

05/2008

## Científicos de la UAB descubren una de las causas de la hipercolesterolemia familiar



Investigadores del Instituto de Biotecnología y Biomedicina y del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular han profundizado en el estudio de las causas que provocan hipercolesterolemia familiar, una enfermedad que sufre 1 de cada 500 individuos y que, en su vertiente más agresiva, causa la muerte por arteroesclerosis a edades muy tempranas. La investigación desvela el funcionamiento incorrecto de una proteína asociada a esta enfermedad y abre la puerta a la creación de nuevos fármacos para combatirla.

La hipercolesterolemia familiar (FH) es una enfermedad genética causada por defectos en la función del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que afecta a 1 de cada 500 individuos en el mundo. Este receptor -una proteína anclada al exterior de la célula- reconoce y permite el paso de las proteínas portadoras de colesterol desde la circulación a los tejidos, jugando un papel determinante en el control de los niveles de colesterol en la sangre. Si su funcionamiento no es el correcto, en los individuos heterocigotos (que tienen dos variedades del mismo gen en una pareja de cromosomas) la FH aparece con elevados niveles de colesterol en sangre y, por lo tanto, con un mayor riesgo de sufrir arteroesclerosis y problemas cardíacos. En los individuos homocigotos (que tienen dos copias idénticas del mismo gen) les provoca una arteroesclerosis muy severa que provoca la muerte a una edad muy temprana.

Muchas mutaciones genéticas que provocan la FH se producen en la región modular LA5 del receptor LDL. Hasta ahora, se sabía que estas mutaciones afectaban a su estructura tridimensional, pero no su efecto durante el proceso de adquisición de esta estructura. La LA5 nace desplegada en el ribosoma y sólo después logra su forma funcional dentro de la célula, en un complejo proceso denominado plegamiento.

En la investigación que han llevado a cabo y han publicado en el Journal of Biological Chemistry, los investigadores del Instituto de Biotecnología y Biomedicina y del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UAB, en colaboración con investigadores del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Zaragoza, han estudiado el plegamiento de la región modular LA5 de personas sanas y de personas con la mutación genética que causa la FH y han descubierto que, durante el proceso, compiten la formación de una forma no funcional estable y la de la forma activa de la proteína, que es la que finalmente se logra cuando el proceso se completa correctamente. Los investigadores han comprobado que en las formas asociadas a la enfermedad, la activa es muy poco estable y el equilibrio se desplaza hacia la formación de la forma no funcional, lo cual explica por qué receptores LDL con estos cambios genéticos tienen una capacidad muy baja de eliminar el colesterol del torrente sanguíneo.

Dado que han encontrado también que la formación de las formas no funcionales no es irreversible, sino que, bajo ciertas condiciones, pueden dar lugar a formas activas, los investigadores consideran que se pueden anticipar compuestos químicos que estabilicen preferentemente la conformación activa de las moléculas mutadas y se puedan desarrollar fármacos eficaces para la lucha contra la hipercolesterolemia familiar.

**Salvador Ventura**

Universitat Autònoma de Barcelona

[Salvador.Ventura@uab.cat](mailto:Salvador.Ventura@uab.cat)

## Referencias

"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

[View low-bandwidth version](#)