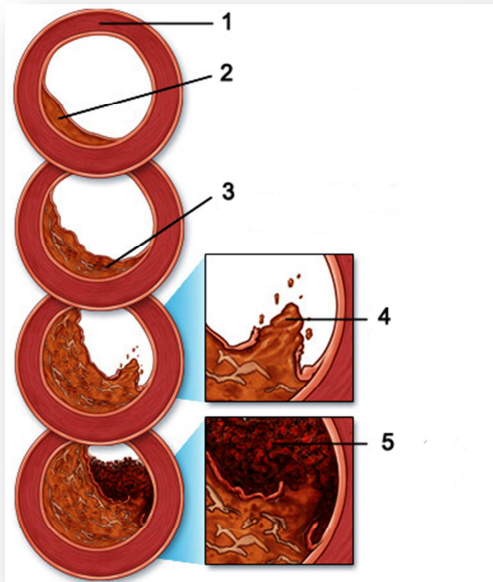


HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

ASPECTOS GENÉTICOS



1: Estadio 1º de acumulación de colesterol en la pared más resistente al flujo de una arteria o arteriola.

2: estadio 2º de la formación de la placa de ateroma.

3: taponamiento parcial de la luz arterial o arteriolar.

4: desprendimiento de fragmentos de la placa de ateroma; pueden dar lugar a taponamientos en vasos de menor calibre (embolias).

5: obliteración del vaso sanguíneo.

La hipercolesterolemia familiar es uno de los trastornos mono-genéticos más frecuentes. Se hereda como un rasgo autosómico dominante, esto es el *locus* genético no se localiza en los cromosomas sexuales (**X** o **Y**), y las manifestaciones clínicas son evidentes con tan solo uno de los alelos modificados (rasgo dominante).

La Hipercolesterolemia Familiar pertenece al grupo de las hiperlipoproteinemias familiares tipo 2. El principal signo clínico es la elevación del colesterol plasmático de las **LDL** (**Low Density Lipoprotein**), el porteador del colesterol en la sangre. La enfermedad se debe a una mutación del *locus* genético que codifica la síntesis del receptor de membrana para las **LDL**. Este receptor capta las partículas **LDL** circulantes y las transfiere al interior celular mediante la formación de *vesículas endocíticas*. Una vez introducidas en el *citósol*, las partículas liberan colesterol (esterificado con *ácido linoléico*), que se hidroliza mediante una lipasa hasta colesterol, y se re-esterifica de nuevo, pero esta vez con ácidos grasos poli-insaturados (*ácido palmítico* y *ácido esteárico*), una reacción catalizada por la enzima **ACAT** (acrónimo de «**A**cil~**C**o**A**-**T**ransferasa»).

Las colesterolemias de los heterocigotos duplican los valores fisiológicos de colesterol en sangre, alcanzando o superando los 300mg% (300mg/dL); mientras que las personas con la condición de homocigóticos tienen valores de colesterol que superan, de sólo, los 600mg% (600mg/dL). Tanto las personas homocigotas como heterocigóticas desarrollan enfermedad cardíaca, más grave y prematura en los homocigotos; además de *xantomas* (depósitos de colesterol en piel y tendones), y *arcus corneae* (depósitos de colesterol alrededor de la córnea).

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La prevalencia de hipercolesterolemia familiar homocigótica en la población general es de 1 caso por millón; pero es mucho más prevalente la condición heterocigótica (aproximadamente 1 caso cada 500 personas). Alrededor el 5% de las personas que han sufrido un infarto de miocardio muestran la condición de hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

CAPTACIÓN DE COLESTEROL POR EL RECEPTOR DE MEMBRANA PARA LDL

Prácticamente las únicas células que sintetizan colesterol son los hepatocitos. Todas las demás células del organismo (células extra-hepáticas) lo obtienen a partir del colesterol el plasma (formando parte de las **LDL**), previa unión a receptores específicos de la membrana celular, en áreas hundidas recubiertas de una proteína denominada *clatrina*. La fracción proteica de las **LDL** se denomina *apolipoproteína-B-100*.

El colesterol es un modulador negativo de la enzima *alostérica* que cataliza la primera etapa de su biosíntesis («3-hidroximetilglutaril~CoA-reductasa»); a la vez que es un modulador positivo de la enzima («acil~CoA-transferasa») que cataliza su esterificación intracelular con ácidos poli-insaturados (*ácido palmítico* y *ácido esteárico*).

La estructura del receptor es compleja: consultar la página “Hipercolesterolemia y aterosclerosis” dentro de la sección Bioquímica, en la portada principal de esta página *web*.

TIPOS DE MUTACIONES EN EL RECEPTOR PARA LDL

Las mutaciones del gen del receptor de la **LDL** se pueden agrupar en cinco clases, en función del resultado molecular de cada mutación.

- 1º. **MUTACIONES CLASE 1:** los alelos (cada uno de los dos genes, uno en cada cromosoma) mutan de tal suerte que no se sintetiza el receptor de membrana. Dentro de las mutaciones clase 1, hay diversos tipos de mutaciones:
 - a. Pérdida (delección) de pares de nucleótidos que impiden transcripción.
 - b. Sustitución de pares de bases que permiten la transcripción hasta ARN y su traducción a proteínas que, sin embargo, no pueden adoptar la conformación adecuada y no son funcionales.
- 2º. **MUTACIONES CLASE 2:** mutaciones de transporte deficiente. Los receptores de **LDL** se acumulan en el lugar de su síntesis, el retículo endoplasmático, en lugar de ser transportados al sistema de *Golgi*. Se presume que un plegamiento incorrecto de la *apolipoproteína-B-100* subyace en la imposibilidad de salir desde el *retículo endoplasmático* hacia el aparato de *Golgi*, por el cual llegaría hasta la membrana celular, su correcta ubicación.
- 3º. **MUTACIONES CLASE 3:** los receptores mutantes clase 3 cumplen todo el ciclo desde su síntesis y alcanzan la membrana celular, pero son incapaces de unirse a sus ligando fisiológicos, las partículas **LDL** circulantes. Este tipo de mutación ha resultado muy valiosa desde el punto de vista de la investigación básica para desentrañar la compleja estructura del receptor.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

- 4º. **MUTACIONES CLASE 4:** este tipo de mutación altera la localización del receptor en la depresión de la membrana celular revestida por la proteína *clatrina*, de tal manera que el receptor se une a las partículas de **LDL**, pero el complejo formado [*receptor*↔*LDL*] no puede formar una *vesícula endocítica*, para difundir al *citósol*. Se ha profundizado en este tipo de mutación hasta descubrir que se trata de una sustitución de *cisteína* por *tirosina* en el *exón 17*. Esta sustitución modifica la región del receptor que sobresale en el interior celular, impidiéndose la interacción con una proteína que dirige la incorporación a la depresión revestida por la proteína *clatrina*.
- 5º. **MUTACIONES CLASE 5:** son mutaciones causadas por alelos de reciclaje defectuosos. El reciclado del receptor precisa que éste y su ligando (la partícula de **LDL**) se separen en el *endosoma*. Este fallo da lugar a la degradación *proteosómica* del receptor al no poder regresar a la membrana celular.

PATOGENIA DE LOS ATEROMAS EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Estamos lejos de comprender por qué la acumulación de partículas de **LDL** en plasma da lugar a la formación de placas de ateroma.

En las personas homocigóticas, el incremento de **LDL** se elimina del fluido extracelular por mecanismos independientes del receptor, incluyendo su *fagocitosis* por los *macrófagos*. Estudios *in vitro* muestran que los *macrófagos* que acumulan exceso de colesterol toman el aspecto de células espumosas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos *in vivo*.

Zaragoza, 9 de febrero de 2013

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes
C/Florentino Ballesteros, 11
50002 Zaragoza
