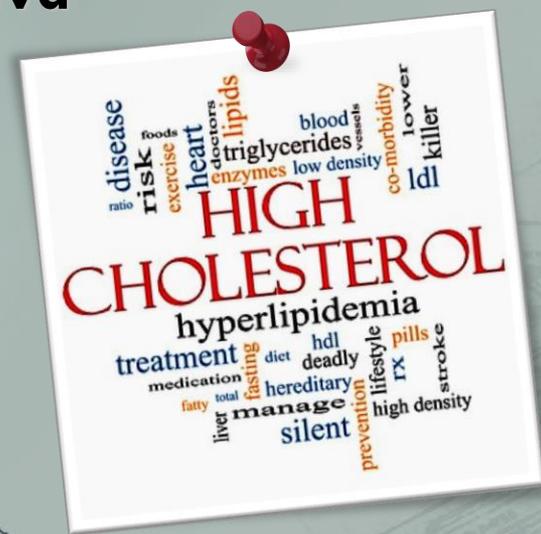


# Metabolismo Lipídico e Fisiopatologia das Dislipidemias Primárias

Pedro Marques da Silva



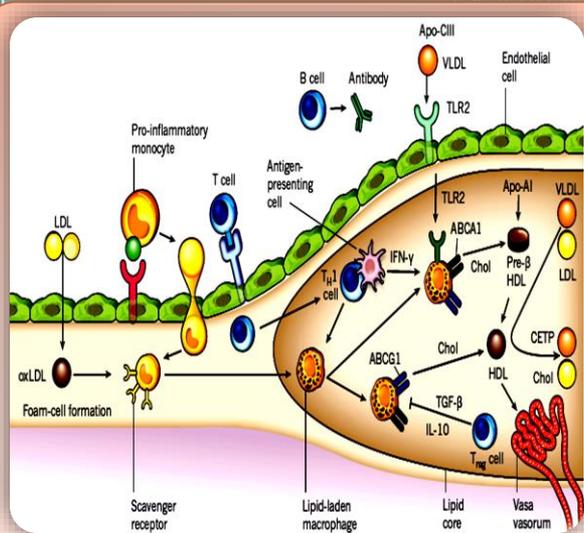
Núcleo de Investigação Arterial

Medicina 4 – Hospital Santa Marta

(coordenador: A. Sousa Guerreiro)

Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

# Interseção do Metabolismo Lipídico com a Inflamação na Aterosclerose

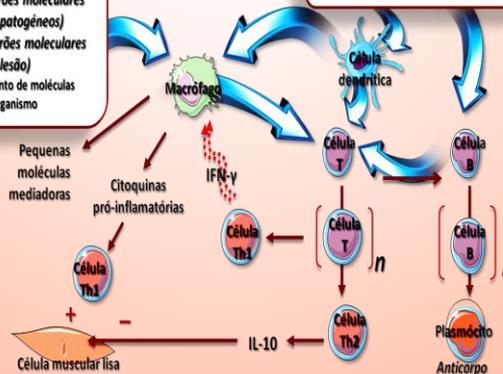


## Imunidade natural\*:

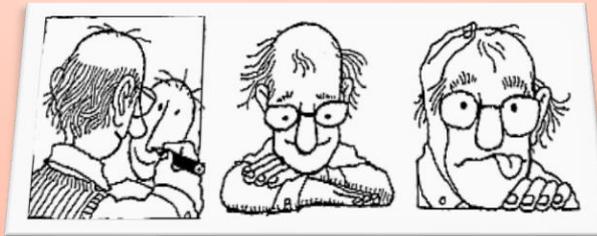
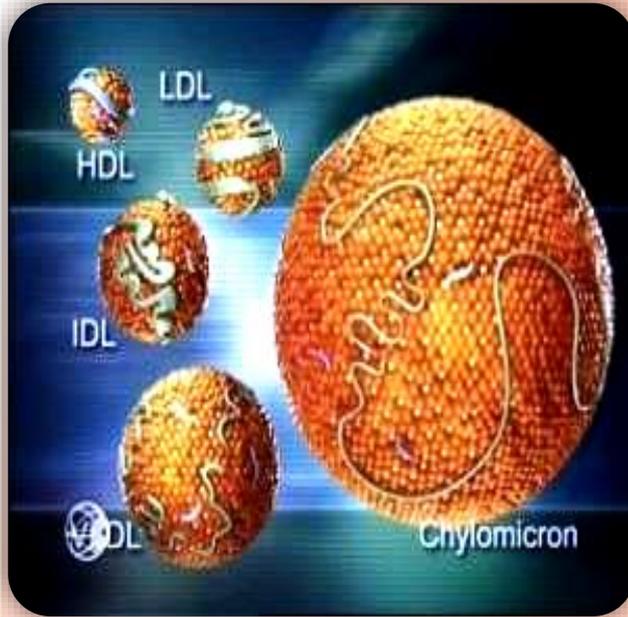
- PAMP (padrões moleculares associados a patógenos)
- DAMP (padrões moleculares associados a lesão)
- \* Reconhecimento de moléculas estranhas ao organismo

## Imunidade adquirida: Antígeno

Induzida por qualquer estrutura molecular reconhecida pelos receptores linfocitários

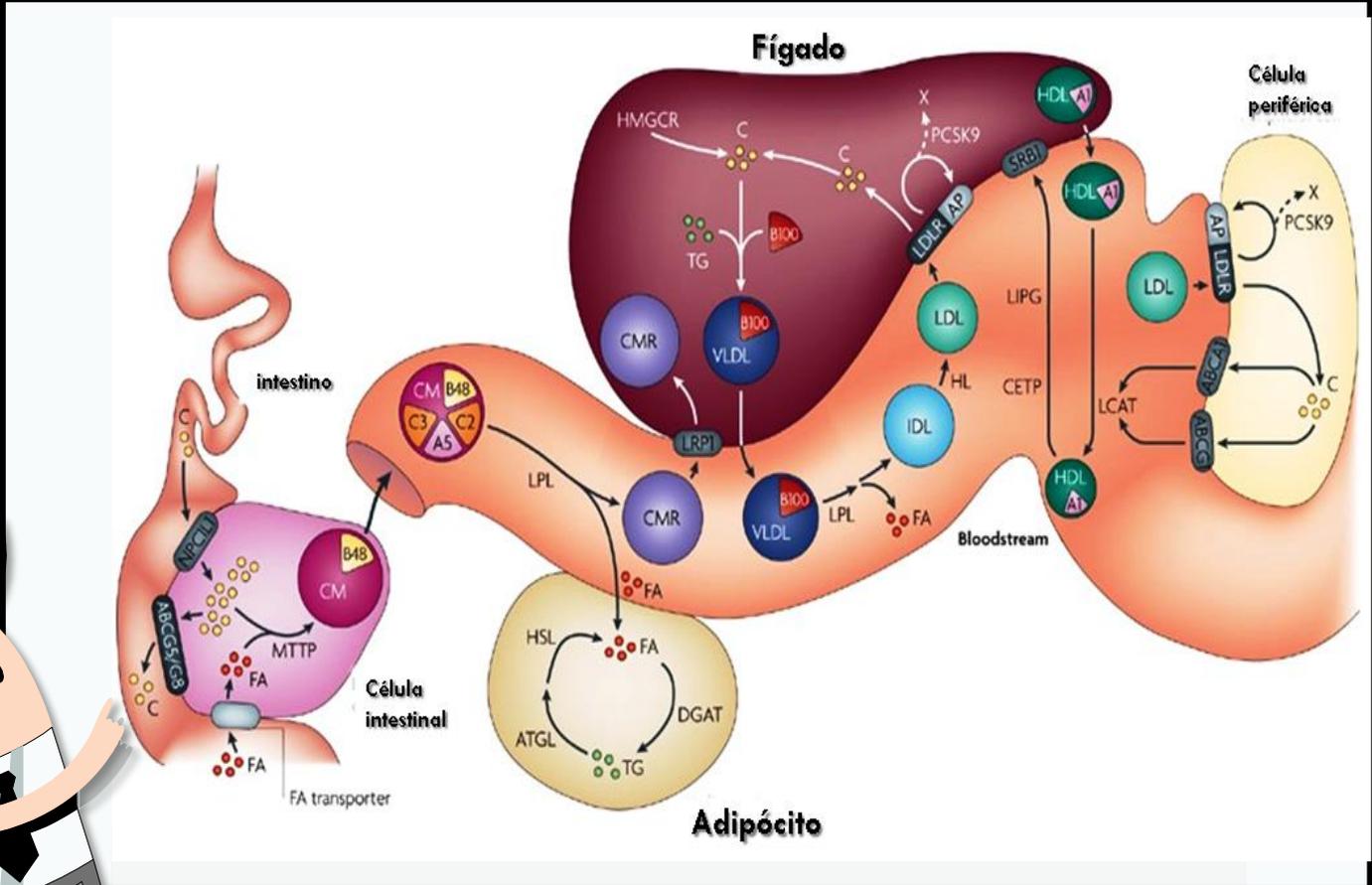
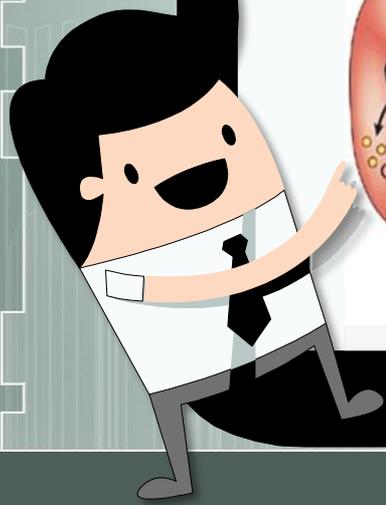


- Monócitos circulantes pró-inflamatórios e linfócitos T aderem ao endotélio com ligação seletiva a moléculas de adesão (e.g. VCAM-1, ICAM-1, selectina P e E), com transmigração de leucócitos na parede arterial, regulada por citocina e quimiocinas (e.g. CCL2/MCP-1, IL-8, TNF- $\alpha$  e via IFN- $\gamma$ )
- Na íntima, monócitos diferenciam-se em M $\emptyset$ , mantendo e amplificando a inflamação local (fator estimulador de colônias de M $\emptyset$  [M-CSF] promove a maturação de monócitos em M $\emptyset$  e induz a expressão de receptores scavenger, que lhes permite interiorizar grandes quantidades de LDL oxidadas e diferenciarem-se em células espumosas)
- Colesterol intracelular precipita em microcristais com ativação do inflamassoma (NLRP3), que induz a apoptose celular e converte a IL-1 $\beta$  na forma ativa, promovendo a expressão de moléculas de adesão, metaloproteinasas (degradam a matriz) e ativação da IL-6 e da PGE2
- Outras populações de leucócitos residentes na placa (linfócitos T e B, neutrófilos, mastócitos e células dendríticas) promovem e amplificam o processo inflamatório em curso
- Acúmulo de células inflamatórias e lipídios com formação do núcleo necrótico lipídico, associado a matriz extracelular composta de colagénio e outros constituintes produzidos pelas SMC vasculares (capa fibrosa)
- Citocinas pró-inflamatórias inibem a síntese de colágeno e a proliferação de SMC e MMP (foam cells) quebram a matriz, comprometendo a integridade estrutural da capa fibrosa



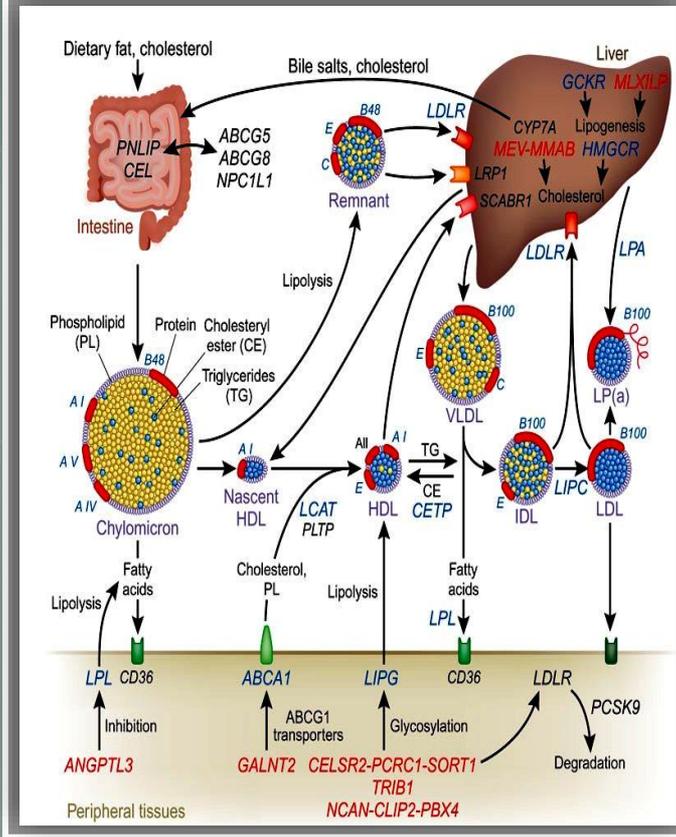
- A lipidologia e os processos envolvidos à aterosclerose no Homem sustentam uma das mais expressivas estratégias terapêuticas dos últimos anos
- O metabolismo e transporte dos lípidos e das lipoproteínas no organismo constitui um requisito fundamental para o normal metabolismo e é um elemento fulcral na manutenção da integridade de membranas, na síntese das hormonas (esteróides) e dos ácidos biliares e na produção de mensageiros de transmissão/transdução celular

# Sumário do Metabolismo Lipoproteico

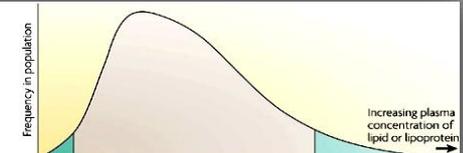


# Determinantes Genéticos no Metabolismo Lipoproteico

## Genes do metabolismo lipoproteico



## Distribuição populacional

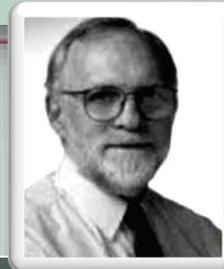
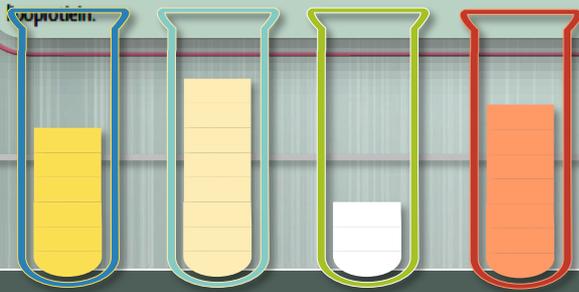


	Rare (ho)	Rare (he)	Common	Rare (he)	Rare (ho)
LDL cholesterol	MTP	APOB	APOE	APOB	APOB
	APOB	PCSK9	LDLR	PCSK9	PCSK9
	PCSK9		PCSK9	LDLR	LDLR
			FADS2.3		LDLRAP1
			APOB		
		HMGCR			
		SORT1			
		CILP2			
HDL cholesterol	ABCA1	ABCA1	CETP	CETP	CETP
	APOA1	APOA1	ABCA1	LIPC	LIPC
	LCAT	LCAT	LIPC	LIPC	
		Common:	LIPG		
			WWOX	LPL	
				GALNT2	
				PLTP	
			MVK		
Triglyceride	MTP	APOB	APOA5	LPL	LPL
	PCSK9	PCSK9	LPL	APOC2	APOC2
		ANGPTL3	GSKR	APOA5	APOA5
		APOC3	TRIB1	Common:	LMF1
			CHREBP	APOA5	GPIIb/IIIa
			GALNT2	LPL	
			ANGPTL3	GSKR	
			DOCK7	TRIB1	
			FADS2.3	CHREBP	
			LIPC	GALNT2	
		APOB	GALNT2		
			ANGPTL3		
			CILP2		

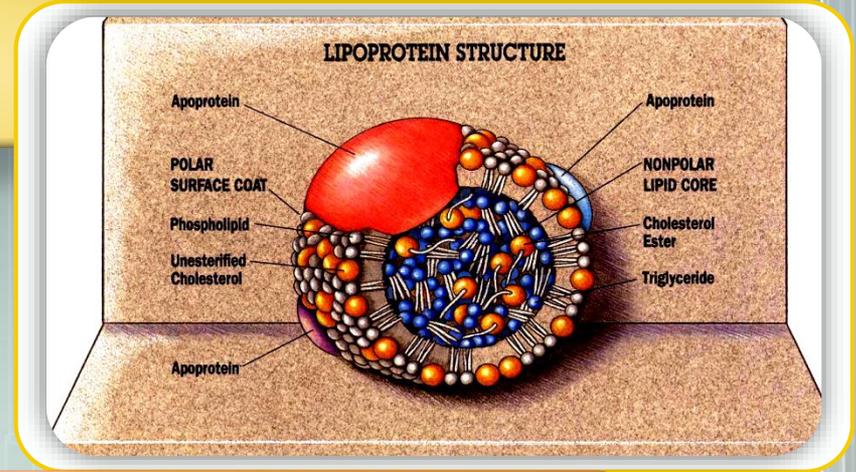
# Fenótipos Hiperlipoproteínemicos Clássicos Classificação de Fredrickson

	WHO ICD number	Fredrickson hyperlipoproteinaemia phenotype	OMIM number	Main lipid change	Primary lipoprotein change	Genetics
Familial hyperchylomicronaemia	E78.3	Type 1	238600	↑ Triglyceride	↑ Chylomicrons	Monogenic; autosomal recessive due to two mutant alleles of <i>LPL</i> , <i>APOC2</i> , <i>APOA5</i> , <i>LMF1</i> , <i>GPIHBP1</i> , or <i>GPD1</i> ; presentation mainly paediatric or early adulthood
Familial hypercholesterolaemia	E78.0	Type 2A	143890	↑ Total cholesterol	↑ LDL	Monogenic; autosomal codominant; heterozygous form results from one mutant allele of <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , or <i>PCSK9</i> ; homozygous form results from two mutant alleles of these genes or of <i>LDLRAP1</i>
Combined hyperlipoproteinaemia	E78.2, E78.4	Type 2B	144250	↑ Total cholesterol, ↑ triglyceride	↑ VLDL, ↑ LDL	Polygenic; high GRS for hypertriglyceridaemia; excess of rare variants in hypertriglyceridaemia-associated genes; high GRS for LDL cholesterol
Dysbetalipoproteinaemia	E78.2	Type 3	107741	↑ Total cholesterol, ↑ triglyceride	↑ IDL	Polygenic; high GRS for hypertriglyceridaemia; excess of rare variants in hypertriglyceridaemia-associated genes; <i>APOE</i> ε2/ε2 homozygosity, or heterozygous rare mutation in <i>APOE</i>
Primary or simple hypertriglyceridaemia	E78.1	Type 4	144600 and 145750	↑ Triglyceride	↑ VLDL	Polygenic; high GRS for hypertriglyceridaemia; excess of rare variants in hypertriglyceridaemia-associated genes
Mixed hypertriglyceridaemia	E78.3	Type 5	144650	↑ Total cholesterol, ↑ triglyceride	↑ VLDL, ↑ chylomicrons	Polygenic; high GRS for hypertriglyceridaemia; excess of rare variants in hypertriglyceridaemia-associated genes, with higher burden of risk alleles than for hyperlipoproteinaemia type 4

GRS was created by unweighted tallying of risk alleles from single nucleotide polymorphisms associated with increased plasma concentrations of triglyceride and hypertriglyceridaemia. Adapted from Hegele (2009).<sup>33</sup> ICD=International Classification of Diseases. OMIM=Online Mendelian Inheritance in Man database. VLDL=very low-density lipoprotein. GRS=polygenic genetic risk score. IDL=intermediate-density lipoprotein.



## Estrutura básica da lipoproteína



## Propriedades físico-químicas

Class	Density (g/ml)	Electrophoretic mobility	Surface components			Core lipids	
			Cholesterol	Phospholipids	Apolipoprotein	Triglycerides	Cholesterylester
Chylomicrons	<0.95	Remains at origin	2	7	2	86	3
VLDL	0.95-1.006	Pre- $\beta$ lipoproteins	7	18	8	55	12
IDL	1.006-1.019	Slow pre- $\beta$ lipoproteins	9	19	19	23	29
LDL	1.019-1.063	$\beta$ -Lipoproteins	8	22	22	6	42
HDL-2 <sup>a</sup>	1.063-1.125	$\alpha$ -Lipoproteins	5	33	40	5	17
HDL-3 <sup>a</sup>	1.125-1.210	$\alpha$ -Lipoproteins	4	35	55	3	13
Lp(a) <sup>b</sup>	1.040-1.090	Slow pre- $\beta$ -lipoproteins					

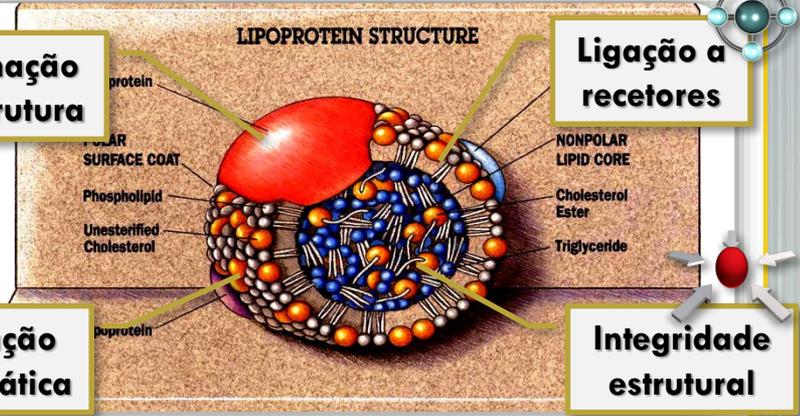
## Funções das apolipoproteínas



**Formação e estrutura**



**Ativação enzimática**

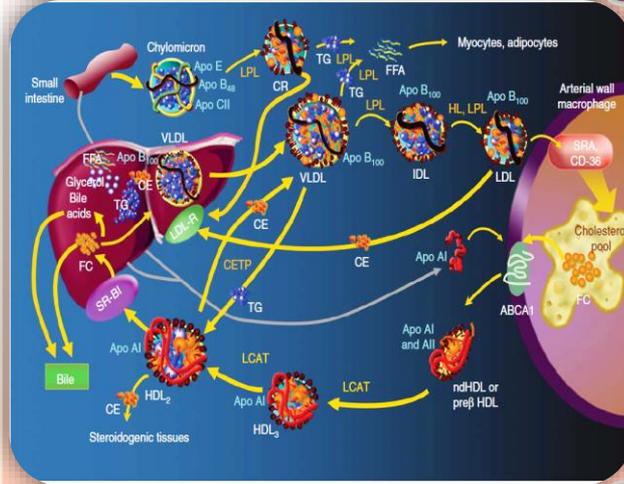


## Propriedades físico-químicas

Apolipoproteins	Major tissue sources	Functions	Molecular weight (Da)
Apo A-I	Liver and intestine	Co-factor of LCAT	29,016
Apo A-II	Liver and intestine	Not known	17,414
Apo A-IV	Liver and intestine	Activates LCAT	44,465
Apo B-48	Intestine	Secretion TG from intestine	240,800
Apo B-100	Liver	Secretion TG from liver; binding ligand to LDL receptor	512,723
Apo C-I	Liver	Activates LCAT	6630
Apo C-II	Liver	Cofactor LPL	8900
Apo C-III	Liver	Inhibits LPL	8800
Apo D	Many sources	Reverse cholesterol transport	19,000
Apo E	Liver	Ligand for uptake of chylomicron remnants and IDL	34,145

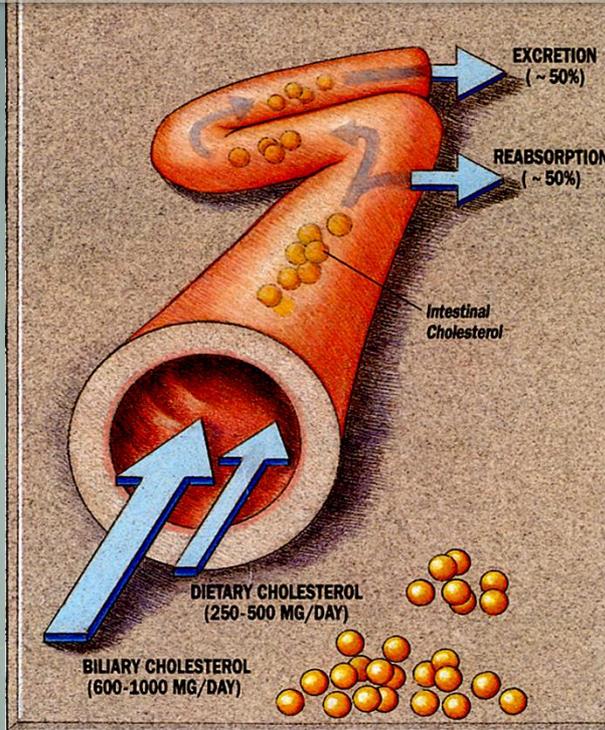
*IDL*, intermediate-density lipoprotein; *LCAT*, lecithin:cholesterol acyl transferase; *LDL*, low-density lipoprotein; *LPL*, lipoprotein lipase; *TG*, triglyceride

# Enzimas e Proteínas de Transferência no Metabolismo lipídico



Enzyme	Major tissue source	Functions	Molecular weight
Lipoprotein lipase (LPL)	Adipose tissue Striated muscle	Hydrolyses TG and phospholipids of chylomicrons and large VLDL	50,394
Hepatic lipase (HL)	Liver	Hydrolyses TG and phospholipids of small VLDL, IDL, and HDL-2	53,222
Lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT)	Liver	Transfers a free fatty acid from phosphatidylcholine on nascent (pre-β) HDL to form cholesteryl esters and mature HDL	47,090
Cholesterol ester transport protein (CETP)	Liver, spleen and adipose tissue	Transfers cholesteryl esters from HDL to apoB-containing lipoproteins Converts α-HDL to pre-β-HDL	74,000
Phospholipid transfer protein (PTP)	Placenta, pancreas, adipose tissue, lung	Transfers the majority of phospholipids in plasma Converts α-HDL to pre-β-HDL	81,000
Scavenger class B type I receptor	Liver, adrenal, gonads, endothelium, macrophages	Mediates the selective uptake of cholesteryl ester from the core of lipoproteins, including HDL, LDL and VLDL	82,000

### Lípidos na dieta

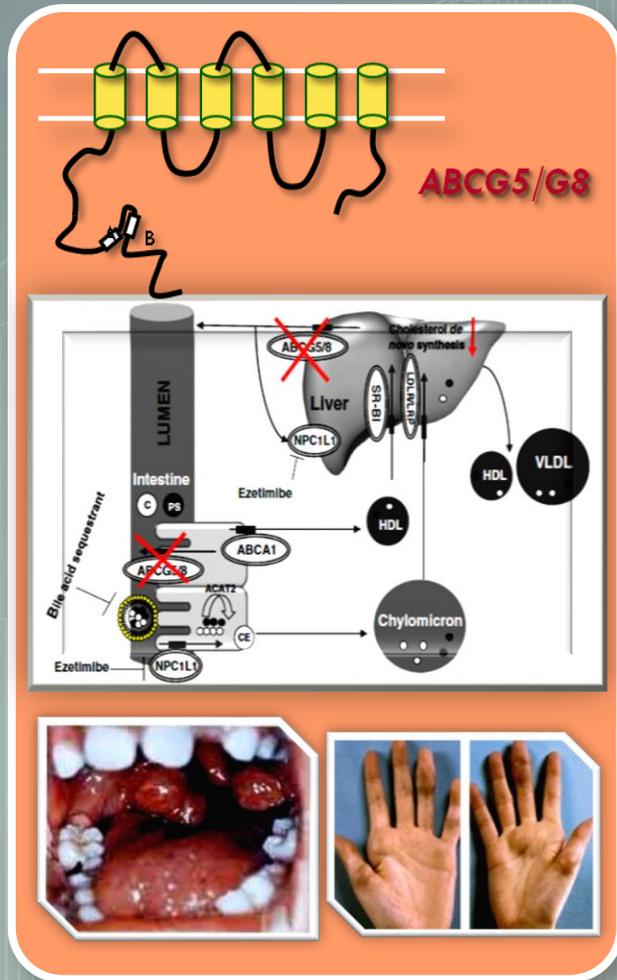


**TG:** maioria dos lípidos na dieta (75-150 g/d); **colesterol na dieta**  $\approx$  300 mg/d (100 a 600 mg/d); **secreção biliar de colesterol para intestino**  $\pm$  1 100 mg/d

### Papel do intestino

- **Síntese intestinal de LP** é um elemento central do organismo na elaboração lipídios da dieta para dispersão pelo organismo, onde são pretendidos.
- Paradigmática a relação dos lípidos da dieta com o enterócito e com os processos de absorção intestinal (boca e estômago + lúmen intestinal)
- Interação entre conteúdo alimentar, absorção (passiva e por proteínas transportadoras), ressíntese e transporte intercelular, que culmina num sistema complexo de síntese de LP (quilomicron e apoA-I/HDL) – sujeito a modulação significativa (endógena e exógena)

# Sitosterolemia (Fitosterolemia)



Rara, autossômica recessiva por mutações dos ABCG5/G8 (2p21)



↑ Absorção de esteróis (+ colesterol) da dieta, com defeito da sua excreção biliar



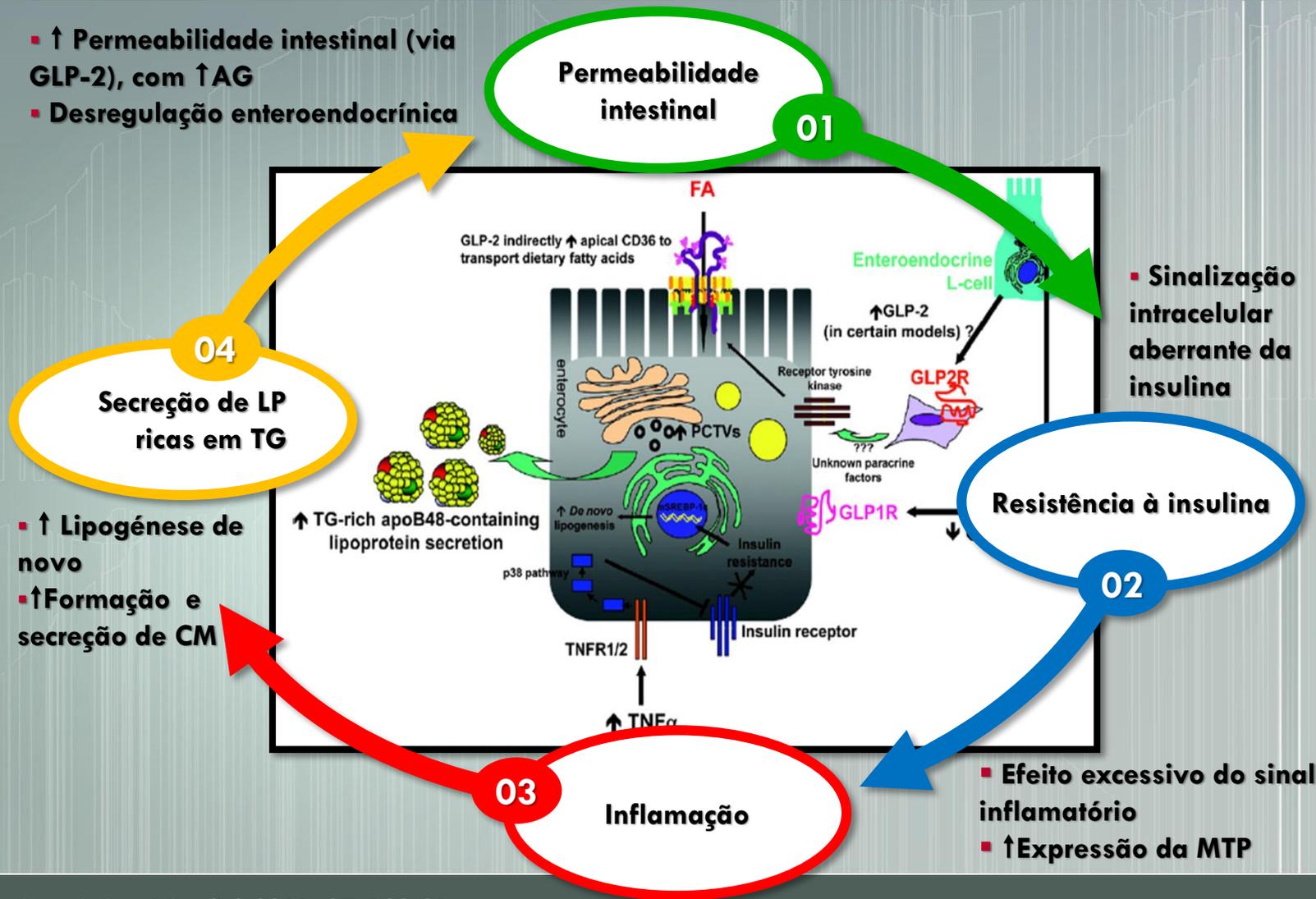
Aterosclerose prematura, xantomas tendinosos e tuberosos, anemia hemolítica e macrotrombocitopenia



↑ Esteróis vegetais plasmáticos (13-37 mg/dl), com ↑ pool de sitosterol e colesterol (LDL-C ↑) e ↓ excreção de esteróis pela biliar

# Secreção Intestinal Alterada

Com a Resistência à insulina (Obesidade, SMet e DMT2)



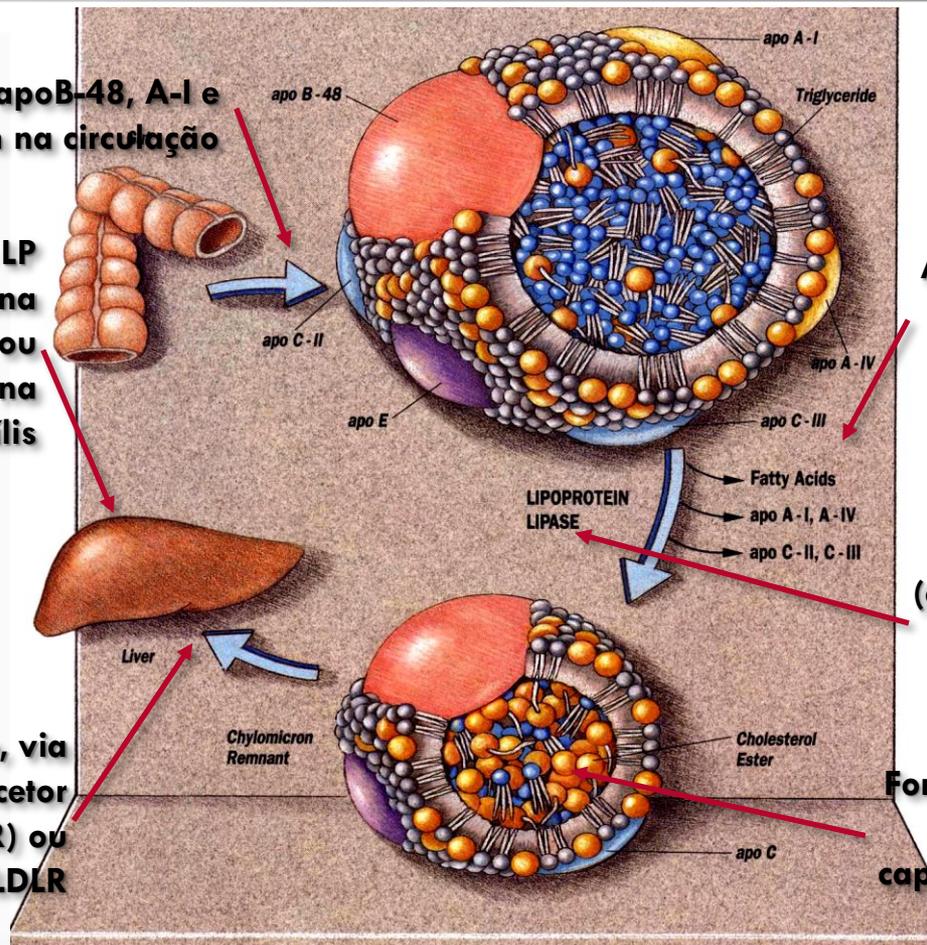
# Metabolismo das Quilomicra



**CM com apoB-48, A-I e A-IV entram na circulação**

**Síntese de LP (ou membrana celular) ou excreção na biliaris**

**Endocitose, via LRP (receptor dos CMR) ou LDLR**

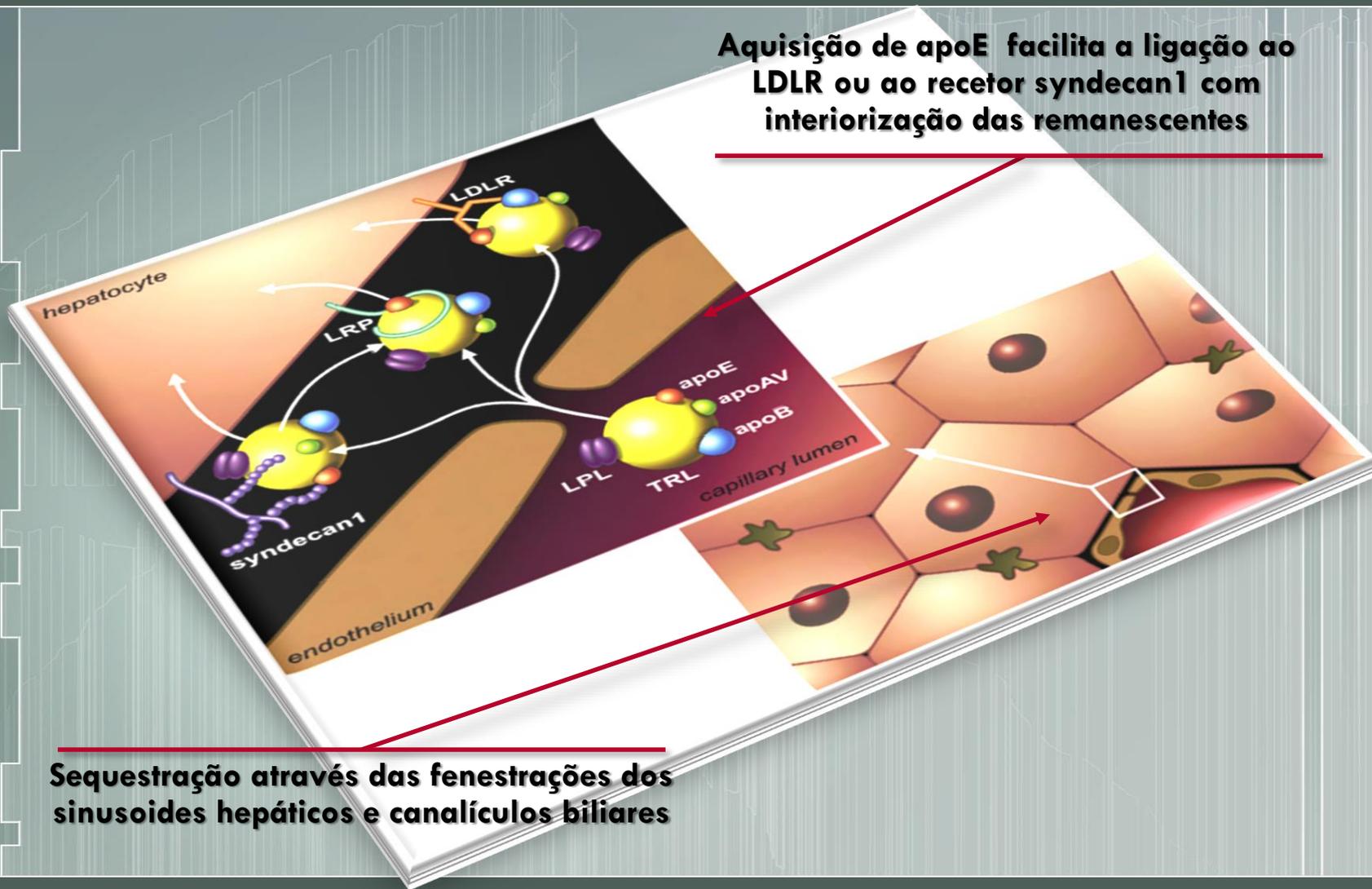


**Adquirem apoE e apoC-I, C-II e C-III das HDL**

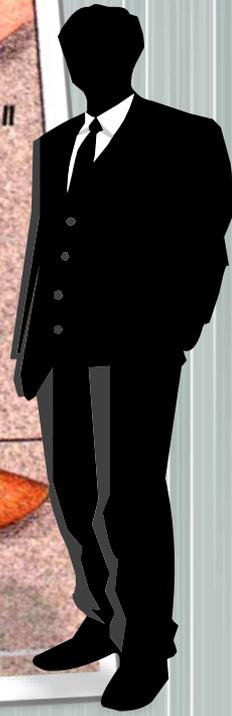
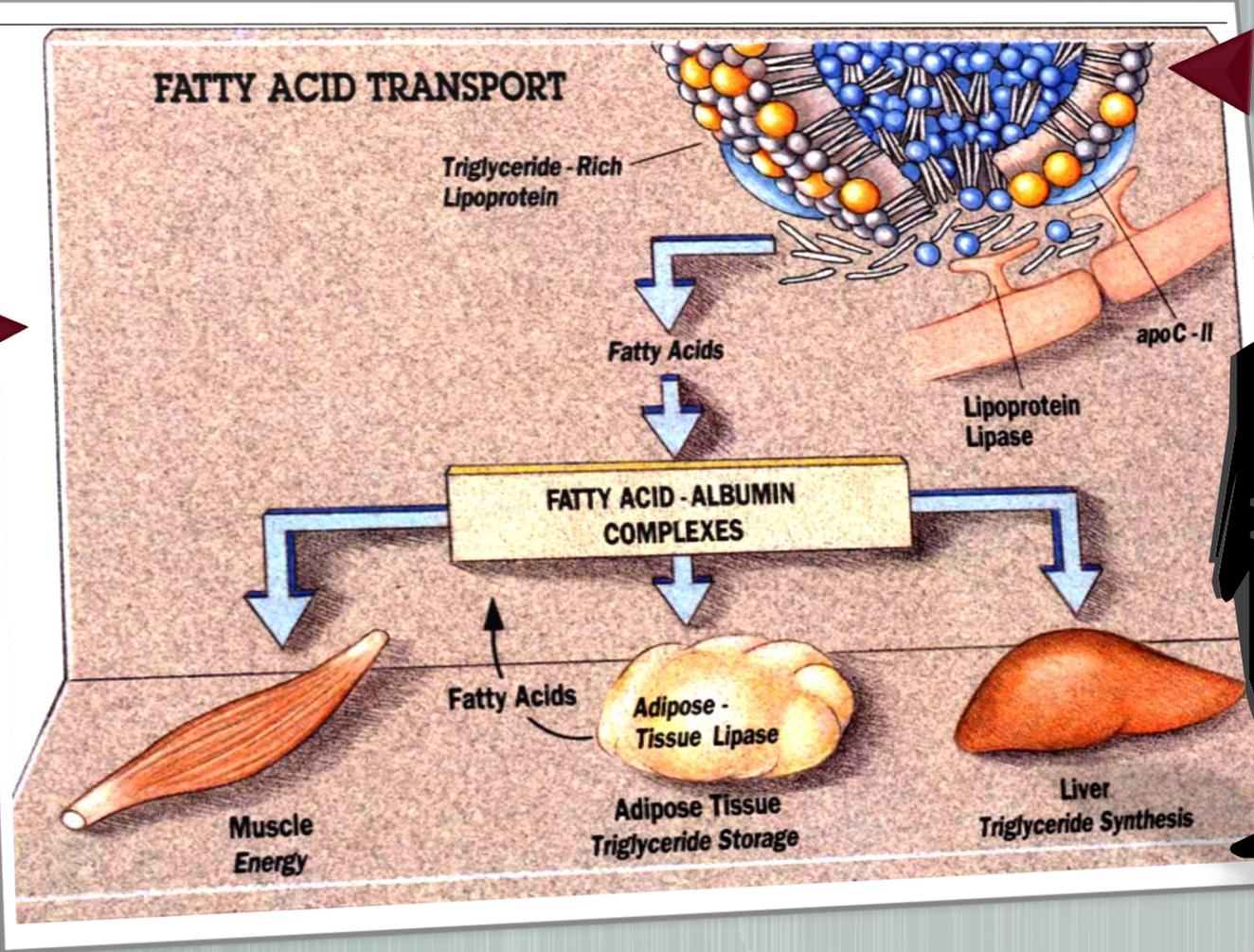
**Exposição a LPL (cofator: apoC-II) com hidrólise dos TG em AGL**

**Formação de CMR, com apoE e EC captadas no fígado**

# Depuração Hepática de Partículas Remanescentes

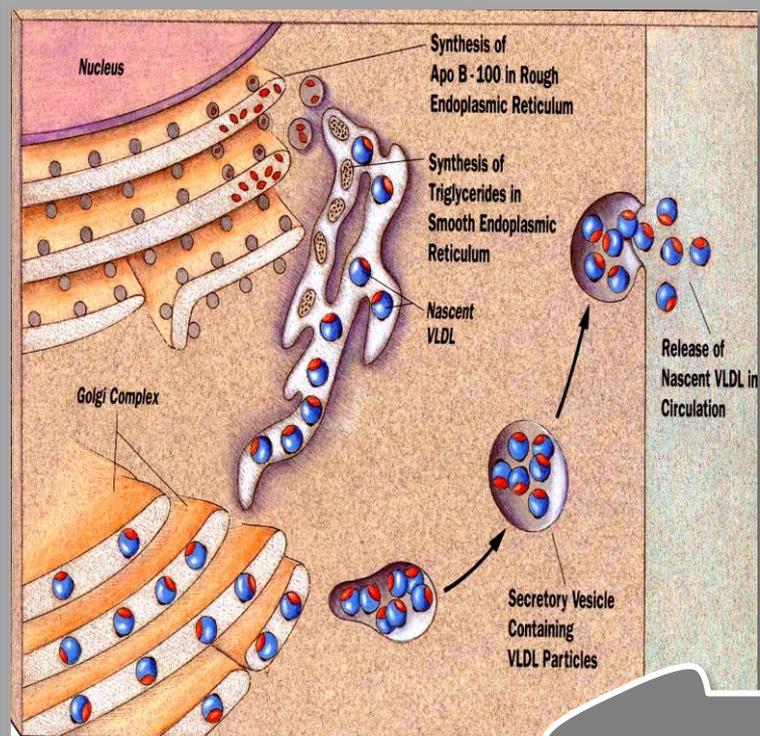


# Transporte dos Ácidos Gordos



# Síntese Hepática de VLDL

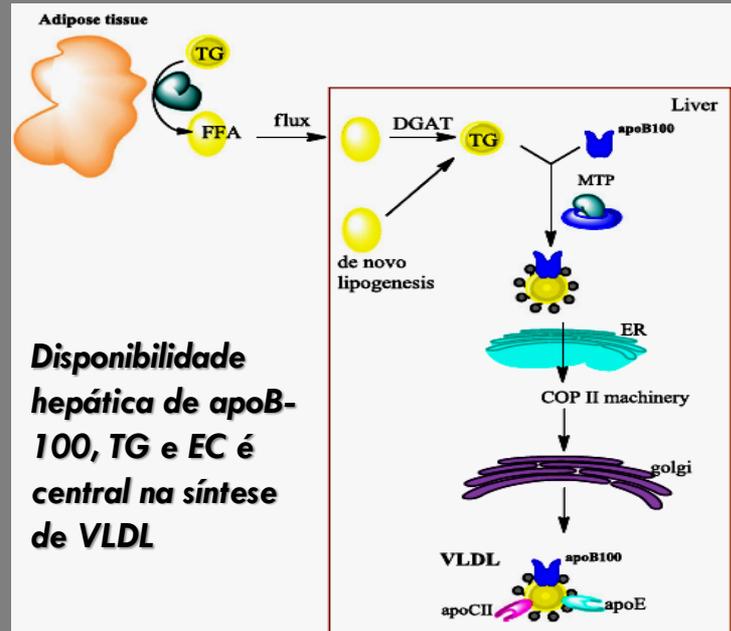
## Secreção hepática de VLDL



- VLDL madura com fosfolípidos, apoE, apoC-I, C-II e C-III
- Secreção hepática requer apoB-100

## Síntese hepática de VLDL

- Metabolismo/oxidação dos AGL com incorporação em TG e EC
- Síntese de apoB-100 que interatua com EC
- Incorporação de TG pela MTP e formação VLDL madura

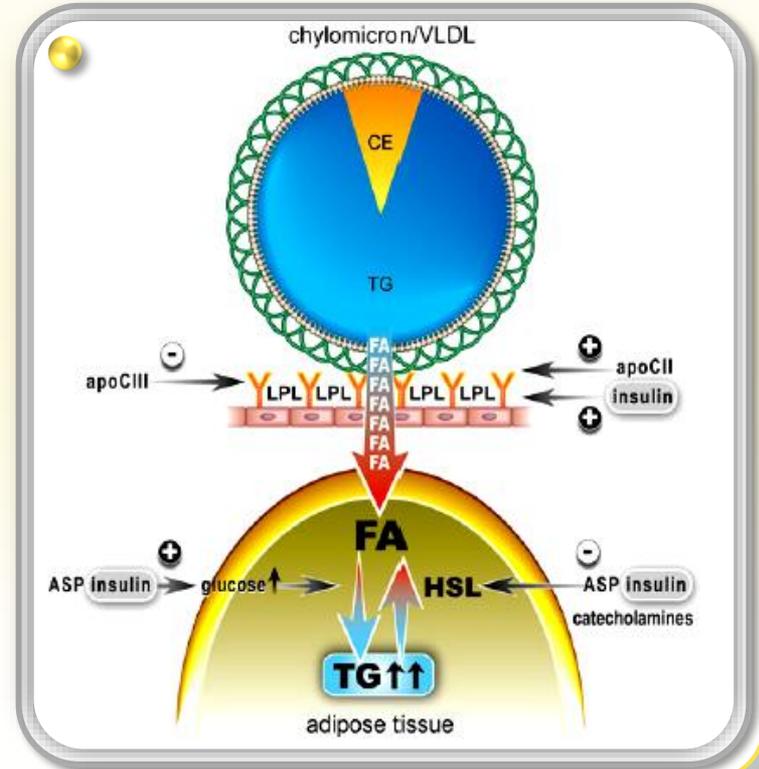
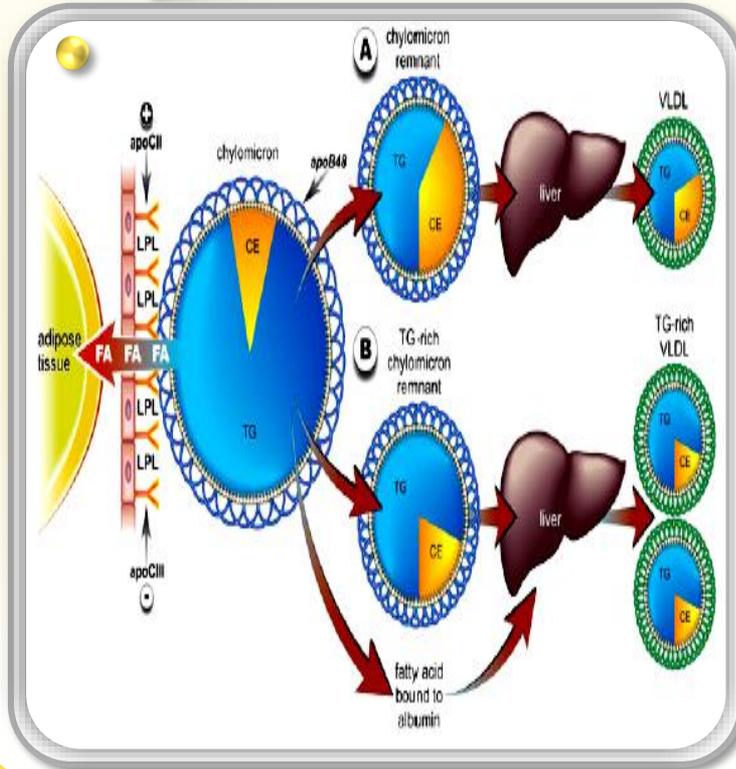


**Disponibilidade hepática de apoB-100, TG e EC é central na síntese de VLDL**

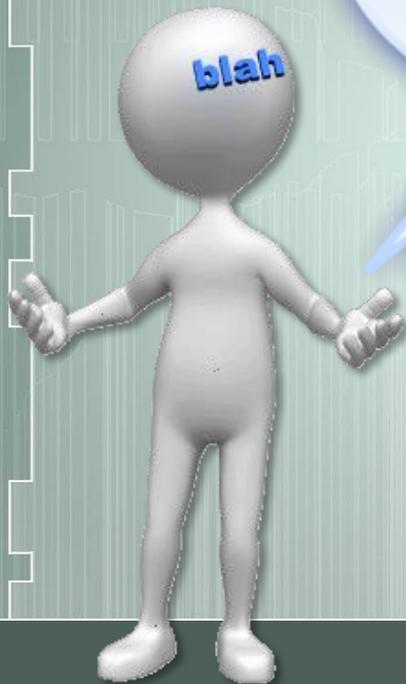
# Papel do Tecido Adiposo e do Fluxo de AGL

## Adipócito, AG e ApoB-LP

Determinantes da captação e libertação de AGL pelo adipócito  
LpL, insulina e ASP (acylation stimulating protein)

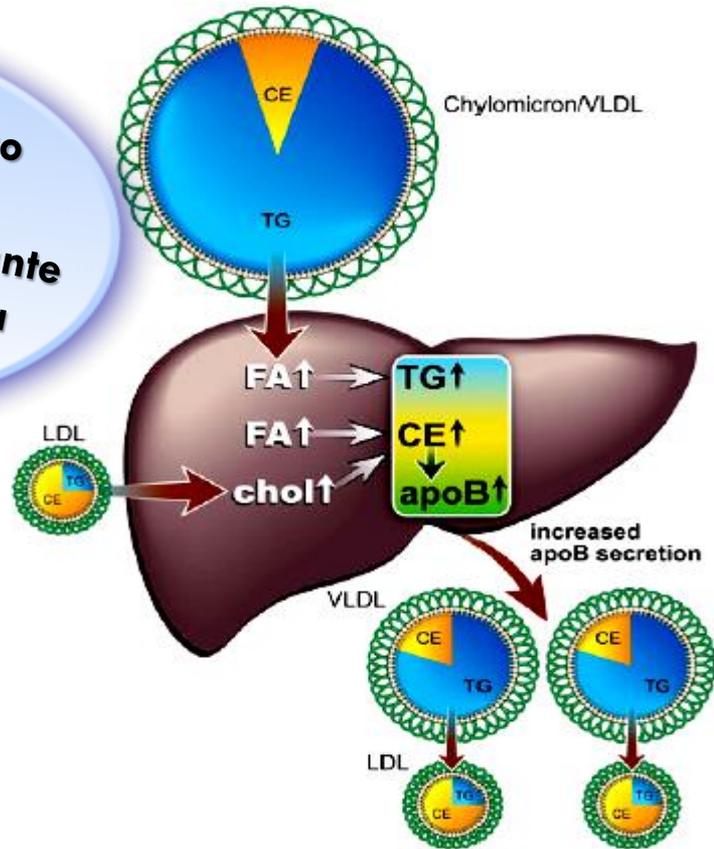


# Integração Metabólica dos AG com o Colesterol



O influxo hepático de AG é um determinante importante da apoB e da massa total de colesterol

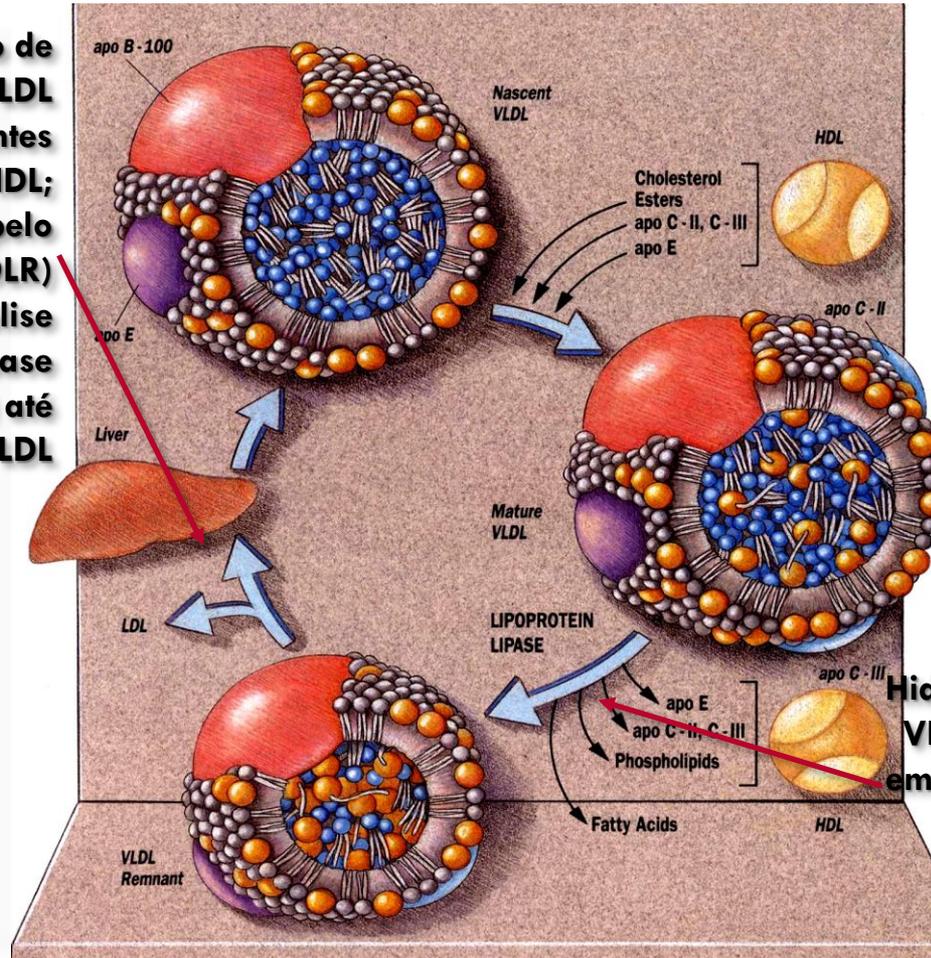
Maior influxo hepático de AG influencia não só a síntese de triglicéridos, mas também a síntese de ésteres de colesterol



# Metabolismo das VLDL



**Geração de VLDL remanescentes e depois IDL; captação pelo fígado (LDLR) ou hidrólise (lipase hepática) até LDL**

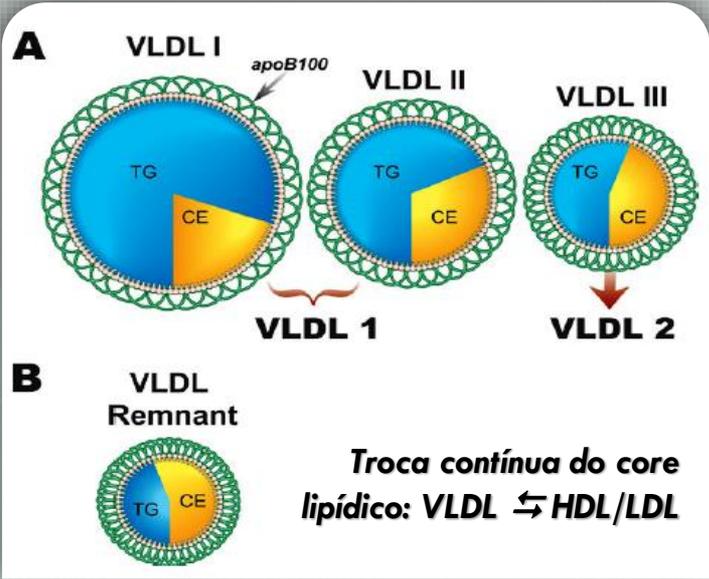


**Hidrólise dos TG das VLDL nos capilares em contacto com LPL (e apoC-II) com libertação de AGL**

# Heterogeneidade das ApoB-LP: VLDL (e LDL)

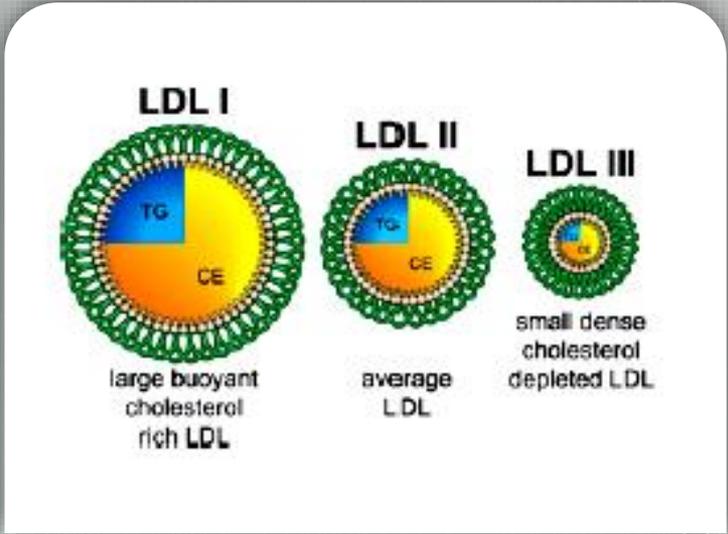
## Heterogeneidade das partículas aterogénicas

### Heterogeneidade das VLDL



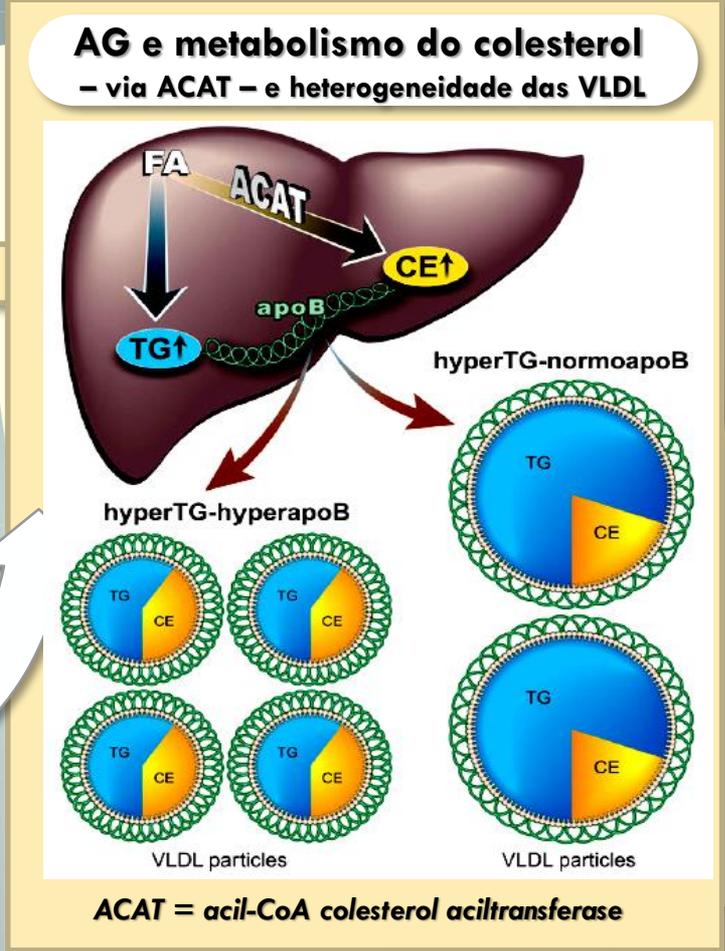
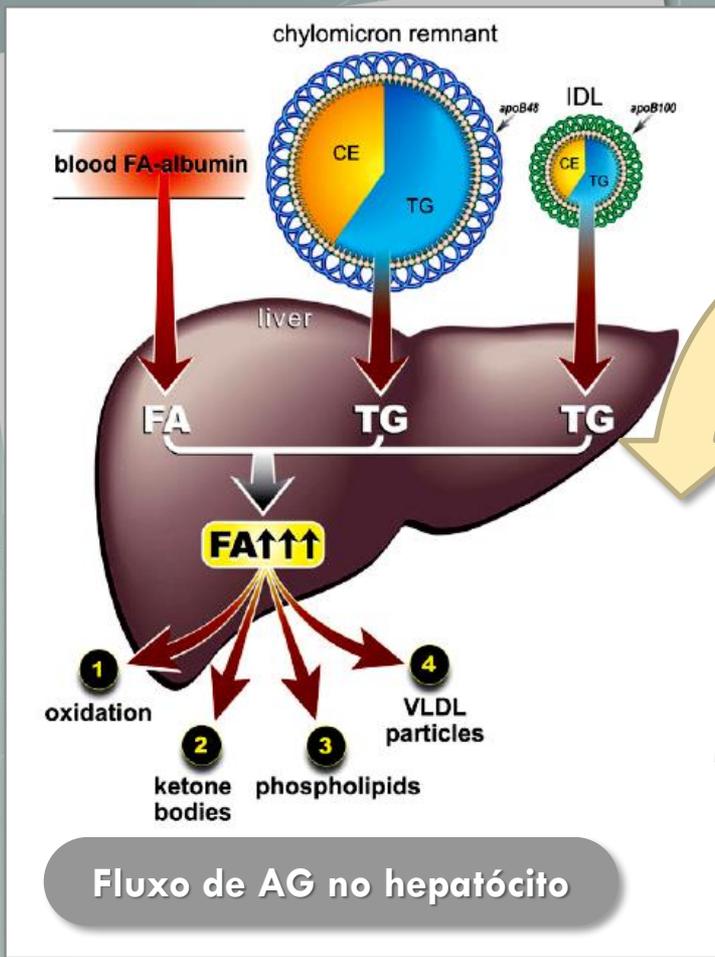
**VLDL I rica em TG e VLDL III mais EC**  
**Formas remanescentes enriquecidas em EC**

### Heterogeneidade das LDL



**Partículas ricas ou com depleção em colesterol**  
**Diferenças no core lipídico**  
**Sem evidência independente do número de partículas**

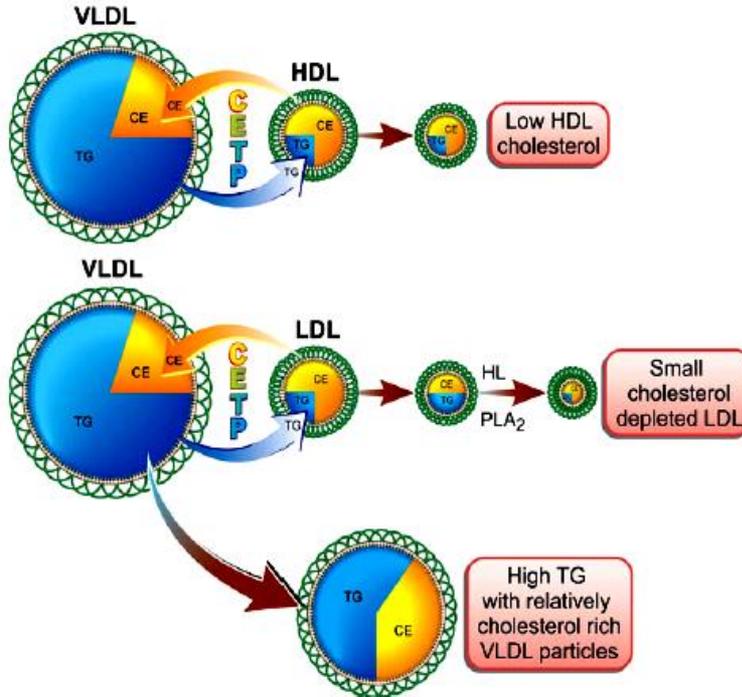
# AG e Metabolismo Hepático



# Trocas Lipídicas Via CETP

## Fenótipo Lipoproteico Aterogênico

**CETP** = glicoproteína hidrofóbica, de origem hepática, associada às HDL

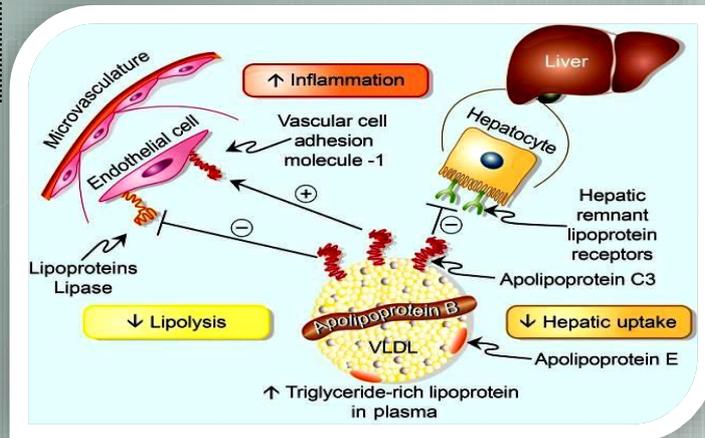
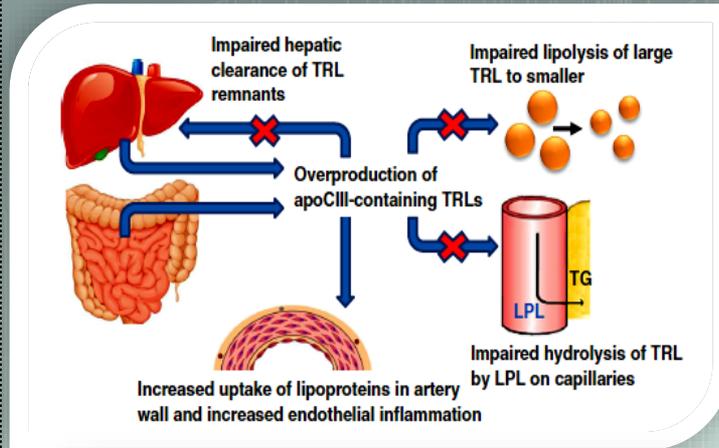


**Troca** ou **transferência** no core lipídico depende da composição diversa das partículas

- Se a CETP interatua com LDL e HDL, ricas em EC, predomina a transferência
- Se a CETP interatua com HDL e VLDL ou HDL e quilomicra predomina a troca

- CETP medeia trocas no core lipídico que alteram a composição e as dimensões das partículas lipoproteicas

## Efeitos pró-aterogênicos da apoC-III

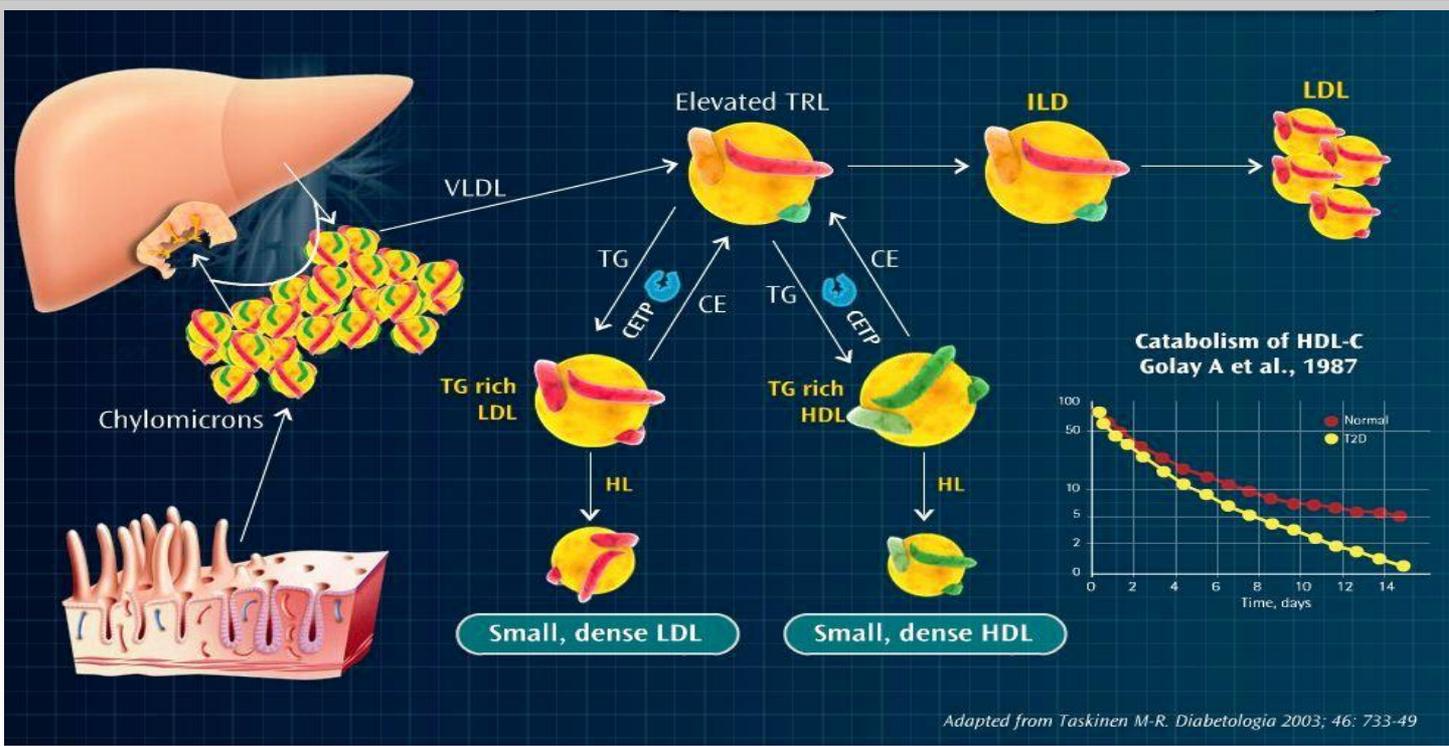


## A esclarecer...

- **Importância, nos humanos, na secreção de VLDL**
- **Papel funcional e fisiopatológico das isoformas da apoC-III**
- **Fatores hormonais e externos reguladores da expressão da apoC-III**
- **Papel da apoC-III na HDL e subtipos de HDL**
- **Potencial como biomarcador do risco residual de DCV**
- **Papel metabolismo lipídico intestinal**

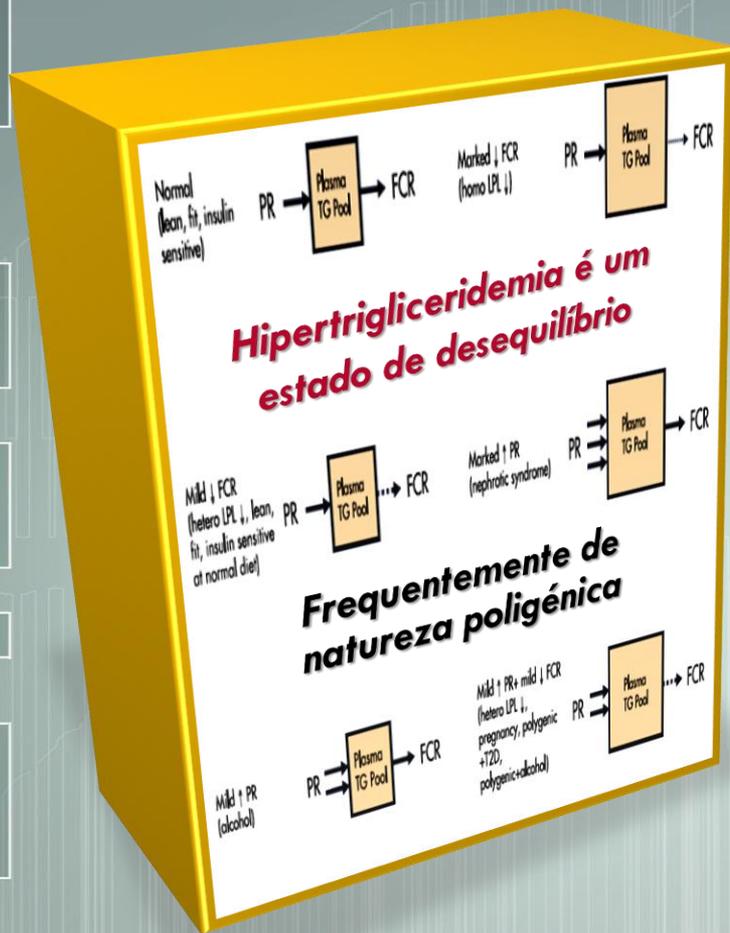


# Alterações das HDL e LDL pela CETP e Lípase Hepática com HiperTG

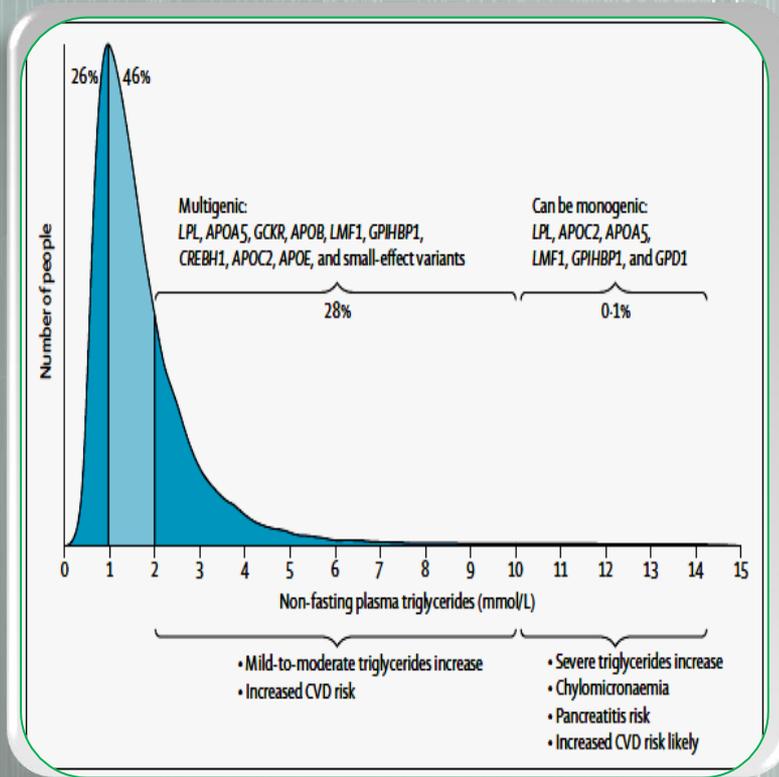


**EC transferidos das HDL para TG-LP, pela CETP**  
**HDL ricas TG são hidrolisada pela HL, formando HDL pequena removida pela cubilina renal; PLTP transfere AG insaturados em PL da apoB-LP para HDL (com aquisição de PL por HDL)**

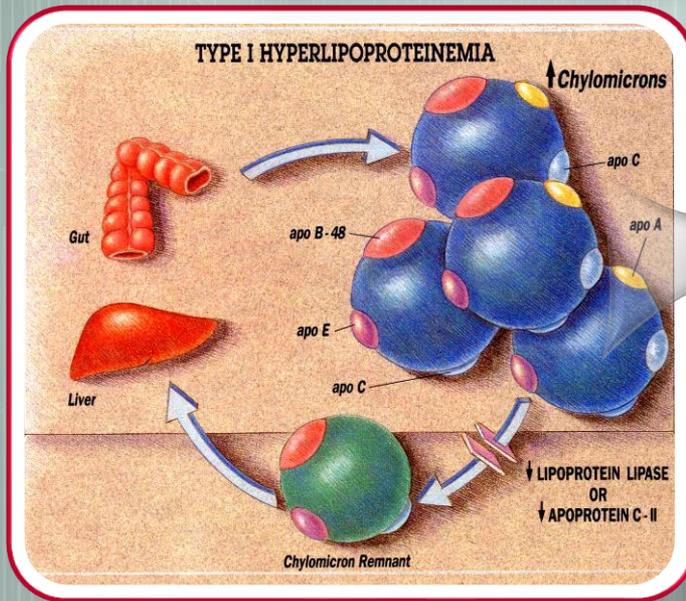
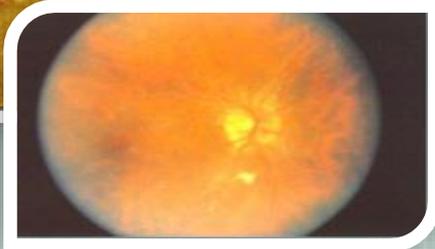
# Natureza Poligénica da Hipertrigliceridemia



Pool plasmático de TG depende da taxa de produção e da fração de deputação em cada estado metabólico



# Alterações do Metabolismo Exógeno Quilomicronemia

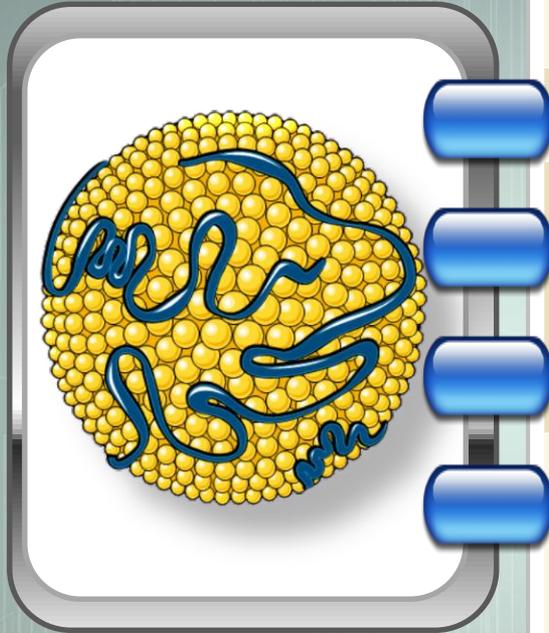


- **Rara; autossômica recessiva (consanguinidade)**
  - **Homozigótica: hiperlipidemia tipo 1 (ou V)**
    - ↑↑↑ TG (5 000-10 000 mg/dl) e ↑ CT (500-1 000 mg/dl)
    - Triglicéridos/colesterol  $\geq 5^*$
  - **Heterozigótica:**
    - TG  $\rightarrow$  ou ↑, hiperTG pós-prandial
    - ↑ ApoB
    - Hiperlipidemia de tipo IV (↓ HDL-C)
  - **Pancreatite, dor abdominal, xantomas eruptivos, lipaemia retinalis e hepatoesplenomegalia**
  - **Atividade lipolítica pós-heparina (PHLA; 60 U/kg); massa de LPL; anel de quilomicra no tubo**
- Formas: déficit familiar de LPL; déficit homozigótica da apoC-II (mais raro); déficit de GPIIb/IIIa e - metabolismo das quilomicra - mutações da APOA5 e da caveolina-1**

\* habitual = 10

# Quilomicronemia Primária

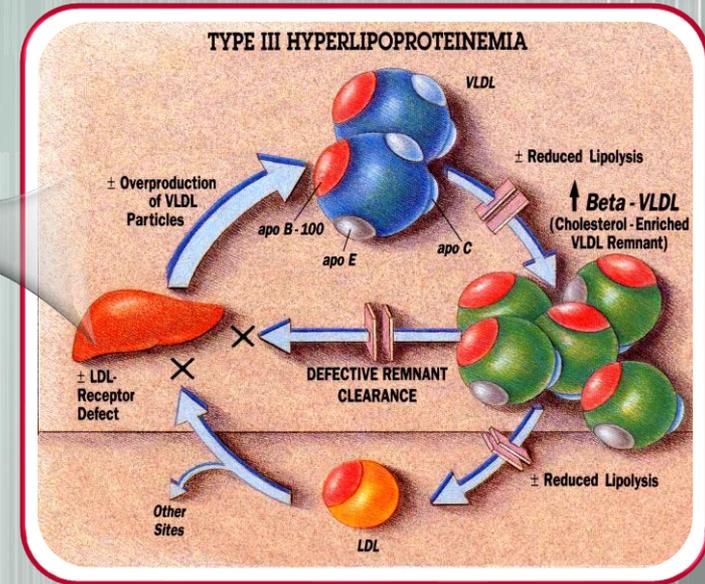
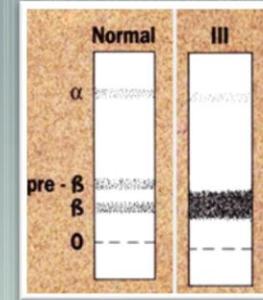
## Formas Monogénicas e Poligénicas



Features	Monogenic chylomicronaemia	Polygenic chylomicronaemia
Former designations	Familial chylomicronaemia Type 1 hyperlipoproteinaemia (WHO) <sup>2</sup>	Mixed dyslipidaemia Type 5 hyperlipoproteinaemia <sup>2</sup> (WHO)
Main lipoprotein disturbances	Increased number of chylomicron particles only <sup>6,11</sup>	Transient increase in levels of triglyceride-rich lipoproteins Increased number of chylomicron particles Increased levels of VLDL Increased number of chylomicron remnants Increased number of VLDL remnants <sup>4</sup>
Associated lipoprotein disturbances	Reduced levels of VLDL, LDL and HDL	Usually reduced levels of HDL, sometimes reduced levels of LDL
Typical onset	Paediatric or adolescent	Adulthood
Clinical features	Failure to thrive Abdominal pain Nausea Vomiting Eruptive xanthomas Lipaemia retinalis Pancreatitis Hepatosplenomegaly <sup>5</sup>	Abdominal pain Nausea Vomiting Eruptive xanthomas (rare) Lipaemia retinalis (rare) Pancreatitis (~1% risk per year) <sup>4</sup>
Association with CVD	Minimal	Some evidence of increased risk <sup>25,63</sup>
Prevalence	~1:100,000 to ~1:1,000,000 <sup>4</sup>	~1:600 <sup>6</sup>
Contribution of secondary factors	Minimal	Major
Inheritance pattern	Autosomal recessive	Familial clustering, but no discrete classical pattern
Genetic causes	Mutations in <i>LPL</i> , <sup>4</sup> <i>APOC2</i> , <sup>4</sup> <i>APOA5</i> , <sup>43</sup> <i>GPIHBP1</i> <sup>54</sup> and <i>LMF1</i> <sup>55</sup>	Genetic pool of affected individuals has increased prevalence of: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Heterozygous rare variants in <i>LPL</i>, <i>APOC2</i>, <i>APOB</i>, <i>GCKR</i>, <i>APOA5</i>, <i>LMF1</i>, <i>GPIHBP1</i> and <i>CREBH</i> with large effects<sup>60,61</sup></li> <li>▪ Common variants (SNP) with small effects in ~40 genes identified in genome-wide association studies<sup>60</sup></li> </ul>
Current treatment	Dietary control: restriction of fat intake ± increased consumption of MCTG Pharmacologic control: minimal effect of fibrates, niacin, ω-3 fatty acids and statins	Dietary control: reduced intake of calories, fats, simple sugars and alcohol Control of secondary factors Pharmacologic control: ω-3 fatty acids and niacin (both have variable efficacy)

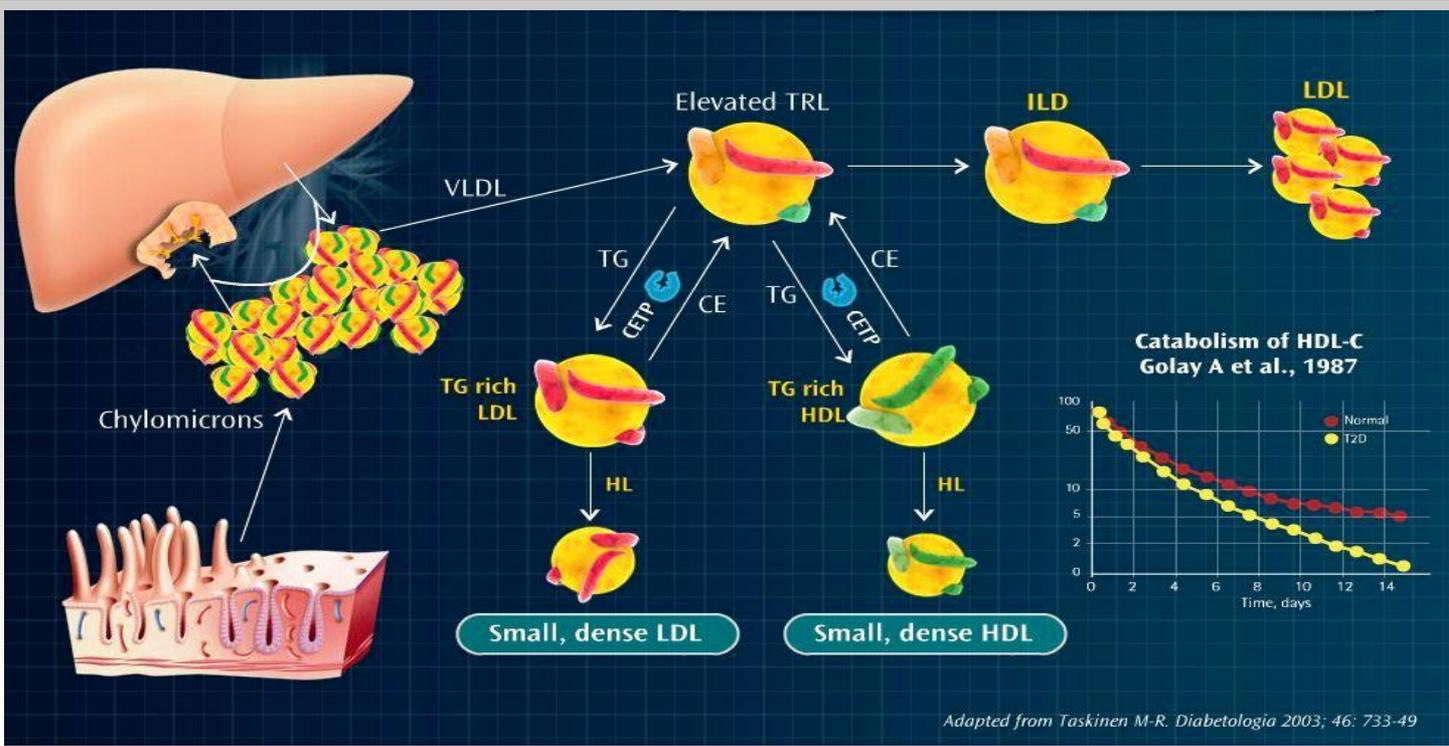
# Metabolismo Endógeno e Exógeno Disbetalipoproteinemia

- Aumento marcado  $\approx$  de colesterol e TG ( $> 300$  mg/dl)
- Presença homozigótica de apo E2 (arg:cisteína, 158) ou outras mutações afetando a apoE (e.g. apoE Nagoya, R142S)
- Aparência obrigatória de outros cofatores: obesidade e diabetes, hipotireoidismo, déficit estrogênico, ...
- $> 20$  anos, exceto forma dominante
- Sinais físicos característicos: estrias palmares alaranjadas, xantomas, xantelasmas e xantomas túbero-eruptivos
- Presença de remanescentes ou de VLDL ricas em colesterol (*beta*-VLDL, de origem intestinal e hepática) com LDL-C baixo (HDL-C  $\rightarrow$  ou  $\downarrow$ )
- $VLDL-C/TG \geq 0,3^*$  ( $VLDL-C/VLDL-TG \geq 0,35$ ),  $CT/TG > 0,42$  e  $TG/apoB > 4,29$  ( $apoE/apoB > 0,15$ )
- Doença coronária prematura



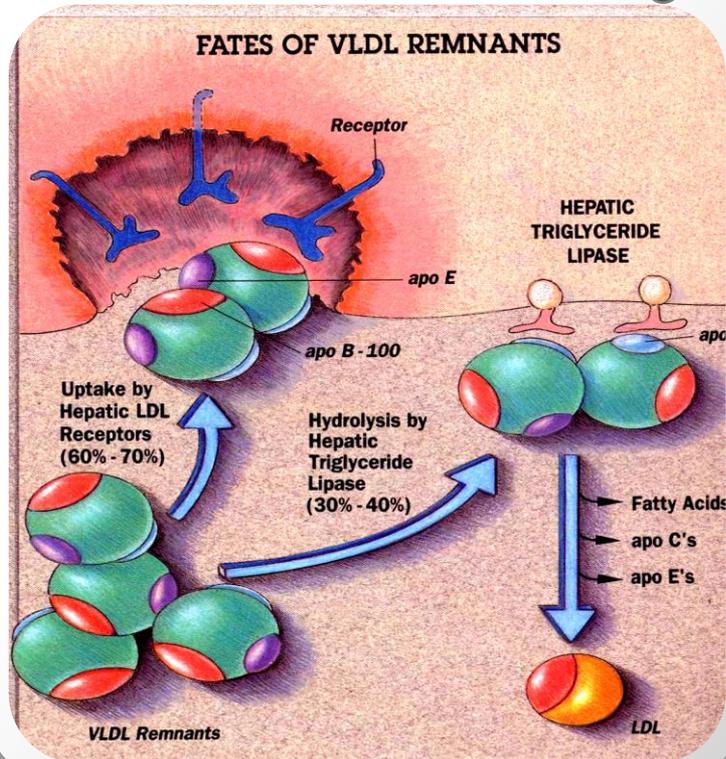
\* Normal, 0, 15-0,25

# Alterações das HDL e LDL pela CETP e Lípase Hepática com HiperTG



**EC transferidos das HDL para TG-LP, pela CETP**  
**HDL ricas TG são hidrolisada pela HL , formando HDL pequena removida pela cubilina renal; PLTP transfere AG insaturados em PL da apoB-LP para HDL (com aquisição de PL por HDL)**

## Destino das VLDL remanescentes IDL

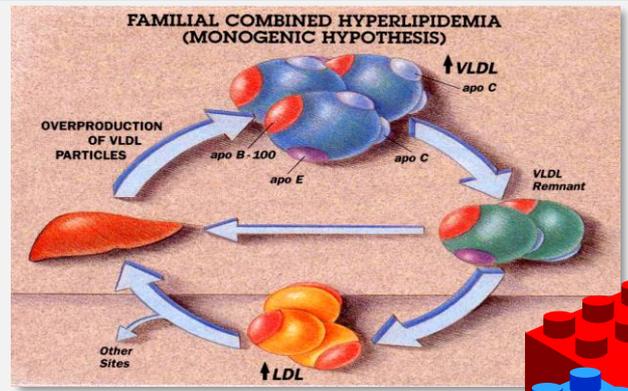


## Défice de lipase hepática

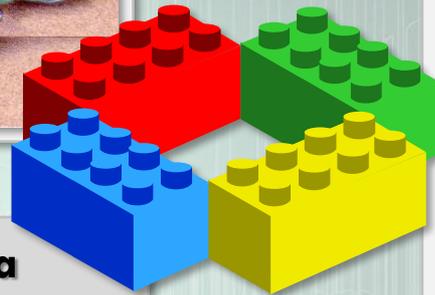
- Rara; heterozigótica (alterações bioquímicas e enzimática intermitente)
- Autossômica recessiva
- ↓Hidrólise de TG e PL nas IDL, LDL e HDL “grandes, ricas em TG” com afetação tanto das apoB-LP (e apoA-I)
- ≈ Disbetalipoproteinemia
  - ↑CT/TG; ↑ remanescentes (β-VLDL)
  - ↓LDL-C (habitual) com ↑HDL-C (apesar da hiperTG)
  - Xantomas plantares, DCV prematura (pancreatite!)
- PHLA: ausência de atividade da HL (com LPL normal)  
(variante comum do promotor do gene da HL relacionado com maior atividade da HL e FCHL)

# Hiperlipidemia Combinada Familiar Hiperapobetalipoproteinemia

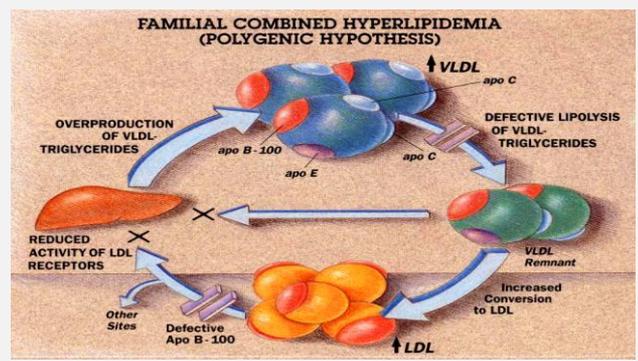
## Hipótese monogénica



- Obesidade
- Resistência à insulina
- Intolerância à glucose e DMT2
- HTA + DCV



## Hipótese poligénica



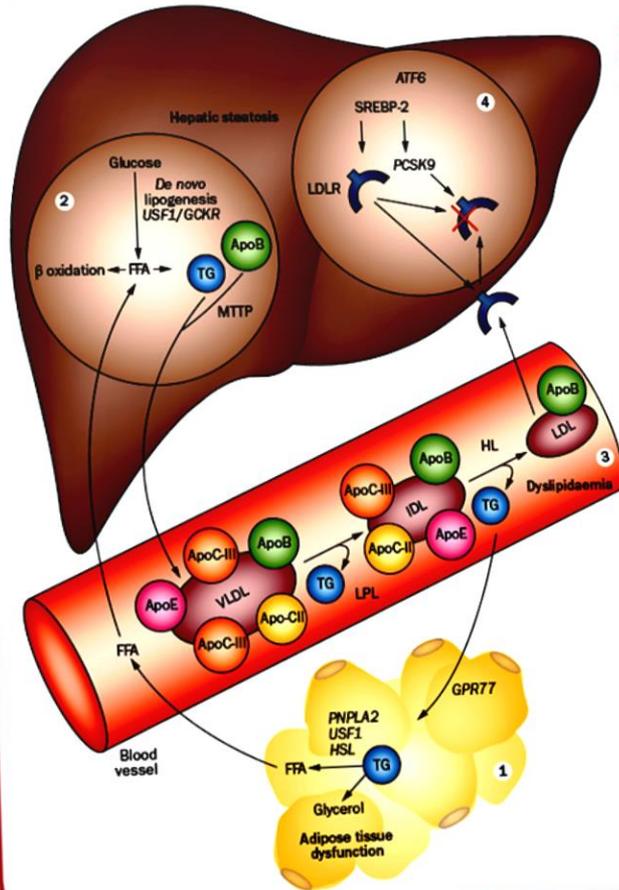
## Características

- Causa desconhecida, fatores oligogénicos
- Cluster genético apo A-I/C-III/A-IV e resistência à insulina; fatores nucleares vários (e.g. USF1, TCF7L2, HNF4alfa)
- Só depois dos 20-25 anos (1:25 a 1:200)
- ↑Fluxo de AGL e ↑secreção de apo B-100/VLDL ricas em TG, com remodelagem das VLDL e LDL (apoB-LP):  $LDL-C/apoB < 1,2^*$
- Fenótipo diverso:
  - HiperCT, hiperTG
  - ↑ ApoB (> 120 mg/dl), LDL-C → (↑)
  - ↓ HDL-C (< 40 mg/dl) e perfil B das LDL (sd-LDL)
- Componentes não lipídicos



\* Normal > 1,4

# Patogênese e Critérios de Diagnóstico Hiperlipidemia Combinada Familiar



## Individual

- **Adultos:** CT > 240 mg/dl (LDL-C > 160 mg/dl) e/ou TG > 200 mg/dl
- ApoB > 120-125 mg/dl
- Perfil B com LDL pequenas e densas
- **> 20 anos:** CT > 200 mg/dl (LDL-C > 130 mg/dl) e/ou TG > 120 mg/dl
- Excluir IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c > 10%, hipotireoidismo não controlado, etilismo (> 40 g/d)

## Familiar:

- $\geq 2$  familiares 1° grau com dislipidemia mista ou desmultiplicação de fenótipos (IIa, Iib ou IV)
- Exclusão de familiares com xantomas tendinosos e/ou LDL-C > 300 mg/dl
- História familiar de DCV prematura (< 60 A)



# Ciclo Hepático do Colesterol

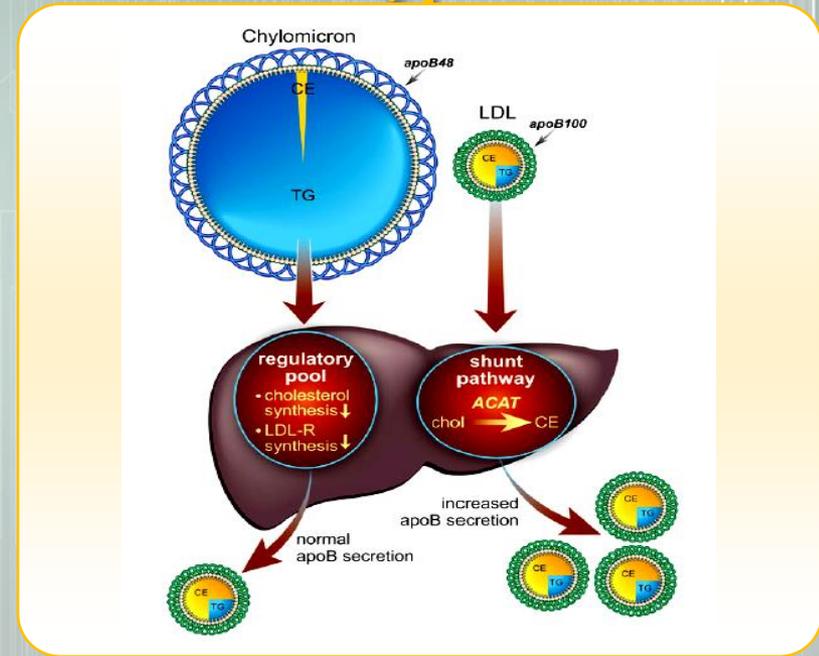
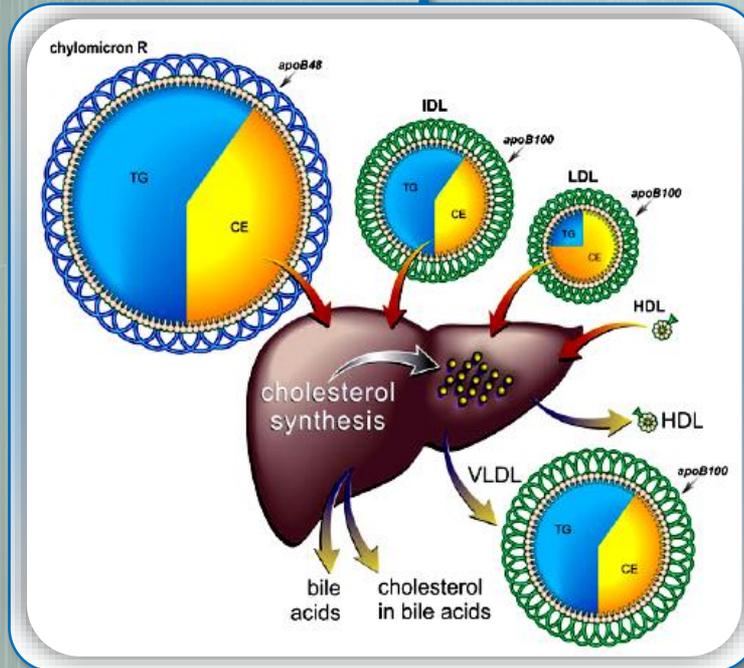
Influxo e efluxo do colesterol

1

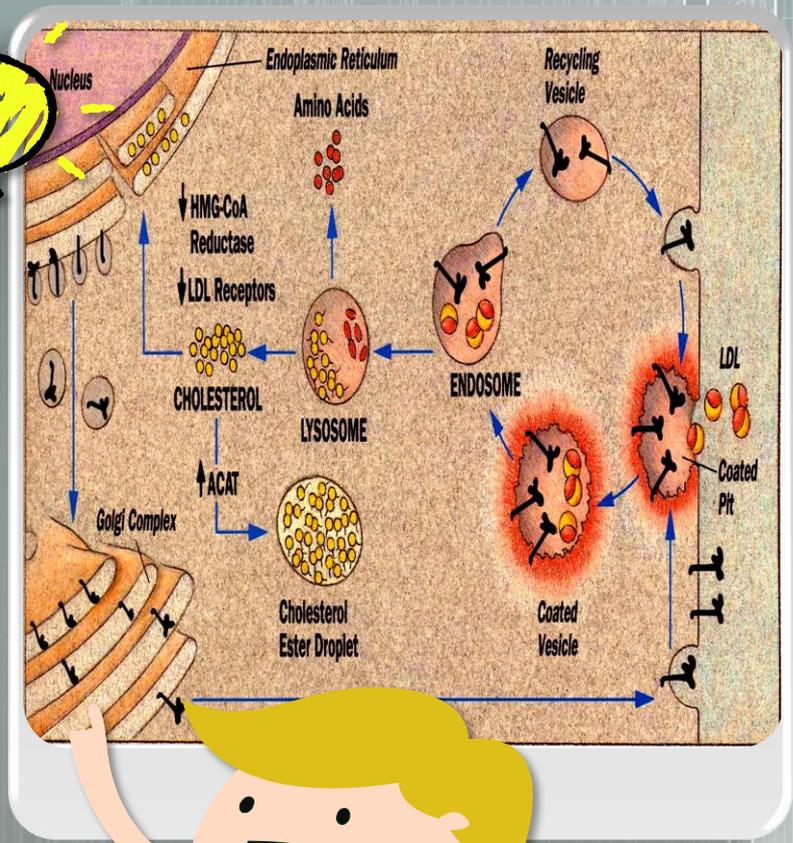
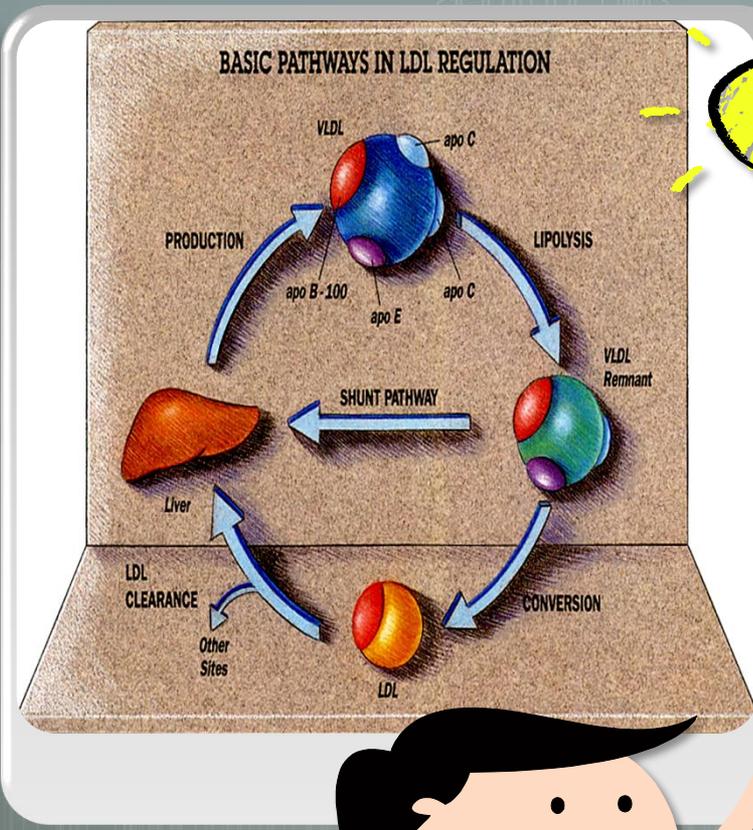
Destino do colesterol no hepatócito depende da de lipoproteína o transporta

Homeostasia hepática do colesterol

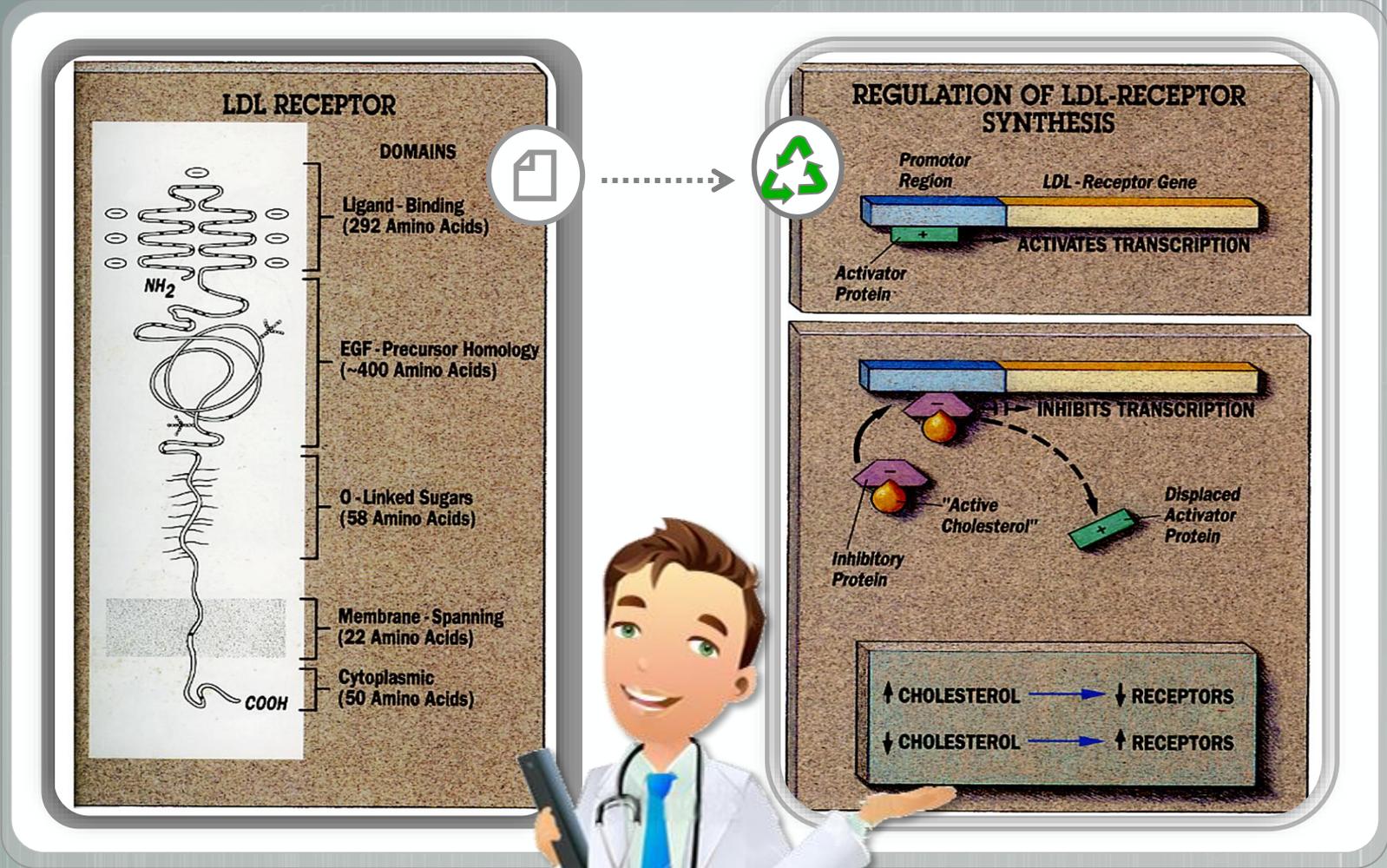
2



# Vias de Regulação das LDL Depuração via Receptor LDL



# Receptor LDL (apoB:apoE)



## Hipercolesterolemia grave

Hipercolesterolemia familiar “clássica” (FH)

FH3 heterozigótica (ganho de função da *PCSK9*)

Défice de 7- $\alpha$ -hidroxilase



Défice familiar de apoB-100 (mutação *missense* R3500Q)

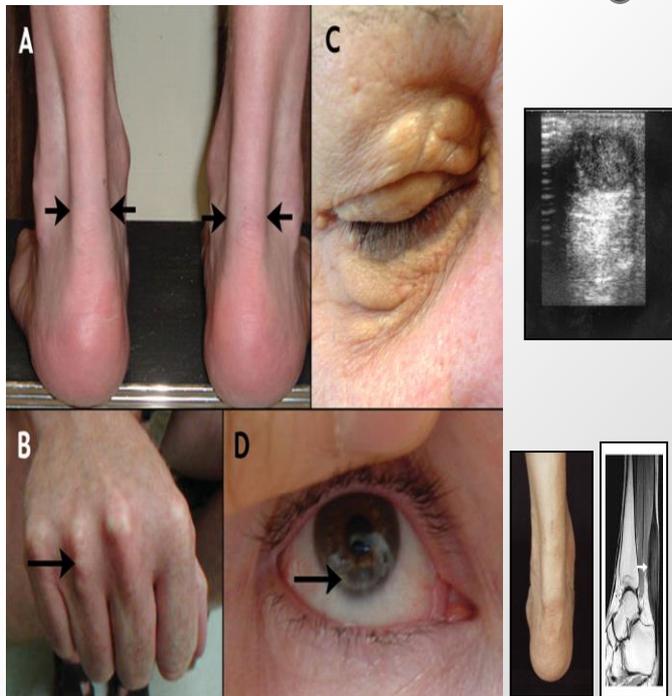
Hipercolesterolemia autossômica recessiva (defeitos da *LDLRAP1*)

Sitosterolemia (*ABCG5/G8*)

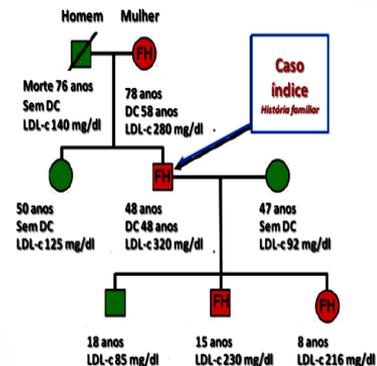
**Regulação da atividade do LDLR é crítica no controlo do LDL-colesterol**

**FH é o protótipo das doenças que afetam o LDLR (5 alterações genéticas afetam o LDLR *per se* ou têm impacto da atividade LDLR), mas outras alterações primárias expressam-se por um fenótipo de hipercolesterolemia grave**

## Exame físico na FH

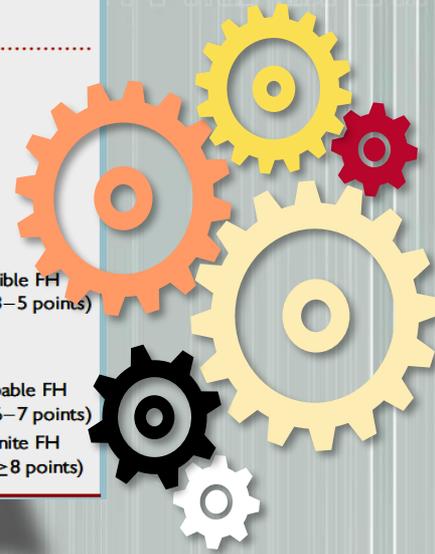


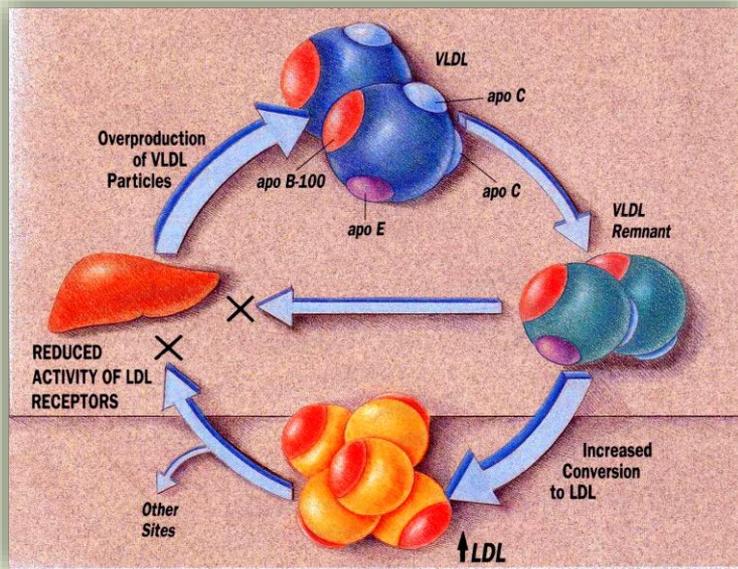
## Critérios diagnósticos



- História familiar
- História clínica de DC prematura
- Exame físico (e.g. xantomas, arco corneano)
- LDL-C elevado (repetido e iterado)
- Mutação causadora (genética molecular)
- Exclusão de dislipidemia secundária

USA: MEDPED criteria		Total cholesterol (and LDL-C) levels, mg/dL				Risk
Age (years)	First-degree relative	Second-degree relative	Third-degree relative	General population		
<18	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)		
20	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)	98% specificity	
30	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	87% sensitivity	
40+	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)		
Total cholesterol (and LDL-C) levels	Plus					Risk
UK: Simon Broome criteria						
Adults: 290 (190) mg/dL	DNA mutation					Definite FH
Children: 260 (155) mg/dL	Tendon xanthomas in the patient or in a first- or second-degree relative					Definite FH
	Family history of myocardial infarction at age <50 in a second-degree relative or at age <60 in a first-degree relative or family history of total cholesterol >290 mg/dL in an adult first- or second-degree relative or 260 (155) mg/dL in a child or sibling aged <16 years					Possible FH
Rating	Feature					Risk
The Netherlands: Dutch Lipid Clinic criteria						
1 point	A first-degree relative with premature CVD or LDL-C >95th percentile, or Personal history of premature peripheral or cerebrovascular disease, or LDL-C between 155 and 189 mg/dL					
2 points	A first-degree relative with tendinous xanthoma or corneal arcus, or A first-degree relative child (<18 years) with LDL-C >95th percentile, or Personal history of CAD					
3 points	LDL-C between 190 and 249 mg/dL					Possible FH (3–5 points)
4 points	Presence of corneal arcus in patients <45 years old					
5 points	LDL-C between 250 and 329 mg/dL					
6 points	Presence of a tendon xanthoma					Probable FH (6–7 points)
8 points	LDL-C >330 mg/dL, or Functional mutation in the LDLR gene					Definite FH (≥8 points)



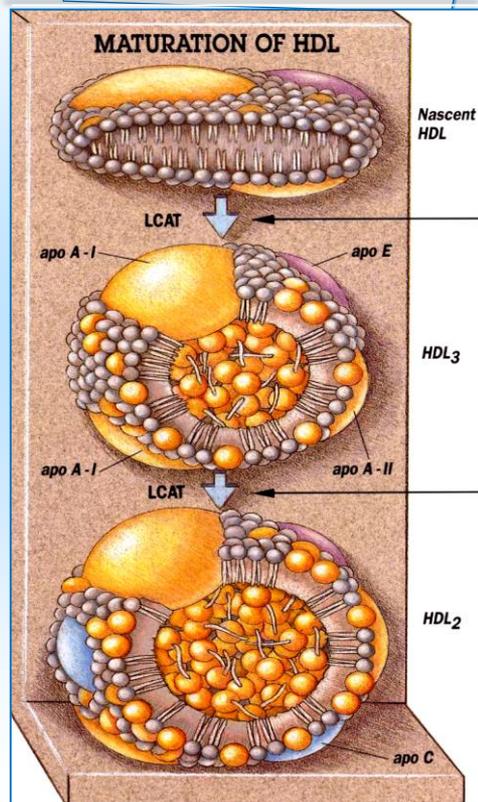


- **Forma comum: genes vários influentes, não determinantes, e fatores ambientais (favorecedores da expressão fenotípica)**
- **Valores de CT e LDL-C variáveis, moderadamente elevados que favorecem a aterogénese (ou o ambiente onde esta decorre)**

- **Substancial proporção de FH – mutação -va – deriva da acumulação de diversos alelos determinantes na subida do LDL-C**
- **Componente poligénico sobre o LDL-C pode também modular a concentração plasmática do LDL-C na FH, mutação +va**
- **Importante reconhecer – a par do diagnóstico de FH – da caracterização fenotípica da hipercolesterolemia grave (LDL-C > 190 mg/dl)**

# Constituição e Maturação das HDL

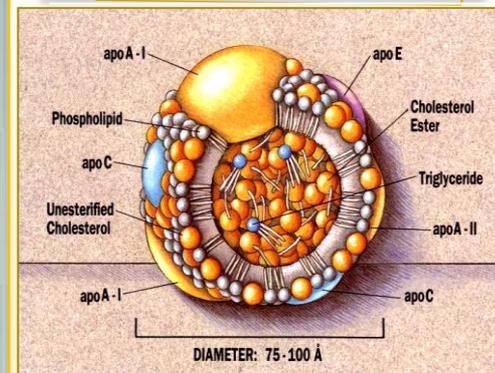
## Maturação das HDL



## Formação da HDL madura

- Transição da HDL nascente em forma de disco até HDL esférico (rica em EC) requer a LCAT (lecitina colesterol acil-transferase) e seu cofator apoA-I, que catalisa a transferência de AGL dos PL, lecitina, até colesterol livre e, posteriormente EC, que constituem o núcleo lipídico da HDL<sub>3</sub>
- HDL<sub>2</sub>, partículas maiores, são formadas pela iterada atividade de LCAT

## Estrutura



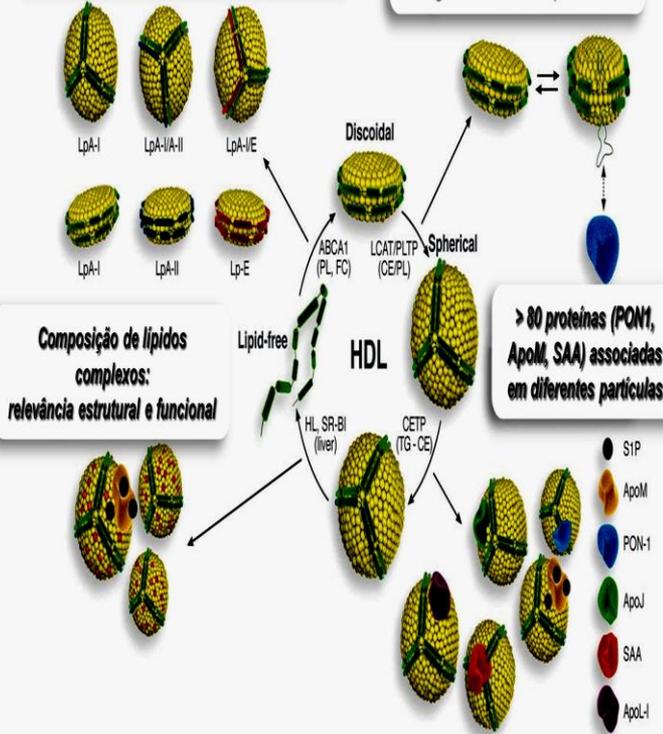
- Conjunto heterogêneo de LP, com origem no fígado/ intestino (*HDL nascentes*), de restos das TGRLP ou da conversão das HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub> (CETP, PLTP HL)
- HDL são elementos centrais no transporte reverso do colesterol

# Diversidade Estrutural e Funcional das HDL

## Heterogeneidade estrutural, carga de superfície e composição em apo e lípidos

Várias apolipoproteínas permutáveis  
ApoA-I (70%), ApoA-II (15-20%), ApoE a.o. < 10%

Plasticidade de conformação das apo com exposição ou não de regiões/domínios importantes



## Alvos celulares das HDL

### Células endoteliais

- (-) apoptosis
- (+) migration
- (+) proliferation
- (-) adhesion
- (+) NO production
- (+) prostacyclin production
- (-) thromboxane A2 production
- (-) ROS production
- (-) platelet activating factor release
- (-) tissue factor expression



### Células musculares lisas vasculares

- (+) prostacyclin production
- (-) migration
- (-) monocyte recruitment
- (-) ROS production
- (-) extracellular matrix degradation
- (-) cell detachment
- (-) apoptosis



### Células endoteliais progenitoras

- (-) apoptosis
- (+) differentiation
- (+) migration
- (+) proliferation
- (+) tube formation



### Plaquetas

- (-) activation



### Adipócitos

- (+) glucose uptake
- (+) adiponectin production



### Monócitos/Macrófagos

- (-) adhesion
- (-) cytokine induction
- (-) dendritic cell differentiation



### Miócitos do músculo esquelético

- (+) glucose uptake
- (+) glycogen synthesis



### Neutrófilos

- (-) adhesion
- (-) migration

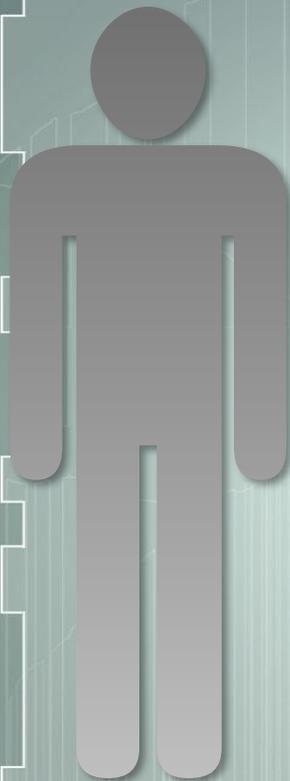


### Células β pancreáticas

- (-) apoptosis
- (+) insulin secretion



# Alterações Primárias das HDL



*Hipoalfalipoproteinemia familiar, mutação da apoA-I, variantes da ABCA1 (doença de Tangier) e déficit da LCAT*



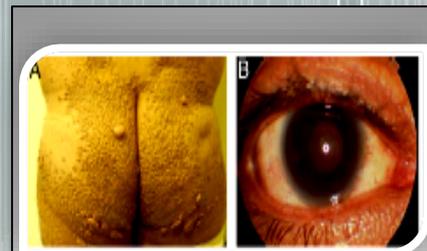
**Hipoalfalipoproteinemia familiar:**  
↓↓HDL-C, outras frações normais, por afetação da apoA-I (↑ DCV?)



**Doença de Tangier:** defeito do efluxo de colesterol, com sequestração nas células reticuloendoteliais (amígdalas, hepatoesplenomegalia, e medula óssea)



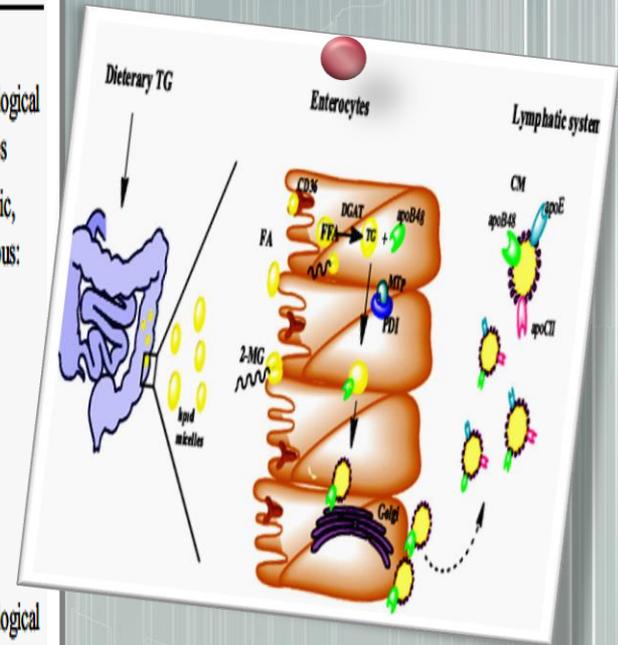
**Déficit de LCAT e doença dos olhos de peixe:** sem esterificação do colesterol (↓↓ HDL), anemia normocrômica, glomerulosclerose e opacidades da córnea (doença vascular periférica?)





# Hipoproteinemia Primária

Lipoprotein disorder	Gene	Inheritance	Biochemical phenotype	Clinical phenotype
Abetalipoproteinemia	<i>MTTP</i>	Recessive	Absence of LDL and chylomicrons, low levels of triglycerides, very low levels of vitamin E	Variable; includes failure to thrive, steatorrhea, and progressive neurological and ophthalmological abnormalities
Familial hypobetalipoproteinemia	<i>APOB</i>	Co-dominant	Heterozygous: LDL cholesterol levels less than 30 % of levels normal for age and sex. Homozygous: absence of or very low levels of LDL cholesterol, low levels of triglycerides, very low levels of vitamin E	Heterozygous: generally asymptomatic, may include fatty liver. Homozygous: indistinguishable from abetalipoproteinemia
Familial hypobetalipoproteinemia	<i>PCSK9</i>	Co-dominant	Heterozygous: approximately 40 % reduction in LDL levels. Homozygous: very low LDL cholesterol levels	None
Chylomicron retention disease	<i>SAR1B</i>	Recessive	Absence of chylomicrons, LDL cholesterol levels less than 50 % of levels normal for age and sex	Variable; includes failure to thrive, steatorrhea, and progressive neurological abnormalities
Familial combined hypolipidemia	<i>ANGPTL3</i>	Recessive	Reduced levels of all plasma lipoproteins	None



Hassing HC, et al. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012; 1821: 826-32

# Acerca da Lp(a)...

1

## Síntese

Apo(a) sintetizada no fígado e reunião da apo (a) e LDL intra ou extracelular

2

## Estrutura

Ligação dissulfureto específica entre apo (a) e apoB-100

3

## Teor plasmático

Relação inversa foi também o tamanho da isoforma de apo(a) e nível de Lp(a)

4

## Catabolismo (?)

Pelo LDLR, por clivagem de LDL e apo(a), deposição na pared vascular

