



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

Lipoproteina (a): struttura, funzioni, metabolismo e
patogenicità

Lipoprotein (a): structure, function, metabolism and
pathogenicity

Tesi di Laurea di Passeggio Matteo

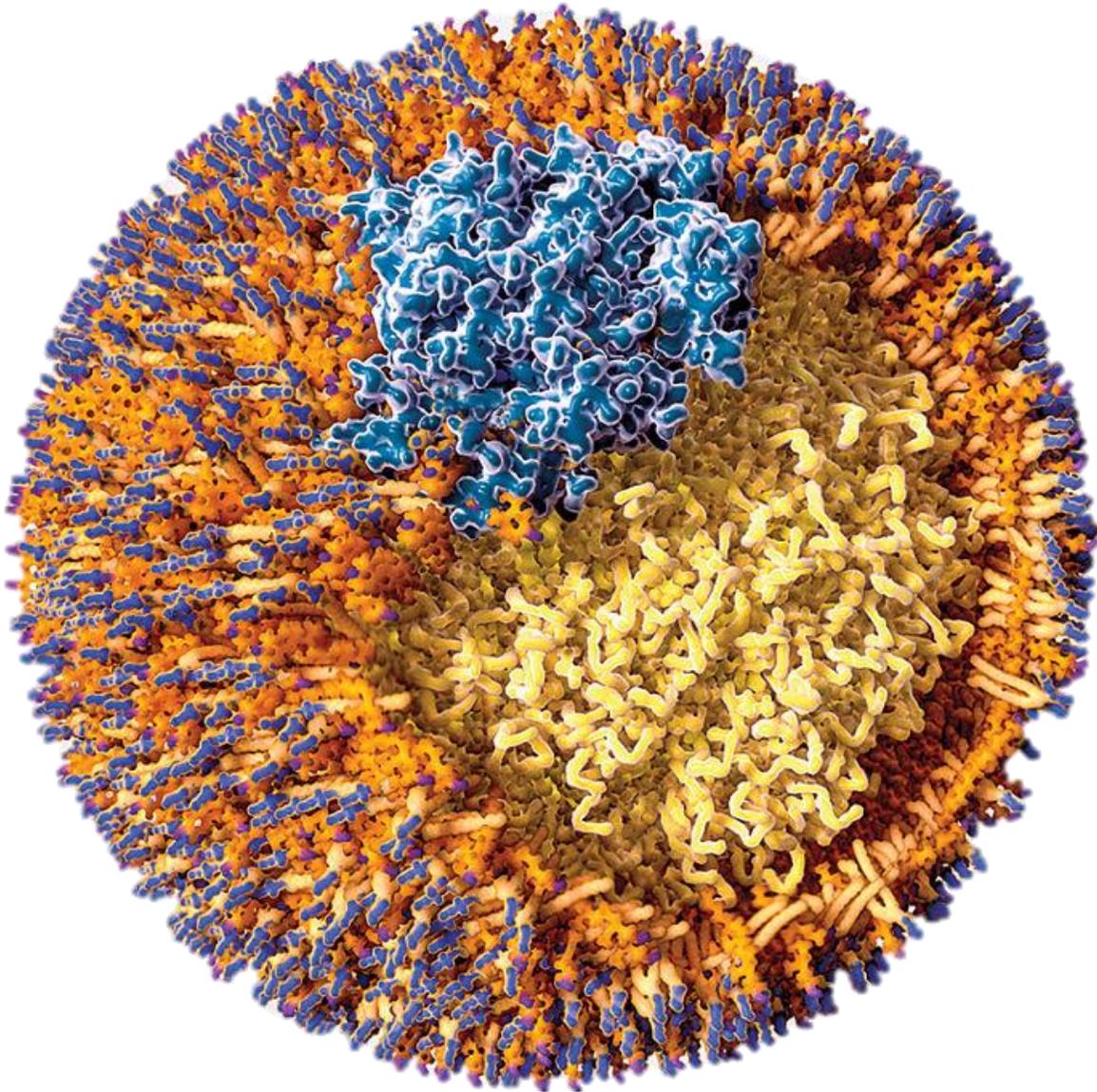
Docente Referente Chiar.ma Prof.ssa Bacchetti Tiziana

Sessione: Dicembre 2020

Anno accademico: 2019-2020

Lipoproteina (a)

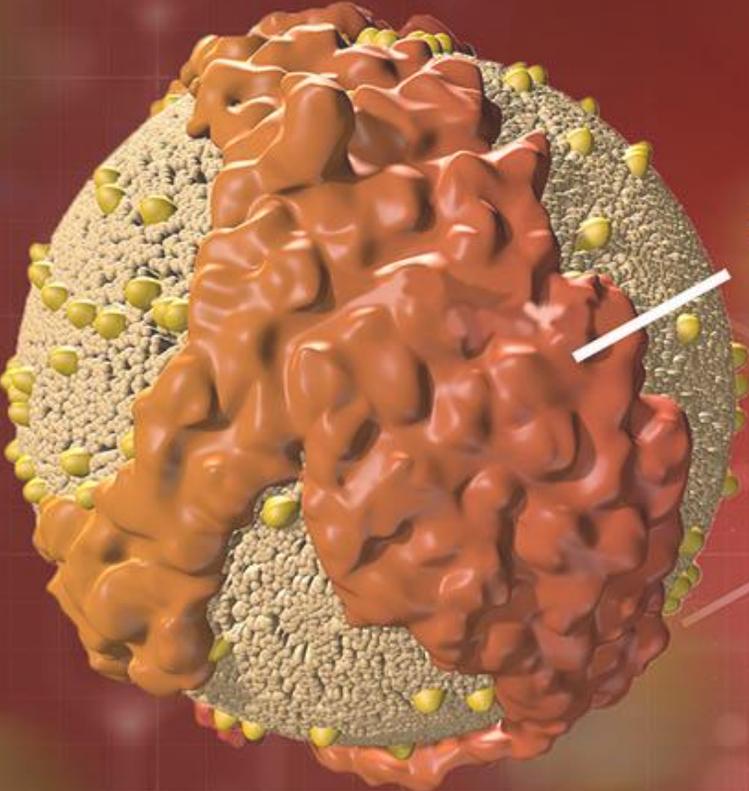
- La lipoproteina (a) è responsabile del trasporto di colesterolo nel sangue;
- È una proteina a bassa densità (LDL);
- È formata da una componente lipidica e una proteica multipla;
- Si forma esclusivamente nel fegato.



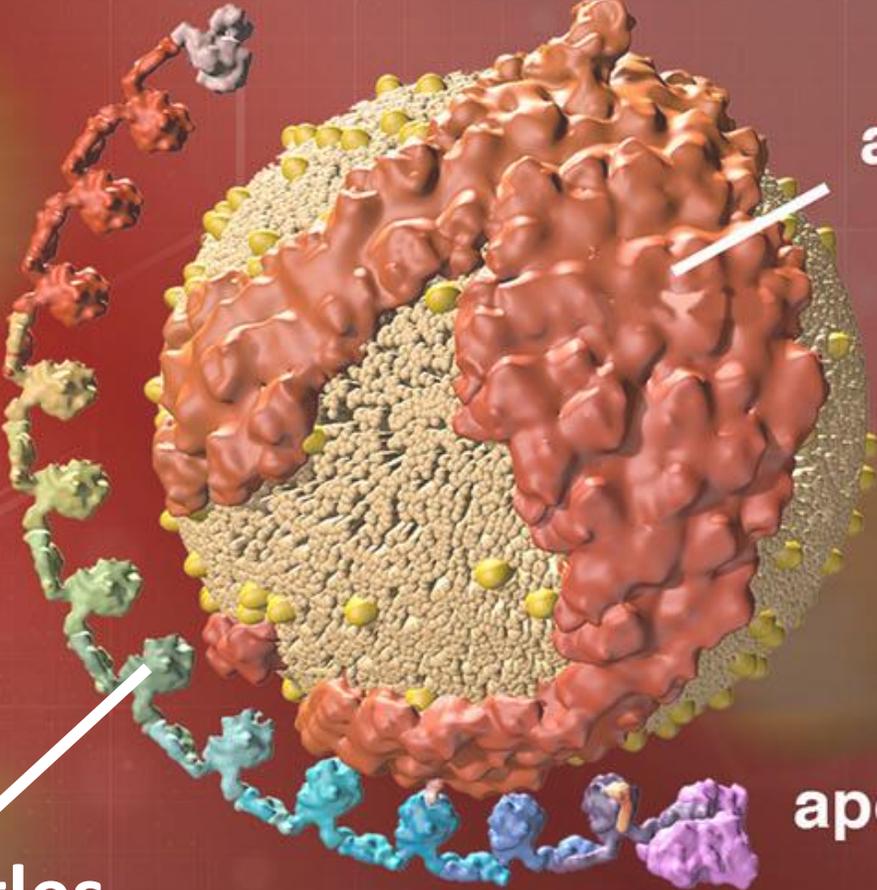
Struttura

LDL-C

Lp(a)



apo(B)



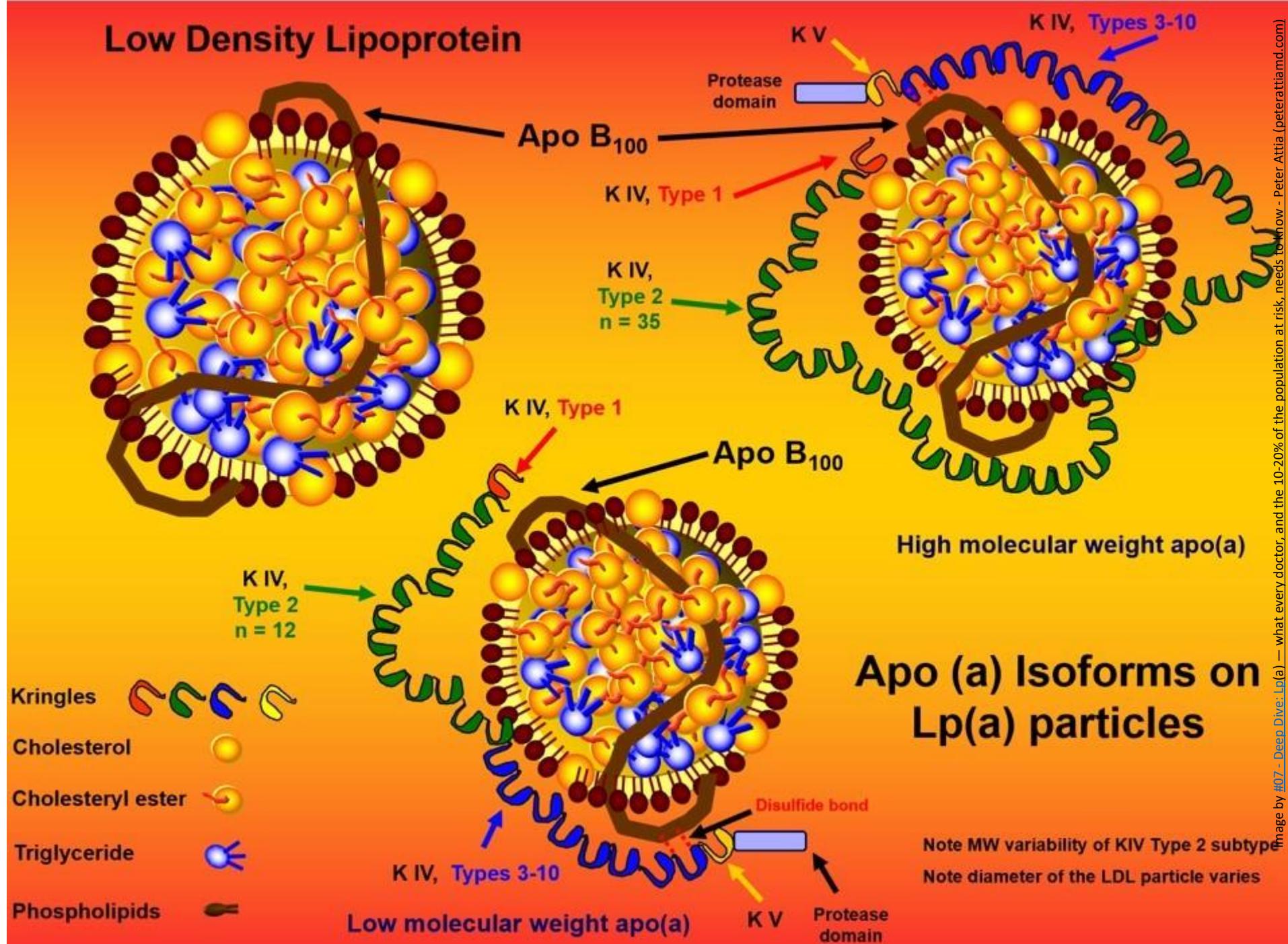
apo(B)

apo(a)

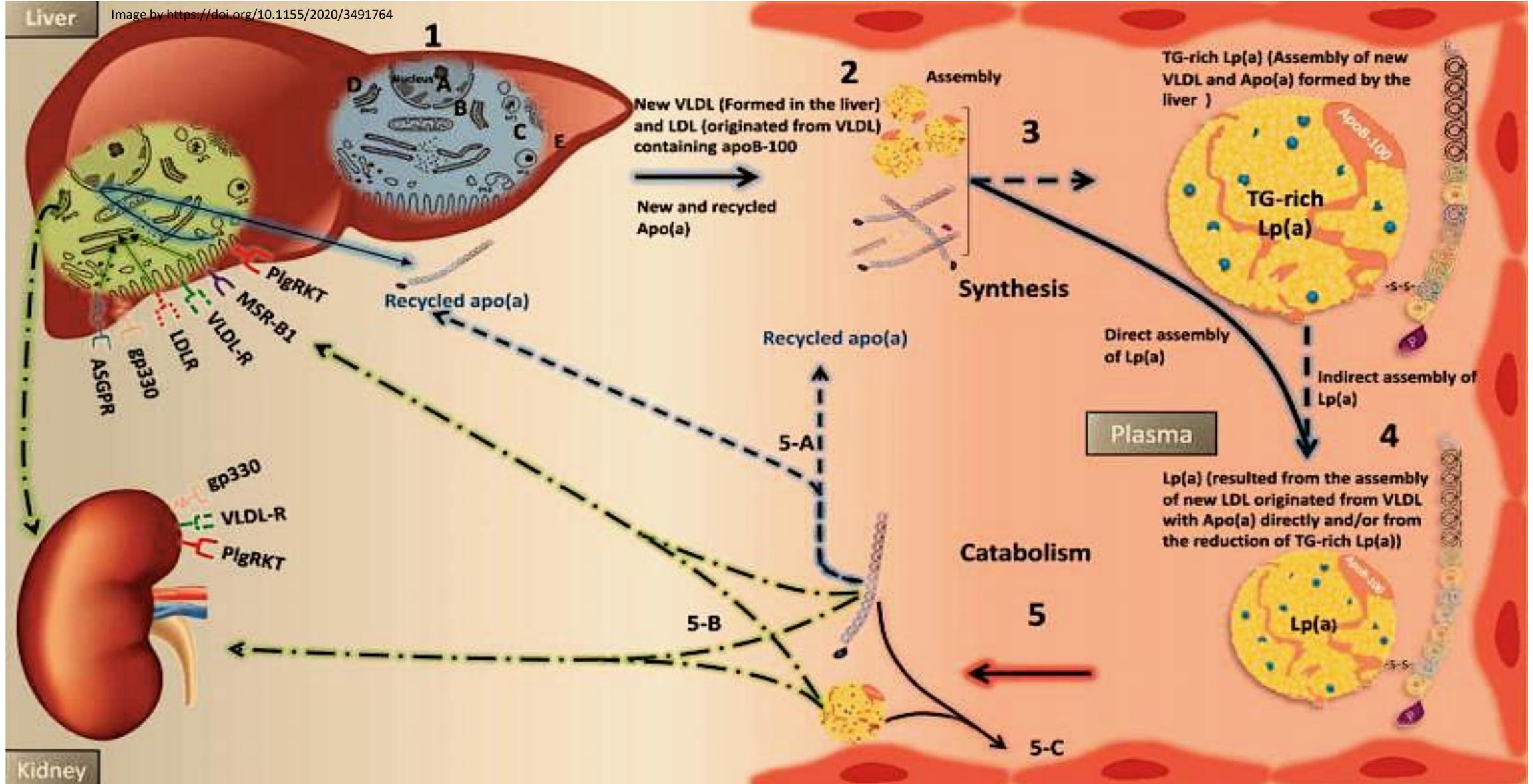
Kringles

Eterogeneità delle dimensioni di Apo(a)

La grandezza dell'isoforma di Apo(a) è inversamente proporzionale alla sua densità e concentrazione plasmatica.



Metabolismo Lipoproteina (a)

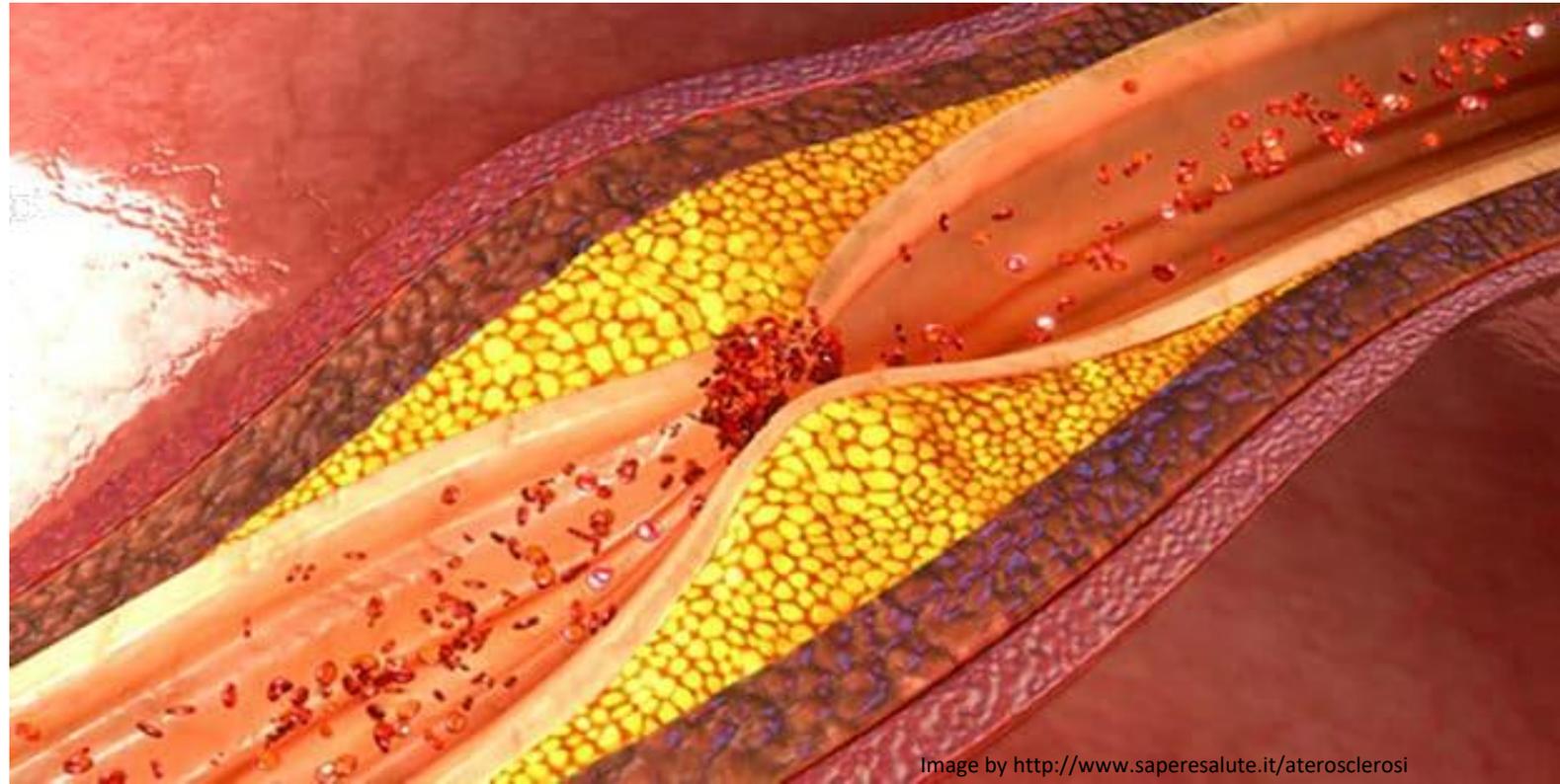


- La **sintesi** di Lp(a) si verifica esclusivamente nel fegato attraverso l'espressione del gene LPA;
- L' **assemblaggio** tra le due apolipoproteine avviene attraverso una prima interazione non covalente tra residui di cisteina, situati sui domini Kringles (K4), e un secondo legame covalente tra Apo(a) e Apo-B100;
- Le sedi del **catabolismo** sono principalmente fegato e reni. I componenti non vengono rimossi come singola unità dal flusso sanguigno.

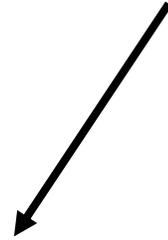
Patogenicità

La Lp(a) umana:

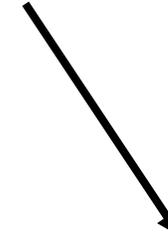
- è coinvolta nei processi di danno vascolare
- Ha proprietà aterogene, similmente a LDL-C;
- Ha effetti pro-trombici a causa dell'omologia con il PLG;
- Subisce processi di ossidazione (oxLp), liberando ROS;



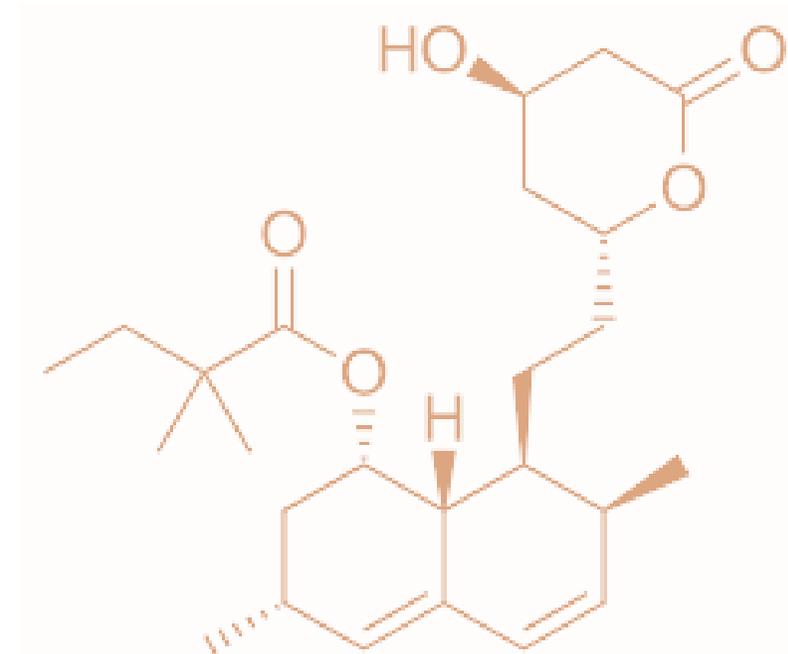
Terapie che influenzano i livelli di Lp(a)



L' **afèresi** è l'unico trattamento veramente efficace per diminuire i livelli di Lp(a) plasmatico, seppure debba essere ripetuta frequentemente



Le **statine** tendono ad aumentare i livelli di Lp(a) del 10-20% (studio JUPITER)



CONCLUSIONI

L'elevata concentrazione di Lp(a) è un tratto genetico quantitativo influenzato principalmente dal gene LPA, posizionato sul cromosoma 6.

Questo gene è responsabile della relazione inversa tra le dimensioni di Lp(a) (che possono variare all'interno e tra gli individui) e la concentrazione del plasma di Lp(a).

Individui con bassi livelli di Lp(a) non esprimono nessuna anomalia fisica o metabolica, tuttavia se presentano concentrazioni di Lp(a) maggiori di 300 mg/l hanno un alto rischio di incorrere in aterosclerosi, in misura maggiore se anche i livelli di LDL sono alti.

È stato osservato che la riduzione dei livelli di LDL attraverso una dieta sana ed esercizio fisico oppure attraverso un trattamento estensivo con Statina non influenza in modo significativo la riduzione dei livelli di Lp (a).

Non c'è farmaco approvato sul mercato che riduce direttamente i livelli di Lp (a), tuttavia sono in corso sperimentazioni sui farmaci IONIS ASOs.

RIASSUNTO ESTESO

La lipoproteina A, anche detta Lp(a) è stata scoperta nel 1960 nel laboratorio del fisico norvegese Kare Berg. Così come le LDL (Low density lipoprotein) è sintetizzata dal fegato e trasporta colesterolo, ma possiede in aggiunta una grande glicoproteina chiamata apolipoproteina(a).

La apo(a) si assembla con apoB100 mediante formazione di un ponte disolfuro tra cisteine. la sede del sito catabolico della Lp(a) non è stata chiarita. gli scienziati dibattono tra il fegato e i reni come siti di eliminazione dominanti.

La concentrazione plasmatica di questa lipoproteina varia da individuo a individuo secondo una predisposizione genetica e può andare da valori molto bassi (< 0,2 mg/dL) a valori anche superiori a 300 mg/dL e non è modificata né da fattori dietetici né ambientali. Il gene che codifica la apo(a) è definito LPA, ed è localizzato nel cromosoma 6q23. Il gene è altamente polimorfo, presentando un numero variabile di ripetizioni esoniche codificanti per un dominio proteico, definito "kringle".

Il ruolo della Lp(a) nell'uomo è ancora oscuro, tuttavia è stato dimostrato il suo coinvolgimento nei processi di danno vascolare: la porzione LDL le conferisce proprietà pro-aterogene, mentre, l'omologia di apo(a) con il plasminogeno, ne media gli effetti pro-trombotici.

Il trattamento clinico è ancora in fase sperimentale poiché non sono noti ad oggi, farmaci ufficiali che riescano ad abbassare i livelli plasmatici di Lp(a). È fortemente consigliato, ridurre i livelli di LDL-C (ad esempio, attraverso la dieta) e cercare di elevare HDL-C (ad esempio, attraverso l'esercizio) nel flusso sanguigno per evitare l'interazione sinergica tra i fattori di rischio cardiovascolare.

L'unico trattamento per diminuire i livelli di Lp(a) in soggetti ad alto rischio è rappresentato dalla aferesi lipoproteica, sebbene esso sia limitato dalla frequenza dei trattamenti (ogni 2 settimane deve essere ripetuto), dal loro costo e dalla necessità di accedere a strutture specializzate.