

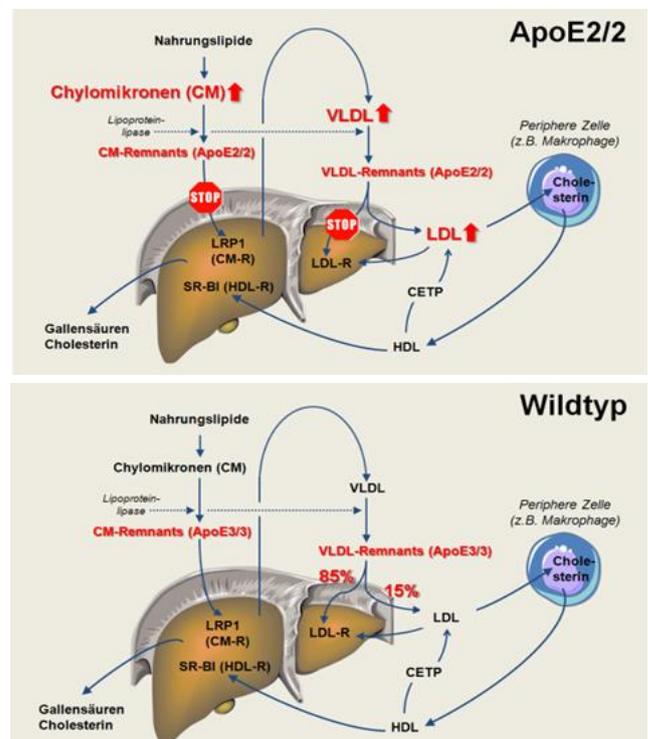
## Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Apo-E-Genotypisierung)

Bei der familiären Dysbetalipoproteinämie oder Typ-III-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson handelt es sich um eine genetische Störung des Fettstoffwechsels. Sie ist durch erhöhte Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen im Serum gekennzeichnet – in der Regel auf etwa gleiche Konzentrationen und gewöhnlich über 300 mg/dl. Häufig finden sich auch die Serum-Konzentrationen der Low Density Lipoproteins (LDL) erhöht. Bleibt eine familiäre Dysbetalipoproteinämie unbehandelt, steigt das Risiko, eine Atherosklerose, koronare Herzkrankheit und periphere arterielle Verschlusskrankheit zu entwickeln. Die Krankheitsmanifestation wird zudem durch eine fettreiche Ernährung, das Alter, Adipositas und Diabetes beschleunigt.

Kausal liegt der familiären Dysbetalipoproteinämie eine massive Akkumulation von Chylomikronen-Remnants und Very Low Density Lipoprotein (VLDL)-Remnants zugrunde. Diese entstehen als Teil des exogenen (intestinalen) und endogenen (hepatischen) Triglycerid-Stoffwechsels, nachdem die Apolipoprotein (Apo) E enthaltenden, triglyceridreichen Lipoproteine, zum Beispiel Chylomikronen und VLDL, mithilfe des endothelständigen Enzyms Lipoproteinlipase ihre Triglyceride in Form von freien Fettsäuren an Herz-, Skelettmuskel- und Fettgewebszellen abgegeben haben. Unter physiologischen Bedingungen werden die so entstandenen, immer noch triglycerid-, aber vor allem auch cholesterinreichen Remnants zu einem großen Anteil über Apo E vermittelt von der Leber aufgenommen und verstoffwechselt (siehe Abbildung).

Apo E ist integraler Bestandteil sämtlicher triglyceridreicher Lipoproteine, so auch der Chylomikronen und VLDL, und vermittelt die Bindung dieser Lipoproteine an ihre spezifischen zellständigen Rezeptoren. Die häufigsten Apo-E-Isoformen sind genetisch determiniert durch die (kodominanten) E2-, E3- und E4- ( $\epsilon$ 2-,  $\epsilon$ 3- und  $\epsilon$ 4-) Allele, welche sich aus einem Aminosäureaustausch in den Positionen 112 und 158 ergeben. Die relative Frequenz dieser Allele beträgt für das E3-Allel ( $\epsilon$ 3, Wildtyp: Cys112, Arg158) 72 – 79 %, für das E4-Allel ( $\epsilon$ 4: Arg112, Arg158) 13 – 16 % und für das E2-Allel ( $\epsilon$ 2: Cys112, Cys158) 7 – 10 %.

Patienten mit Apo-E2/E2-Homozygotie zeigen, verglichen mit Apo-E3-Trägern, eine auf rund 1 % reduzierte Bindungsaktivität des Apo E an den LRP1- (Chylomikronen-) und LDL- (VLDL-) Rezeptor (siehe Abbildung). Dies führt zu einer gestörten Aufnahme von Chylomikronen- und VLDL-Remnants und dem klinischen Bild der familiären Dysbetalipoproteinämie.



**Abbildung:** Einfluss der Apo-E-Isoform auf die hepatische Clearance von Chylomikronen- und VLDL-Remnants: Unter physiologischen Bedingungen werden die triglycerid- und cholesterinreichen Chylomikronen- und VLDL-Remnants zu einem großen Anteil Apolipoprotein (Apo) E vermittelt von der Leber aufgenommen und verstoffwechselt. Patienten mit Apo-E2/E2-Homozygotie zeigen aufgrund einer deutlich reduzierten Bindungsaktivität des Apo E2 am LRP1- (Chylomikronen-) und LDL- (VLDL-) Rezeptor eine gestörte hepatische Clearance und somit massive Akkumulation dieser Remnants im Blut, was zu einem stark erhöhten Atheroskleroserisiko führt.

### Abkürzungen

CETP = Cholesterinester-Transferprotein, CM = Chylomikronen, HDL = High Density Lipoproteins, LDL = Low Density Lipoproteins, LDL-R = LDL-Rezeptor, LRP1 = Low Density Lipoproteins Receptor-related Protein 1 (Chylomikron-Remnant-Rezeptor), SR-BI = Scavenger-Rezeptor B1 (HDL-Rezeptor), VLDL = Very Low Density Lipoproteins

## Laborinformation

Die Apo-E4-Isoform hingegen geht nur mit einer moderaten Hypercholesterinämie einher, die sich aus einer Down-Regulation des LDL-Rezeptors und einer erleichterten intestinalen Cholesterin-Absorption ergibt.

Diagnostisch wesentlich interessanter ist an dieser Stelle, dass heterozygote Träger der Apo-E4-Isoform verglichen mit Trägern der Apo-E3-Isoform ein um den Faktor 3 erhöhtes Risiko haben, an einem spät beginnenden („late-onset“) Morbus Alzheimer zu erkranken. Für homozygote Träger erhöht sich dieses Risiko sogar auf den Faktor 15. Dabei handelt es sich beim Apo-E-Gen jedoch nur um ein Suszeptibilitätsgen, das heißt, es zeigt das Risiko zu erkranken an, steht jedoch pathogenetisch nicht mit diesem in Zusammenhang. Träger der Apo-E2- und E3-Isoformen hingegen scheinen statistisch gesehen ein geringeres Risiko zu haben, an Morbus Alzheimer zu erkranken.

Für weitere Informationen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

### Priv.-Doz. Dr. med. Olav A. Gressner

Facharzt für Laboratoriumsmedizin,  
anerkannter Klinischer Chemiker (DGKL)

Tel.: 0221 940 505 614

E-Mail.: o.gressner@wisplinghoff.de

### Literatur

- Reitz C. Dyslipidemia and the risk of Alzheimer's disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15:307
- Growdon JH, Hyman BT. APOE genotype and brain development. *JAMA Neurol.* 2014;71:7-8
- Rhinn H, Fujita R, Qiang L, Cheng R, Lee JH, Abellovich A. Integrative genomics identifies APOE ε4 effectors in Alzheimer's disease. *Nature.* 2013;500(7460):45-50
- Schwandt P, Parhofer K (Hrsg.): *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen.* 3. Auflage, Stuttgart: Schattauer, 2007; 797–80

<b>Indikation</b>
Verdacht auf Dysbetalipoproteinämie (Hyperlipoproteinämie Typ III nach Fredrickson); Risikoabschätzung der „late-onset“ Alzheimer-Demenz
<b>Mutation</b>
Gezielte Testung der Polymorphismen APO E2 und APO E4
<b>Material</b>
2 - 5 ml EDTA-Blut
<b>Dauer der Untersuchung</b>
1 - 2 Wochen
<b>Methode</b>
DNA-Extraktion, PCR; reverse Hybridisierung
<b>Hinweis</b>
<i>Angebot einer genetischen Beratung durch unsere Fachärzte für Humangenetik; Einverständniserklärung gem. Gendiagnostikgesetz erforderlich.</i>