

Descoberta una de les causes de la hipercolesterolèmia familiar

05/2008 - Medicina i Salut.

Investigadors de l'Institut de Biotecnologia i de Biomedicina i del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la UAB han aprofundit en l'estudi de les causes que provoquen hipercolesterolèmia familiar, una malaltia que pateix 1 de cada 500 individus i que, en el seu vessant més agressiu, causa la mort per arteroesclerosi a edats molt primerenques. La recerca desvetlla el funcionament incorrecte d'una proteïna associada a aquesta malaltia i obre la porta a la creació de nous fàrmacs per combatre-la.



La hipercolesterolèmia familiar (FH) és una malaltia genètica causada per defectes en la funció del receptor de lipoproteïnes de baixa densitat (LDL), que afecta 1 de cada 500 individus al món. Aquest receptor -una proteïna ancorada a l'exterior de la cèl·lula- reconeix i permet el pas de les proteïnes portadores de colesterol des de la circulació als teixits, jugant un paper determinant en el control dels nivells de colesterol a la sang. Si el seu funcionament no és el correcte, en els individus heterozigots (que tenen dues varietats del mateix gen en una parella de cromosomes) la FH apareix amb elevats nivells de colesterol a la sang i, per tant, amb un major risc de patir arteroesclerosi i problemes cardíacs. En els individus homozigots (que tenen dues còpies idèntiques del mateix gen) els provoca una arteroesclerosi molt severa que porta a la mort a una edat molt primerenca.

Moltes mutacions genètiques que provoquen la FH es produeixen en la regió modular LA5 del receptor LDL. Fins ara, se sabia que aquestes mutacions afectaven la seva estructura tridimensional, però no el seu efecte durant el procés d'adquisició d'aquesta estructura. L'LA5 neix desplegada en el ribosoma i només després assoleix la seva forma funcional dins de la cèl·lula, en un complex procés anomenat plegament.

En la recerca que han dut a terme, els investigadors de l'Institut de Biotecnologia i de Biomedicina i del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, en col·laboració amb investigadors del Departament de Bioquímica de la Universidad de Zaragoza, han estudiat el plegament de la regió modular LA5 de persones sanes i de persones amb la mutació genètica que causa la FH i han trobat que, durant el procés, competeixen la formació d'una forma no funcional estable i la de la forma activa de la proteïna, que és la que finalment s'assoleix quan el procés es completa correctament. Els investigadors han comprovat que en les formes associades a la malaltia, la forma activa és molt poc estable i l'equilibri es desplaça cap a la formació de la forma no funcional, la qual cosa explica perquè receptors LDL amb aquests canvis genètics tenen una capacitat molt baixa d'eliminar el colesterol del torrent sanguini.

Atès que han trobat també que la formació de les formes no funcionals no és irreversible sinó que, sota certes condicions, poden donar lloc a formes actives, els investigadors consideren que es poden anticipar compostos químics que estabilitzin preferentment la conformació activa de les molècules mutades i puguin esdevenir fàrmacs eficaços per a la lluita contra la hipercolesterolèmia familiar.

Salvador Ventura

Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular

Universitat Autònoma de Barcelona

"Scrambled isomers as key intermediates in the oxidative folding of ligand-binding module five of the LDL receptor".
Arias-Moreno X, Arolas JL, Aviles FX, Sancho J, Ventura S: J BIOL CHEM. 2008 Mar 14