

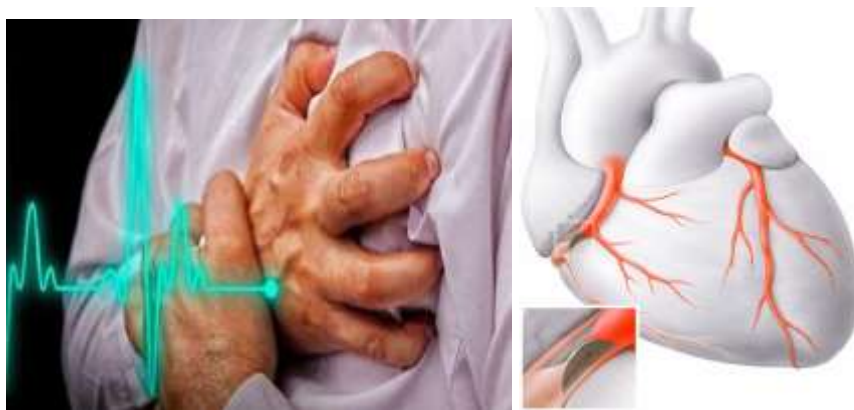
26. Giugno

## Il controllo genico dell'assorbimento del colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) nella malattia coronarica

Indossava una minigonna e un golfino aderente e il suo corpo descriveva una tale serie di parabole che avrebbe fatto venire l'infarto a un bue tibetano.

**Woody Allen,**  
da *Saperla lunga*, 197

La malattia coronarica (CAD) è una causa comune di morte e disabilità in tutto il mondo. Le differenze genetiche nel metabolismo del colesterolo contribuiscono in modo sostanziale al rischio di CAD, insieme ai fattori di rischio ambientali e clinici.



Le misurazioni del **colesterolo sierico** sono quantitative e misurate quasi uniformemente tra le biobanche, fornendo dati fenotipici umani che possono aiutare nell'identificazione dei fattori di rischio genetici per CAD.

Rare varianti monogeniche possono alterare l'assorbimento del colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) in geni come LDLR, APOB e PCSK9.

**-L.J. Mundal et al. *Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia* Heart, 104 (2018), pp. 1600-1607, [10.1136/heartjnl-2017-312706](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312706)**

Varianti genetiche comuni, con effetto minore che influenzano i livelli di LDL-C e il rischio di CAD sono stati identificati anche attraverso screening di associazione a livello di genoma (GWAS).

**-D. Klarin et al. *Genetics of blood lipids among 300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program* Nat. Genet., 50 (2018), pp. 1514-1523, [10.1038/s41588-018-0222-9](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0222-9)**

**-D Klarin et al. *Genetic analysis in UK Biobank links insulin resistance and transendothelial migration pathways to coronary artery disease*. Nat. Genet., 49 (2017), pp. 1392-1397, [10.1038/ng.3914](https://doi.org/10.1038/ng.3914)**

**-C.J. Willer et al. *Discovery and refinement of loci associated with lipid levels* Nat. Genet., 45 (2013), pp. 1274-1283, [10.1038/ng.2797](https://doi.org/10.1038/ng.2797)**

**-J.M.M. Howson et al. *Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms* Nat. Genet., 49 (2017), pp. 1113-1119, [10.1038/ng.3874](https://doi.org/10.1038/ng.3874)**

**-M. Nikpay et al. *A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease*. Nat. Genet., 47 (2015), pp. 1121-1130, [10.1038/ng.3396](https://doi.org/10.1038/ng.3396)**

I risultati genetici delle varianti con effetti sui livelli di colesterolo hanno portato allo sviluppo di farmaci approvati dalla FDA mirati a PCSK9 e a una pipeline clinica mirata a ANGPTL3, APOC3 e LPA.

-N.J. Viney et al. *Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials* *Lancet*, 388 (2016), pp. 2239-2253,  
- Musunuru et al. *Genetics of common, complex coronary artery disease*. *Cell*, 177 (2019), pp. 132-145, [10.1016/j.cell.2019.02.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.015)

Tuttavia , la genetica dei livelli di colesterolo è tutt'altro che completamente compresa.

Una meta-analisi GWAS trans-ancestrale del **Global Lipids Genetics Consortium (GLGC)**



utilizzando i dati di 1,65 milioni di soggetti, ha identificato > 900 loci significativi a livello di genoma associati ai livelli di lipidi nel sangue , inclusi > 400 loci associati a LDL-C. **10**

S.E. Graham et al. *The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids* *Nature*, 600 (2021), pp. 675-679, [10.1038/s41586-021-04064-3](https://doi.org/10.1038/s41586-021-04064-3)

Tuttavia, la maggior parte dei geni o degli RNA non codificanti che modulano questi loci non è stata identificata. Le associazioni tra varianti di codifica deleterie e livelli di colesterolo da coorti di sequenziamento dell'esoma , inclusi oltre 400.000 individui della **UK Biobank (UKB)**,



hanno identificato 14 geni con variazioni di codifica significativamente associate ai livelli di LDL-C.

-G. Hindy et al. *Rare coding variants in 35 genes associate with circulating lipid levels-A multi-ancestry analysis of 170,000 exomes* *Am. J. Hum. Genet.*, 109 (2022),

-J.D. Backman et al . *Exome sequencing and analysis of 454,787 UK Biobank participants* *Nature*, 599 (2021), pp. 628-634

Pertanto, attualmente rimane una grande disconnessione tra le centinaia di loci contrassegnati nei GWAS e la scarsità di geni mostrati per guidare queste associazioni.

La regolazione dell'organismo di LDL-C si ottiene attraverso un complesso insieme di meccanismi. L'assorbimento di LDL da parte delle cellule epatiche è un meccanismo dominante che controlla i livelli sierici di LDL-C, essendo il deficit primario nei pazienti con ipercolesterolemia familiare e l'obiettivo primario delle statine e degli inibitori del PCSK9.

A.J. Berberich et al. *The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia* *Nat. Rev. Cardiol.*, 16 (2019), pp. 9-20,

I modelli di coltura cellulare sono stati fondamentali per analizzare i ruoli delle vie SREBP e LXR sensibili agli steroli,

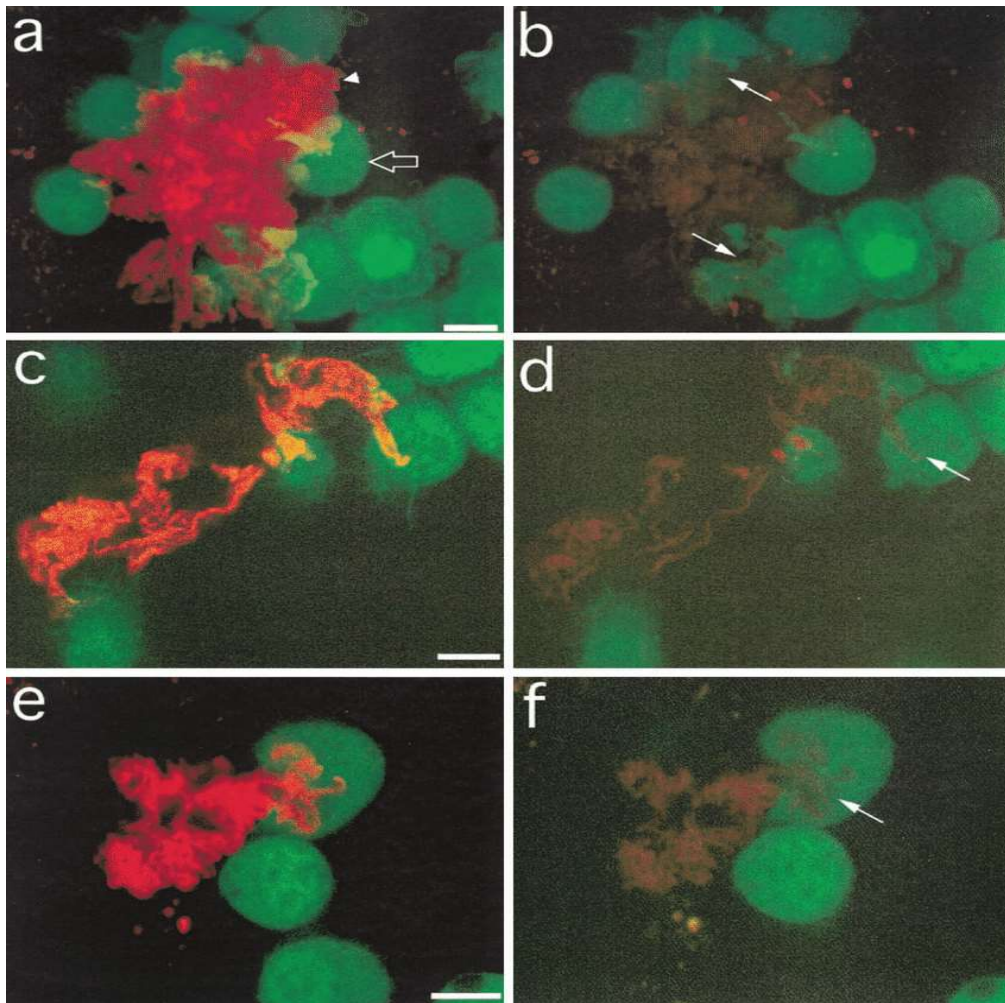
che regolano la biosintesi del colesterolo e il meccanismo di assorbimento di LDL-C.

-D. Horton *et al.* *SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver* *J. Clin. Invest.*, 109 (2002), pp. 1125-1131,

L'assorbimento cellulare di LDL-C fluorescente può identificare i regolatori genetici del metabolismo del colesterolo nel contesto dello screening di RNAi e CRISPR-Cas9.

-Bartz *et al.* *Identification of cholesterol-regulating genes by targeted RNAi screening* *Cell Metab.*, 10 (2009), pp. 63-75,

-bBT. Emmer *et al.* *Genome-scale CRISPR screening for modifiers of cellular LDL uptake* *PLoS Genet.*, 17 (2021), Article e1009285,



Microscopia a fluorescenza confocale dell'interazione iniziale dei macrofagi marcati con CMFDA con LDL trattenuto e aggregato marcato con Dil. La stessa configurazione sperimentale è stata utilizzata come in Fig. 2A, tranne per il fatto che l'LDL aggregato è stato etichettato con Dil e i macrofagi sono stati etichettati con CMFDA. Il tempo di incubazione dei macrofagi è stato di 46 min. I pannelli a, c ed e rappresentano tre immagini separate di macrofagi (freccia cava) in contatto con LDL trattenuto e aggregato (punta di freccia). Gli stessi tre campi sono mostrati rispettivamente nei pannelli b, d e f, tranne per il fatto che è stato aggiunto TNBS, un quencher cellimpermeant della fluorescenza Dil. Le solide frecce bianche in questi pannelli raffigurano invaginazioni cellulari occupate da LDL extracellulare (cioè non internalizzato). Bar, 10 m.

In particolare, uno screening CRISPR-Cas9 dell'intero genoma nelle linee cellulari epatiche ha identificato 163 geni con mutazioni che alterano l'assorbimento di LDL-C. 22 Tuttavia, come questiregolatori dell'assorbimento di LDL-C in vitro

Il team della Division of Genetics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, coordinato da Marisa Hamilton nel . bioRxiv Preprint

Hamilton MC

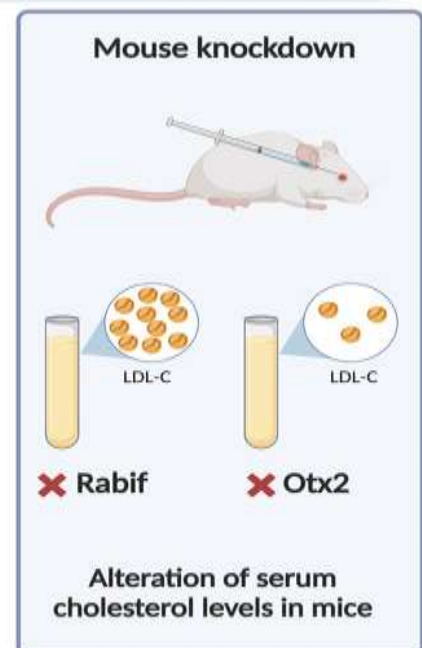
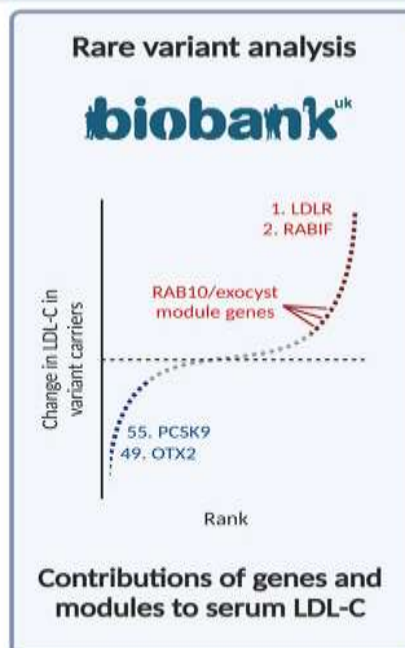
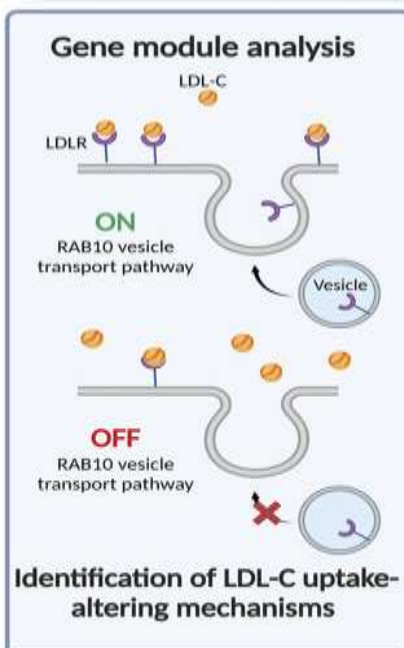
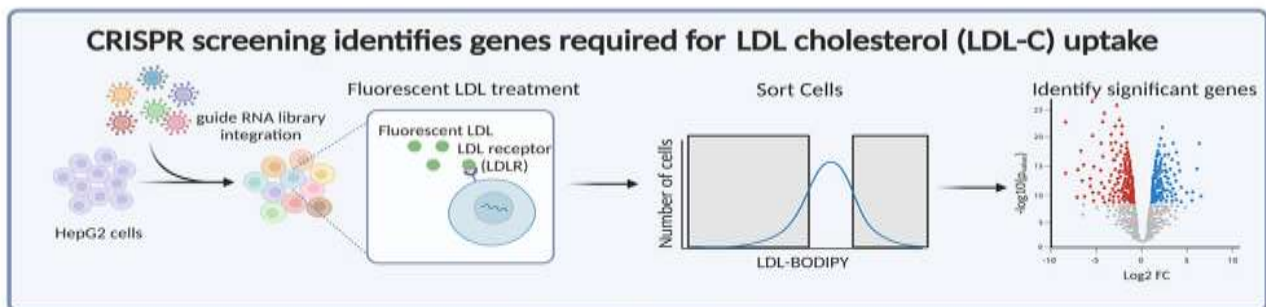
**Systematic elucidation of genetic mechanisms underlying cholesterol uptake.**  
bioRxiv [Preprint]. 2023 Jan

per sezionare e ricostruire la genetica dell'assorbimento di LDL-C. hanno connesso la biobanca umana che codifica l'analisi delle varianti rare, lo screening CRISPR nei modelli di cellule umane , l'analisi della rete genica e l'analisi del knockdown del

Usando questo approccio, sono stati identificati 21 geni che alterano i livelli di LDL-C, almeno parzialmente, attraverso l'assorbimento alterato di LDL-C.

In particolare i geni associati alla GTPase RAB10 e al meccanismo dell'esocitosi influenzano notevolmente i livelli di LDL-C, definendo un nuovo percorso di ipercolesterolemia .

Inoltre, questa pipeline integra e identifica i geni, incluso OTX2-che riducono i livelli sierici di LDL-C in caso di interruzione, almeno in parte attraverso un aumento dell'assorbimento di LDL-C.





**In sintesi**, questo ingegnoso approccio integrato valuta i risultati delle varianti di codifica deleterie nei modelli di cellule umane attraverso lo screening CRISPR e nella popolazione umana attraverso l'analisi dell'esoma rivela nuovi contributori genetici ai livelli di LDL-C e fornisce così una preziosa tabella di marcia per una migliore comprensione della genetica quantitativa dei tratti umani.

## Il caso della settimana



Una bambina nata a termine nasce da un parto vaginale spontaneo non complicato e ha un punteggio di Apgar di 8 e 9 rispettivamente a 1 e 5 minuti di vita.

Il suo peso alla nascita è di 3700 grammi.

L'esame obiettivo mostra sforzo respiratorio normale, frequenza e ritmo cardiaci regolari senza soffio, addome molle senza masse, estremità normalmente formate con acrocianosi, tono normale e riflesso di Moro simmetrico.

La madre del bambino è una donna gravida 1, para 1 di 25 anni con diabete di tipo 1 ben controllato.

Ha gruppo B, sangue Rh-positivo, con test negativo per virus dell'epatite B, sifilide, HIV e streptococco di gruppo B.

È immune alla rosolia.

**Oltre ai livelli di glucosio, quale dei seguenti test di screening ha maggiori probabilità di essere anormale per questo bambino nelle prime ore di vita?**

- 1-Screening dell'udito neonatale
- 2-Ecocardiografia
- 3-Ematocrito
- 4-Ecografia spinale
- 5-Livello di bilirubina

Se vuoi puoi inviare la risposta a:

[gianfrancotajana@gmail.com](mailto:gianfrancotajana@gmail.com)

Riceverai la risposta e la documentazione relativa