

Apolipoproteïnen, (kortweg apo's).

Introductie.

Er zijn stoffen in ons lichaam die bestaan uit een combinatie van eiwitten en lipiden ^a. Deze stoffen worden apolipoproteïnen genoemd. Deze stoffen zijn in water oplosbaar en ze kunnen vetten binden. Ze worden aangeduid met een letter, en binnen zo'n soort bestaat nog weer een aantal subtypen, aangeduid met een (romeins) cijfer, en daarbinnen is er nog weer een onderverdeling in varianten die wordt aangegeven met een gewoon cijfer. Elke apo heeft zijn eigen functie in het lichaam. We beperken ons hier tot twee apo's uit de groep A, apo A-I en apo A-IV, omdat hierbij afwijkingen zijn gevonden bij SZ. Ook bij sommige andere apo soorten werd soms wel een afwijking vastgesteld, maar die was tot heden niet te relateren aan de ernst van de ziekte.

Stofwisseling van apo's.

De apo's A-I en A-IV worden in de lever en vooral in de darm aangemaakt, en apo A-IV ook nog in de hersenen. Apo A-I passeert de Bloed-Brein-Barrière (BBB), apo A-IV niet; alle apo A-IV in de hersenen moet dus ter plaatse gesynthetiseerd worden. Het gen wat er voor codeert is gelegen op chromosoom 11^{1 2}, in een cluster met apo A-I, A-IV, C3 en A5. De productie van apo A-IV in de darm wordt gestimuleerd door de opname van vet. De productie van apo A-I wordt gereguleerd door hormonen, zowel oestrogenen als progesteron hebben invloed ^{3 4}. Bij een significant deel van de bevolking is er een defect op het chromosoom 11 waardoor zowel de productie van apo A-I als die van apo A-IV negatief beïnvloed wordt ^{5 6}. Bij SZ is de spiegel van zowel apo A-I als apo A-IV lager dan die bij gezonde personen. Er zijn vijf varianten van apo A-IV bekend, waarvan er twee belangrijk zijn, de andere drie komen heel zelden voor; ze worden volgens het mendeliaanse principe overgeërfd. Bij 85% van de bevolking is er alleen variant 1 aanwezig, bij 0,5 % alleen variant 2 en bij ruim 14 % beide varianten ⁷. Variant 2 resulteert in een biologisch minder actief apo A-IV. Von Eckardstein et al ⁸ melden dat in hun onderzoeksgroep er bij 39% van hun onderzochte personen een variant van het gen voor apo A-IV aanwezig was.

Vet stofwisseling en apo's.

De apo's A-I en A-IV zijn o.a. belangrijk voor de verwerking van vetten en cholesterol in het lichaam. Vetten komen door de darmwand binnen in de vorm van vetzuren. Deze worden in de darmcel gebonden aan glycerol om nieuwe vetten te vormen, of aan cholesterol om cholesterylesters te vormen. Bij dit laatste proces is een enzym (LCAT) betrokken, wat door de apo's geactiveerd wordt. De cholesterylesters zijn de grondstof voor de aanmaak van steroïde hormonen, waaronder de geslachtshormonen. Als er te weinig apo is, zal daardoor ook de concentratie van de geslachtshormonen relatief laag zijn ⁹, maar nog steeds hoog genoeg om het remmende effect op de productie van apo A-I te hebben, wat hieronder beschreven wordt.

De nieuwgevormde stoffen en de vetzuren worden óf via de bloedstroom naar de lever vervoerd, waar ze verder verwerkt worden, of ze worden ingepakt in z.g. chylomicronen, een soort vacuolen, en dan via de lymfestroom buiten de lever om naar de bloedstroom en daardoor naar allerlei organen in het lichaam. Bij dat inpakken zijn de beide apo's van belang; als er weinig apo is, zoals bij SZ, zal er minder ingepakt worden in de chylomicronen. Dit tekort aan apo verklaart waarom bij SZ de concentratie omega-3 en -6 vetzuren in het bloed laag is.

Hormonen en apo A-I.

De synthese van Apo A-I wordt beïnvloed door hormonen. Oestrogenen hebben een meervoudig effect: ze stimuleren de aanmaak van het apo A-I, maar bij een stijgende

^a Lipiden is een aanduiding van een groep stoffen die zelf vettig zijn, of waaraan vetten zich goed kunnen binden.

oestrogeen spiegel vindt weer remming van deze aanmaak plaats en neemt de apo A-I spiegel niet onbeperkt toe; er is een maximum, en vanaf dit maximum daalt de spiegel apo A-I juist onder invloed van oestrogenen (en bij mannen door androgenen) ¹⁰. De verklaring daarvoor is als volgt: het stimulerende effect kent twee componenten en daarnaast is er een remmend effect. Enerzijds onderdrukken oestrogenen een enzym (HTGL) afkomstig uit de lever. HTGL remt de productie van apo A-I, zodat remming van dit HTGL door oestrogenen de synthese van apo A-I bevordert. Ten tweede wordt de synthese van apo A-I ook rechtstreeks gestimuleerd door oestrogenen. Maar in de derde plaats bevorderen oestrogenen ook de activiteit van de LDL-receptor en dit remt de synthese van apo A-I weer af. In schema:

Overzicht effect oestrogenen op spiegel Apo A-I.		
Oestrogenen	Activiteit	Effect op spiegel apo A-I
Spiegel laag	Remming HTGL ontbreekt	Verhoging
Spiegel matig laag	Enige stimulering aanmaak apo A-I	Verhoging
Spiegel Normaal	Stimulering aanmaak LDL	Verlaging

Het uiteindelijke effect van oestrogenen op de spiegel van apo A-I is dan ook afhankelijk van de spiegel van het hormoon ¹¹. Na de geboorte stijgt de spiegel apo A-I na ongeveer 3 maanden tot een relatief hoog niveau. Vanaf de puberteit neemt de spiegel af onder invloed van hormonen; er blijft echter wel apo A-I in het bloed aanwezig. Androgenen remmen de aanmaak van apo A-I. Bij mannen neemt sowieso in de loop van het leven de spiegel apo A-I af¹². Na de menopauze zijn er geen verschillen meer tussen man en vrouw in de apo A-I spiegel. Bij schizofrenie wordt een lagere spiegel apo A-I aangetroffen dan bij gezonden^{13 14}. Dit kunnen we toeschrijven aan de bovengenoemde genetische variant.

Hormonen en apo A-IV.

De productie van apo A-IV in de darm staat onder invloed van de lipiden concentratie in het serum, de spiegel van glucocorticoïden, thyroid hormoon, oestrogeen, insuline en de metabole status. Het lijkt er op dat oestrogenen het gemiddelde niveau van de productie van apo A-IV in de darm bepalen. In de darm wordt de synthese van apo A-IV daarnaast vooral gestimuleerd door vetinname; eiwitten en koolhydraten in de voeding hebben dit effect niet ¹⁵ en de spiegel van apo A-IV is op zijn laagst tijdens het vasten. Er is een voeding met een vette maaltijd nodig om de productie van apo A-IV in de darm op gang te brengen ¹⁶. Hoe oestrogenen bij de mens de productie van apo A-IV stimuleren is ook nog niet helemaal bekend, het lijkt er op dat een gemeenschappelijke controle factor de productie reguleert ¹⁷.

Apo's en de puberteit.

In de puberteit neemt de productie van oestrogenen toe, zowel bij vrouwen als mannen. Dit leidt er toe dat de productie van apo A-I vermindert. Bij gezonde mensen is dat niet erg; er is voldoende apo A-IV om taken over te nemen. Bij SZ-ers, die immers dat genetische defect hebben waardoor er minder apo A-IV is, lukt dat niet voldoende. Dat heeft gevolgen voor zowel de vorming van chylomicronen als voor de stimulering van LCAT. Dat laatste leidt er toe dat er minder oestrogenen gemaakt kunnen worden, en er een verlaagd gehalte oestradiol blijft, zoals de groep van Kulkarny vaststelde ^{18 19}, en het eerste leidt er toe dat er nog minder omega-3 en -6 vetzuren in de chylomicronen terecht komen dan vóór de puberteit. En dat wat er wel van in de chylomicronen komt wordt ook niet zo goed daaruit vrijgemaakt in de weefsels, en dus ook niet in de hersenen. En tenslotte is er ook te weinig apo A-IV in de hersenen om dat deel wat wel de BBB passeert goed te kunnen hanteren.

-
- ¹ Jie Qu, Chih-Wei Ko, Patrick Tso and Aditi Bhargava. Apolipoprotein A-IV: A Multifunctional Protein Involved in Protection against Atherosclerosis and Diabetes, Cells 2019
- ² Peter Cheung, Fa-Ten Kao, Martha Liao Law, Carol Jones, Theodore T. Puck, and Lawrence Chan Localization of the structural gene for human apolipoprotein A-I on the long arm of human chromosome 11 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984
- ³ R S Kushwaha 1, D M Foster, V N Murthy, K D Carey, M G Bernard, Metabolic regulation of apoproteins of high-density lipoproteins by estrogen and progesterone in the baboon (Papio sp) Metabolism. 1990
- ⁴ Shuil-Pang Tam, Trevor K. Archer, and Roger G. Deeley Biphasic effects of estrogen on apolipoprotein synthesis in human hepatoma cells: Mechanism of antagonism by testosterone. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986.
- ⁵ Yao Fan, Jun Gao, Yinghui Li, Xuefei Chen, Ting Zhang, Weiyan You, Yong Xue and Chong Shen The Variants at APOA1 and APOA4 Contribute to the Susceptibility of Schizophrenia With Inhibiting mRNA Expression in Peripheral Blood Leukocytes Frontiers in Molecular Biosciences 2021
- ⁶ Duka A, Fotakis P, Georgiadou D, Kateifides A, Tzavlaki K, von Eckardstein L, Stratikos E, Kardassis D, I. Zannis V.I. Apolipoprotein A-IV promotes the biogenesis of ApoA-IV containing HDL particles with the participation of ABCA1 and LCAT Journal of lipid research 2018
- ⁷ Menzel HJ, Kövary PM, Assmann G. Apolipoprotein A-IV polymorphism in man. Hum Genet. 1982
- ⁸ A von Eckardstein, H Funke, M Schulte, M Erren, H Schulte, G Assmann. Nonsynonymous polymorphic sites in the apolipoprotein (apo) A-IV gene are associated with changes in the concentration of apo B- and apo A-I-containing lipoproteins in a normal population. Am J Hum Genet 1992
- ⁹ Chan, L. Hormonal control of Apolipoprotein synthesis. Annual review of Physiology 1983.
- ¹⁰ Tam S P. Archer T K,. Deeley R.G. Biphasic effects of estrogen on apolipoprotein synthesis in human hepatoma cells: Mechanism of antagonism by testosterone Proc. Natl. Acad. Sci. 1986
- ¹¹ G M Hargrove, A Junco and N C W Wong Hormonal regulation of Apolipoprotein AI. Journal of Molecular Endocrinology (1999) 22, 103–111
- ¹² M Irshad and R Dubey, Apolipoproteins and their role in different clinical conditions: An overview Indian Journal of Biochemistry & Biophysics 42, April 2005,
- ¹³ Woods AG, Sokolowska I, Taurines R, Gerlach M, Dudley E, Thome J., Darie CC: Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system J. Cell. Mol. Med. Vol 16, No 6, 2012 pp. 1184-1195
- ¹⁴ Huang J T-J, Wang L, Prabakaran S, Wengenroth M, Lockstone H E, Koethe D, Gerth C W, Gross S, Schreiber D, Lilley K, Wayland M, Oxley D, Leweke FM and Bahn S Independent protein-profiling studies show a decrease in Apolipoprotein A1 levels in schizophrenia CSF, brain and peripheral tissues. Molecular Psychiatry (2008) 13, 1118–1128;
- ¹⁵ Bisgaier C.L, Sachdev O.P Megna L, Glickman R.M Distribution of Apolipoprotein A-IV in human plasma. Journal of lipid research 1985.
- ¹⁶ Kohan A.B. Wang F Li X, Bradshaw S2 Yang Q, Caldwell J.L. Tera M. Bullock T.M Tso P Apolipoprotein A-IV regulates chylomicron metabolism—mechanism and function Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012.

¹⁷ Zannis, V & Kan, Horng-Yuan & Kritis, Aristeidis & Zanni, E & Kardassis, Dimitris. Transcriptional regulation of the human Apolipoprotein genes Frontiers in Bioscience 2001

¹⁸ Jayashri Kulkarni, MBBS, MPM, FRANZCP, PhD; Anthony de Castella, MAppSci; Paul B. Fitzgerald, MBBS, MPM, PhD, FRANZCP; Caroline T. Gurch, PhD; Michael Bailey, PhD; Cali Bartholomeusz, MAppSci; Henry Burger, MBBS, FRACP, MD Estrogen in Severe Mental Illness A Potential New Treatment Approach. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;

¹⁹ Jayashri Kulkarni; Emily Hayes; Emmy Gavrilidis Hormones and Schizophrenia *Curr Opin Psychiatry*. 2012.