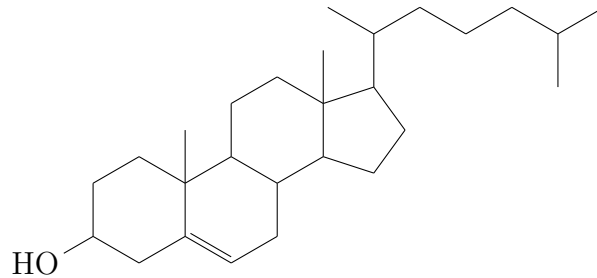


Ipercolesterolemia

Alterazioni del metabolismo del colesterolo



Indice

1	Processo malato	1
1.1	Recettore per le LDL	1
1.2	Difetti	2
2	Alterazioni metaboliche	2
2.1	Epatocita	2
2.2	Sangue	3
3	Terapia	4
3.1	Dietetica	4
3.2	Farmacologica	4

1 Processo malato

L'*ipercolesterolemia familiare* è una patologia metabolica dovuta a difetti del recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDL).

1.1 Recettore per le LDL

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. In particolare, è il **fegato** a svolgere il catabolismo della maggior parte delle LDL circolanti (75%).

1.2 Difetti

La disfunzione che causa l'ipercolesterolemia può interessare vari aspetti della costituzione e attività di LDLr:

- il difetto più frequente è il **calo del numero** di recettori funzionanti, dovuto a una **mutazione non-senso** del gene per esso codificante. L'**ipercolesterolemia familiare** è una patologia autosomica dominante, in quanto 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**

2 Alterazioni metaboliche

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 fondamentalmente due conseguenze sul metabolismo del colesterolo:

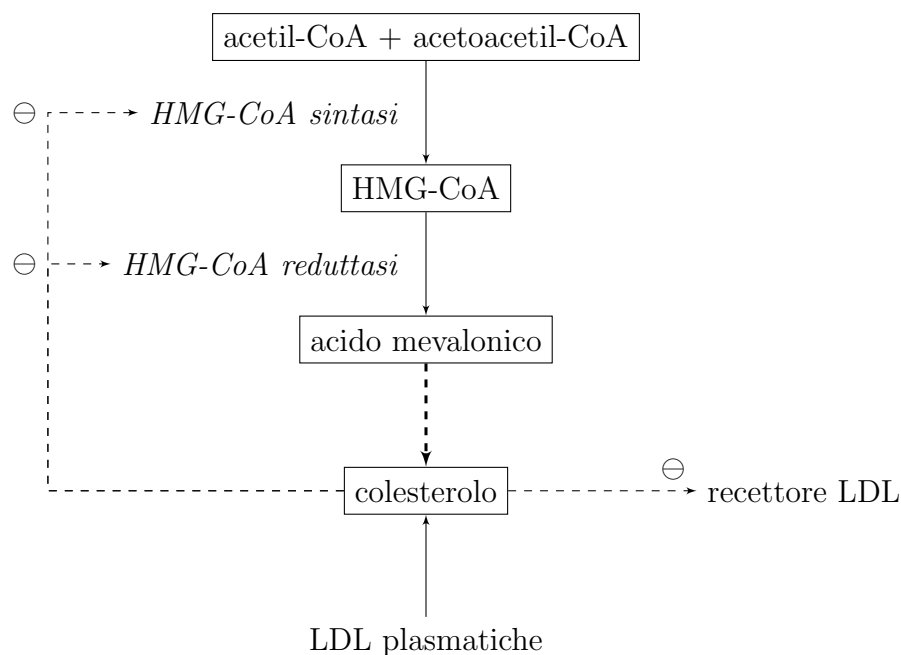
- **calo della degradazione**
- **aumento della sintesi**

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

2.1 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**.

Nell'ipercolesterolemia l'**assunzione del colesterolo plasmatico non può avvenire**, 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.

2.2 Sangue

La diminuzione della frazione di colesterolo degradata, unita all'aumento della sua sintesi per **assenza di regolazione negativa**, causa l'**ipercolesterolemia** propriamente detta.

Essa è genericamente definita come un **tasso di colesterolo plasmatico superiore a 240 mg/dL**, rispetto ad un valore consigliato inferiore a **200 mg/dL**.

L'eccesso di colesterolo ematico, trasportato dalle LDL, tende ad essere **ceduto a macrofagi** collocati nello **strato subendoteliale delle arterie**.

Il processo di internalizzazione ed esterificazione da parte dei macrofagi è efficace in quanto mediato anche da **vie LDLr-indipendenti**, e **non regolate negativamente** dal contenuto cellulare di colesterolo.

I macrofagi carichi di lipidi, denominati *cellule schiumose*, possono provocare:

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

- **accumulo di lipidi** e **fibrosi** dei vasi conseguente a morte dei macrofagi

Tale quadro clinico, definito *aterosclerosi*, è una condizione predisponente ad **infarti** ed **ischemie**, data la restrizione del lume vasale e la possibilità di distacco di **trombi** dalle placche.

3 Terapia

3.1 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**.

3.2 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 di HMG-CoA reduttasi**, e quindi della sintesi endogena di colesterolo.

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.