

### ***Una mutación (-49C>T) en el promotor del gen del receptor de LDL se asocia con la hipercolesterolemia familiar***

*A mutation (-49C>T) in the promoter of the low density lipoprotein receptor gene associated with familial hypercholesterolemia*

**P. Mozas, R. Galetto, M. Albajar, E. Ros, M. Pocoví y J.C. Rodríguez-Rey**

***J Lipid Res 2002;43:13-8***

Hemos identificado una mutación (-49C>T) en el gen del receptor de LDL (RLDL) en un paciente español con hipercolesterolemia familiar (HF). La mutación se localiza dentro de la repetición 3 del promotor del gen RLDL. Esta región se une a Sp1 y colabora con la repetición 2 en la regulación del gen RLDL por esteroides. Para evaluar si dicha mutación influía en la actividad del promotor, se construyeron plásmidos de luciferasa que contenían 269 pb correspondientes a la región proximal del promotor. En ensayos de transfección transitoria en células HepG2, la mutación comportó una reducción del 80% en la actividad del promotor. Además, ensayos de retardación electroforética demostraron que la mutación afectaba de forma grave la unión de Sp1. No obstante, el promotor mutado aún retiene la habilidad de responder a bajas concentraciones de esteroides. Dado que el análisis del gen RLDL no reveló ningún otro cambio, concluimos que la mutación -49C>T es la causa de HF en el paciente. El análisis del pedigrí del probando indicó que no todos los miembros de la familia que presentaban la mutación manifestaban el fenotipo HF. Estos resultados están de acuerdo con el hecho de que otros factores, además de la presencia de una mutación, son importantes para determinar el fenotipo clínico de HF.

#### **COMENTARIO**

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una alteración monogénica que afecta a la captación hepática de colesterol y que es responsable de que 80.000 personas en el Estado español aumenten significativamente el riesgo de padecer una enfermedad coronaria. En la mayoría de los casos es debida a mutaciones en el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (RLDL). Su diagnóstico mediante los valores de colesterol y cLDL en el paciente y sus familiares, ayudado en ocasiones por la presencia de signos clínicos característicos, como arco corneal, xantomas o xantelasmas, pudieron hacer dudar en algún momento de la necesidad real para la práctica clínica de identificar la mutación responsable en cada caso. Hoy día, está fuera de toda duda la utilidad de disponer de un marcador genético de la HF para identificar precozmente a los individuos afectados dentro de una familia, predecir la

gravedad de la alteración o estimar el grado de respuesta a tratamientos dietéticos o farmacológicos.

Clásicamente, las mutaciones del RLDL se pueden clasificar en cinco áreas de actuación distintas (síntesis, transporte, unión al ligando, formación de la vesícula y reciclado del receptor). El trabajo llevado a cabo por Mozas et al trata un sexto tipo de alteración en la región reguladora del gen y en presencia de una proteína que, presumiblemente, es por completo funcional. Demuestran cómo una mutación puntual en la posición -49 del promotor altera la unión del factor de transcripción Sp1, lo cual resulta en una disminución del 80% en la tasa transcripcional del gen. Aunque no se dispone de datos de actividad del RLDL, en este paciente es lógico suponer que la síntesis del 50% de los receptores, aquellos codificados por el alelo mutado, se verá afectada en la misma medida y, por tanto, el paciente contará aproximadamente con una actividad RLDL global del 60%.

Al igual que la proliferación celular es resultado del balance neto entre procesos mitóticos y apoptóticos, la tasa de transcripción de un gen se ve afectada por la acción de factores activadores, como el propio Sp1, y por la acción de elementos represores. En el caso del RLDL es muy importante la inhibición transcripcional mediada por esteroides que cuentan con lugares específicos de acción en las regiones reguladoras del gen. La mutación -49C>T está situada al lado de una de estas zonas específicas de inhibición que, sin embargo, no se ve alterada por dicha mutación. Esto permite hipotetizar que si se reduce el nivel de inhibición por esteroides, por ejemplo reduciendo su ingestión, puede mejorarse la tasa neta transcripcional del gen. Este extremo queda confirmado en el estudio por la más que notable respuesta del paciente y algunos de sus familiares afectados a la intervención dietética.

Resulta interesante observar que, a pesar de la evidencia aportada por los autores sobre la clara afección en la funcionalidad del gen del RLDL causada por -49C>T, no sea posible asegurar con certeza que dicha mutación es la causante de la HF en esta familia, ya que no todos los portadores de la mutación expresan el fenotipo. ¿Podría existir otra mutación en alguna otra región del gen? Tal como queda reflejado en el artículo, la totalidad del gen ha sido analizada y, aunque la técnica utilizada (SSCP) no es infalible, su aplicación en manos de un grupo con amplísima experiencia, como el del presente trabajo, reduce al mínimo esta posibilidad. Además, el hecho de que 4 mutaciones identificadas previamente en la misma región sean causantes de HF refuerza el papel de -49C>T como mutación causante. ¿Por qué entonces algunos portadores de la mutación no expresan la enfermedad? Éste es probablemente uno de los aspectos de mayor interés de este trabajo. Los autores sugieren, en mi opinión con todo acierto, que esto es indicativo de una interacción entre esta mutación y los factores ambientales y/o genéticos (ajenos al RLDL). El hecho de que sean precisamente los miembros portadores más jóvenes de la familia los que no expresen la enfermedad apoya esta hipótesis. En ellos, los factores con gran capacidad de

*influir sobre los genes (p. ej., un elevado IMC) están todavía poco representados. Con la edad afloran estos factores “estresantes” y ponen en evidencia las limitaciones de origen genético de estos sujetos. En resumen, este trabajo aporta una información muy relevante sobre una clase bien definida de mutaciones del RLDL causantes de HF, aquellas que tienen su origen en regiones reguladoras, y que aparecen como especialmente susceptibles de intervención dietética y farmacológica.*

J. Ribalta