

## Was eine seltene Lipidspeicherkrankheit mit der Arteriosklerose verbindet

Patienten mit familiärer Hypolipoproteinämie A (FHA) und der Tangier-Krankheit (TD) erkranken früh an klinisch schweren Verlaufsformen von Arteriosklerose. Beide autosomal-rezessiven Erbkrankheiten zeichnen sich bei homozygoten Trägern durch massiv verminderte HDL-Cholesterinwerte aus. ABCA1, ein Mitglied der *ATP-Bindungs-Cassetten-Transporter-Familie* von Membranproteinen, findet sich sowohl bei der Tangier-Krankheit als auch bei der familiären Hypolipoproteinämie A mutiert. ABCA1 ist am Cholesterintransport aus peripheren Zellen und Geweben ins Plasma beteiligt. Ein internationales Forscherteam hat eine Kohorte von 77 heterozygoten Trägern von insgesamt 13 ABCA1-Mutationen aus 11 Familien mit TD bzw. FHA für Plasmalipidspiegel, Cholesterintransportrate aus Hautfibroblasten und das Auftreten einer symptomatischen Arteriosklerose (koronare Herzkrankheit, peripher arterielle Verschlusskrankheit oder Schlaganfall) untersucht. Heterozygote Mutationsträger haben deutlich erniedrigte HDL-Cholesterinwerte sowie Apolipoprotein-AI- und -AII-Spiegel. Verglichen mit Familienmitgliedern, die die Mutation nicht tragen, haben sie ein 3fach erhöhtes Risiko, an einer symptoma-

tischen Arteriosklerose zu erkranken. Mit zunehmendem Alter akzentuiert sich die Erniedrigung des HDL-Cholesterins. Die verschiedenen untersuchten Mutationen beeinflussen den HDL-Cholesterinspiegel unterschiedlich, und je tiefer der Spiegel desto geringer der zelluläre Cholesterinexport. Die untersuchten Mutationen verteilen sich über das ganze ABCA1-Protein. Dies ist der erste Beweis, dass verminderter Rücktransport von Cholesterin aus peripheren Geweben in die Leber via HDL, oder noch präziser: dass der eingeschränkte Cholesterinexport aus peripheren Zellen, das Auftreten einer symptomatischen Arteriosklerose verursachen kann. Damit wird ABCA1, das Cholesterintransportmolekül in peripheren Geweben, als therapeutisches Ziel identifiziert. Medikamente, die die ABCA1-Aktivität erhöhen, könnten über diesen Mechanismus arterioprotektiv sein.

J Clin Invest 2000;106:1263-70

Barbara Biedermann, Bruderholz