

EFFLUSSO DI COLESTEROLO IN SOGGETTI CON DEFICIT DI LECITINA COLESTEROLO ACILTRANSFERASI (LCAT)

E. Moleri, E. Favari*, F. Bernini*, S. Bertolini**, G. Franceschini, L. Calabresi

Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano;

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Biologiche e Chimica Applicata, Università di Parma,

**Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova.

Mutazioni nel gene dell'LCAT causano due rare malattie: il deficit familiare di LCAT (FLD) e il "fish-eye disease" (FED). Nei soggetti FLD omozigoti l'LCAT è assente o inattivo; nei soggetti FED omozigoti l'LCAT non è in grado di esterificare il colesterolo contenuto nelle HDL ma può esterificare il colesterolo in VLDL e LDL. Clinicamente gli omozigoti FLD presentano opacità corneale, anemia, proteinuria e insufficienza renale, i FED presentano solo opacità corneale. Il rischio cardiovascolare associato a queste due patologie è ancora sconosciuto. Recentemente abbiamo identificato 10 probandi con deficit di LCAT che presentano ipoalfalipoproteinemia, opacità corneale, anemia e proteinuria. L'analisi genetica ha identificato 14 mutazioni nel gene dell'LCAT. Nei soggetti omozigoti (n=15) la concentrazione plasmatica di HDL-C è significativamente ridotta (11.5 ± 7.5 mg/dl), così come la concentrazione di apoA-I (45.3 ± 15.2 mg/dl). L'analisi delle sottopopolazioni HDL ha evidenziato una predominanza di piccole particelle HDL3 con una grande percentuale di pre-beta HDL. I soggetti eterozigoti (n=29) hanno livelli di HDL-C e apoA-I lievemente ridotti (39.8 ± 11.4 mg/dl e 108.4 ± 23.3 mg/dl), con aumento della concentrazione di pre-beta HDL. La capacità del siero di soggetti omozigoti ed eterozigoti di promuovere efflusso di colesterolo cellulare è stata valutata utilizzando due modelli cellulari: (i) cellule Fu5AH, una linea di epatomi che esprime SR-BI, (ii) macrofagi J774 stimolati con cAMP, un modello per l'efflusso ABCA1-mediato. Nelle cellule Fu5AH, l'efflusso a sieri di soggetti con deficit di LCAT risulta compromesso, in particolare nei soggetti omozigoti, probabilmente a causa dei ridotti livelli di HDL. Al contrario, il siero dei soggetti con mutazioni nel gene dell'LCAT risulta più efficiente nel promuovere efflusso di colesterolo ABCA1-mediato. In particolare, il siero dei soggetti omozigoti risulta 2.5-3.0 volte più efficiente del siero di soggetti controllo, non portatori di mutazioni appartenenti alle stesse famiglie. Abbiamo inoltre dimostrato che il principale determinante dell'efflusso ABCA1-mediato in questi soggetti è la percentuale di pre-beta HDL. Possiamo quindi concludere che i soggetti con deficit di LCAT presentano ridotti livelli di HDL nel plasma, ma particelle molto efficienti; questo risultato potrebbe contribuire a spiegare l'assenza di malattia cardiovascolare precoce in questi individui, pur in presenza di grave ipoalfalipoproteinemia.

Telethon grant # GGP02264 (a LC)