

## Uuden sortin pelaaja kolesteroliaineenvaihduntaan

Varmaankin luotettavinta tietoa kolesterolin ja valtimotautien yhteydestä antavat erilaiset luonnon eksperimentit, polymorfismit ja mutaatiot, jotka vaikuttavat eri tavoin kolesteroliaineenvaihduntaan ja veren kokonais- ja LDL-kolesterolin tasoon. Erilaisia kolesterolitasoja voidaan sitten verrata vastaavan mutaation kantajien sepelvaltimotautiriskiin, johon LDL-kolesterolin tasolla on selkeä yhteys. Geneettisiä yhteyksiä ei voi tutkia tai tutkijan sponsori manipuloida.

LDL-kolesterolipitoisuuden vaikuttaa usean geenin toiminta. Vanhaan tunnettu mutaatio on familiaalinen hyperkolesterolemia, jossa maksan LDL-reseptori ei kerääkään LDL-hiukkasia verenkierrosta normaaliin tapaan lysosomissa hajotettavaksi,

mistä seuraa veren suuri kolesteroli-pitoisuus ja varhaisen sepelvaltimotaudin riski. *PCSK9* (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) puolestaan kiihdyttää LDL-reseptorin hajoamista ja niinpä *PCSK9:n* "loss of function" -mutaatiossa LDL-reseptorin toiminta on normaalia tehokkaampaa, kolesterolitaso syntymästä saakka matalampi ja sepelvaltimotautiriski pieni. *PCSK9:n* toiminnan lääkkeellinen esto onkin lupaava dyslipidemian hoitomuoto (Lambert G ym. *J Lipid Res* 2012;ePub).

Laajat genomikartoitukset (genome-wide association studies, GWAS) tuovat lisää tietoa LDL-kolesterolin tasoon vaikuttavista geenimuunnoksista. Kromosomi 1p13.3:n tavalliseen muunnokseen liittyy lisääntynyt *sortiliini 1 (SORT1)* -geenin ilmenty-

minen maksassa, pienentynyt LDL-kolesterolitaso ja jälleen selkeästi pienempi sepelvaltimotautiriski. *SORT1*-geenin tuotteen sortiliinin vaikutusmekanismiin on nyt saatu valaistusta (Strong A ym. *J Clin Invest* 2012;122:2807).

Sortiliini on solukalvon ja Golgin laitteen proteiini, joka kerää sekä maksan apoB:tä (LDL-hiukkasen rakenneosaa) että LDL-hiukkasia lysosomiin hajotettavaksi. Tämä kaksoisvaikutus laskee tehokkaasti veren LDL-kolesterolitasoa. Sortiliinin vaikutus ei siis perustu LDL-reseptorien lisääntymiseen kuten *PCSK9:n* estossa (tai statiinienkin vaikutuksessa pohjimmiltaan, kun maksan kolesterolisynteesi estyy). Olisiko sortiliini-induktoristakin siis tulevaisuuden lipidilääkkeeksi? ■ TS