

[Prof. Marcello Arca](#), Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - Sapienza Università di Roma

## “Malattie genetiche del metabolismo dei grassi”

Le dislipidemie genetiche costituiscono un complesso di sindromi le cui basi molecolari sono state meglio caratterizzate negli ultimi anni. La caratteristica fondamentale delle dislipidemie genetiche è rappresentata dalla loro associazione con il rischio cardiovascolare. Lo studio e la caratterizzazione delle dislipidemie genetiche possono rappresentare dei modelli in grado di fornire informazioni più generali sulla fisiopatologia del trasporto dei lipidi fornendo anche la possibilità di individuare dei bersagli terapeutici utili per la prevenzione delle malattie cardiovascolari su base ateromastica. Nella presentazione saranno descritte le basi molecolari e gli aspetti fisiopatologici di due forme di dislipidemia genetiche alla comprensione delle quali il nostro gruppo ha offerto un contributo fondamentale.

La prima di queste rappresenta una forma d'ipercolesterolemia familiare a trasmissione recessiva definita *Autosomal Recessive Hypercholesterolemia* (ARH). Il gene responsabile dell'ARH è stato da noi localizzato sul cromosoma 1 (1p35) e codifica per una proteina di 308 aminoacidi. I pazienti omozigoti o doppi eterozigoti per mutazioni nel gene ARH presentano caratteristiche cliniche simili (anche se meno gravi) a quelle degli omozigoti FH, mentre gli eterozigoti ARH presentano livelli di CT nella norma o, in alcuni casi, solo lievemente aumentati. Nei pazienti ARH, l'attività del LDLR nei fibroblasti è normale. Al contrario, studi di cinetica *in vivo*

delle LDL hanno chiaramente indicato che essi presentano un difetto dell'attività del LDLR a livello epatico, a suggerire che la proteina ARH svolge la sua funzione soprattutto nel fegato. Diverse mutazioni del gene ARH sono state individuate in Italia e in altri paesi del bacino del Mediterraneo; al momento la più ampia casistica di famiglie ARH proviene dalla Sardegna. È stato dimostrato che due sole mutazioni, entrambe in grado di causare la sintesi di una proteina troncata (Trp22Stop, ARH2) e (432ins170Stop, ARH1), sono responsabili dell'intera totalità dei casi di ARH individuati in Sardegna. Nell'isola la frequenza stimata degli omozigoti (o degli eterozigoti composti) (1:38.000) è circa 20 volte superiore a quella degli omozigoti FH. La funzione della proteina ARH negli epatociti sarebbe quella di favorire l'endocitosi del complesso LDLR-LDL da parte delle cellule epatiche.

La seconda condizione è denominata *Ipolipidemia Familiare Combinata* che è stata recentemente scoperta in alcuni abitanti di Campodimele che mostrano bassi valori di colesterolemia. Tale condizione è associata a una mutazione nel gene che sintetizza una proteina chiamata Angptl3. Questa proteina funziona un po' come una sorta di "freno" all'eliminazione delle lipoproteine che trasportano il colesterolo e i trigliceridi nel sangue. La mutazione che è stata scoperta è in grado di ridurre o addirittura di azzerare la quantità di Angptl3 presente nel sangue e ciò provoca l'accelerazione della rimozione delle lipoproteine dal sangue. Infatti, abbiamo osservato che i soggetti portatori della mutazione mostrano la riduzione di tutti i grassi presenti nel sangue, non solo del colesterolo. Inoltre essi sono più anziani e sembrano protetti dalle malattie ischemiche legate all'aterosclerosi ed anche dal diabete.