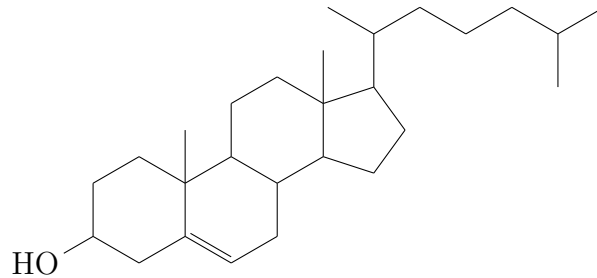


Ipercolesterolemia

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	3

1 Processo malato

L'ipercolesterolemia è una grave 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:

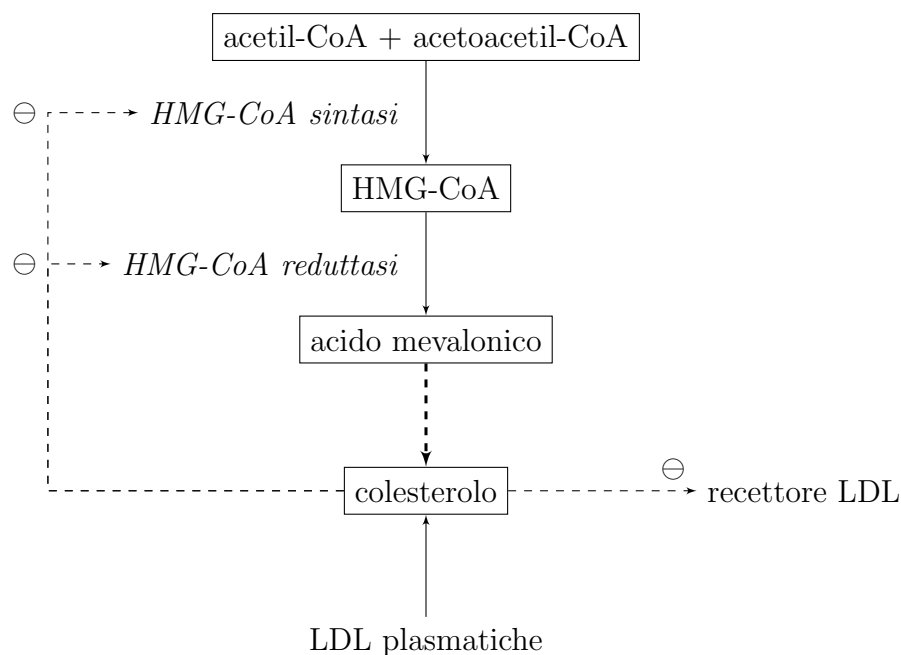
- **calo della degradazione**
- **aumento della sintesi**

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

3 Terapia

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.