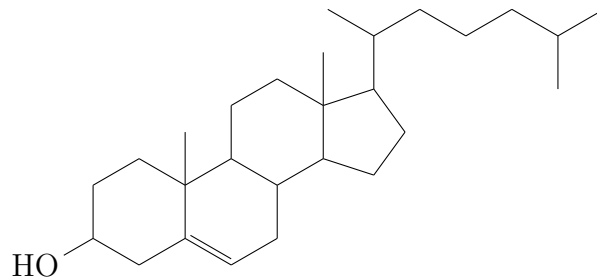


Ipercolesterolemia

Alterazioni del metabolismo del colesterolo



Indice

1	Introduzione	2
2	Descrizione	2
2.1	Ipercolesterolemia familiare	2
2.2	Sintomi	2
2.2.1	Omozigoti	3
3	Biochimica	3
3.1	Sintesi	4
4	Processo sano	4
4.1	Endocitosi	5
5	Processo malato	5
5.1	Difetti	5
6	Correlazione fra processi alterati e sintomi	6
6.1	Epatocita	6
6.2	Sangue	7
6.3	Altre sedi	8
7	Terapia	8
7.1	Dietetica	8
7.2	Farmacologica	8

1 Introduzione

L'*ipercolesterolemia* è genericamente definita come un **eccesso di colesterolo nel sangue**.

Quella a base genetica si distingue in:

- **poligenica** (85% dei casi)
- **monogenica**, detta anche ipercolesterolemia familiare
- **primitiva**

2 Descrizione

2.1 Ipercolesterolemia familiare

L'*ipercolesterolemia familiare* è una malattia genetica **autosomica dominante** dovuta ad alterazioni (se ne conoscono oltre 620) del gene codificante per il **recettore delle LDL**.

Si tratta di una proteina localizzata sulla **superficie** delle cellule, che è in grado di **captare le LDL del sangue** e di farle entrare nella cellula, dove vengono **scomposte**. Le **LDL** sono lipoproteine a **bassa densità** che originano dalle **IDL** (lipoproteine a densità intermedia, dette anche *rimanenze di VLDL*) con funzione di **trasporto di lipidi ai tessuti periferici**.

Le lipoproteine sono i **trasportatori plasmatici dei lipidi**, aggregati macromolecolari dotati di specifiche proteine trasportatrici, chiamate **apolipoproteine**.

Le componenti proteiche agiscono come segnali che **indirizzano le lipoproteine** verso tessuti specifici oppure che **attivano enzimi** che poi agiscono sulle stesse lipoproteine.

In base al genotipo, si distinguono due forme di ipercolesterolemia:

- **eterozigote**, caratterizzata dalla presenza di **una copia normale** del gene ereditata dal genitore sano, e di **una sola malata**, proveniente dal genitore affetto. Il recettore è quindi presente ma è prodotto in **quantità insufficiente** (50%).
- **omozigote**, nella quale **entrambe le copie del gene sono alterate**, e il recettore è del tutto assente o **molto ridotto** (da 0 a 25%).

La frequenza degli individui **eterozigoti** è piuttosto **alta** (1/200-1/250), dato che identifica l'*ipercolesterolemia familiare* come uno dei più frequenti errori congeniti del metabolismo.

La frequenza degli **omozigoti** è invece molto più **bassa** (1/300.000-1/1.000.000).

In Italia si stima che esistano circa 50-60 individui affetti dalla forma omozigote, dei quali solo una quindicina conosciuti e attualmente curati.

2.2 Sintomi

I sintomi tipici compaiono dopo i **trenta-quarant'anni** negli **eterozigoti** e entro i **primi quattro anni** di vita negli **omozigoti**. Comprendono:

- **xantomi** a livello dei **tendini** negli **eterozigoti** e a livello della **cute** dei gomiti, delle ginocchia e tra le dita negli omozigoti (xantomi cutanei). Negli eterozigoti gli **xantomi tendinei** possono essere assenti per tutta la vita (circa 40% dei casi). Altri sintomi spesso presenti negli eterozigoti sono, inoltre,
- **xantelasmi**
- **arco corneale**, che viene tuttavia considerato solo **per individui relativamente giovani** (dai 45 anni in giù), dal momento che compare nella popolazione generale in relazione all'invecchiamento.
- **elevati livelli di colesterolo nel sangue**. Molti eterozigoti hanno un valore di colesterolemia all'incirca **doppio del normale** (350-550 mg/dl), riscontrabile sin dalla nascita.

L'elevato tasso di colesterolo plasmatico presenta numerose **conseguenze sistemiche**: verso i 35 anni nel maschi e i 45 nelle femmine, in assenza di trattamento, possono comparire **problemi cardiovascolari**.

Elevati livelli di colesterolo LDL (LDL-C) già in giovane età causano la **deposizione di placche aterosclerotiche** nelle arterie **coronarie** e nell'**aorta prossimale**, aumentando il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari.

Spesso l'ipercolesterolemia familiare è correlata alla **CAD** (*coronary artery disease*), che può manifestarsi con **angina**, **infarto** del miocardio e più raramente con ictus.

Questi sintomi possono **variare molto** da un individuo all'altro, al punto che alcuni individui eterozigoti possono anche **non accorgersi** della loro condizione e rendersene conto dopo un controllo casuale.

2.2.1 Omozigoti

Gli **omozigoti** hanno un quadro clinico **più grave** rispetto agli eterozigoti: la **colesterolemia** è molto più elevata (550 - 1000 mg/dl) e anch'essi hanno **xantomi**, che però sono visibili a livello **cutaneo** e sono riscontrabili entro i primi 4 anni di vita.

I problemi **cardiovascolari** iniziano già nell'**infanzia**, e in assenza di trattamento, la maggior parte degli individui colpiti presenta una **grave CAD**, talvolta accompagnata da una seria stenosi aortica, entro i 20 anni. Ciò causa morte prematura se non corretta con **bypass coronarico**.

Anche per gli omozigoti esiste però una **variabilità** di sintomi: vi sono casi di omozigoti *lievi*, i cui sintomi somigliano molto più a quelli degli eterozigoti, e che sopravvivono fino ad **età avanzata**.

3 Biochimica

Il colesterolo è un importante **lipide steroideo** del nostro organismo.

E' un componente fondamentale delle **membrane biologiche** nonché precursore di tutti gli **ormoni steroidei**, dei **sali biliari** e della **vitamina D**.

È **essenziale** per molti animali, compreso l'uomo, ma **non è richiesto** nella dieta dei

mammiferi, perché tutte le cellule possono **sintetizzarlo** a partire da precursori semplici.

I **27** atomi di carbonio che compongono il colesterolo derivano da unità bicarboniose dell'**acetato**, substrato di partenza per la sintesi **isoprenica** o terpenica.

La sintesi isoprenica rappresenta uno dei meccanismi più importanti ed efficaci per sintetizzare **scheletri carboniosi**.

3.1 Sintesi

La prima fase ha luogo nel **citosol** e produce unità isopreniche a **cinque** atomi di carbonio attivate partendo dall'**acetato** e passando per il **mevalonato**. La seconda fase conduce allo **squalene** (terpene a **30** atomi di carbonio) mediante la sintesi isoprenica vera e propria che avviene sulle membrane del **reticolo endoplasmatico**. La terza fase prevede la **ciclizzazione** dello squalene per originare il nucleo steroideo.

1. due molecole di acetyl-CoA condensano formando **acetoacetyl-CoA** per generare il composto a **sei** atomi di carbonio beta-idrossi-beta-metilglutaril-CoA (**HMG-CoA**). Queste due reazioni sono catalizzate dalla *acetyl-CoA acetyltransferasi* e dalla *HMG-CoA sintasi*. Avviene poi la riduzione dell'HMG CoA a **mevalonato**, in cui due molecole di NADPH donano due elettroni ciascuna.
2. **tre** gruppi **fosfato** vengono trasferiti da tre molecole di ATP al mevalonato. Il gruppo fosfato e il gruppo carbossilico vicino vengono liberati generando un **doppio legame** nel prodotto a 5 atomi di carbonio, **Δ^3 -isopentenil pirofosfato**. L'isomerizzazione di quest'ultima genera una seconda unità isoprenica attivata, il **dimetilallil pirofosfato**.
3. l'isopentenil pirofosfato e il dimetilallil pirofosfato vanno incontro ad una **condensazione** del tipo *testa-coda*, in cui si forma una catena di **10** atomi di carbonio, il **geranyl pirofosfato**. Il geranyl pirofosfato subisce un'altra condensazione *testa-coda* in cui viene prodotto un intermedio C15, il **farnesil pirofosfato**. Infine due molecole di farnesil pirofosfato si uniscono *testa-testa* formando lo **squalene**.
4. la *squalene monossigenasi* aggiunge un atomo di ossigeno prelevandolo dall'O₂ all'estremità della molecola di **squalene**, formando un **epossido**. I doppi legami di questa reazione (**squalene 2,3-epossido**) sono posizionati in modo tale che si formi una struttura **ciclica**.

4 Processo sano

Le **LDL** fisiologicamente entrano nelle cellule bersaglio attraverso l'**endocitosi mediata da recettori**. **LDLr** è una glicoproteina a **singola catena** dotata di:

- una sola elica **transmembrana**
- un'estremità **C-terminale** citoplasmatica

- un'estremità **N-terminale** protesa nell'ambiente cellulare

L'estremità **N-terminale** presenta i siti di legame per **apoB-100** e **apoE-100**, le due apolipoproteine espresse dalle **LDL** e **VLDL** che ne mediano il riconoscimento e la **internalizzazione** da parte delle cellule epatiche e periferiche dotate del recettore.

I recettori delle LDL vengono sintetizzati nel **reticolo endoplasmatico rugoso**, successivamente trasferiti all'**apparato di Golgi** e poi trasportati nella **membrana plasmatica**.

Essi non sono distribuiti in modo uniforme sulla membrana cellulare ma **concentrati** in zone dette **fossette rivestite**, delle invaginazioni della membrana contenenti grosse quantità di **clatrina**.

4.1 Endocitosi

Le LDL sono in grado di legare i loro recettori grazie alla presenza, nella loro struttura, dell'apolipoproteina **apoB-100**. Si forma così un **complesso LDL-recettore** che viene avvolto dalla **clatrina**, presente nelle fossette rivestite, e successivamente **internalizzato** nella cellula sotto forma di **vescicola rivestita**.

All'interno della cellula un enzima **depolarizza la clatrina** causando la perdita del rivestimento della vescicola e quindi il complesso LDL-recettore **si dissocia**. I **recettori** liberi nel citoplasma ritornano nella membrana e sono così **riciclati**. Quello che rimane nella **vescicola** invece viene inglobato da **lisosomi** dove *idrolasi* lisosomiali idrolizzano le componenti rimaste, inclusa l'apoB-100, gli **esteri** del colesterolo e i **trigliceridi**.

Le molecole ricavate possono essere così utilizzate dalla cellula, soddisfacendo le sue necessità metaboliche. La **sintesi** dei recettori per le LDL, e di conseguenza anche la loro successiva **internalizzazione**, da parte della cellula viene **inibita** quando la concentrazione del **colesterolo** cellulare è **elevata**, riducendo la captazione di LDL dal sangue.

Quando il contenuto delle LDL subisce processi di **perossidazione**, il metabolismo delle LDL viene compromesso con conseguenti **accumuli patologici** di colesterolo.

5 Processo malato

5.1 Difetti

Nelle persone affette da ipercolesterolemia i recettori per le LDL possono essere **assenti**, **incapaci di legare LDL** o **distribuiti su tutta la superficie** impedendo la successiva endocitosi mediata da clatrina nelle fossette rivestite.

Vari meccanismi agiscono come fattori predisponenti dell'ipercolesterolemia mediante **riduzione dell'azione di LDLr**:

- il difetto più frequente è il **calo del numero** di recettori funzionanti esposti. Nel quadro più comune, esso è dovuto al *feedback negativo* sulla **sintesi di LDLr** dato dall'abbondante colesterolo già presente all'interno dell'epatocita.

L'**ipercolesterolemia familiare** è una patologia autosomica dominante dovuta a **mutazione non-senso** del gene per esso codificante. L'eterozigote, pur avendo un solo allele mutato, non produce quantità sufficiente di LDLr funzionante per catabolizzare il colesterolo in circolo.

- in altri casi la patologia è dovuta a **mutazioni senso** che producono LDLr con **difetti nel legame** con le lipoproteine
- talvolta il difetto risiede nel **meccanismo di trasporto** della glicoproteina che, seppur correttamente sintetizzata, non raggiunge la **membrana cellulare**
- infine, mutazioni di LDLr possono compromettere la regione **C-terminale**, fondamentale per l'**internalizzazione del complesso LDL-recettore**

6 Correlazione fra processi alterati e sintomi

L'esito del difetto di LDLr è una significativa **difficoltà nella ricaptazione delle LDL** plasmatiche da parte degli epatociti.

Per questo motivo, tali lipoproteine cariche di colesterolo **restano nel sangue** invece che venire internalizzate e degradate. Ciò ha fundamentalmente due conseguenze sul metabolismo del colesterolo:

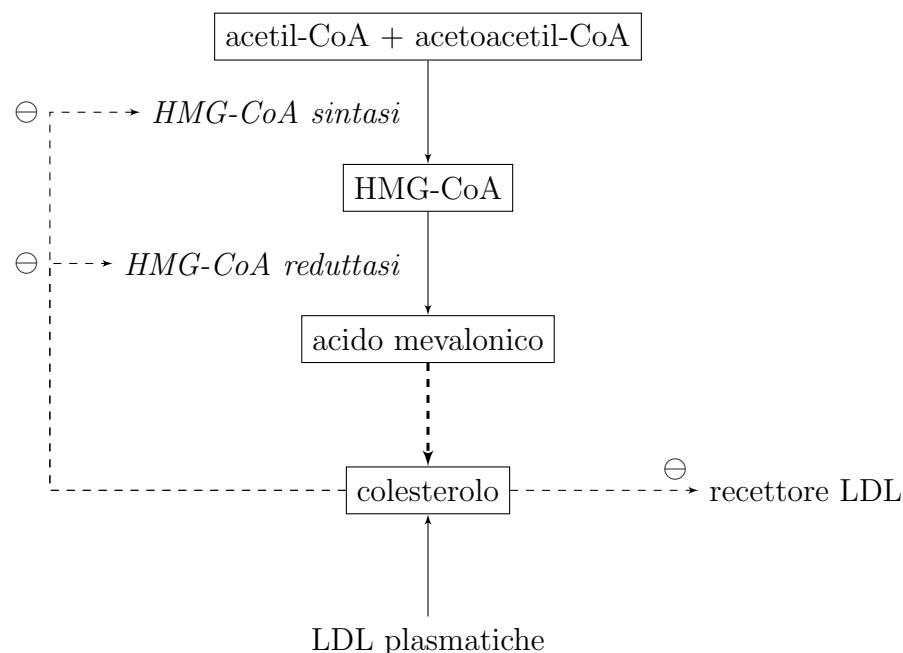
- **calo della degradazione**
- **aumento della sintesi**

I due fenomeni concorrono ad **aumentare il livello di colesterolo plasmatico**.

6.1 Epatocita

La normale internalizzazione delle LDL porta ad aumento della quota di colesterolo intracellulare, che viene in gran parte **smaltito** grazie alla degradazione ad **acidi biliari** secreti nella **bile**.

L'accumulo di colesterolo nel citoplasma ha inoltre l'importante significato di **prevenire ulteriore sintesi del composto**, mediante inibizione dell'enzima regolatore **HMG-CoA reduttasi**.



L'inibizione è mediata dagli intermedi **ossisteroli**, che stimolano la **proteolisi** di HMG-CoA reduttasi e mantengono presso il reticolo endoplasmico il **fattore di trascrizione SREBP**.

Durante le **fasi iniziali** della patologia, fattori come l'elevato introito dietetico di steroli mediano **retroattivamente** la **riduzione del numero** di recettori per LDL.

Nell'ipercolesterolemia conclamata **l'assunzione del colesterolo plasmatico è fortemente compromessa** per il calo di LDLr, e quindi la concentrazione intracellulare rimane bassa.

Di conseguenza, manca l'inibizione di HMG-CoA reduttasi e di SREBP, il quale migra nel nucleo **attivando la trascrizione della reduttasi stessa** e di altri enzimi correlati alla sintesi di colesterolo.

In sintesi, dato il **mancato equilibrarsi del colesterolo intracellulare con quello plasmatico**, gli epatociti **continuano a sintetizzarlo** anche in presenza di eccesso nel sangue.

6.2 Sangue

Il risultato di un'assunzione difettosa delle LDL è un **elevato livello** di queste lipoproteine nel **sangue**, e dunque del **colesterolo** che esse trasportano.

La **sintesi** di colesterolo endogeno **continua** anche quando nell'organismo è presente un eccesso di colesterolo, in quanto il colesterolo extracellulare **non può entrare** nel citosol delle cellule e **regolare** la propria sintesi intracellulare.

L'**accumulo** patologico di colesterolo (*placche*), in particolare di LDL (colesterolo *cattivo*), può **ostruire i vasi** sanguigni, una condizione nota come *aterosclerosi*.

La formazione di placche nei vasi sanguigni ha inizio quando le **LDL** contenenti acidi grassi parzialmente ossidati **aderiscono alla matrice** extracellulare delle cellule **endoteliali** che rivestono le arterie e vi si accumulano.

Le cellule del **sistema immunitario** (monociti) vengono attratte nelle regioni in cui sono presenti questi accumuli di LDL e si differenziano in *macrofagi*, che possono **internalizzare le LDL** e il colesterolo che esse contengono.

Con l'aumento crescente di colesterolo e suoi esteri, queste cellule si trasformano in *cellule schiumose*, così denominate per l'aspetto osservato al microscopio.

In seguito all'accumulo dell'eccesso di colesterolo libero nelle cellule schiumose e nelle loro membrane, queste inducono:

- **apoptosi**
- **aggregazione piastrinica**, con liberazione di **PDGF** che induce proliferazione delle cellule muscolari lisce e rigonfiamento della parete dei vasi

In un lungo arco di tempo, le **arterie** tendono progressivamente ad **occludersi**, man mano che le placche costituite da materiale della **matrice** extracellulare, **tessuto cicatriziale** formatosi dalla muscolatura liscia e dalle rimanenze delle cellule schiumose diventano sempre più spesse.

Talvolta capita che una placca si **distacchi** dal sito della sua formazione e venga trasportata attraverso il torrente circolatorio in una regione più stretta di un'arteria localizzata nel cervello o nel cuore, causando un **ictus** o un **attacco cardiaco**.

6.3 Altre sedi

Oltre che nei vasi sanguigni, il colesterolo in eccesso può presentare altre sedi caratteristiche di accumulo. Si parla di:

- **xantoma**: alterazione cutanea dovuta a infiltrato di cellule istiocitarie cariche di sostanze lipidiche, come colesterolo e trigliceridi, nella cute, con formazione di chiazze piane o rilevate di un colorito giallastro caratteristico.
- **xantelasmi**: accumuli di grasso che si formano sulle palpebre
- **arco corneale**: piccola lunetta bianca, grigia o bluastra che si forma all'interno dell'occhio, alla periferia della cornea.

7 Terapia

7.1 Dietetica

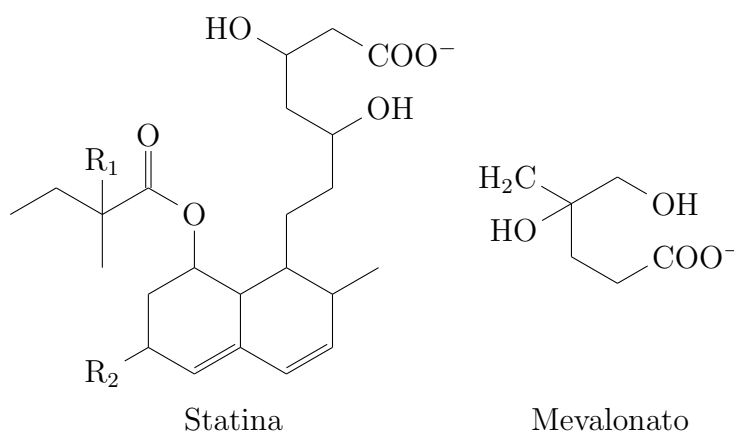
È possibile ottenere un abbassamento della colesterolemia mediante **riduzione dell'apporto dietetico** del lipide.

L'introduzione giornaliera di **non più di 300 mg** di colesterolo, unita alla riduzione dell'introito calorico assoluto e della **quota relativa di lipidi al 30%**, consente di controllare parte delle problematiche ponderali e cardiocircolatorie connesse alla patologia. Inoltre è consigliato che circa **due terzi** dell'apporto di grassi sia dato da lipidi **mono- o polinsaturi**.

7.2 Farmacologica

Colestiramina e **colestipolo** sono due farmaci che sequestrano i **sali biliari**, promuovendone l'escrezione e quindi la **risintesi epatica**. Si ottiene quindi un aumento di:

- **assunzione delle LDL** da parte del fegato
- **escrezione fecale** di colesterolo



Le **statine** sono una classe di agenti **inibitori competitivi di HMG-CoA re-duttasi**, grazie alla loro somiglianza al mevalonato, e quindi della sintesi endogena di colesterolo. Sono particolarmente efficaci, permettendo la riduzione fino a **40-50%** di colesterolo LDL.

La bassa concentrazione di colesterolo generato nell'epatocita favorisce la **riespressione del recettore per le LDL**, e quindi l'aumento della loro ricaptazione che riduce la colesterolemia.

Nuove strategie sono mirate all'**inibizione dell'assunzione intestinale** del composto, mediante inibitori del trasportatore **NPC1L1**, e alla **rimozione della modulazione negativa di LDLr** attuata da **PCSK9**.

Per i casi di ipercolesterolemia a base genetica sono in studio **vettori del gene corretto del recettore** delle LDL.

Riferimenti bibliografici

- [1] David L. Nelson, Michael M. Cox, *Lehninger principles of biochemistry*, Freeman, W. H. Company, 6th edition, 2012.
- [2] Thomas M. Devlin, *Biochimica con aspetti chimico-farmaceutici*, EdiSES, 7^a edizione, 2011.
- [3] Alessandra Bertoni, *Corso di Biochimica II*, CdLM in Medicina e Chirurgia, Università del Piemonte Orientale, Anno accademico 2017-2018.
- [4] Wikipedia, *Ipercolesterolemia*, 2018