

Defekter Cholesterin-Shuttle in die Leberzelle – Neuer Mechanismus der Hypercholesterinämie

Familiäre Hypercholesterinämien führen zu vorzeitiger koronarer Herzkrankheit. Sie sind deshalb wichtige Modellkrankheiten der Arteriosklerose. Die autosomal rezessive Hypercholesterinämie (ARH) ist sehr selten und tritt vor allem im Mittelmeerraum auf. Der Gendefekt, der dieser Krankheit zugrunde liegt, wurde jetzt identifiziert. Bei 4 Familien mit ARH – zwei aus Sardinien und zwei aus dem Libanon – wurde mittels Linkage-Analyse das mutierte Gen auf das Chromosom 1 lokalisiert. Dabei wird das Genom von kranken und gesunden Familienmitgliedern verglichen und geschaut, welche Genmarker (deren Lokalisation man wie Vermessungspunkte genau kennt) immer mit der Krankheit zusammen vererbt werden. Die Feinvermessung bei der einen Familie erlaubte die Zuordnung zu einem Chromosomenabschnitt, wo sich noch 13 potentielle Genkandidaten fanden. Mit einer elektrophoretischen Methode, die das unterschiedliche Wandern mutierter DNA-Stücke ausnützt, wurde jenes Gen identifiziert, welches das mutierte Protein ARH codiert. Die Sequenzierung der

genomischen DNA der untersuchten Familien erlaubte in allen Fällen die Identifizierung der Mutation im ARH-Gen. Obwohl ARH-Protein im Gewebe (noch) nicht nachgewiesen wurde, letztlich die Existenz des Proteins also spekulativ und seine Funktion nicht bewiesen ist, weist die Homologieanalyse auf seine Funktion als Adaptorprotein hin: ARH ermöglicht vermutlich die effiziente Aufnahme und Clearance von LDL durch den Hepatozyten (Abb. 1). Ähnlich wie bei der familiären Hypercholesterinämie, wo der LDL-Rezeptor selber defekt ist, führen die ARH-Mutationen zu einer gestörten Aufnahme von LDL aus dem Blut in die Leberzelle und unterhalten so die Hypercholesterinämie. Eine weitere Ursache der Hypercholesterinämie wurde entschlüsselt. Medikamente, die den Shuttle-Transport via ARH aktivieren, könnten künftig zur Senkung des Cholesterins therapeutisch eingesetzt werden.

Barbara Biedermann, Bruderholz

Science 2001;292:1394–8.

www.sciencemag.org

Abbildung 1.
Spekulative Funktion des ARH-Proteins im Hepatozyten:
1. Bindung von «low density lipoprotein» an den LDL-Rezeptor.
2. Rekrutierung von ARH an den LDL-Rezeptor.
3. Internalisierung des Rezeptor-Ligand-Paares, Freisetzung von LDL und Dissoziation von ARH.
4. Wiederauftauchen des geleerten LDL-Rezeptors an der Zelloberfläche.

