-hepatiitti-infektiolta
Silmäsairaudet	Monissa silmäsairauksissa on tulehduksellinen komponentti ja yhteyksiä aivojen degeneratiivisiin sairauksiin; onkin paradoksaalista, että apoE4 näyttäisi suojaavan makuladegeneraatiolta ja apoE2-kantajilla näyttäisi olevan suurentunut riski
Psyykkiset sairaudet	ApoE4:lla mahdollinen psykoosille ja itsemurha-ajatuksille altistava vaikutus

(4,5,6,22–25)

26 Caruso C, Ligotti MA, Accardi G, ym. How important are genes to achieve longevity? *Int J Mol Sci* 2022;23:5635. DOI: 10.3390/ijms23105635

27 Louhija J, Miettinen HE, Kontula K, Tikkanen MJ, Miettinen TA, Tilvis RS. Aging and genetic variation of plasma apolipoproteins. Relative loss of the apolipoprotein E4 phenotype in centenarians. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1084–9.

28 Strandberg TE, Pitkälä K, Eerola J, Tilvis R, Tienari PJ. Interaction of herpesviridae, APOE gene, and education in cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2005;26:1001–4.

29 George Steele O, Cameron Stuart A, Minkley L ym. A multi-hit hypothesis for an APOE4-dependent pathophysiological state. *Eur J Neurosci* 2022;56:5476–515.

30 Loh WJ, Watts GF. The inherited hypercholesterolemias. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2022;51:511–37.

31 Huupponen R, Strandberg T. Miten auttaa potilasta sitoutumaan lääkehoitoon? *Duodecim* 2020;136:223–7.

32 Perez-Lasierra JL, Casajús JA, Casasnovas JA ym. Can physical activity reduce the risk of cognitive decline in apolipoprotein e4 carriers? A Systematic Review. *Int J*

nit siis ennemminkin edesauttavat elonjäämistä kuin ikääntymistä sellaisenaan.

ApoE diagnostiikassa ja hoidossa

Vaikka apoE-tyyppin määrittäminen on ollut vuosia rutiininomaisesti saatavissa, sen käyttöön esimerkiksi muistisairaouden diagnostiikassa on suhtauduttu varauksin. Järkeenkäypänä perusteena on ollut se, että geenityyppejä ei voi muuttaa ja apoE4 on vain yksi osa yleensä monitekijäistä sairautta, johon ei ole olemassa parantavaa hoitoa. ApoE4 ei yksin aiheutakaan ongelmaa, vaan tarvitaan muita myötävaikutta-

Environ Res Public Health 2021;18:7238. DOI: 10.3390/ijerph18147238

33 Dhana K, Aggarwal NT, Rajan KB ym. Impact of the apolipoprotein E ε4 allele on the relationship between healthy lifestyle and cognitive decline: A population-based study. *Am J Epidemiol* 2021;190:1225–33.

34 Solomon A, Turunen H, Ngandu T ym. Effect of the Apolipoprotein E genotype on cognitive change during a multidomain lifestyle intervention: A subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:462–70.

35 Kim H, Devanand DP, Carlson S, Goldberg TE. Apolipoprotein E genotype e2: Neuroprotection and its limits. *Front Aging Neurosci* 2022;14:919712. DOI: 10.3389/fnagi.2022.919712

via tekijöitä (”multi hit”) (28,29). Tilanne eroaa esimerkiksi familiaalisen hyperkolesterolemian geenidiagnostiikasta. Vaikka geeniin ei vaikutetakaan, sen seurausta (hyperkolesterolemia) voidaan menestyksellisesti hoitaa ja potilaan ennustetta parantaa (30).

Tieto riskistä voisi parantaa sitoutumista hoitoon.

ApoE4 kuitenkin liittyy sairauksiin, joissa elintapamuutoksilla ja riskitekijöiden hoidolla on saatavissa positiivisia tuloksia. Tällä perusteella tietoisuus geneettisen riskin olemassaolosta voisi paremmin motivoida ja parantaa huonoa hoitoon sitoutumista, joka on merkittävä ongelma sairauksien ehkäisyssä (31). Rohkaisevia ovat havainnot liikunnasta (32) sekä terveellistä Välimeren ruokavaliota noudattavista väestöistä (33), joissa apoE4 ei näytä haitalliselta tai vaikuta kognition heikentymistä estävän intervention tehoon (34). Erikoistapausta apoE2-homotsygotit, joiden on jäännöshyperlipidemian estämiseksi syytä välttää muita sille altistavia tekijöitä, kuten lihomista (35). COVID-19-potilailla apoE-tyyppin määrittäminen voisi käyttää riskinarviossa, mutta tästä ei vielä ole tutkimuksia.

Esikliinisiä tutkimuksia on jo runsaasti siitä, miten apoE:n hyviä ominaisuuksia voitaisiin hyödyntää pienillä apoE-mimeeteillä esimerkiksi kolesterolin takaisinkuljetuksessa ja aivosairauksissa. Etenkin apoE4:ään liittyviä haittoja voisi olla mahdollista poistaa sen rakennetta muuttamalla, antisense-oligonukleotidi- tai geeniterapialla. Haasteita ovat kuitenkin hoidon turvallisuus ja hoidon kohdistaminen oikeisiin kudoksiin ja solutyyppeihin (5,6). ●

SIDONNAISUUDET

Timo Strandberg: Konsultointipalkkiot (useita lääkeyhtiöitä, mm. Amgen, Novartis, Orion Pharma, Pfizer, Sankyo, Sanofi), Dyslipidemian Käypä hoito -suositusryhmän pj.