

DALLA COLESTERINA/ COLESTEROLO ALLA LIPIDOLOGIA CLINICA due secoli di storia (1815-2015)



Michel-Eugène Chevreul
(1786-1889)

A cura di RENATO FELLIN e SEBASTIANO CALANDRA

La scoperta del colesterolo (1815) viene attribuita al chimico francese Michel-Eugène Chevreul che lo isolò da calcoli della colecisti e a cui dette il nome di colesterina (cholè = bile, steròs = solido).

Circa 50 anni prima tuttavia, altri due chimici francesi Poulletier de la Salle e Fourcroy avevano descritto alcune caratteristiche di un materiale alcool-solubile ottenuto da calcoli biliari e da grasso di cadavere. Il costerolo è una molecola "antica" comparsa molto presto nel lungo periodo evolutivo che ha portato alla vita nel nostro pianeta. Antenati del colesterolo (sterani-colestano) sono presenti in scisti del periodo pre-cambriano (2.7 miliardi di anni fa); colesterolo e suoi omologhi sono presenti nelle primissime forme di vita sulla terra. Da quella scoperta si sono aperte molteplici strade di attiva ricerca che hanno riguardato:

- 1) il trasporto del colesterolo nel sangue ed i suoi rapporti con l'aterosclerosi;
- 2) la trasformazione epatica del colesterolo in acidi biliari ed il ruolo di questi nell'assorbimento intestinale dei lipidi;
- 3) la conversione del colesterolo negli ormoni steroidei;

- 4) il ruolo del colesterolo come componente fondamentale delle membrane cellulari;
- 5) le ricerche di farmaci in grado di modificare il metabolismo del colesterolo;
- 6) l'importanza della dieta nel modulare i livelli di colesterolo nel sangue.

Date queste funzioni biologiche, è intuitivo come la natura abbia fatto sì che ogni cellula possa approvvigionarsi di colesterolo attraverso vie in perfetto equilibrio tra loro: sintesi endogena e assunzione dagli spazi intercellulari tramite un apparato recettoriale; questa omeostasi è sotto stretto controllo di un ridondante network di geni, proteine di trasporto e fattori di trascrizione che garantiscono un normale contenuto cellulare e un normale livello plasmatico.

Un aumento del colesterolo plasmatico è un potente fattore di rischio di aterosclerosi soprattutto coronarica ed esistono numerosi difetti genetici del suo metabolismo che comportano ipercolesterolemia (più frequente) e ipocolesterolemia (rara). La ipercolesterolemia familiare (FH) nei suoi diversi genotipi ha una prevalenza elevata (1 a 250) e rappresenta una causa

di morbilità e di mortalità precoce nella popolazione generale.

Anche per questo impatto la molecola del colesterolo ha esercitato un grande fascino in molti ricercatori e ben nove Premi Nobel sono stati assegnati a 13 scienziati che hanno dedicato grande parte della

loro ricerca al colesterolo e ai suoi rapporti con l'aterosclerosi.

Abbiamo ritenuto utile, nel bicentenario della sua scoperta, offrire ai lettori della nostra rivista una sintesi delle tappe più significative della lunga storia del colesterolo, una storia che è in continua evoluzione.

1815 Scoperta della colesterina (estratta da calcoli biliari).

1852 Rudolf Virchow descrive aspetti infiammatori della placca aterosclerotica (infiltrazione parvicellulare).

Virchow R. Über parenchymatöse Entzündung. Virchows Arch. Pat. Anat. 4: 261, 1952.

1800-1900 Saltuarie descrizioni di pazienti con xantomi, angina e morte improvvisa.

1910 L'aorta di pazienti con aterosclerosi contiene una maggiore quantità di colesterolo rispetto all'aorta normale.

Windaus A. Über den Gehalt normaler and atheroscleroser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. Hoppe-Seyler's Z. Physiol Chem. 67: 174-175, 1910.

1913 Induzione di aterosclerosi coronarica e aortica nel coniglio alimentato con dieta ricca di colesterolo.

Anitschkow N.N., Chalatov S. Über Experimentelle Cholesterin-steatose und ihre Bedeutung für die Anstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl. Allg. Pathol. Anat. 24: 1-9, 1913.

1927 Descrizione della catena enzimatica che dal colesterolo porta alla formazione degli acidi biliari.

Wieland H.O. - Premio Nobel

1928 Descrizione delle tappe enzimatiche che dal colesterolo portano alla formazione degli ormoni steroidei.

Windaus A.O.R. - Premio Nobel

1929 Miglioramento del metodo chimico di dosaggio del colesterolo plasmatico.

Macheboeuf M.A. Recherches sur le phosphoaminolipides et le sterides du serum et du plasma sanguins. Bull. Soc. Chim. Biol. 11: 268-293, 1929.

1938 Descrizione di famiglie con associazione di ipercolesterolemia, xantomatosi e cardiopatia ischemica precoce; la associazione è trasmessa in modo dominante; viene coniato il termine familial hypercholesterolemia (FH).

Müller K. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. Acta Med. Scand. 89: 75-80, 1938.

1949 I lipidi plasmatici sono trasportati in complessi lipidoproteici (lipoproteine). Isolamento e caratterizzazione chimico-fisica delle lipoproteine plasmatiche con ultracentrifuga analitica.

Gofman J.W., Lindgren F.T., Hellioth H. Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. J. Biol. Chem. 179: 973-979, 1949.

1952 Metodo chimico laborioso ma molto preciso (di riferimento per CDC di Atlanta) di dosaggio del colesterolo plasmatico.

Abell L.L., et al. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. J. Biol. Chem. 195: 357-366, 1952.

1955 Scoperta della lipasi lipoproteica e comprensione del suo ruolo nel catabolismo delle lipoproteine.

Korn E.D. Clearing factor, a heparin-activated lipoprotein lipase. J. Biol. Chem. 215: 15-26, 1955.

1955 Impiego dell'ultracentrifuga preparativa per lo studio delle lipoproteine plasmatiche.

Havel R.J., Eder H.A., Bragdon J.H. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoprotein in human serum. J. Clin. Invest. 34: 1345-1353, 1955.

1958 Seven Countries Study. Correlazione positiva tra colesterolemia e mortalità coronarica in Paesi con differenti livelli di colesterolo plasmatico.

Keys A. Seven Countries Study. Lessons from serum cholesterol studies. Ann. Intern. Med. 48: 83-94, 1958.

1961 Framingham Study. L'aumento del colesterolo viene riconosciuto come fattore di rischio di cardiopatia ischemica.

Kannel W.B., Dawber T.R., Kagan A., Revotskie N., Stokes J. trd: Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham study. Ann. Intern. Med. 55: 33-50, 1961.

1963 Scoperta della lipoproteina (a)-Lp(a).

Berg K. A new serum type system in man. The Lp system. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 59: 369-382, 1963.

- 1964 Descrizione delle tappe metaboliche che portano alla sintesi del colesterolo a partenza dall'Acetil-CoA. Idrossi-metil CoA Reduttasi come enzima "rate limiting".**
Bloch K.E., Lynen F. - Premio Nobel 1964.
- 1964 Identificazione dell'enzima Lecitina-colesterol-aciltransferasi (LCAT) nel plasma umano.**
Glomset J.A., Wright J.L. Some properties of a cholesterol esterifying enzyme in human plasma *Biochim. Biophys. Acta* 89: 266-276, 1964.
- 1964 Prima descrizione della malattia di Tangier.**
Fredrickson D.S. The inheritance of high density lipoprotein deficiency (Tangier Disease) *J. Clin. Invest.* 43: 228-236, 1964.
- 1967 Viene proposta una classificazione fenotipica delle iperlipidemie basata sul dosaggio dei lipidi e della elettroforesi su carta delle lipoproteine.**
Fredrickson D.S., Levy R.I., Lees R.S. Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. *New Engl. J. Med.* 276: 34-42, 94-103, 148-156, 215-225, 273-281, 1967.
- 1967 Drastica e persistente riduzione della colesterolemia dopo by-pass ileale parziale in pazienti con grave ipercolesterolemia.**
Buchwald H., Varco R. Partial ileal by-pass for hypercolesterolemia and atherosclerosis. *Surg. Gynec. Obstet.* 124: 1231-238, 1967.
- 1967 Prima descrizione del deficit di LCAT.**
Norun K., Gjone E. Familial serum-cholesterol esterification failure. A new error of metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* 144: 698-700, 1967.
- 1968 Lipoproteine HDL e rimozione del colesterolo dai tessuti periferici. Un'ipotesi.**
Glomset J.A. The plasma lecithin-cholesterol acyltransferase reaction. *J. Lipid Res.* 9: 155-67, 1968.
- 1969 Ipobetalipoproteinemia familiare: malattia autosomica dominante dovuta a ridotti livelli di colesterolo nel sangue.**
Mars H., Lewis L.A., Robertson A.L. Jr, Butkus A., Williams G.H. Jr. Familial hypo-beta-lipoproteinemia: a genetic disorder of lipid metabolism with nervous system involvement. *Am J Med.* 46: 886-900, 1969.
- 1969 Prima dimostrazione di prevenzione della cardiopatia coronarica con dieta a basso contenuto di lipidi.**
Dayton S., Pearce M.L. Prevention of coronary heart disease and other complications of atherosclerosis by modified diet. *Am. J. Med.* 46: 751-762, 1969.

1971 Lo studio di Framingham conferma la correlazione positiva tra colesterolemia e mortalità coronarica.

Kannel W.B., et al. Serum cholesterol, lipoproteins and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann. Intern. Med. 74: 1-12, 1971.

1972 Prima caratterizzazione delle apoproteine delle lipoproteine.

Alaupovic P., Lee D.M., McConathy W.J. Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins. Biochim. Biophys. Acta 260: 689:707, 1972.

1972 Esiste una correlazione positiva anche tra trigliceridi plasmatici e cardiopatia ischemica.

Carlsson L.A., Böttiger L.E. Ischaemic heart disease in relation to fasting levels of plasma triglycerides and cholesterol. Stockholm Prospective Study. Lancet i: 865-868, 1972.

1972 Primo studio europeo che documenta una riduzione della mortalità coronarica con dieta a basso contenuto di colesterolo.

Miettinen M., Turpeinen O., Karvonen M.J. Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. Lancet i: 835-838, 1972.

1973 Viene documentata la conversione delle VLDL in IDL e LDL.

Eisenberg S., Bilheimer D.W., Levy R.I., Lindgren F.T. On the metabolic conversion of human plasma very low density lipoprotein in to low density lipoprotein. Biochim. Biophys. Acta 326: 361-367, 1973.

1974 Il catabolismo delle LDL avviene attraverso un sistema recettoriale; distinzione tra soggetti ipercolesterolemici omo ed eterozigoti. Inizia la storia delle basi molecolari della omeostasi del colesterolo.

Brown M.S., Goldstein J.L. Familial hypercholesterolemia defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71: 788, 1974, Brown M, Goldstein J (Premio Nobel).

1975 Scoperta delle statine. Contemporaneamente nei Laboratori Merck (mevinolina) e Akira Endo (monacolina K).

1975 La sfida parzialmente riuscita di Clofibrato e Acido Nicotinico nella prevenzione secondaria dell'infarto.

Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and Niacin in coronary heart disease. JAMA 231: 360-381, 1975.

1975 Viene proposta la tecnica del plasma exchange nel trattamento della FH omozigote.

Thompson G.R., Lowenthal R., Myant N.B. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* i: 1208-1211, 1975.

1975 Lipoproteine HDL e rimozione del colesterolo dalla parete arteriosa. Un'ipotesi.

Miller G.J., Miller N.E. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1: 16-19, 1975.

1975 Iperalfalipoproteinemia familiare e i rapporti con la longevità.

Avogaro P., Cazzolato G. Familial hyper-HDL-(a)-cholesterolemia. *Atherosclerosis* 22: 63-77, 1975.

1977 Primo lavoro sull'effetto protettivo delle HDL nei confronti della cardiopatia coronarica.

Gordon T., Castelli W.P. Hjortland M.C., Kannel W.B., Dawber T.R. High density lipoprotein as a protective factor against coronary artery disease. The Framingham study. *Am J Med.* 62: 707-714, 1977.

1980 Il modello animale spontaneo di Ipercolesterolemia Familiare.

Watanabe Y. Serial inbreeding of rabbits with hereditary hyperlipidemia (WHHL-rabbit) *Atherosclerosis* 36: 261-268, 1980.

1980 Descrizione del primo mutante della apolipoproteina A-I.

Franceschini G., Sirtori C.R., Capurso A., Weisgraber K.H., Mahley R.W. A-I Milano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 66: 892-900, 1980.

1982-1983 Identificazione della cholesteryl ester transfer protein (CETP) e della phospholipid transfer protein (PLTP) nel plasma umano.

Morton R.E., Zilversmith D.B. Purification and characterization of lipid transfer protein(s) from human lipoprotein-deficient plasma. *J. Lipid Res.* 23: 1058-1067, 1982.

Tall A.R., Abreu E., Shuman J. Separation of a plasma phospholipid transfer protein from cholesterol ester/phospholipid exchange protein *J. Biol. Chem.* 258: 2174-2180, 1983.

1983-1987 Avvento della biologia molecolare. Clonaggio dei geni delle apolipoproteine, del recettore LDL, di LCAT, CETP e PLTP.

1984 La riduzione del colesterolo LDL con colestiramina riduce l'incidenza della cardiopatia coronarica.

The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: I Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 251: 351-364, 1984.

1985 Documento di consenso: Ridurre il colesterolo per prevenire la cardiopatia coronarica.

Consensus Development Conference on Lowering Blood Cholesterol to Prevent Heart Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) and the National Institutes of Health. JAMA 253: 2080-2086, 1985.

1987 Possibile regressione dell'aterosclerosi coronarica con terapia ipocolesterolemizzante.

Blankenhorn D.H. et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. JAMA 257: 3233-3240, 1987.

1989 Iperalfalipoproteinemia familiare dovuta a mutazioni di CETP.

Brown M.L. et al. Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high density lipoproteins. Nature 342: 448-451, 1989.

1992 MRFIT: il più grande studio sui rapporti tra livelli di colesterolo e mortalità cardiovascolare.

Neaton J.D., Blackburn H., Jacobs D., et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch. Intern. Med. 152: 1490-1500, 1992.

1992-1993 Microsomal triglyceride transfer protein (MTP), una proteina coinvolta nella produzione epatica ed intestinale delle lipoproteine contenenti apoB.

Wetterau J.R., Aggerbeck L.P., Bouma M.E., et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. Science 258: 999-1001, 1992.

Sharp D., Blinderman L., Combs K.A., et al. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. Nature 365: 65-69, 1993.

1994 Lavoro 4S. Il trattamento con simvastatina riduce la mortalità coronarica in pazienti ipercolesterolemici in prevenzione secondaria.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 344: 1383-1389, 1994.

National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 89: 1333-1445, 1994.

1994-1996 Ezetimibe come inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo.

Burnett D.A., Caplen M.A., Davis H.R., Burrier R.E., Clader J.W. 2-Azetidinones as inhibitors of cholesterol absorption. *J. Med. Chem.* 37: 1733-1736, 1994.

Clader J.W., Burnett D.A., Caplen M.A., et al. 2-Azetidinone cholesterol absorption inhibitors: structure activity relationships on the heterocyclic nucleus. *J. Med. Chem.* 39: 3684-3693, 1996.

1995-2001 Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva (ARH)

Zuliani G., Vigna G.B., Corsini A., Maioli M., Romagnoni F., Fellin R. Severe hypercholesterolaemia: unusual inheritance in an Italian pedigree. *Eur. J. Clin. Invest.* 25: 322-331, 1995.

Zuliani G., Arca M., Signore A., Bader G., Fazio S., Chianelli M., Bellosta S., Campagna F., Montali A., Maioli M., Pacifico A., Ricci G., Fellin R. Characterization of a new form of inherited hypercholesterolemia Familial recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 19: 802-809, 1999.

Garcia C.K., Wilund K., Arca M., Zuliani G., Fellin, R. Maioli M., Calandra S., Bartolini S., Cossu F., Grishin N., Barne R., JCohen.C., Hobbs H.H. Autosomal recessive Hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 292: 1394-1398, 2001.

1995 WOSCOPS: primo studio di prevenzione primaria con una statina.

Shepherd J., et al. Prevention of Coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New Engl. J. Med.* 333: 1301-1307, 1995.

1997 La via metabolica che controlla l'espressione di geni coinvolti nella omeostasi cellulare del colesterolo.

Brown, M.S., and Goldstein, J.L. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 89: 331-340, 1997.

1997-1999 Iniziano gli studi di randomizzazione Mendeliana riguardanti varianti di geni del metabolismo lipoproteico, i livelli di lipidi plasmatici ed il rischio cardiovascolare.

Wittrup H.H., Tybjaerg-Hansen A., Abildgaard S., Steffensen R., Schnohr P., Nordestgaard B.G. A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease J. Clin. Invest. 99: 1606-1613, 1997.

Wittrup H.H., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Deeb S.S., Brunzell J.D., Jensen G., Nordestgaard B.G. Mutations in the lipoprotein lipase gene associated with ischemic heart disease in men. The Copenhagen city heart study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 19: 1535-1540, 1999.

1999 Riproposizione dell'ipotesi infiammatoria dell'aterosclerosi.

Ross R. Atherosclerosis and inflammatory diseases. New Engl. J. Med. 340: 115-126, 1999.

1999 Mutazioni del trasportatore ABCA1 nella malattia di Tangier.

Brooks-Wilson A., et al. Mutations in ABCA1 in Tangier disease and familial high density lipoprotein deficiency, Nature Genet. 22: 336-345, 1999.

2001 Identificazione dell'apolipoproteina A-V e suo ruolo nel metabolismo dei trigliceridi.

Pennacchio L.A., Olivier M., Hubacek J.A., Cohen J.C., Cox D.R., Fruchart J-C., Krauss R.M., Rubin E.M. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. Science 294: 169-173, 2001.

2001 I trasportatori ABCG5-ABCG8 e le basi genetiche della sitosterolemia.

Hubacek J.A., Berge K.E., Cohen J.C., Hobbs H.H. Mutations in ATP-cassette binding proteins G5 (ABCG5) and G8 (ABCG8) causing sitosterolemia. Hum. Mutat. 18: 359-360, 2001.

2002 La simvastatina reduce in modo significativo gli eventi cardiovascolari in pazienti con cardiopatia coronarica, ictus, arteriopatia degli arti inferiori, diabete indipendentemente dal valore iniziale del colesterolo plasmatico.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 360: 7-22, 2002.

2002 Lo studio PROCAM. Le HDL modulano il rischio di malattia coronarica indotto dalle LDL.

Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10 year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 105: 310-315, 2002.

2002 Consensus: La riduzione della colesterolemia deve essere proporzionale al livello del rischio cardiovascolare globale.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106: 3143-3421, 2002.

2003 Modulazione del recettore LDL da parte di proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9).

Abifadel M., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 34: 154-156, 2003.

2004 NPC1L1: una proteina coinvolta nell'assorbimento intestinale del colesterolo è sensibile all'effetto dell'ezetimibe.

Altman S.W., Davis H.R., Zhu L.J., et al. Nieman-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption, *Science* 303: 1201, 2004.

Davis H.R., Zhu L.J., Hoos L.M. et al. Nieman-Pick C1Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of cholesterol homeostasis. *J. Biol. Chem.* 279: 33586-33592, 2004.

2005 Deficit genetico di apolipoproteina A-V nell'uomo.

Priore Oliva C., Pisciotta L., Li Volti G., et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25: 411-417, 2005.

2006-2013 La sfida farmacologica alla FH omozigote.**Oligonucleotidi antisense ed inibizione della sintesi della apoB.**

Kastelein J.J., Wedel M.K., Baker B.F., et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 114: 1729-1735, 2006.

Lomitapide ed inibizione della microsomal triglyceride transfer protein (MTP): nuovo farmaco per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

Cuchel M., Bloedon L.T., Szapary P.O., et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia *New Engl. J. Med.* 356: 148-156, 2007.

Cuchel M., Meagher E.A., du Toit Theron H., et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 381: 40-46, 2013.

Anticorpi monoclonali anti-PCSK9.

Duff C.J., Scott M.J., Kirby I.T., Hutchinson S.E., Martin S.L., Hooper N.M. Antibody-mediated disruption of the interaction between PCSK9 and the low-density lipoprotein receptor. *Biochem. J.* 41: 577-584, 2009.

Chan J.C., Piper D.E., Cao Q., et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 9820-9825, 2009.

Ni Y.G., Condra J.H., Orsatti L., et al. Proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9 (PCSK9) C-terminal domain antibody antigen-binding fragment inhibits PCSK9 internalization and restores low density lipoprotein uptake. *J. Biol. Chem.* 285: 12882-12891, 2010.

2007 GPIHBP1 and LMF1: nuove proteine coinvolte nella lipolisi intravascolare mediata dalla Lipasi Lipoproteica.

Beigneux A.P., Davies B.S., Weinstein M.M., et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell. Metab.* 5: 279-291, 2007.

Peterfy M., Ben-Zeev O., Maot et al. Mutation in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat. Genet.* 39: 1483-1487, 2007.

2010 Studi di associazione (Genome Wide Association Study, GWAS) ed identificazione di multipli loci genici che influiscono sui livelli di lipidi nel sangue.

Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V., Edmondson A.C., Stylianou I.M., Koseki M., Pirruccello J.P., Ripatti S., Chasman D.I., Willer C.J., et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 466: 707-713, 2010.

2012-2013 La terapia genica nei difetti genetici di Lipasi Lipoproteica.

Carpentier A.C., Frisch F., Labbé S.M., et al. Effect of alipogene tiparvovec (AAV1-LPL(S447X)) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97: 1635-1644, 2012.

Gaudet D., Méthot J., Déry S., et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther.* 20: 361-369, 2013.

2013-2015 Inibizione della produzione di ApoC-III nel trattamento delle gravi ipetrigliceridemie.

Graham M.J., Lee R.G., Bell T.A. 3rd, Fu W., Mullick A.E., Alexander V.J., Singleton W., Viney N., Geary R., Su J., Baker B.F., Burkey J., Crooke S.T., Crooke R.M. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res.* 112: 1479-1490, 2013.

Gaudet D., Alexander V.J., Baker B.F., Brisson D., Tremblay K., Singleton W., Geary R.S., Hughes S.G., Viney N.J., Graham M.J., Crooke R.M., Witztum J.L., Brunzell J.D., Kastelein J.J. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia *N Engl J Med.* 373: 438-447, 2015.

2015 Dalla classificazione fenotipica alla classificazione genetica delle dislipidemie.

Hegele R.A., Ban M.R., Cao H., McIntyre A.D., Robinson J.F., Wang J. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias *Curr Opin Lipidol.* 26: 103-113, 2015.

La breve cronistoria qui tracciata è focalizzata sul trasporto del colesterolo nel sangue ed i suoi rapporti con la malattia aterosclerotica e più in generale sulla nascita e lo sviluppo della lipidologia clinica. In questo settore, i duecento anni sono stati segnati da importanti scoperte che hanno ampliato in modo straordinario le nostre conoscenze, basti pensare alla biochimica della sintesi del colesterolo, alla scoperta del recettore delle LDL ed i meccanismi responsabili dell'omeostasi tessutale del colesterolo, alla caratterizzazione dei geni e delle proteine responsabili del metabolismo tissutale e del trasporto del colesterolo nel sangue. Uno dei risultati più importanti di queste ricerche è stata la dimostrazione del ruolo biologico fondamentale del colesterolo in molti processi biologici e come questa molecola sia sottoposta nei tessuti ad un rigido e multiplo controllo, in quanto il suo eccesso o difetto può avere conseguenze gravi sulla salute dell'uomo.

Sono stati due secoli nei quali dalla ricerca biochimica fondamentale si è passati alla patologia sperimentale e agli studi sull'uomo che hanno portato alla fine degli anni 70 alla formulazione della "ipotesi lipidica nella patogenesi dell'aterosclerosi", ipotesi che per lungo tempo è stata vista con grande scetticismo e, spesso palesemente osteggiata dalla comunità scienti-

fica, fino a che non si è imposta in modo definitivo dagli inizi degli anni 90 in poi, grazie a grandi trials di intervento farmacologico.

Nel corso del tempo da una singola molecola si è andato sviluppando un universo complesso di geni, proteine e vie metaboliche che hanno portato all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici e consentito lo sviluppo di nuovi farmaci, che si sono rivelati molto efficaci nel rallentare la progressione dell'aterosclerosi e nel ridurre sensibilmente le complicanze atero-trombotiche.

La cronistoria che qui presentiamo si sofferma sulle tappe cruciali che a nostro avviso hanno segnato questi due secoli. Ovviamente l'elenco qui presentato riflette, in una certa misura, le nostre esperienze personali di testimoni oculari di parte di questo racconto, un'esperienza che è stata condivisa con almeno quattro generazioni di ricercatori italiani che a partire dalla fine degli anni 50 hanno contribuito allo sviluppo della lipidologia del nostro Paese.

Nel quadro di questa cronistoria ci proponiamo nel prossimo futuro di rivisitare analiticamente il contributo che a questa storia hanno dato le varie scuole italiane, convinti che mantenere viva la memoria serve a trovare nuovi stimoli, ispirazione ed incoraggiamento per continuare questo cammino.