

# Forschung über polygene Erkrankungen

## Genetik der Hyper- und Dyslipidämien

V. Mooser, R. Darioli

### Wohl und Wehe der Lipoproteine

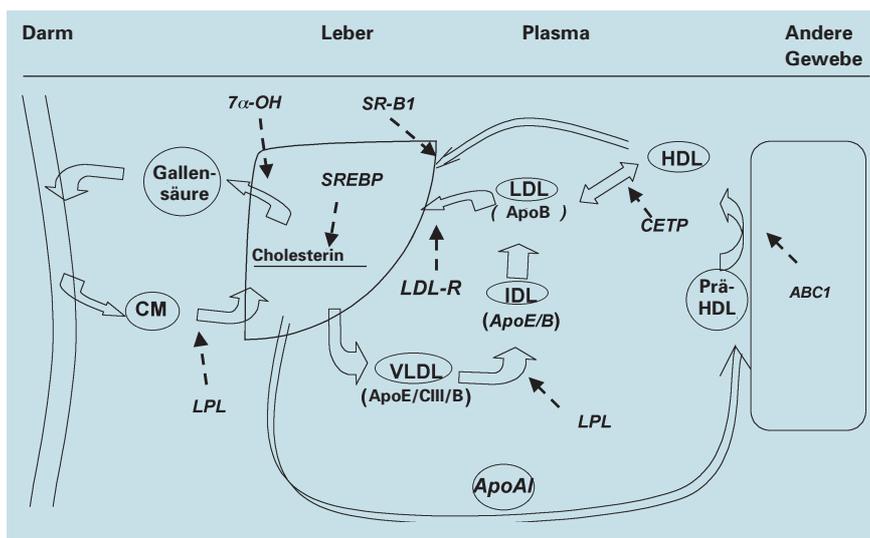
Lipide (Fettsäuren und Cholesterin) spielen eine wichtige Rolle in der Zellphysiologie, dem Energiestoffwechsel und der endokrinen Regulation. Der Organismus hat ein ausserordentlich hoch entwickeltes System (die Lipoproteine), um den Transport der Lipide im Plasma zu gewährleisten. Die Lipoproteine sind aus Lipiden und Apoproteinen (vornehmlich A, B, C, E) zusammengesetzt. Sie bewirken, dass Lipide löslich sind. Sie binden an spezifische Gewebsrezeptoren. Die Lipoproteine transportieren die Lipide vom Verdauungstrakt zur Leber (Chylomikronen), von der Leber zu den peripheren Organen (VLDL, IDL, und LDL) und von der Peripherie zurück zur Leber (HDL), dem einzigen Organ, welches das überschüssige Cholesterin durch Umwandlung in Gallensäuren ausscheiden kann (siehe Abb. 1).

Das Lipidtransportsystem hat eine begrenzte Kapazität, und es kann zu Überlastungen kommen, wenn zu viele «Passagiere» zu befördern sind (z.B. bei exzessiver Zufuhr von Lipiden in der Nahrung), wenn ein Hindernis an einer entscheidenden Stelle des Netzes auftritt (z.B. bei einer Anomalie eines Lipoproteinrezeptors) oder wenn ein «Transportvehikel» mangelhaft funktioniert (z.B. bei einem abnormen Apoprotein). Es resultiert eine Veränderung in der Zusammensetzung der Blutfette, deren Art und Ausprägung je nach Schwere und Lokalisation der Störung verschieden ist (siehe Abb. 1). Eine solche Störung kann monogen bedingt sein, wenn ein Gen mutiert ist, das für einen «Akteur» mit einer Schlüsselfunktion im Lipidstoffwechselsystem kodiert. Meist jedoch sind Hyper- und Dyslipoproteinämien oligo- oder sogar polygen und sind entsprechend Resultat von engen Interaktionen zwischen der Umwelt

Korrespondenz:  
Dr. med. Vincent Mooser  
Département de Médecine interne  
BH 19-135  
CHUV  
CH-1011 Lausanne

#### Abbildung 1.

Stoffwechsel der Lipoproteine, und potentiell bei der Entstehung der Hyper- und Dyslipoproteinämien involvierte Gene (kursiv). Die Leber spielt eine zentrale Rolle im Stoffwechsel der Lipoproteine. Die Fettsäuren in der Nahrung werden durch die Gallensäuren gelöst und als Chylomikronen (CM) in die Leber transportiert. Die Leber kann Cholesterin synthetisieren und als VLDL absondern. Die Cholesterinsynthese ist teilweise von einem «sterol-regulatory-element binding protein» (SREBP) genannten Transkriptionsfaktor abhängig (Übersicht in [3]). Die VLDL-Partikel, welche Apo-Proteine B, C und E enthalten, werden durch die Lipoproteinlipase (LPL) vom Lipid getrennt. Dadurch entstehen freie Fettsäuren, eine Energiequelle für periphere Gewebe und Basis für Fettspeicherung in den Fettzellen. Dabei verliert die VLDL an Volumen und wird zu IDL, schliesslich LDL, welches dank den LDL-Rezeptoren (LDL-R) grösstenteils wieder von der Leber aufgenommen wird (LDL-Rezeptoren sind bei der familiären Hypercholesterinämie in zu geringer Anzahl vorhanden). Des weiteren synthetisiert die Leber ApoA. ApoA nimmt das an der Oberfläche der peripheren Gewebe präsentierte Cholesterin auf durch ABC1 (welches bei der Tangier-Krankheit mutiert ist) und bildet daraus HDL, welches durch den SR-B1-Rezeptor zur Leber zurückgelangt. Das Cholesterin der Leber wird nach Metabolisierung durch das Enzym 7 $\alpha$ -Hydroxylase (7 $\alpha$ -OH) als Gallensäure ausgeschieden.



und der gegebenen genetischen Ausstattung. In diesem Modell ist der hyperlipidämische Patient Träger von Sequenzvarianten in verschiedenen Genen. Die funktionellen Auswirkungen dieser Varianten sind einzeln betrachtet gering oder fehlen sogar überhaupt. Zusammen jedoch können diese Anomalien zu einem prekären Gleichgewicht zwischen «Passagieren» und «Transporteuren» führen, einem Gleichgewicht, das kippen kann, wenn Umweltfaktoren hinzukommen, die das System überlasten (z.B. bei exzessiver Alkoholfuhr, Gewichtszunahme, Medikamenteneinnahme wie Östrogene, einer Hypothyreose oder einem nephrotischen Syndrom). Der Beitrag der Gene im Fettstoffwechsel stellt sich besonders deutlich dar in Zwillingsstudien, die zeigen, dass der genetische Anteil beim Plasmalipoproteinspiegel sehr bedeutend ist (Tab. 1) [1].

Die Genetik hat in grossartiger Weise zu einem besseren Verständnis des Lipidstoffwechsels und zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen – der wichtigsten Komplikation der Hyperlipidämien – beigetragen. Die vorliegende Übersicht soll den aktuellen Wissensstand über die monogenen und polygenen Hyper- und Dyslipidämien vermitteln.

## Monogene Hyper- und Dyslipidämien

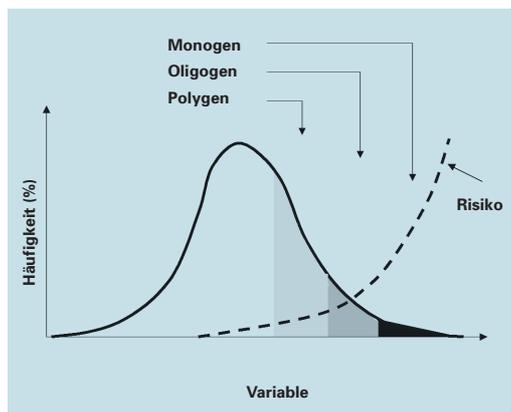
Die monogenen Formen sind in der Regel durch ausgeprägte Abweichungen der Plasmalipidspiegel charakterisiert (Abb. 2). Der Prototyp dieser Formen ist die familiäre Hypercholesterinämie. Diese entsteht durch ein funktionelles Defizit an LDL-Rezeptoren (Abb. 1) und ist durch einen Anstieg der LDL-Konzentration im Plasma bedingt [2]. Bei den homozygoten Formen, die etwa 1 Person auf 1 Million der Bevölkerung betreffen, sind die LDL-Spiegel so hoch, dass die kardiovaskulären Folgen bereits in den ersten 20 Lebensjahren eintreten. Bei den heterozygoten Formen (eine normale und eine mutierte Genkopie) betragen die LDL-Spiegel 10 bis 15 mmol/L, und früher, vor der Einführung der Statine, erkrankten etwa 50% der Träger vor Alter 50 an kardiovaskulären Komplikationen. Die Entdeckung der molekularen Basis der familiären Hypercholesterinämie hat das Verständnis des Metabolismus der LDL verbessert und hat den Weg für die Entwicklung der Statine geöffnet, welche zu einer Zunahme der LDL-Rezeptoren führen.

Ein zu hohes LDL kann auch auf eine Mutation des für ApoB kodierenden Gens, des für LDL spezifischen Apoproteins, zurückzuführen sein [3]. Die häufigsten übrigen Formen monogener Hyperlipidämien sind die auf ein Defizit an Lipoproteinlipase oder Exzess an Lp(a) im Plasma zurückzuführenden familiären Hypertriglyceridämien, die mit bestimmten Sequenzen im Bereich des für Apo(a) kodierenden Gens zusammenhängen [4, 5].

Kürzlich hat die Genetik einen neuen Akteur im HDL-Stoffwechsel zutage gefördert, ABC1 (ATP-binding cassette 1), der im Membrantransport von Cholesterin involviert ist und dessen Funktion darin besteht, die Cholesterinmoleküle an der Zelloberfläche zu präsentieren [6]. Sind diese einmal an die Zelloberfläche gebunden, werden sie vom zirkulierenden ApoA eingefangen. Dies stabilisiert das ApoA und trägt zur Bildung reiner HDL-Parti-

**Abbildung 2.**

Schematische Darstellung einer biologischen Variablen wie dem Plasma-Gesamtcholesterinspiegel. Diese zeigt eine Normalverteilung. Extrem hohe Werte stehen in der Regel mit monogenen Anomalien in Zusammenhang und sind mit einem sehr hohen Risiko an Komplikationen wie kardiovaskulären Erkrankungen verbunden. Mässige Erhöhungen stehen oft mit oligogenen Erkrankungen in Zusammenhang, während die häufigsten Formen mit geringen Erhöhungen oft polygen sind.



**Tabelle 1. Vererbbarkeit von Lipoproteinplasmaspiegeln [1], und monogene Anomalien, die für Hyper- und Dyslipidämien verantwortlich sind.**

Partikel	Vererbbarkeit	Phänotyp	Gen	Erkrankung	Häufigkeit	Risiko
LDL	55%–95%	↑↑	Apo(b)	Familial Defective Apo(b)	~1/500 (heterozygot)	++
			LDL-Rezeptor	familiäre Hypercholesterinämie	~1/500 (heterozygot)	+++
HDL	25%–75%	↓↓	ABC1	Tangier-Krankheit	Selten (homozygot)	++
IDL		↑	Apo(e)	«Remnant»-Krankheit	~1/1000	+
VLDL	20%–80%	↑↑	LPL	familiäre Hypertriglyceridämie	Selten	0/+
Lp(a)	60%–95%	↑	Apo(a)	Überschuss an Lp(a)	~20%	+

kel bei. Diese Partikel transportieren das Cholesterin von der Peripherie zur Leber, wo sie durch den SR-B1-Rezeptor weiterverarbeitet werden (siehe Abb. 1). Eine Anomalie im ABC1-Gen führt zur Tangier-Krankheit, die durch Cholesterinablagerungen in peripheren Geweben gekennzeichnet ist (speziell in den Mandeln, die dadurch eine orange Farbe bekommen), im weiteren durch ein Defizit an HDL im Plasma (wegen der Instabilität des ApoA, das rasch abgebaut wird) und durch die im weiteren Verlauf auftretenden kardiovaskulären Erkrankungen.

### Polygene Hyper- und Dyslipidämien

Die monogenen Hyper- und Dyslipidämien haben wohl viel zum besseren Verständnis des Lipidstoffwechsels beigetragen, sie bleiben aber trotzdem seltene Erkrankungen und sind nur für einen kleinen Bruchteil der Hyper- und Dyslipidämien in der Bevölkerung verantwortlich. Das heisst, der überwiegende Teil dieser Störungen sind polygen und bleiben auf der molekularen Ebene teilweise ungeklärt [7]. Die im Lipidstoffwechsel involvierten Gene wurden als Kandidaten überprüft, und gewisse Polymorphismen wie z.B. Variationen in den für die Lipoproteinlipase oder ApoE kodierenden Gensequenzen wurden mit einer Erhöhung dieses oder jenes Lipoproteins in Zusammenhang gebracht (in diesem Fall mit VLDL und IDL). Der Fall von ApoE ist speziell interessant. ApoE kommt in drei häufige Allelen vor (E2, E3 und E4, deren Häufigkeit bei etwa 10%, 75% und 15% liegt). Die homozygote Form Apo(e2)

ist mit einer Akkumulation von sog. «remnants» oder IDL im Plasma verbunden, während das Allel E4 mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit [8] und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist. Diese Daten illustrieren die Interaktion zwischen der genetischen Basis kardiovaskulärer und neurodegenerativer Erkrankungen.

Die molekulare Basis der polygenen Hyper- und Dyslipoproteinämien bleibt zu erforschen. Verschiedene Strategien werden heute verfolgt, speziell Untersuchung von Familien, aber auch gentechnische Verfahren beim Tier. Ohne Zweifel werden diese Forschungsansätze zu wichtigen und interessanten Entdeckungen führen und für unsere klinische Tätigkeit sehr wichtig werden. Es bleibt aber ein langer Weg voller Hindernisse wie die Heterogenität der Lipidstoffwechselstörungen und die Komplexität der Interaktionen der einzelnen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren zurückzulegen.

### Praktische Empfehlungen

Beim gegenwärtigen Wissensstand können folgende Empfehlungen gemacht werden:

- Extreme Dyslipidämien lassen an eine monogene Krankheit denken.
- Bei Verdacht auf eine monogene Form sind die übrigen Familienmitglieder ebenfalls zu untersuchen.
- Wir verfügen heute über sehr wirksame Medikamente, um Fettstoffwechselstörungen zu korrigieren und das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen zu verhüten.
- Konsultationen bei Spezialisten sind bei therapieresistenten Formen verfügbar.

### Literatur

- 1 Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, Dahlen G, McClearn GE. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med* 1993;328:1150–6.
- 2 Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34–47.
- 3 Miserez AR: Die molekulare Basis der intra- und extrazellulären Cholesterin-Homöostase. *Forum Med Suisse* 2001;12:320–4.
- 4 Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992;90:52–60.
- 5 Mooser V, Sheer D, Marcovina SM, Wang J, Guerra R, Cohen J, Hobbs HH. The apo(a) gene is the major determinant of variation in plasma Lp(a) levels in African-Americans. *Am J Hum Gen* 1997;61:402–17.
- 6 Rust S, Rosier M, Funke H. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nature Genet* 1999;22:352–5.
- 7 Dammerman M, Breslow JL. Genetic basis of lipoprotein disorders. *Circulation* 1995;91:505–12.
- 8 Mooser V, Helbecque N, Miklossy J, Marcovina SM, Nicod P, Amouyel P. Interactions between apolipoprotein E and apolipoprotein(a) in patients with late-onset Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2000;132:533–7.