

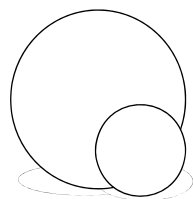
CLASSI DI LIPIDI

➤ FOSFOLIPIDI

➤ TRIGLICERIDI

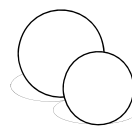
➤ COLESTEROLO

Lipoprotein Classes



Chylomicrons,
VLDL, and
their catabolic
remnants

> 30 nm



LDL

20–22 nm



HDL

9–15 nm

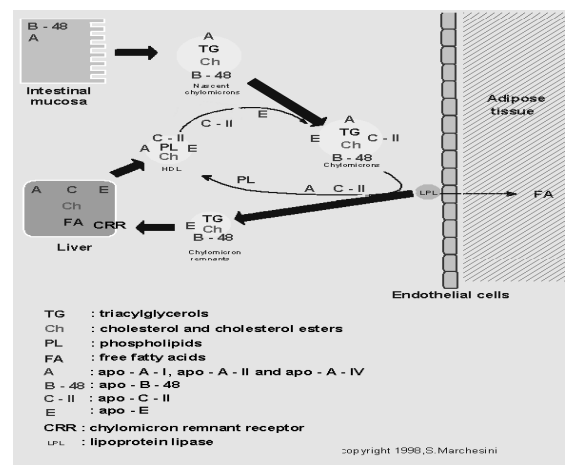
Lipoproteina	Origine	Densità (g/ml)	%Proteine	%TG	%PL	%CE	%C
Chilomicroni	Intestino	<0.95	1-2	85-88	8	3	1
VLDL	Fegato	0.95-1.006	7-10	50-55	18-20	12-15	8-10
IDL	VLDL	1.006-1.019	10-12	25-30	25-27	32-35	8-10
LDL	VLDL	1.019-1.063	20-22	10-15	20-28	37-48	8-10
*HDL ₂	Intestino, fegato (chilomicroni e VLDL)	1.063-1.125	33-35	5-15	32-43	20-30	5-10
*HDL ₃	Intestino, fegato (chilomicroni e VLDL)	1.125-1.21	55-57	3-13	26-46	15-30	2-6

Caratteristiche delle principali apoproteine

apoproteina	peso molecolare	numero di aa	concentrazione plasmatica media (mg/dl)	origine
AI	29.016	243	130	fegato e intestino
AII	17.414	77 x 2	40	fegato
B100	550.000	4536	80	fegato
B48	264.000	2152	-	intestino
CI	6.631	57	6	fegato
CII	8.837	79	3	fegato
CIII	8.764	79	12	fegato
E	34.145	299	5	fegato

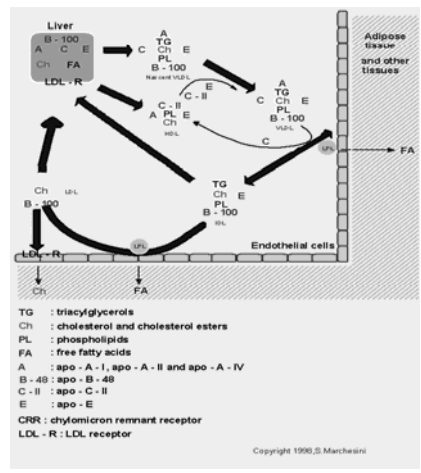
CHILOMICRONI

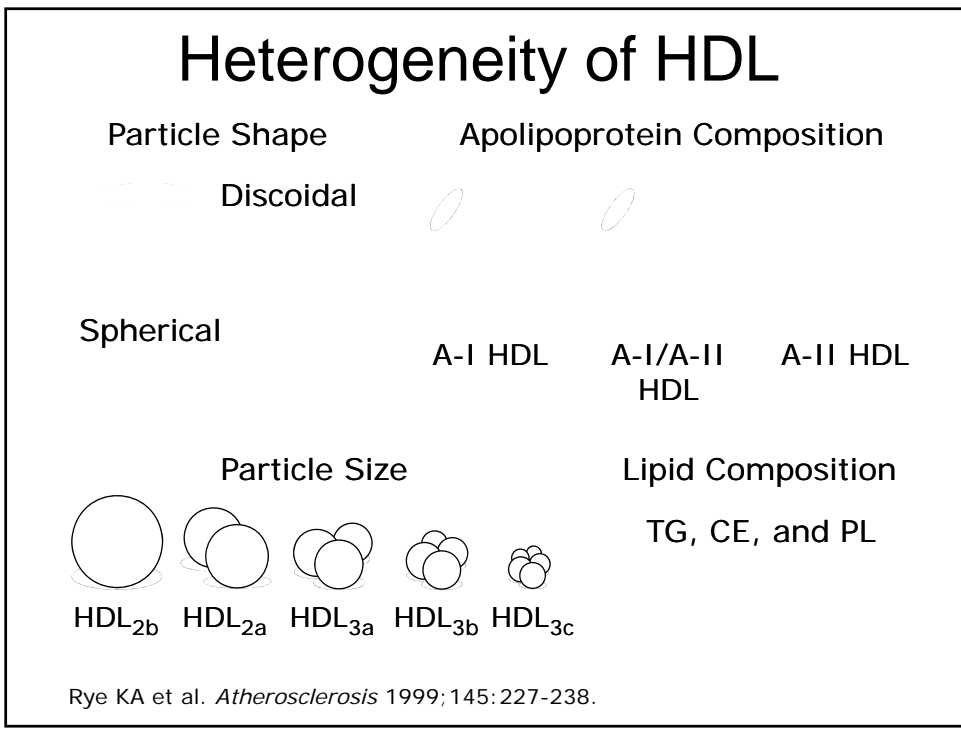
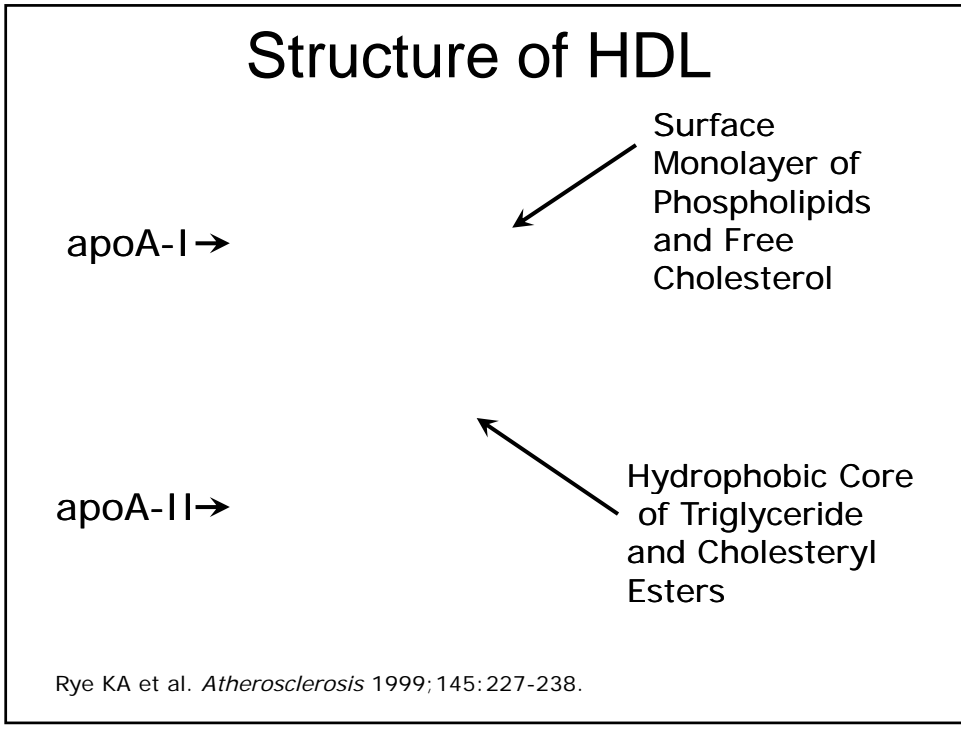
I chilomicroni sono sintetizzati nella mucosa intestinale e servono per trasportare trigliceridi alimentari al tessuto adiposo ed al muscolo e il colesterolo alimentare al fegato.



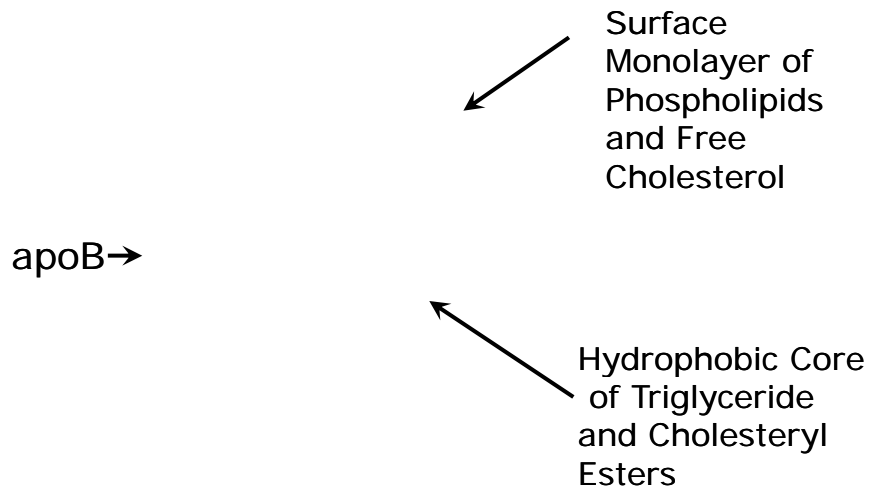
VLDL

Le VLDL sono sintetizzate dal fegato per trasportare i trigliceridi di neosintesi ai tessuti extraepatici. Contengono, inoltre, colesterolo libero ed esterificato, fosfolipidi ed apoproteine.



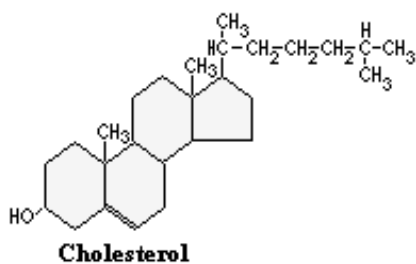


Structure of LDL



Murphy HC et al. *Biochemistry* 2000; 39: 9763-970.

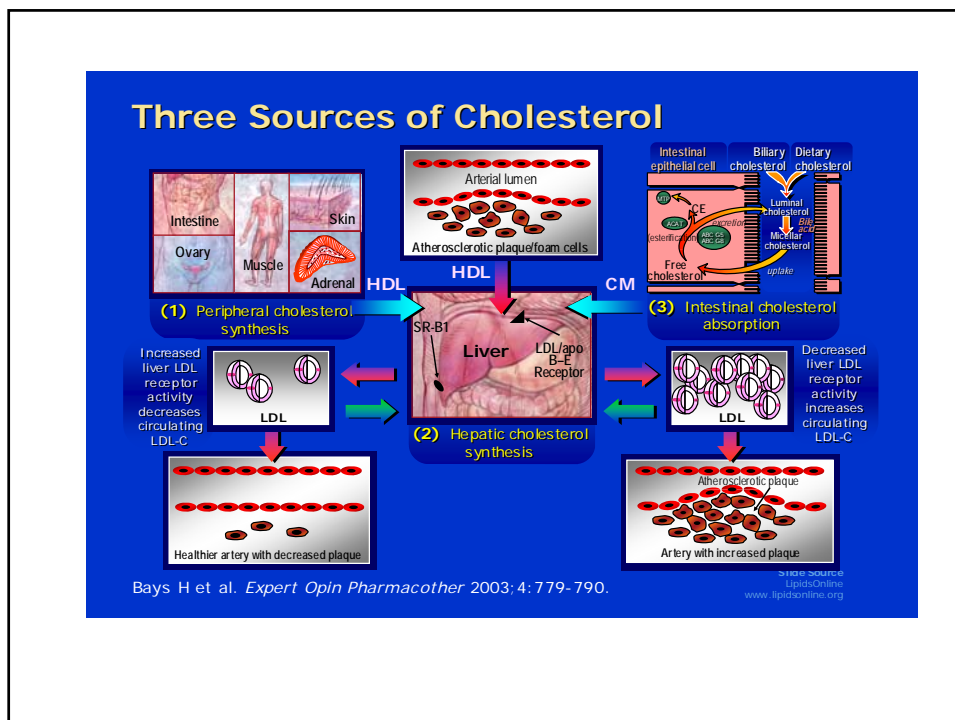
Struttura del colesterolo



Valori ematici desiderabili

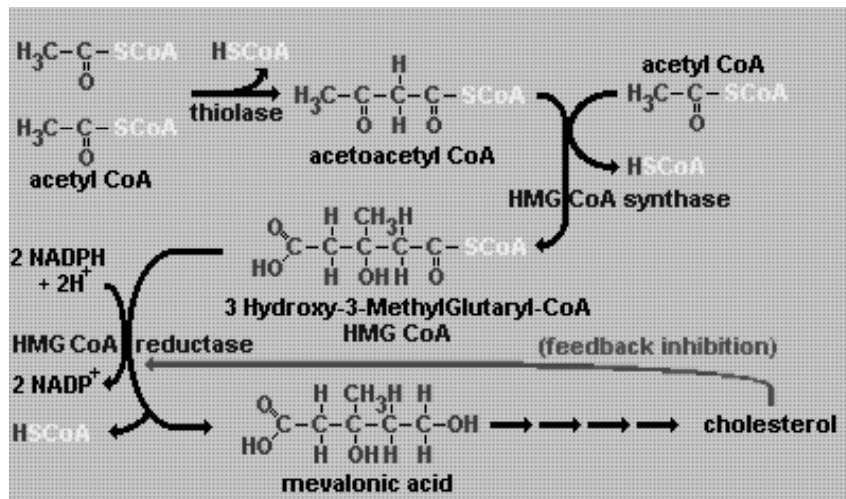
Colesterolo totale < 200mg/dl
Colesterolo LDL < 130 mg/dl
Colesterolo HDL > 35 mg/dl

- **costituente fondamentale delle membrane plasmatiche**
- **indispensabile per la sintesi di ormoni steroidei**
- **indispensabile per la formazione degli acidi biliari**



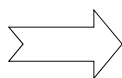
**Il fegato è l'organo che regola
l'omeostasi del colesterolo**

Sintesi endogena del colesterolo



Alcuni ormoni regolano la sintesi di colesterolo

Insulina,
tiroxina

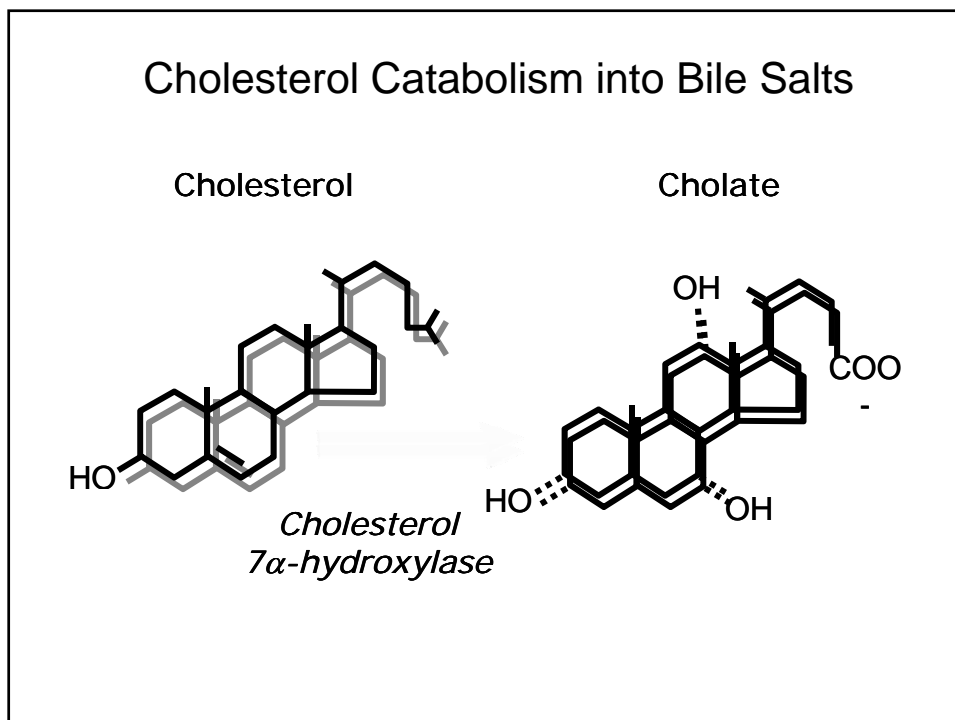
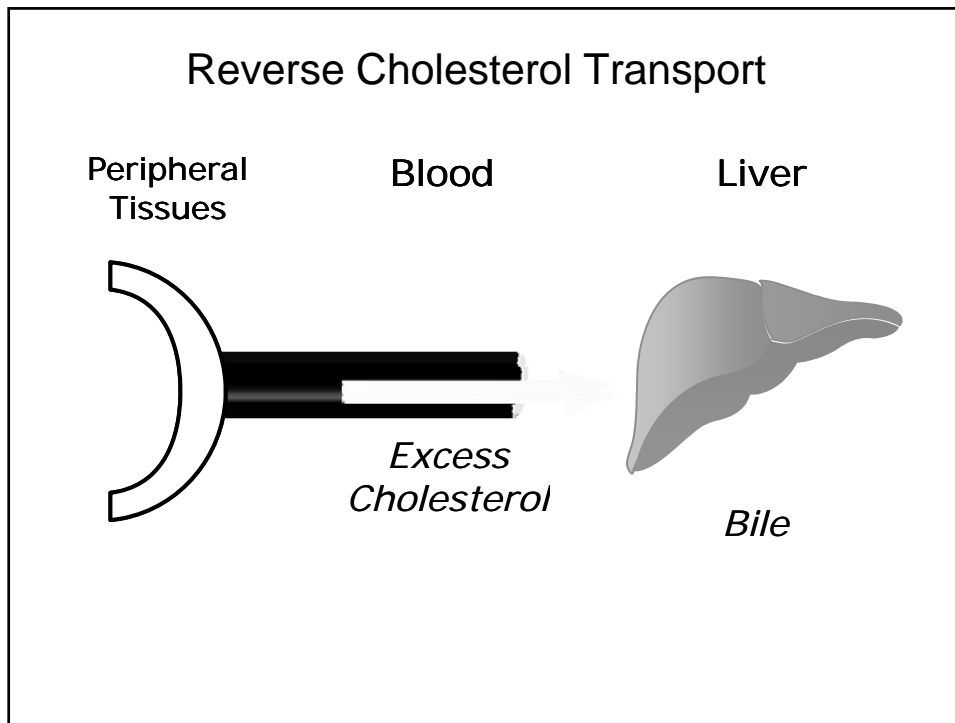


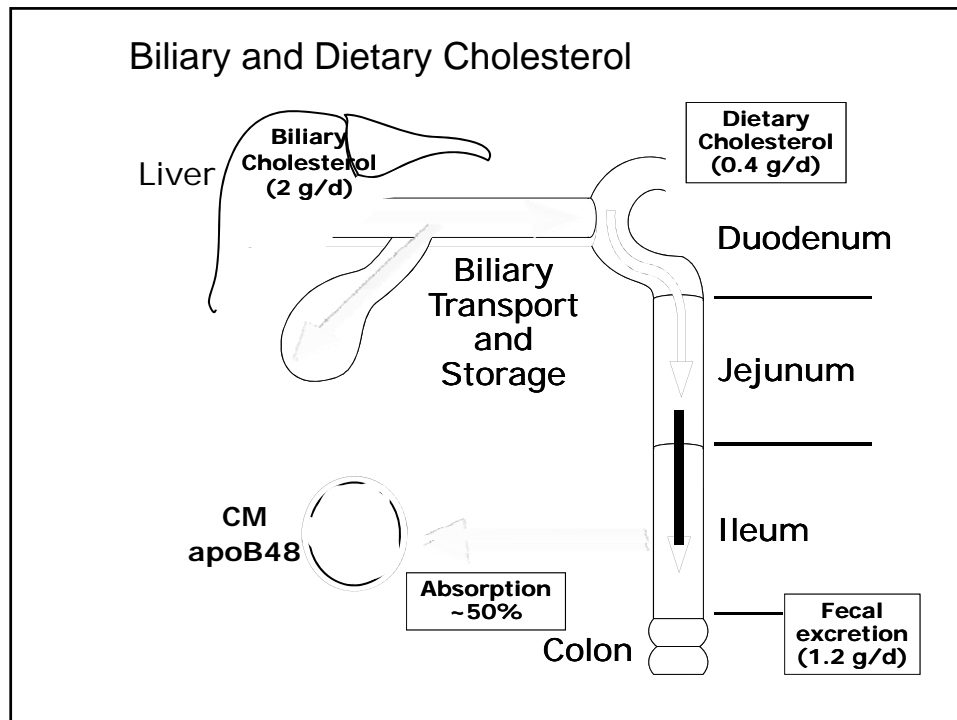
HMG-CoA reduttasi

Glucagone,
glucocorticoidi

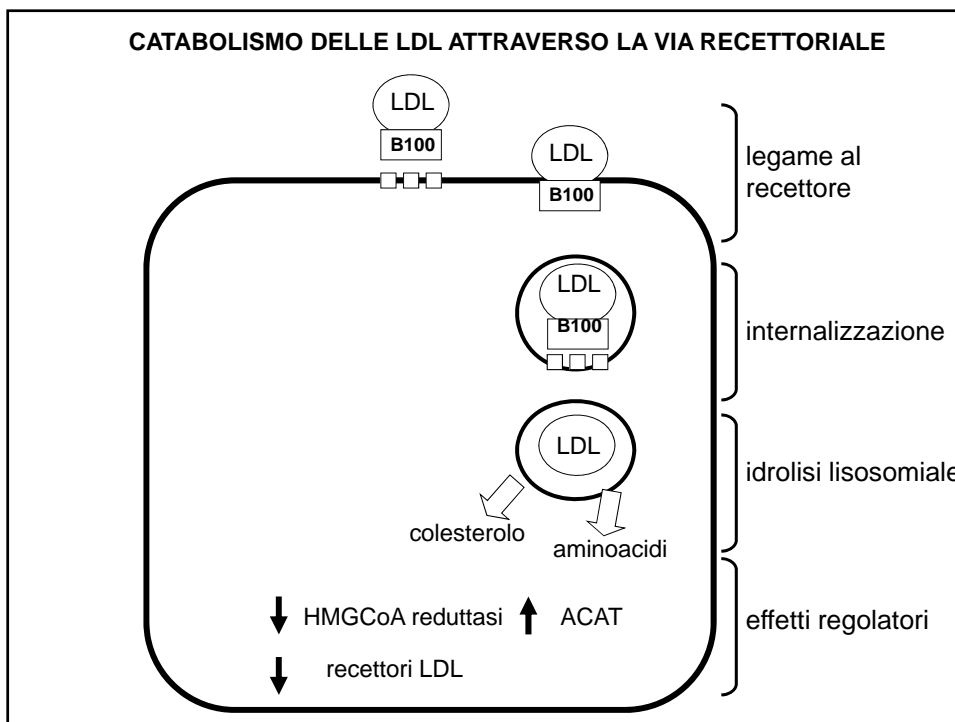
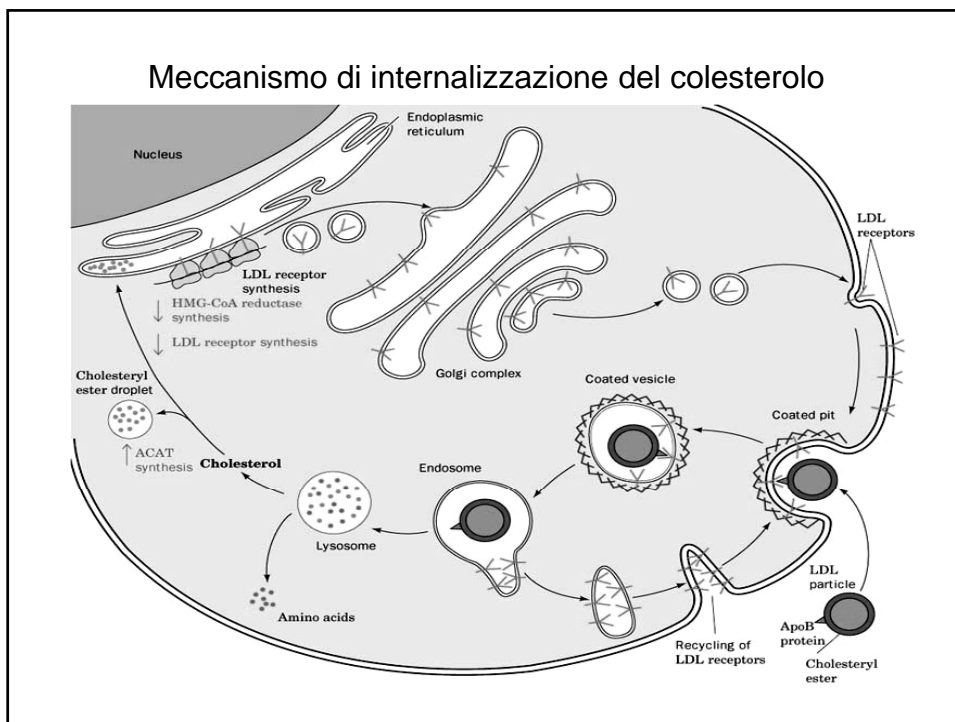
HMG-CoA reduttasi





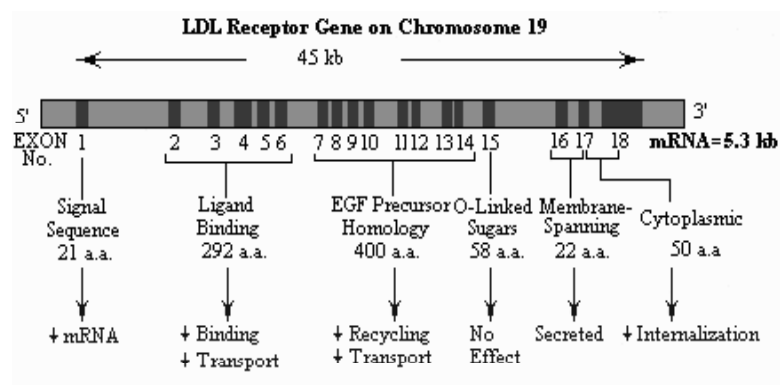


- **Le LDL sono il principale trasportatore di colesterolo ai tessuti.**
- **L'internalizzazione delle LDL avviene per via recettoriale al fegato (75%), corteccia surrenale e tessuto adiposo.**



- IL 75% DEL CATABOLISMO DELLE LDL E' MEDIATO DAL RECETTORE APO B, E
- IL 25% AVVIENE IN PARTE ATTRAVERSO MECCANISMI NON-RECETTORIALI (VIA SCAVENGER)

Struttura del gene del recettore per le LDL



Overall, the gene takes up 45 kb of DNA; the mRNA is 5.3 kb of RNA; and the protein consists of 839 amino acids plus a 21 amino acid signal sequence.

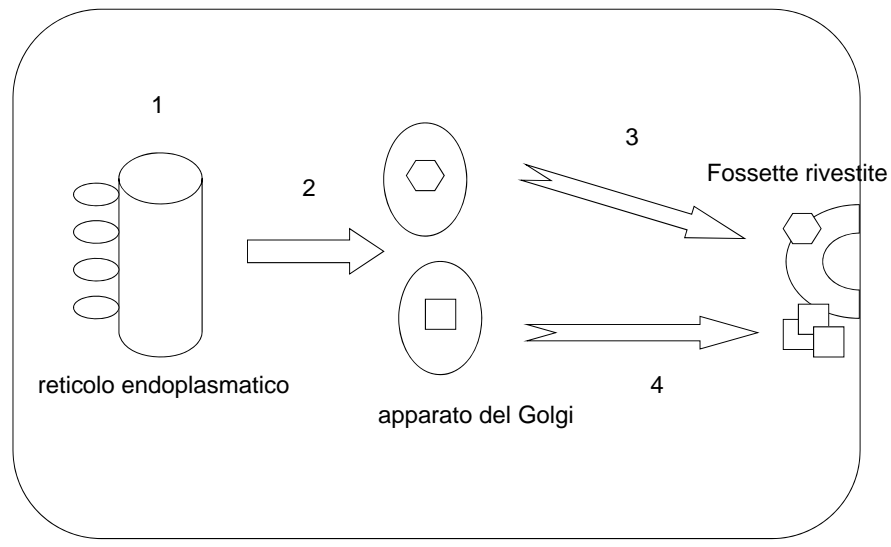
Gli epatociti sono ricchi di recettore per apo E (LDL receptor related protein)

Un recettore per le LDL modificate (acetil-LDL) è abbondantemente rappresentato sulla superficie dei macrofagi

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è la più nota tra le cause di ipercolesterolemia e rappresenta uno dei più comuni difetti monogenici descritti in patologia umana

I: Aspetti genetici della malattia

Rappresentazione schematica delle 4 classi di mutazioni del recettore delle LDL



I: Aspetti genetici della malattia

Classi di mutazioni

Classe 1	allele nullo e mancata sintesi
Classe 2	deficit di trasporto al Golgi
Classe 3	deficit di legame alle LDL
Classe 4	deficit di internalizzazione

I: Aspetti genetici della malattia

Classe 1: mutazioni particolarmente diffuse negli omozigoti canadesi
delezione del promotore e del I esone del gene
attività recettoriale < al 2%

Classe 2: mutazioni particolarmente diffuse nella popolazione libanese
sostituzione di un singolo nucleotide
recettore troncato

Classe 3: mutazioni per delezione e duplicazione che alterano i domini
ricchi in cisteina e responsabili del legame alle LDL

Classe 4: mutazioni che alterano il dominio citoplasmatico del recettore

I: Aspetti genetici della malattia

Mutazioni di classe 4

FH 380 – J.D.	mutazione puntiforme sostituzione di un residuo di cisteina con un residuo di tirosina in posizione 807
FH 763	mutazione frameshift il dominio citoplasmatico contiene 8 aminoacidi aggiuntivi
FH 683	mutazione non senso in posizione 792 il dominio citoplasmatico contiene solo 2 dei 50 aminoacidi

II: Manifestazioni cliniche della malattia

A) Colesterolo totale: 2-3 volte superiore rispetto alla norma negli eterozigoti (270-550 mg/dl)

gli omozigoti hanno livelli doppi di colesterolo rispetto agli eterozigoti (600-1200mg/dl)

II: Manifestazioni cliniche della malattia

B) Lesioni xantomatose: infiltrati di lipidi contenenti cellule schiumose istiocitiche

localizzati ai tendini ed alla cute

xantomi piani sottocutanei sono tipici dell'omozigosi

C) Xantelasma palpebrali ed arco corneale

II: Manifestazioni cliniche della malattia

D) Aterosclerosi

- Negli omozigoti la comparsa di angina pectoris è molto precoce e la morte per infarto del miocardio si verifica entro i 30 anni di età
- Gli eterozigoti presentano aterosclerosi coronarica circa 20 anni prima rispetto ai soggetti normali con una corrispondente riduzione della speranza di vita

DIAGNOSI DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

Negli omozigoti:

Dosaggi del colesterolo totale

(colesterolemia superiore a 650 mg/dl in un bambino non itterico)

Incubazione in vitro di fibroblasti del paziente con LDL marcate

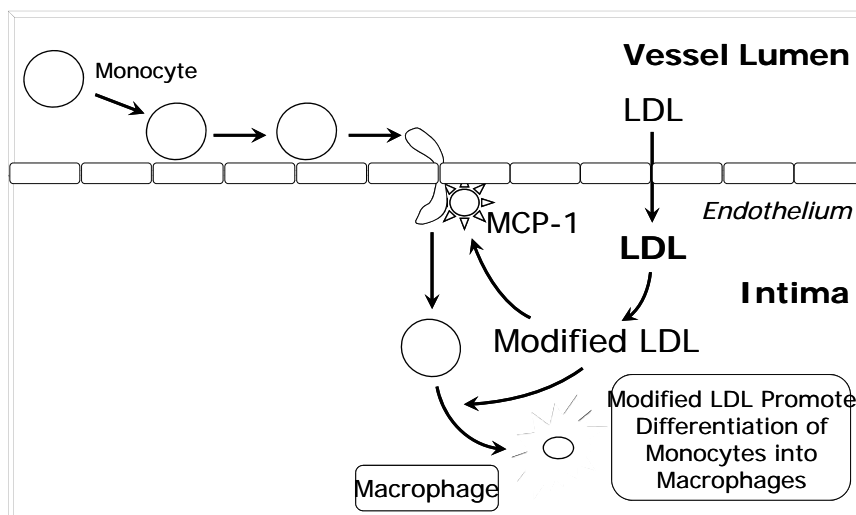
(assenza o marcata riduzione dell'attività recettoriale)

Negli eterozigoti:

Coesistenza di livelli di colesterolo totale > a 290 mg/dl e di xantomi tendinei

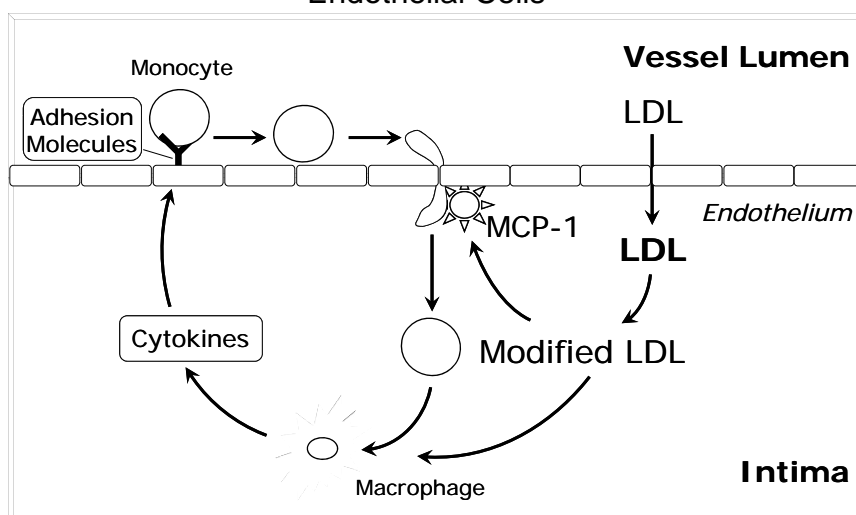
Coesistenza di livelli di colesterolo totale > a 290 mg/dl e di storia familiare di cardiopatia ischemica comparsa entro i 50 anni

Differentiation of Monocytes into Macrophages



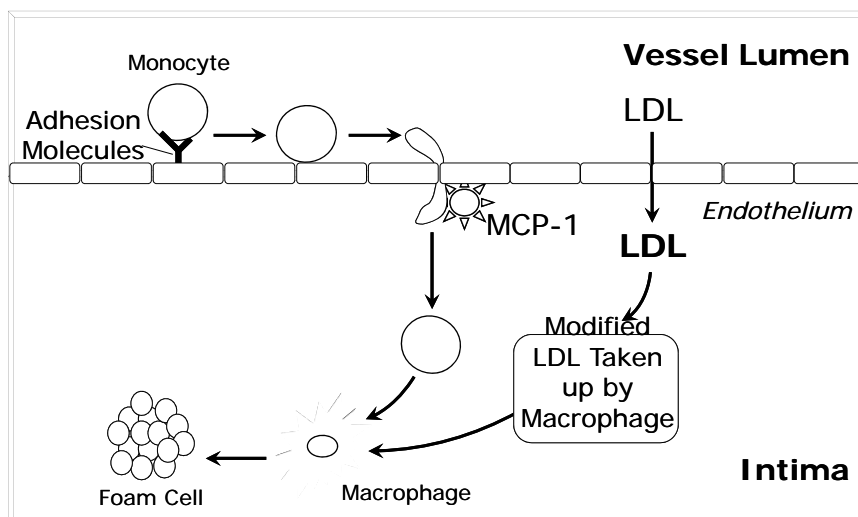
Steinberg D et al. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.

Modified LDL Induces Macrophages to Release Cytokines That Stimulate Adhesion Molecule Expression in Endothelial Cells



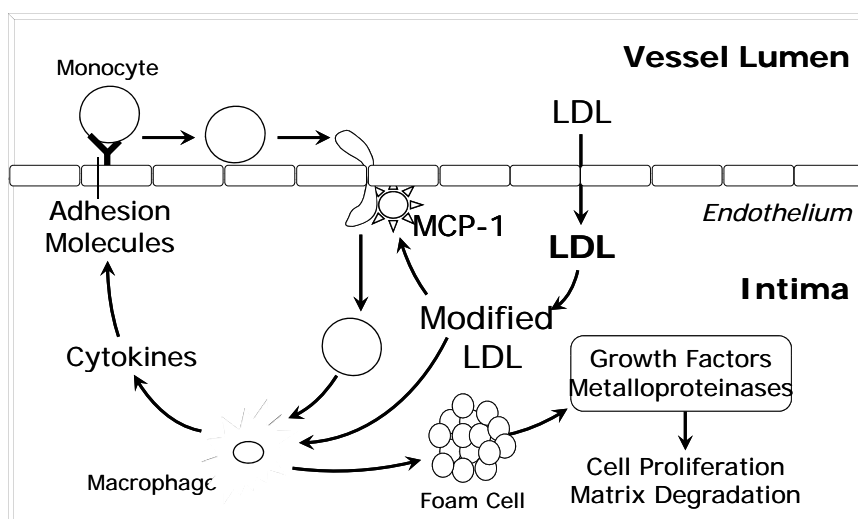
Nathan CF. *J Clin Invest* 1987; 79: 319-326.

Macrophages Express Receptors That Take up Modified LDL



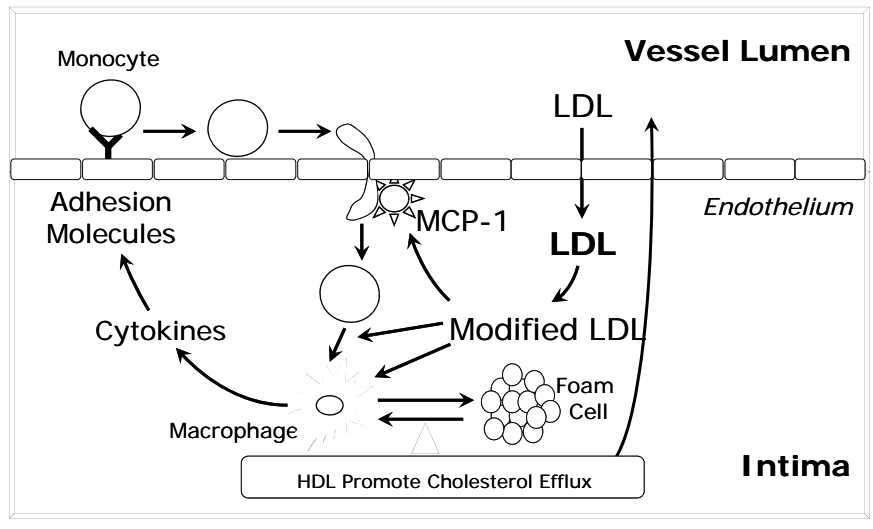
Steinberg D et al. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.

Macrophages and Foam Cells Express Growth Factors and Proteinases



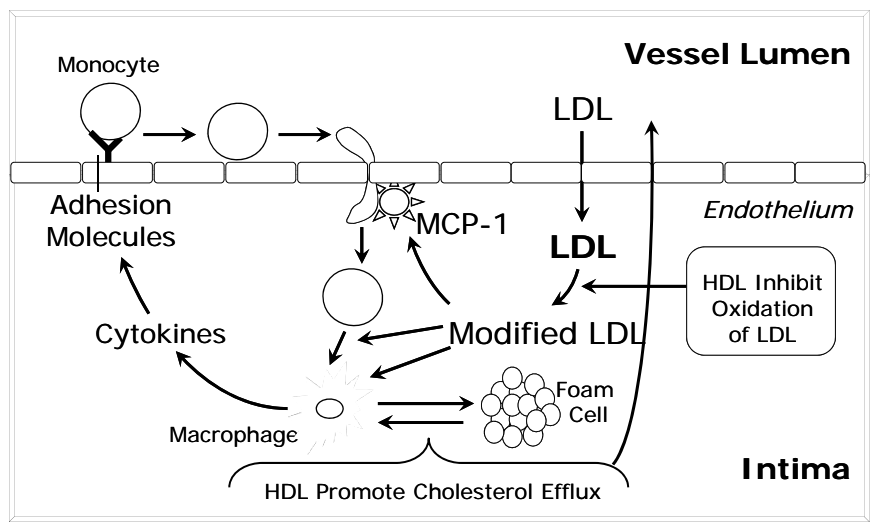
Ross R. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.

HDL Prevent Formation of Foam Cells



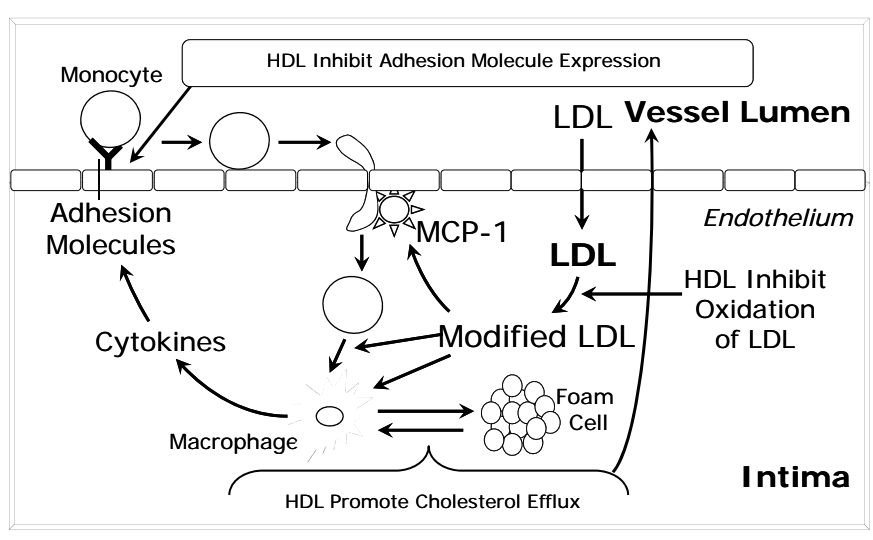
Miyazaki A et al. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1126: 73-80.

HDL Inhibit the Oxidative Modification of LDL



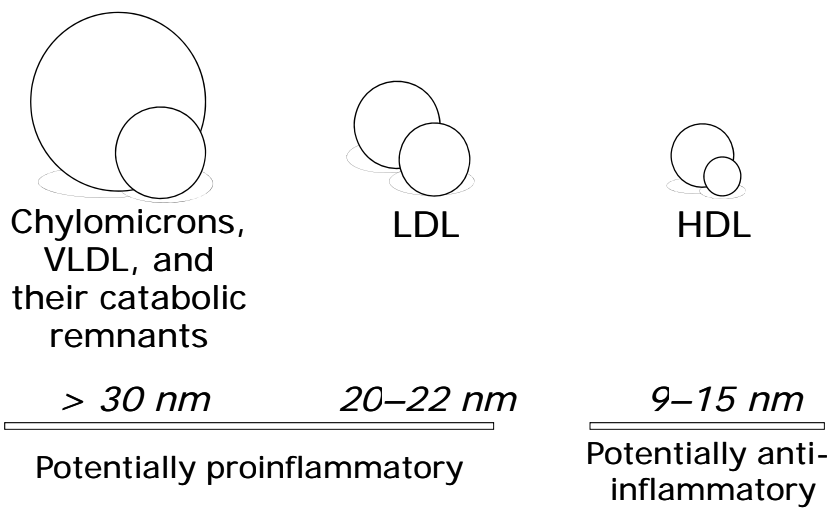
Mackness MI et al. *Biochem J* 1993; 294: 829-834.

Inhibition of Adhesion Molecules



Cockerill GW et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1987-1994.

Lipoprotein Classes and Inflammation

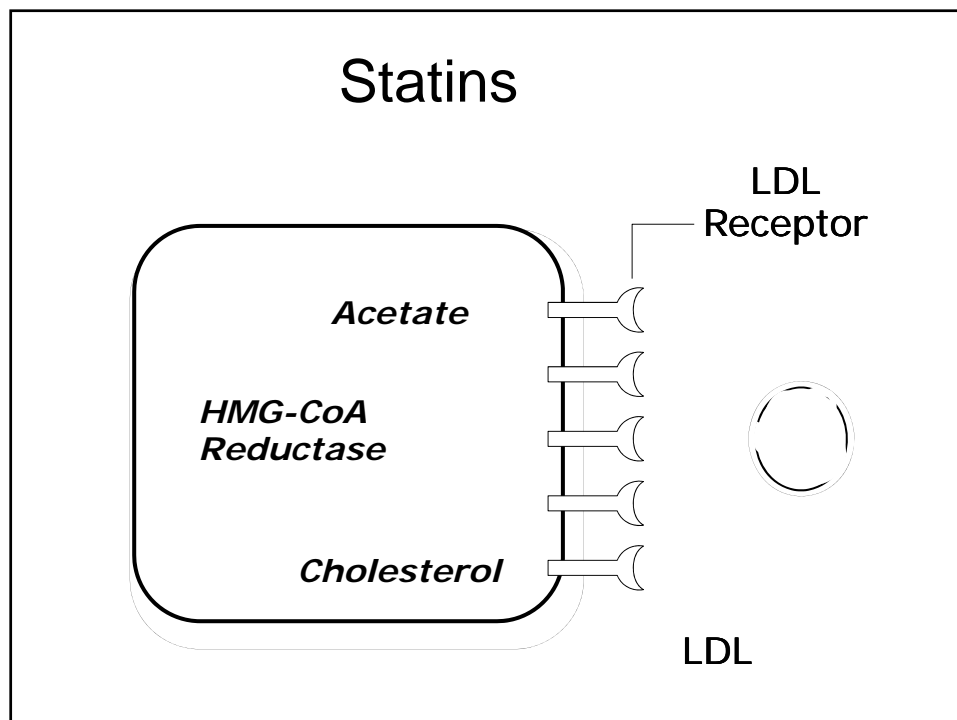


Doi H et al. *Circulation* 2000;102:670-676; Colome C et al. *Atherosclerosis* 2000;149:295-302; Cockerill GW et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1987-1994.

Inhibitors of Cholesterol Synthesis

- Inhibit synthesis of cholesterol by cells
- Lower LDL cholesterol

Mechanism: *Promote LDL Clearance*



Cholesterol Absorption Inhibitors

- Inhibit absorption of dietary cholesterol
- Inhibit reabsorption of biliary cholesterol
- Lower LDL cholesterol

Mechanism: *Inhibit LDL Formation*

