

LDL-reseptorin tehostus vähentää valtimotautia

Perinnöllisen hyperkolesterolemian tiedetään aiheutuvan muutoksista LDL-reseptorin tai siihen kiinnittyvän ApoB-proteiinin rakenteesta tai toiminnassa. Seurauksena on, että LDL-kolesterolin otto varsinkin maksasoluihin vähenee ja plasman LDL-kolesterolipitoisuus kasvaa altistaen ateroskleroottisen valtimotaudin kehittymiselle.

2000-luvun alussa löydettiin uusi mielenkiintoinen mekanismi, maksasolun PCSK9-entsyymi (proproteiini-konvertaasisubtilisiini/keksiini tyyppi 9), jonka aktiivisuuteen vaikuttavat geenimuutokset voivat joko suurentaa tai pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta. PCSK9:n tiedetään normaalisti hajottavan LDL-reseptoria, ja sen liikatoiminta voi johtaa hyperkolesterolemiaan.

Muutamalla prosentilla afroamerikkalaisista esiintyy "loss of function" -tyyppinen mutaatio PCSK9:ää koodittavassa geenissä (Cohen J

ym. *N Engl J Med* 2006;354:1264). PCSK9-jarrun jäädessä pois LDL-reseptorin toiminta on aktiivista ja plasman LDL-kolesterolipitoisuus syntymästä saakka noin 28 % pienempi. Kolesterolit teorian mukaisesti heillä esiintyy hyvin vähän sepelvaltimotautia. Sen esiintyvyyden on lähes 90 % pienempi kuin "normaalihenkilöillä" – vaikka muita valtimotautien riskitekijöitä, kuten hypertensiota, tupakointia ja diabetesta esiintyy yleisesti. Tällaista mutaatiota on tavattu myös valkoihoisilla, mutta vaikuttaa sekä LDL-kolesteroliin (15 % pienempi) että valtimotautiriskiin (47 % pienempi) vähemmän. On myös kuvattu "loss of function" -ääritapauksia (Welder G ym. *J Lipid Res* 2010, ePub), joilla LDL-kolesteroliarvo on alle 0,50 mmol/l – siis alle neljäsosa "tiukoistakin" LDL-kolesterolitavoitesta. Nämä yksilöt ovat eläneet normaalisti ainakin aikuisikänsä, joten varsin vähän LDL-kolesterolia elämi-

seen loppujen lopuksi tarvitaan.

PCSK9:ään vaikuttavia tekijöitä alkaa vähitellen paljastua. Sen aktiivisuutta lisää metaboliseen oireyhtymään liittyvä hyperinsulinemia ja darwinistisesti on spekuloitu, olisiko tämä luonnon konsti poistaa mässäilevät jäsenensä, jotta nuorille lisääntymiskykyisillekin jäisi ruokaa (Unger R ym. *Trends Endocrin Metab* 2010;21:345).

Myös statiinihoito lisää kompensatorisesti PCSK9:ää, ja tämä saattaa selittää, miksi statiinien vaikutus LDL-kolesterolipitoisuuteen ei ole lineaarinen (Welder G ym. *J Lipid Res* 2010, ePub). PCSK9:ää hillitseviä hoitoja kehitellään jo kokeellisesti (locked nucleic acid antisense oligonucleotide, LNA ASO) (Gupta N ym. *PLoS One* 2010;5:e10682). Niistä saattaa kehittyä yhdessä statiinien kanssa varsinainen täsmähoito hyperkolesterolemiaan ja sitä kautta ateroskleroosin estoon. ■ TS