

Primární hypercholesterolemie

Jako **familiární hypercholesterolémie** (FH, též *primární hypercholesterolémie*) se označuje skupina tří poruch, které vedou k **poruše vychytávání LDL částic prostřednictvím LDL receptoru** (LDL-R). V důsledku toho se LDL částice hromadí v krevní plazmě, tj. stoupá LDL-cholesterol. Porucha vede k závažné **izolované hypercholesterolémii** (s prakticky normálními hladinami HDL-cholesterolu a triacylglycerolů). Bez adekvátní léčby způsobuje akcelеровanou aterosklerózu, která často vede k vážné až fatální koronární ischemii v mladém věku (mnohdy do 3. decenia)^{[1][2]}.

Příčinou může být:

1. **porucha LDL-receptoru** (LDL-R),
2. **porucha apoproteinu B-100** (ApoB; zpravidla Arg3500 → Gln), který slouží jako ligand pro LDL-R,
3. **mutace genu pro proprotein konvertázu subtilisin/kexin 9** (PCSK9).^[3]

Dědičnost je ve všech třech případech autosomálně dominantní, přičemž hypercholesterolémie je těžší u homozygotů než u heterozygotů.

Celková incidence v evropské populaci a v USA se pohybuje kolem 1:200.

Poruchy LDL receptoru

Jde o primární hypercholesterolemii, která se dědí autosomálně dominantně. Incidence heterozygotů je 3–4 na 1 000 obyvatel a homozygotů 3–4 na 1 milion. Příčinou jsou různé mutace postihující gen pro LDL-receptor, který je umístěn na krátkém raménku 19. chromozomu. Postižení jedinci mají deficitní syntézu LDL-receptorů, nebo je tvoří normálně a porucha tkví v nemožnosti transportovat tyto receptory na povrch buňky, anebo je porušena vazba receptoru na lipoproteinovou částici; dále může vážnout internalizace komplexu lipoprotein-receptor.

Klinické příznaky: Nejčastějším projevem jsou šlachové **xantomy** a **arcus senilis corneae** před 45 lety věku. Základním rysem onemocnění jsou projevy předčasné aterosklerózy (ICHS).

- U heterozygotů se xantomy a *arcus corneae* objevují ke konci dospívání, infarkt myokardu počátkem čtyřicítky.
- U homozygotů se objevují příznaky už mnohem dříve, v dětství; bez léčby umírají většinou na akutní infarkt myokardu do 20 let.



Lipidová depozita

Biochemický náález

Hlavním znakem je hypercholesterolemie:

- u heterozygotů 7–15 mmol/l.
- u homozygotů 16–23 mmol/l.

Fosfolipidy jsou také zvýšeny, zejména u homozygotů. Hyper-LDL-lipoproteinemie je konstantní; apoprotein B je rovněž značně zvýšen; poměr LDL-cholesterol / fosfolipidy je výrazně zvýšen, zatímco poměr HDL-cholesterol / fosfolipidy je snížen.



Nažloutlá plošná kožní prominence v oblasti horních očních víček

Patobiochemie

Jde o deficit LDL-receptorů (tj. apoB-receptorů) na povrchu fibroblastů, adipocytů a buněk hladké svaloviny (u homozygotů), nebo o jejich snížení (u heterozygotů). LDL se neobourávají normálním způsobem, hromadí se v cirkulaci a poškozují stěnu cév. Zároveň je narušena regulace syntézy apoproteinu B – zvýšená syntéza v játrech a snížený katabolismus v extrahepatálních buňkách. LDL se neobourávají pomocí regulovaných LDL-receptorů, ale jiným způsobem („scavenger“ cells – „zametací“ neboli „odklízeč“ buňky), LDL-cholesterol není internalizován v LDL-receptorových buňkách. Tím nedochází k inhibici klíčového enzymu pro syntézu cholesterolu, kterým je reduktáza hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA-reduktáza); proto není potlačována syntéza cholesterolu v buňkách a je aktivována tvorba esterů cholesterolu, které se ukládají v intimě cévní stěny.

Prognóza

Riziko kardiovaskulární příhody je 25× vyšší než u normální populace, u homozygotů se riziko zvyšuje až 100×.

Léčení

- U heterozygotů: dieta s nízkým obsahem cholesterolu a nasycených tuků (efekt není příliš velký: S-cholesterol klesá asi o 5–10 %). Je proto nutná farmakoterapie (už v dětství), tj. podávání léků snižujících hladinu cholesterolu (především inhibitory hydroxymethyl-glutaryl-CoA-reduktázy, tj. statiny).
- U homozygotů: vysoké dávky statinů, popřípadě inhibitory PCSK9 (např. alirocumab, evolocumab). Mezi další možnosti patří zavedení portokaválního zkratu, eventuálně čerání krevního cholesterolu pomocí perfuze plazmy pacienta přes adsorpční kolonu s protilátkami proti LDL.

Familiární defekt ApoB

Jde o genetický defekt v polypeptidu apolipoproteinu B-100. Bodovou mutací v poloze 3500 je zaměněn glutamin za arginin (odtud ApoB3500); tato změna molekuly apolipoproteinu B narušuje jeho schopnost vázat se na LDL-receptor. LDL částice se hromadí v plazmě, stoupá jak celkový cholesterol (7–10 mmol/l), tak především LDL-cholesterol a hladina ApoB. Diagnostika je založena na metodách molekulové biologie. Terapie je podobná jako u ostatních primárních hypercholesterolemií; statiny však nejsou tak účinné.

Poruchy PCSK9

Proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9) je enzym ze skupiny proproteinových konvertáz, specifických serinových proteáz, které se syntetizují především v játrech. Přesný fyziologický význam této bílkoviny není známý. Jediným známým substrátem PCSK9 je sám tento enzym: v endoplasmatickém retikulu dochází k autokatalytickému štěpení jeho polypeptidového řetězce, přičemž odštěpená část molekuly zůstává pevně navázaná v aktivním centru, a PCSK9 tím ztrácí aktivitu.^[4]

Po rozštěpení se PCSK9 secernuje do krve a může se navázat na LDL-R. Receptory pro LDL s navázanou PCSK9 se posléze rychle odbourávají v lysozomech. LDL-R nemohou být recirkulovány, namísto toho se odbourávají, takže **zvýšení koncentrace PCSK9 vede k rychlému snížení dostupnosti LDL-R.**

Některé **mutace genu pro PCSK9**, ale i mutace genu pro LDL-R, vedou ke zvýšení afinity LDL-R k PCSK9. V důsledku toho dochází k poklesu LDL-R na hepatocytech a dalších buňkách a k rozvoji hypercholesterolemie.^[5] Expresi PCSK9, a tím i její plazmatickou koncentraci ovlivňuje celá řada faktorů – mj. mutace genů pro další bílkoviny (např. enzymy, které se podílejí na odbourávání PCSK9). Pozornost i zaslouží fakt, že statiny zvyšují sekreci PCSK9, takže pokles cholesterolemie při jejich podávání je menší, než by odpovídalo dosažené inhibici HMG-CoA-reduktázy.^[6]

Inhibitory PCSK9 tvoří slibnou skupinu nových léků pro snížení hypercholesterolemie, zejména při familiárních hypercholesterolemiích. Používají se monoklonální protilátky cílené proti epitopům PCSK9.

Polygenní hypercholesterolemie

Hladina plasmatického cholesterolu je regulována řadou faktorů, genetických i exogenních. Kombinace několika nepříznivých genetických změn spolu s faktory zevního prostředí vede k obvykle mírnému zvýšení S-cholesterolu (do 8 mmol/l) a ke zvýšenému riziku ICHS.

Odkazy

Reference

- WIEGMAN, Albert, Samuel S GIDDING a Gerald F WATTS, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* [online]. 2015, vol. 36, no. 36, s. 2425-37, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576143/?tool=pubmed>>. ISSN 0195-668X (print), 1522-9645.
- AHN, Chang Ho a Sung Hee CHOI. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabetes Metab J* [online]. 2015, vol. 39, no. 2, s. 87-94, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411552/?tool=pubmed>>. ISSN 2233-6079.
- AWAN, Zuhier, Alexis BAASS a Jacques GENEST. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): lessons learned from patients with hypercholesterolemia. *Clin Chem* [online]. 2014, vol. 60, no. 11, s. 1380-9, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25248569>>. ISSN 0009-9147 (print), 1530-8561.
- GOUNI-BERTHOLD, Ioanna a Heiner K BERTHOLD. PCSK9 antibodies for the treatment of hypercholesterolemia. *Nutrients* [online]. 2014, vol. 6, no. 12, s. 5517-33, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4276981/?tool=pubmed>>. ISSN 2072-6643.
- GU, Hong-Mei a Da-Wei ZHANG. Hypercholesterolemia, low density lipoprotein receptor and proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9. *J Biomed Res* [online]. 2015, vol. 29, no. 5, s. 356-61, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4585429/?tool=pubmed>>. ISSN 1674-8301.
- SCHULZ, Rainer, Klaus-Dieter SCHLÜTER a Ulrich LAUFS. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol* [online]. 2015, vol. 110, no. 2, s. 4, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4298671/?tool=pubmed>>. ISSN 0300-8428 (print), 1435-1803.