

Inquadramento delle Ipercolesterolemie e delle Ipertrigliceridemie monogeniche.

Sebastiano Calandra

Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Modena e Reggio Emilia

Le ipercolesterolemie monogeniche comprendono un gruppo eterogeneo di disordini del metabolismo del colesterolo, caratterizzati da un accumulo nel plasma di lipoproteine a bassa densità (LDL), responsabili del trasporto di 2/3 del colesterolo presente nel plasma. Le ipercolesterolemie monogeniche hanno una trasmissione dominante o più raramente recessiva. Le forme dominanti sono indicate con l'acronimo ADH, (Autosomal Dominant Hypercholesterolemia); le forme recessive sono indicate con l'acronimo ARH (Autosomal Recessive Hypercholesterolemia). Indipendentemente dalla modalità di trasmissione, ADH e ARH hanno una base molecolare comune, rappresentata da un difetto della via metabolica del recettore delle LDL (LDL-R). Questo recettore consente la cattura delle LDL plasmatiche da parte di vari organi e tessuti, in particolare il fegato, e svolge un ruolo fondamentale nel controllo dei livelli di LDL nel sangue. Se la via metabolica del LDL-R è bloccata, le LDL si accumulano nel sangue.

Le ipercolesterolemie a trasmissione dominante, con base genetica definita, sono tre (ADH-1, ADH-2 e ADH-3).

La ADH-1 (denominata anche Ipercolesterolemia Familiare classica ed indicata in passato con l'acronimo FH) è dovuta a mutazioni del gene che codifica il LDL-R. Ha una frequenza stimata di 1:500 nati, nella forma eterozigote, ed 1: 1.000.000 nati nella forma omozigote. Sono state descritte fino ad oggi più di 1.000 diverse mutazioni del gene LDL-R, responsabili di ADH-1; nel 90% dei casi si tratta di mutazioni minute o puntiformi. Nei pazienti Italiani con ADH-1 sono state riscontrate più di 190 diverse mutazioni, alcune delle quali sono risultate essere più frequenti in alcune aree geografiche del paese.

La ADH-2 (denominata anche Familial Defective APOB ed indicata in passato con l'acronimo FDB) è dovuta a mutazioni della apolipoproteina B-100, proteina costitutiva delle LDL, e ligando fisiologico del LDL-R. Le mutazioni del gene APOB causa di ADH-2 sono una decina; si tratta di sostituzioni di singoli amino acidi, che modificando la struttura dell'apoB-100, ne impediscono l'interazione con l' LDL-R. La frequenza di eterozigoti per ADH-2 è stimata essere 1:1.000 nati in Nord- Centro Europa; essa sembra essere molto più bassa nei paesi del Sud Europa, Italia compresa.

La ADH-3 è dovuta mutazioni della proteina PCSK9, una proteina che controlla il numero di recettori LDL presenti sulla superficie degli epatociti. PCSK9 facilita la degradazione di questi recettori, controllando quindi la quantità di LDL (e quindi di colesterolo) che possono essere internalizzate nelle cellule epatiche. La frequenza dell' ADH-3 non è nota; si stima una frequenza

degli eterozigoti di 1 a 2.500. Non sono stati descritti fino ad oggi pazienti omozigoti per mutazioni di PCSK9.

Esiste un'unica ipercolesterolemia monogenica recessiva (ARH). Si tratta di una malattia molto rara, ad eccezione della Sardegna, ove ha una frequenza è di 1:40.000 individui, mentre la frequenza di portatori sani in Sardegna è stimata essere 1: 120 abitanti.

La diagnosi clinica di ADH o ARH si basa sul quadro clinico (elevati livelli di LDL nel plasma, xanthomi tendinei, e malattia coronarica prematura) e sull'analisi dei geni candidati. La diagnosi precoce di ADH o ARH, può consentire di intraprendere un programma terapeutico efficace a prevenire le complicanze cardiovascolari, particolarmente nei pazienti eterozigoti. I maggiori problemi terapeutici sono rappresentati dai pazienti con ADH omozigote o con ARH, nei quali è necessario ricorrere alla LDL-afèresi ed eventualmente al trapianto di fegato.

Le ipertrigliceridemie monogeniche comprendono un gruppo eterogeneo di difetti genetici caratterizzati dall'aumento delle lipoproteine contenenti trigliceridi (VLDL e/o chilomicroni). I difetti molecolari meglio conosciuti alla base delle ipertrigliceridemie riguardano la cascata lipolitica, cioè il processo di degradazione dei trigliceridi contenuti in VLDL e Chilomicroni, per azione dell'enzima Lipasi Lipoproteica (LPL). Questa cascata lipolitica avviene nel distretto capillare di diversi tessuti, in particolare nel tessuto muscolare scheletrico e cardiaco e tessuto adiposo. La cascata lipolitica è un evento complesso, che coinvolge diversi geni codificanti; i) l'enzima LPL; ii) il suo attivatore, l'apolipoproteina C-II (APOC2); iii) un facilitatore, la apolipoprotein A5 (APOA5); iii) la proteina endoteliale GPIHBP1, che agisce come piattaforma molecolare sull'endotelio dei capillari per permettere l'interazione fra LPL, lipoproteine, APOC2 ed APOA5; iv) il fattore di maturazione della LPL, denominato LMF1, che determina la struttura della LPL funzionalmente competente. Mutazioni geniche possono colpire qualcuno di questi geni, abolendone la funzione, con il risultato di bloccare la cascata lipolitica, con conseguente accumulo di lipoproteine ricche in trigliceridi nel sangue. Le ipertrigliceridemie conseguenti a questi difetti, possono portare a diverse manifestazioni cliniche, la più importante delle quali è la pancreatite acuta (che può essere letale). Le ipertrigliceridemie dovute a difetti della cascata lipolitica sono disordini a trasmissione recessiva, la cui frequenza nella popolazione non è conosciuta. Si stima che le forme più gravi abbiano una frequenza di 1: 800.000 nati. Ciò significa che la frequenza di portatori "sani" è di 1: 450 individui. I portatori sani possono sviluppare ipertrigliceridemia, anche severa, in concomitanza con altri fattori fisiologici (es. gravidanza), stili di vita particolare (es. abuso di alcool), l'impiego di farmaci (es. contraccettivi ormonali) o patologie metaboliche (es. diabete mellito). Il persistente accumulo di trigliceridi nel plasma può rappresentare un fattore di rischio indipendente per l'aterosclerosi.

Alcuni dei geni coinvolti nella cascata lipolitica (es. LPL ed APOA5) presentano varianti polimorfiche nella popolazione con una frequenza compresa fra il 2% ed l' 8%. Questi polimorfismi possono essere associati ad una ipertrigliceridemia moderata, che può aggravarsi in concomitanza con fattori dietetici, ambientali o particolari stili di vita.

Bibliografia Suggesta

Varret M, Abifadel M, Rabès J-P, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet* 73: 1-13, 2008

Soutar AK

Rare genetic causes of autosomal dominant or recessive hypercholesterolemia. *IUBMB Life* 62: 125-131, 2010

Dallinga-Thie GM, Fransse R, Mooij HL, Visser ME, Hassing H. C., Peelman F, Kastelen JP, Peterfy M, Nieuwdrop M. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis* 211: 1-8, 2010

Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 52: 189-206, 2011

