

Le proteine sieriche

Le proteine del sangue

☞ Per proteine del sangue si intendono le proteine disciolte nel plasma

Si dividono funzionalmente in 3 categorie:

- proteine la cui funzione si svolge prevalentemente nel plasma stesso (es.: albumina)
- proteine la cui funzione si svolge nei tessuti e transita passivamente nel sangue (es.: alcuni ormoni proteici)
- proteine che compaiono solo in condizioni patologiche (es.: enzimi rilasciati da cellule in necrosi)

☞ Nell'organismo umano le proteine più facilmente disponibili a scopo di studio sono quelle del sangue

Nonostante costituiscano solo una piccola frazione di tutte le proteine presenti nell'organismo, esse sono estremamente importanti per il clinico, giacché le loro variazioni quantitative e qualitative possono fornire indicazioni molto utili ai fini diagnostici

☞ Nel plasma umano sono presenti più di 100 proteine diverse, sintetizzate

- in massima parte dal fegato
- per una quota minore dalle plasmacellule (immunoglobuline)
- dal sistema monocito/macrofagico (alcuni fattori del complemento)
- dalle cellule della parete intestinale (alcune apo-lipoproteine)

☞ Per evitare errori quantitativi dovuti alla dinamica proteolitica del plasma, nella diagnostica automatizzata di routine il dosaggio delle proteine del sangue viene effettuato da campioni di siero

- in condizioni normali, la concentrazione delle proteine sieriche varia tra 6 e 8 g/dL
-

Funzioni

- **Carrier:** funzione di trasporto di diverse sostanze all'interno del torrente circolatorio
- **Difesa:** ad opera per esempio dei fattori del complemento e degli anticorpi
- **Attività proteasica:**
 - Endoproteasi: degradano diversi frammenti idrolizzando i legami peptidici interni (endopeptidasi). Un esempio sono le endoproteasi pancreatiche quali tripsina-chimotripsina ed elastasi. Se queste passano in circolo come nel caso delle pancreatiti acute vanno a determinare lesioni di tutti gli organi con edema polmonare e cerebrale. In circolo pertanto esistono appositi inibitori delle proteasi.
 - Esoproteasi: degradano partendo da amino o carbossiterminale pertanto si tratta di amino e carbossipeptidasi.

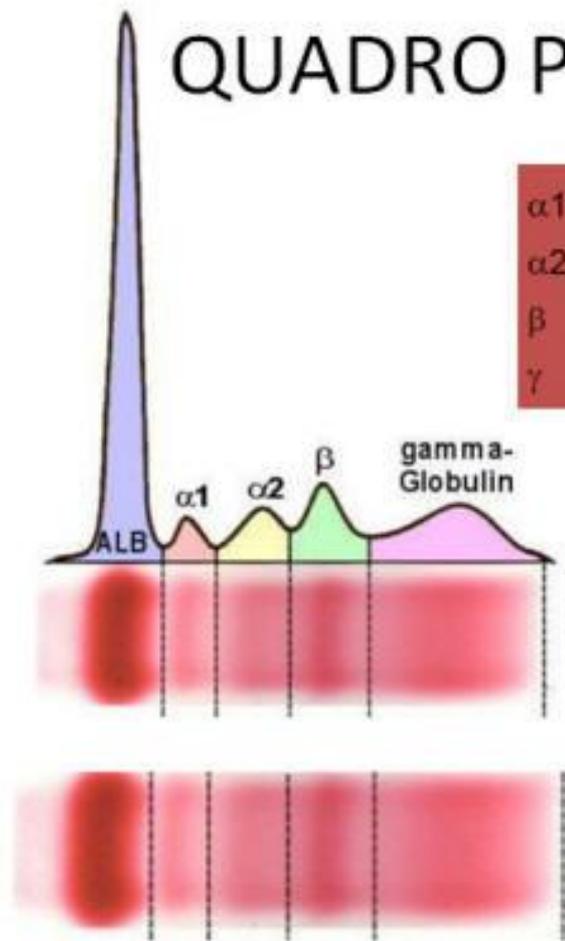
- In circolo sono presenti **70g/L di proteine**, circa il 7% del volume ematico. Le proteine plasmatiche possono essere divise in 2 categorie, originariamente distinte sulla base delle loro proprietà di solubilità, ora sulla mobilità elettroforetica. Si tratta di:
 - **albumine**: *albumina*, peso di 64kD, è l'unica proteina presente in singola copia (singolo picco nel tracciato elettroforetico) e la più abbondante come concentrazione molare. 40-42 g/L rappresenta circa il 55% delle proteine plasmatiche, con emivita di 20gg. A pH 8.8 presenta una carica elevata e un'elevata motilità. *Pre-albumine*, come la proteina di legame del retinolo e la transtiretina, proteine con emivita fra 12-48h che si rinnovano pertanto con > velocità rispetto all'albumina.
 - **globuline**

SEPARAZIONE DELLE PROTEINE PLASMATICHE MEDIANTE ELETTROFORESI SULLE PROTEINE DEL SIERO.

- Le proteine sottoposte ad un campo elettrico migrano verso il polo di segno opposto con migrazione direttamente proporzionale alla carica e inversamente proporzionale alla massa. Pertanto una proteina che sia al suo punto isoelettrico (cioè carica netta pari a zero) non avrà alcuna mobilità in campo elettrico. La presenza di gruppi carbossilici o gruppi amminici in base al pH influenza la mobilità della proteina:
 - Gruppi carbossilici: acido aspartico e acido glutammico hanno gruppi acidi che possono andare incontro a processo di dissociazione dando $\text{COO}^- + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{COOH}$ con costante di dissociazione $\text{pK} = 4$. Perciò a pH inferiori a 4 i gruppi carbossile esistono nella forma indissociata.
 - Gruppi amminici: come arginina e lisina i cui gruppi possono andare in contro a dissociazione dando $\text{R-NH}_3^+ \leftrightarrow \text{NH}_2 + \text{H}^+$ con costante di dissociazione $\text{pK} = 9$. A pH inferiore a 9 il protone è legato e la proteina si trova in forma R-NH_3^+ assumendo carica positiva.
A pH = 2 per esempio COOH è indissociato e il protone legato dando R-NH_3^+ . La proteina avrà carica netta positiva e dunque migrerà se sottoposta a campo elettrico.

QUADRO PROTEICO ELETTROFORETICO

| | |
|------------|----------------|
| $\alpha 1$ | 0.2 – 0.4 g/dL |
| $\alpha 2$ | 0.5 – 0.9 g/dL |
| β | 0.6 – 1.1 g/dL |
| γ | 0.8 – 1.5 g/dL |



Albumina

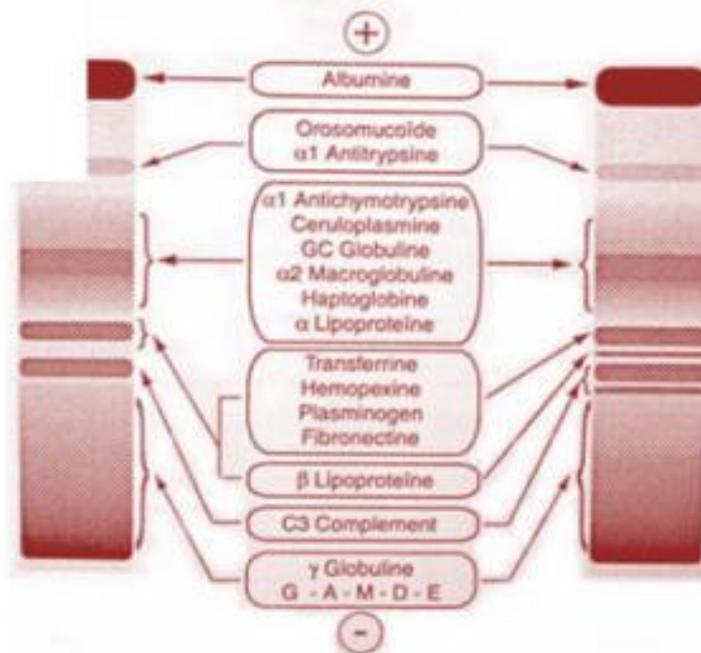
$\alpha 1$ -antitripsina

$\alpha 2$ -macroglobulina
aptoglobina

Transferrina
C3 del complemento

Immunoglobuline

Ulteriore suddivisione in tipi proteici diversi nell'ambito delle frazioni

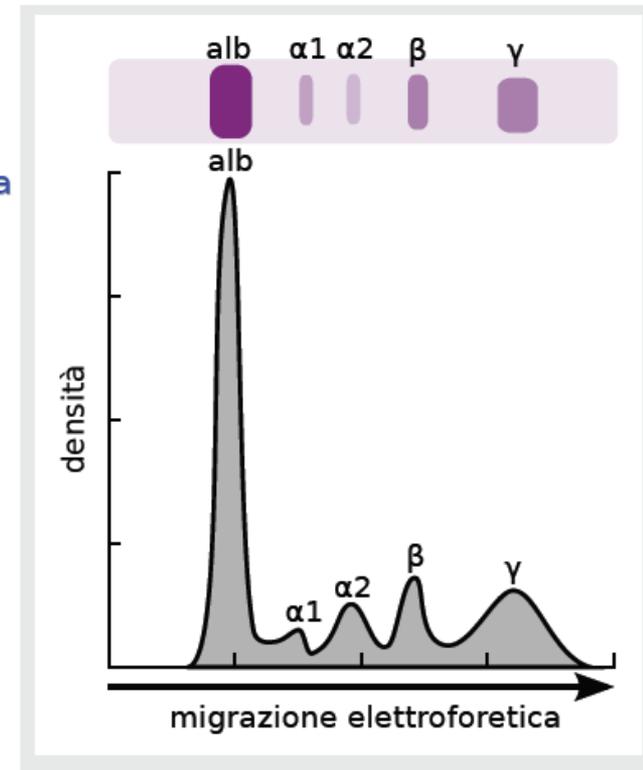


elettroforesi delle proteine sieriche

L'insieme eterogeneo delle proteine sieriche può essere risolto nelle sue diverse componenti utilizzando la **tecnica elettroforetica**

L'elettroforesi consente di separare su un idoneo supporto solido (gel di agaroso o acetato di cellulosa) le proteine sieriche in base alla loro **carica** ed al loro **peso molecolare**

Dalla scansione densitometrica delle singole frazioni si ottiene un tracciato (**profilo**) in cui le singole bande sono rappresentate da picchi di diversa altezza e larghezza, la cui area è proporzionale al contenuto proteico delle rispettive frazioni

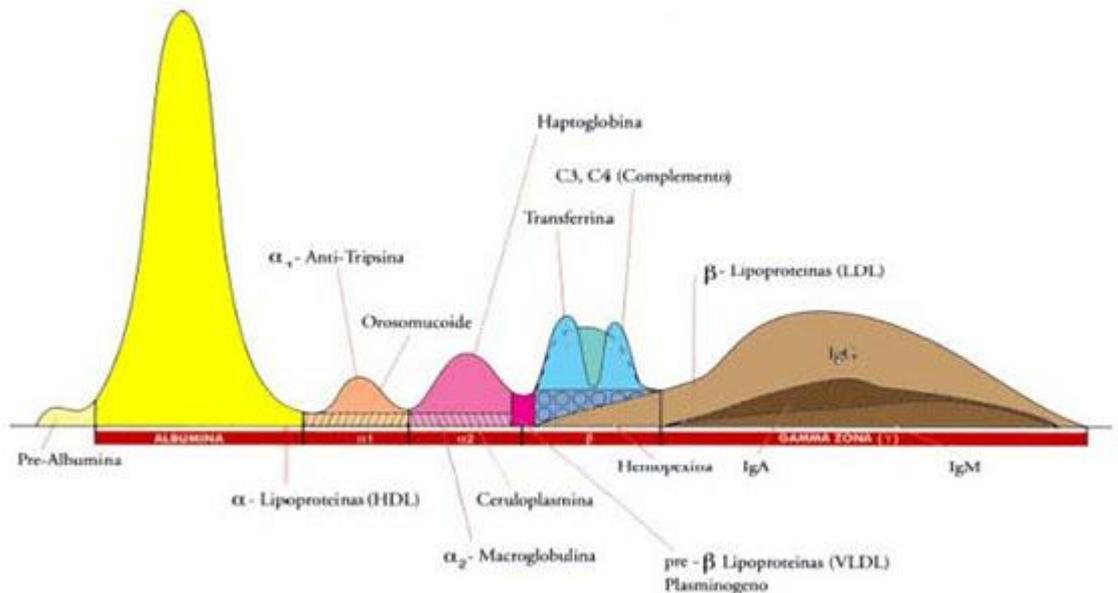


Frazioni delle proteine sieriche

• Dalla separazione elettroforetica delle proteine sieriche si ottengono 5 frazioni principali che corrispondono, partendo dal polo anodico (carico positivamente) fino ad arrivare a quello catodico (carico negativamente)

| | | |
|----------------------|--------------|-----------|
| albumina | 3.2-5.6 g/dL | 52-68% |
| α 1-globuline | 0.1-0.4 g/dL | 2.4-5,3% |
| α 2-globuline | 0.4-1.2 g/dL | 6.6-13.5% |
| β -globuline | 06-1.3 g/dL | 8.5-14.5% |
| γ -globuline | 0.5-16 g/dL | 10.7-21% |

• **Il rapporto albumina/globuline normalmente varia da 1.2 a 1.7**



albumina

Caratteristiche principali

- pesa circa 66,000 Da: rappresenta la proteina limite per dimensioni nella permeabilità vascolare: tutto ciò che ha un ingombro sterico inferiore all'albumina viene filtrato nell'interstizio, tutto ciò che ha un ingombro sterico superiore rimane nel plasma
- si trova per il 50% nel plasma e per il 50% nell'interstizio (essendo il volume plasmatico più piccolo di quello interstiziale è più concentrata nel plasma)
- è la proteina ematica a più elevata concentrazione (tra 3.6 e 5.3 g/dL)
- ha una emivita di 14-20 d e la sua degradazione avviene a livello renale, epatico e intestinale

Funzioni dell'albumina

- è la principale responsabile della pressione oncotica (pressione osmotica esercitata da soluzioni colloidali) del plasma
- è un *carrier* per sostanze insolubili in acqua (es.: bilirubina, NEFA (*non-esterified fatty acids*, acidi grassi liberi)), ormoni (es.: tiroxina, triiodotironina, cortisolo, aldosterone), farmaci (es.: salicilati, warfarin, clofibrato, fenilbutazone) e ioni (es.: il 40% del calcio sierico)
- rappresenta una riserva di amminoacidi a scopo nutrizionale

Significato clinico dell'albumina

- la sua concentrazione plasmatica viene utilizzata principalmente come indice di funzionalità epatica e dello stato nutrizionale: l'albuminemia diminuisce inoltre nelle nefropatie con proteinuria, nelle ustioni, e nelle enteropatie protido-disperdenti
 - la riduzione dei suoi livelli plasmatici costituisce un elemento caratterizzante la "risposta di fase acuta"
-

Pre-albumina o transtiretina

Caratteristiche

- denominata pre-albumina in quanto migra davanti alla albumina, o **trans-tiretina** in quanto veicola la tiroxina e la RBP (*retinol binding protein*, proteina legante il retinolo o vitamina A)
- è sintetizzata dal fegato ed è presente nel siero e nel liquor, dove costituisce una delle componenti proteiche maggiori
- ha una emivita di 2 d

Funzioni

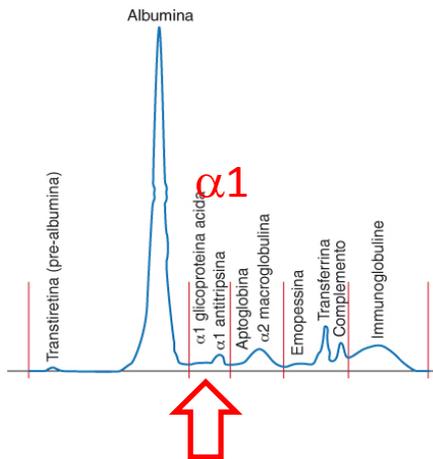
- svolge principalmente una funzione di trasporto per amminoacidi, enzimi, ormoni, vitamine e farmaci

Significato clinico

- rappresenta un indice di funzionalità epatica e/o dello stato nutrizionale più precoce rispetto all'albumina (vita media di 2 d invece di 20 d)
 - come l'albumina, i suoi livelli plasmatici si riducono durante la "risposta della fase acuta"
-

α 1-globuline

- α 1-glicoproteina acida
- α 1-fetoproteina
- α 1-anti-tripsina
- Lipoproteine (HDL)
- ...



1. α1-GLICOPROTEINA ACIDA

α1-glicoproteina acida (o **orosomucoide**)

- la sua funzione non è stata ancora perfettamente compresa: le omologie nella sequenza amminoacidica con le immunoglobuline suggeriscono un suo ruolo ancestrale nel sistema immunitario
- è una proteina della fase acuta che aumenta in particolare in corso di malattie autoimmuni quali LES (lupus eritematoso sistemico) e artrite reumatoide
- è inoltre un inibitore del progesterone

2. α1-FETOPROTEINA

α1-fetoproteina è una albumina fetale sintetizzata

- nel sacco vitellino e, a partire dal 4° mese di gravidanza
- dal fegato fetale
- dall'8° mese decresce rapidamente, contestualmente ad una aumentata produzione di albumina

Durante la **gravidanza** un suo **aumento** indica difetti del tubo neurale, spina bifida o gravidanza gemellare, mentre una sua **riduzione** è associata alla sindrome di Down

In età adulta il suo aumento è associato alla presenza di epato-carcinoma

3. α1-ANTI-TRIPSINA (AAT) 🧑🧒🧑

Circa il 90% del picco delle α1-globuline è costituito dalla α1-anti-tripsina (AAT)

la AAT è una anti-proteasi che si lega alla tripsina e ad altri enzimi proteolitici (es.: elastasi, collagenasi, chimotripsina, plasmina e trombina), inattivandoli

è una proteina della fase acuta il cui ruolo fisiologico consiste nel controllare l'azione istolesiva degli enzimi liberati dai leucociti (polimorfonucleati neutrofili) nel corso dei processi infiammatori

Il **deficit di AAT** può causare enfisema polmonare e epatopatia

- la patologia polmonare si manifesta nella 3^a-4^a decade di vita ed è provocata dalla mancata inibizione della elastasi rilasciata dai leucociti in risposta alla presenza di agenti irritanti (quali il fumo) nelle vie respiratorie, con conseguente azione distruttiva dell'enzima sul parenchima polmonare
- la malattia epatica si manifesta in età pediatrica con una epatite cronica che può evolvere in cirrosi e in epato-carcinoma, conseguente all'accumulo nel reticolo endoplasmatico degli epatociti di una forma di proteina mutata che non riesce ad essere trasferita all'apparato del Golgi e quindi eliminata dalla cellula

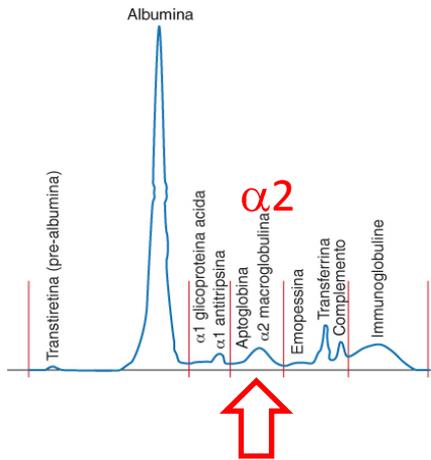
Il deficit di AAT si trasmette come carattere autosomico recessivo; ha una incidenza di 1/2,000-4,000 nati vivi, che la pone tra le più comuni malattie genetiche gravi

Sono note più di 75 varianti del gene (*SERPINA1* in 14q32.1), tra cui:

- la variante M, in omozigosi in >90% della popolazione europea, è associata a normali valori dell'enzima
- la variante Z determina in omozigosi una riduzione dei livelli di enzima circolante dell'85-90%: questi pazienti hanno un elevato rischio di sviluppare la patologia polmonare e nel 20% dei casi sviluppano una epatopatia; in eterozigosi (MZ) la riduzione dell'enzima è del 50% e mancano le manifestazioni cliniche
- la variante S determina in omozigosi una riduzione dell'enzima del 40% senza manifestazioni cliniche, mentre causa enfisema polmonare solo quando in eterozigosi con Z in soggetti fumatori
- la variante Null, molto rara, è associata in omozigosi alla totale assenza dell'enzima e, quindi, ad un elevatissimo rischio di sviluppare la patologia polmonare

α 2-globuline

- α 2 macro-globulina
- Aptoglobina
- Ceruloplasmina
- Pre β -lipoproteine (VLDL)



5.5.1. α2-MACROGLOBULINA

- ☞ La α2-macro-globulina è una anti-proteasi molto aspecifica e molto potente, che interviene
- nella regolazione dei processi emo-coagulativi (come la α2-anti-plasmina inibisce l'azione fibrinolitica della plasmina sulla fibrina, legandosi ad essa)
 - nella regolazione dei processi della risposta immunitaria
 - nel trasporto di ormoni quali l'ormone somatotropo (GH, *growth hormone*) e l'insulina

Il suo ruolo fisiologico è così importante che non sono mai stati descritti deficit congeniti, probabilmente incompatibili con la vita

Ha peso molecolare molto alto (800,000) e, come dimensione, è seconda solo alle IgM: pertanto, anche nei casi di grave proteinuria (sindrome nefrosica) non si perde con le urine, ma rimane nel siero, determinando un tracciato elettroforetico caratteristico

La α2-macro-globulina non è una proteina della fase acuta

5.5.2. APTOGLOBINA

- ☞ L'aptoglobina (α2-globulina) è in grado di combinarsi con l'emoglobina libera rilasciata nel plasma in seguito ad emolisi intra-vascolare
- i complessi aptoglobina-emoglobina vengono rimossi dal plasma in pochi minuti ad opera del sistema reticolo-endoteliale, dove vengono metabolizzati in amminoacidi e ferro
 - l'aptoglobina è pertanto fisiologicamente preposta a prevenire le perdite urinarie di emoglobina (e quindi di ferro) che si determinerebbero nei casi di emolisi intra-vascolare
 - l'aptoglobina diminuisce in presenza di emolisi intra-vascolari
 - l'aptoglobina aumenta in corso di neoplasie, traumi e processi infiammatori

L'aptoglobina è una proteina della fase acuta

5.5.3. CERULOPLASMINA

- ☞ La ceruloplasmina è una proteina della fase acuta deputata al trasporto del rame; la riduzione dei suoi livelli ematici si osserva
- nel morbo di Wilson: malattia autosomica recessiva (*gene ATP7B* localizzato in 13q14-q21) caratterizzata da difetti nell'escrezione epatica del rame, che porta ad accumuli tossici del metallo principalmente nel fegato, nel cervello e nella cornea (anello di Kaiser-Fleischer)
 - nella malattia di Menkes: sindrome *X-linked*, recessiva, caratterizzata da un ridotto assorbimento intestinale di rame con sintomatologia prevalentemente neuro-degenerativa
 - in altre sindromi da malassorbimento

La ceruloplasmina è una proteina della fase acuta

β 1-globuline

.1. TRANSFERRINA

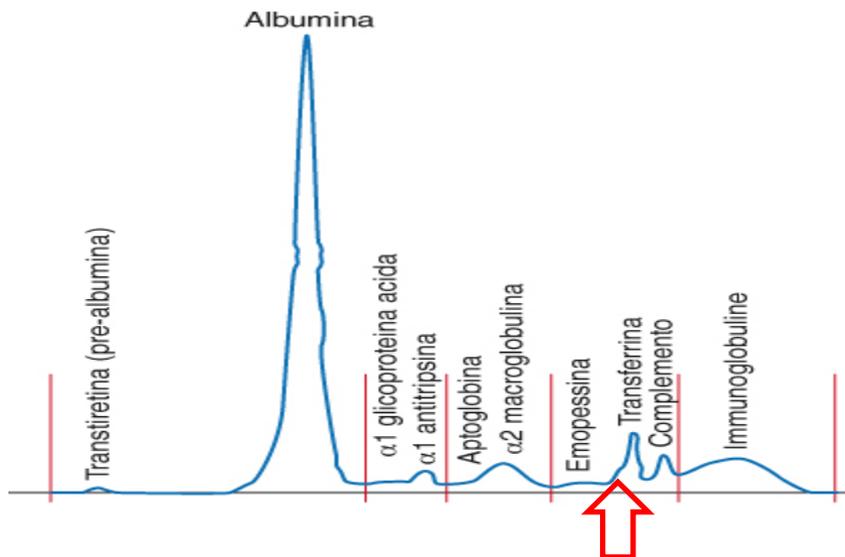
La transferrina è la principale β 1 globulina

- lega il ferro assorbito dall'intestino o rilasciato dal catabolismo dell'emoglobina
- trasporta il ferro in parte al fegato e in parte alle cellule del sistema reticolo-endoteliale, cedendolo alla ferritina e all'emosiderina (ferro di deposito) o affidandolo direttamente alle cellule deputate alla sintesi di composti contenenti ferro quali emoglobina, mioglobina e citocromo-ossidasi (ferro funzionale)

Variazioni della transferrina

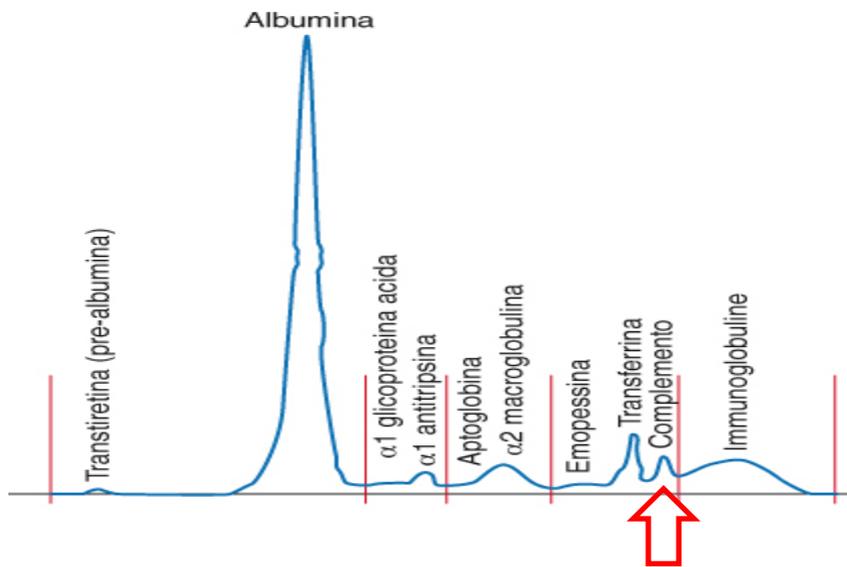
- nelle anemie sideropeniche i livelli plasmatici di transferrina aumentano per un meccanismo compensatorio, dando origine ad un modesto picco nella regione β 1
- la transferrina aumenta anche in gravidanza ed in seguito all'assunzione di estro-progestinici

È una proteina negativa della fase acuta, in quanto si riduce in corso di processi infiammatori



β 2-globuline

- Frazione C3 del complemento
- β 2-microglobulina
- Lipoproteine (LDL)
- ...



1. FRAZIONE C3 DEL COMPLEMENTO

La frazione C3 del complemento: è la proteina del complemento presente nel plasma a più elevata concentrazione

- si riduce nelle malattie da immuno-complessi in quanto il consumo che si verifica dall'attivazione della via classica eccede la sintesi
 - è una proteina della fase acuta che si eleva molto lentamente, raggiungendo i massimi livelli plasmatici solo alcuni giorni dopo l'inizio del processo infiammatorio
-

2. EMOPESSINA

La emopessina: lega il gruppo eme libero in rapporto 1:1 e lo trasporta al fegato nei casi di emolisi intra-vascolare

- è una proteina della fase acuta
-

3. β 2-MICROGLOBULINA

β 2-microglobulina: costituisce la catena leggera degli antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità (MCH) di classe I

γ -globuline

Le γ -globuline contengono le **immunoglobuline**: IgG, IgA, IgM, e, meno rappresentate in condizioni normali, IgD ed IgE

.1. FIBRINOGENO

Fibrinogeno o fattore I della coagulazione (migra al confine con le β -globuline): tra i fattori della coagulazione è quello a più elevata concentrazione plasmatica (200-400 mg/dL)

Il fibrinogeno è una proteina della fase acuta

.2. PROTEINA C-REATTIVA

La proteina C-reattiva (CRP, *C-reactive protein*), così denominata perché capace di legare

- il **polisaccaride C** della parete cellulare dello *Streptococcus pneumoniae*

in realtà è in grado di legare anche:

- molti altri polisaccaridi appartenenti a batteri, protozoi e metazoi parassiti
- fosfolipidi e sfingolipidi di membrana
- cromatina ed istoni

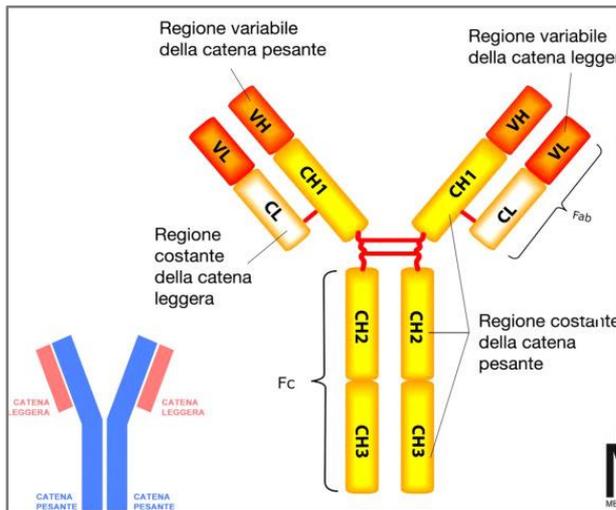
una volta complessata, la CRP:

- attiva la via classica del complemento attraverso il fattore C1q
- promuove inoltre la *clearance* di detriti tissutali
- è ritenuta essere una opsonina

La proteina C-reattiva è una proteina della fase acuta

γ Globuline o Immunoglobuline

- Proteine globulari costituite da due catene leggere (che possono essere di tipo κ o λ), e due catene pesanti (esistono 5 tipi di catene pesanti: α , ϵ , γ , δ e μ ciascuna delle quali da origine ad una delle 5 classi di immunoglobuline):

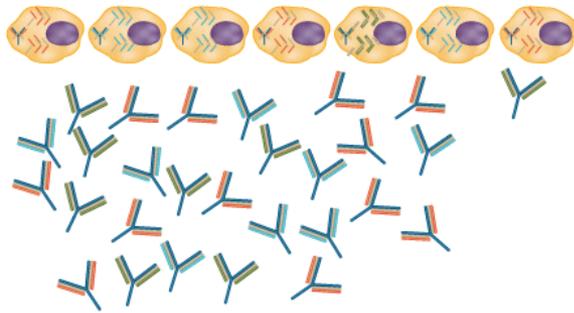


| immuno-globulina | catena leggera | catena pesante | altre catene | struttura |
|------------------|----------------|--------------------------------------|--------------|-----------|
| IgM | cappa o lambda | mh | J | |
| IgG | cappa o lambda | gamma1 gamma2 gamma3 gamma4 | | |
| IgA | cappa o lambda | alfa1 alfa2 | J, SC | |
| IgD | cappa o lambda | delta | | |
| IgE | cappa o lambda | epsilon | | |

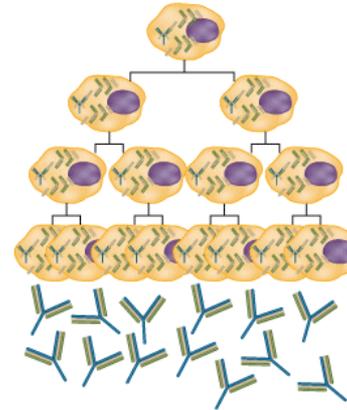
- **IgG**: 10-12 g/L sono i principali anticorpi di difesa. Sono proteine monomeriche costituite da due catene pesanti e due leggere in grado di attraversare la placenta.
- **IgM**: 1,5 g/L costituiscono la risposta primaria. Sono immunoglobuline pentameri che non attraversano la placenta.
- **IgA**: 3,5 g/L sono immunoglobuline di secrezione presenti a livello di mucose e sierose (sono presenti le forme di secrezione tanto quanto le forme dimeriche).
- **IgD**: la loro quantità è infinitesimale. Si ritrovano soltanto sulla superficie dei linfociti B immaturi con unica funzione quella di attivare i linfociti B e di promuovere la loro maturazione verso lo stadio di plasmacellule quando vengono a contatto con l'antigene per il quale sono specifici.
- **IgE**: coinvolte nei processi allergici dunque si riscontrano livelli aumentati solamente nel caso di risposte allergiche.

Componente Monoclonale (CM)

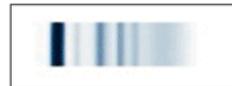
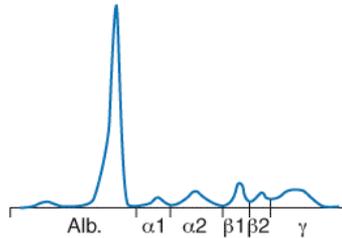
Plasmacellule policlonali



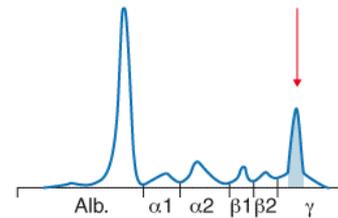
Clone plasmacellulare



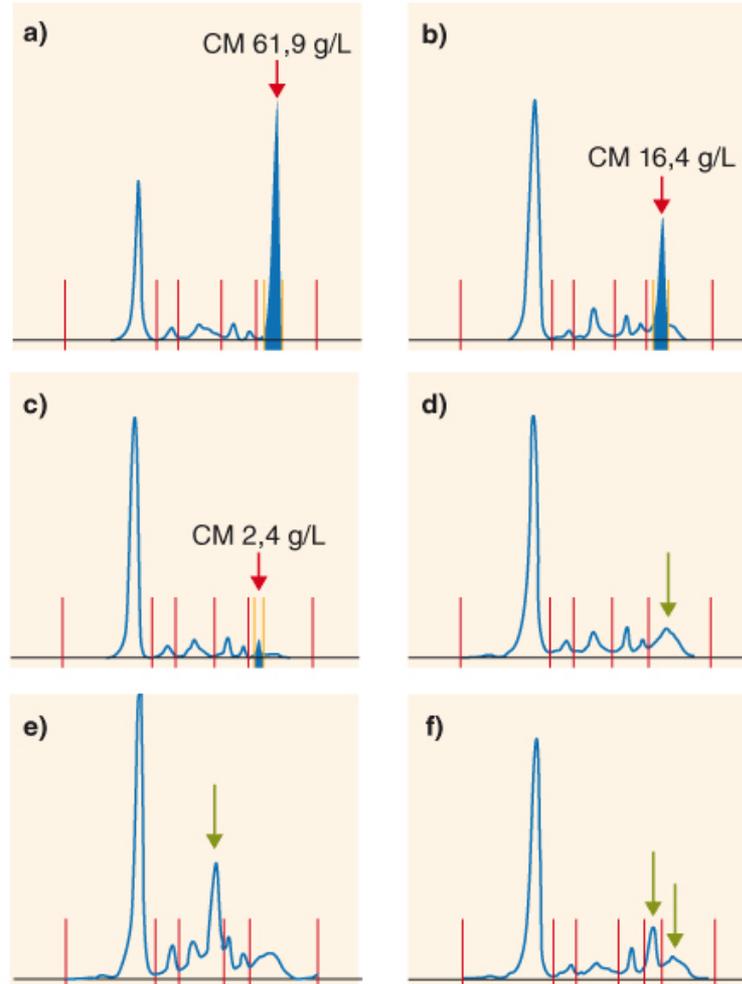
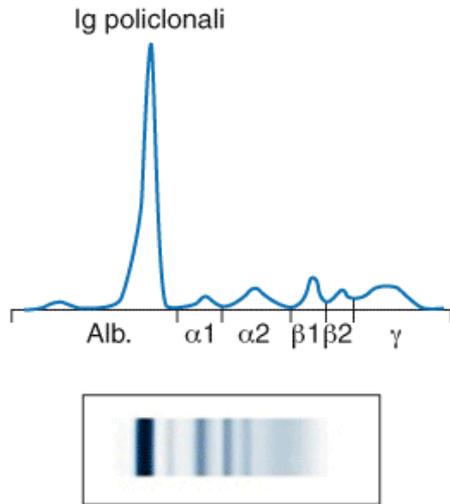
Ig policlonali



Ig monoclonale



Componente Monoclonale (CM)



Classificazione delle gammopatie monoclonali in base alle manifestazioni cliniche

Forme clinicamente manifeste dovute alla proliferazione del clone neoplastico

Mieloma multiplo (MM) e le sue varianti

- Mieloma smoldering o asintomatico (SMM)
- Mieloma non secernente (NSMM)
- Mieloma a catene leggere (LCM)
- Mieloma IgM

Malattie linfoproliferative

- Macroglobulinemia di Waldenström
- Malattie delle catene pesanti di tipo α , γ e μ
- Linfoma non-Hodgkin
- Leucemia linfatica cronica

Altre discrasie plasmacellulari

- Leucemia plasmacellulare
- Plasmocitoma solitario midollare ed extramidollare

Forme clinicamente manifeste dovute agli effetti patologici delle CM

- Amiloidosi a catene leggere (AL)
- Crioglobulinemia di tipo I e II
- Malattie da deposizione di immunoglobuline monoclonali
- Malattia cronica da crioagglutinine
- Malattia da deposizione di catene leggere
- Sindrome di Fanconi acquisita dell'adulto

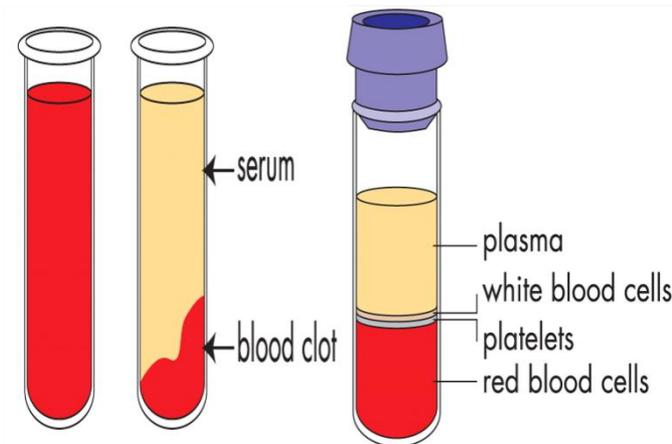
Forme clinicamente occulte

- Gammopatie monoclonali di significato indeterminato (MGUS)
- Gammopatie monoclonali transitorie

Condizioni associate ad alterazioni specifiche del tracciato elettroforetico delle proteine sieriche

Le principali associazioni tra alterazioni del profilo elettroforetico delle proteine sieriche sono:

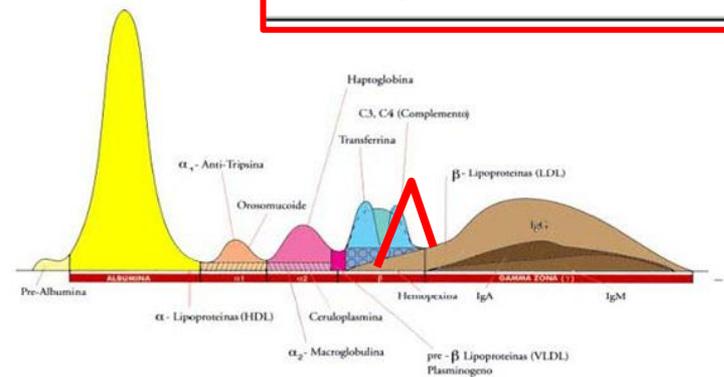
- infiammazione acuta o lesioni distruttive (neoplasie estese, necrosi ischemiche, traumi, ustioni): aumento delle α_2 -globuline (aptoglobina) e, in misura minore, delle α_1 -globuline (α_1 -anti-tripsina)
- infiammazione cronica: aumento "a base larga" del picco delle γ -globuline associato ad un moderata diminuzione delle α - e β -globuline
- epatopatia cronica: marcato aumento a base larga del picco delle γ -globuline ed inversione del rapporto albumina/globuline
- sindrome nefrosica (proteinuria elevata, ipo-albuminemia, edemi generalizzati, iper-lipidemia e ipercolesterolemia): riduzione della albumina con aumento delle α_2 -globuline (α_2 -macro-globulina) e diminuzione delle γ -globuline
- anemia sideropenica: modesto aumento delle β_1 -globuline per un aumento della transferrina
- gammopatia monoclonale: presenza di un picco "a base ristretta" nella zona delle γ -globuline
- ipo/agamma-globulinemia: appiattimento/scomparsa del picco delle globuline
- deficit di α_1 -anti-tripsina: riduzione / scomparsa del picco delle α_1 -globuline



1. FIBRINOGENO

Fibrinogeno o fattore I della coagulazione (migra al confine con le β -globuline): tra i fattori della coagulazione è quello a più elevata concentrazione plasmatica (200-400 mg/dL)

Il fibrinogeno è una proteina della fase acuta



La risposta di fase acuta

Il termine **fase acuta** si riferisce all'insieme degli eventi sistemici che accompagnano l'inflammazione acuta, costituiti principalmente da:

- febbre
 - anoressia
 - leucocitosi
 - aumentata sintesi di alcuni ormoni (quali ACTH, cortisolo, adrenalina)
 - variazione dei livelli ematici di alcune proteine sintetizzate dal fegato, definite proteine di fase acuta
-

La fase acuta è sostenuta e regolata da mediatori chimici liberati dal sito o dai siti della infiammazione, che hanno come bersaglio specifici recettori posti su cellule distanti dal luogo della loro secrezione

La risposta di fase acuta è

- veloce
 - efficace
 - standardizzata
 - caratteristicamente aspecifica; essa viene infatti attivata da svariate condizioni che producono una lesione o uno stress tissutale, quali quelle che si determinano in corso di infezioni, reazioni immuno/allergiche, ipossia, infarti, traumi, ustioni, interventi chirurgici, neoplasie maligne, etc.
-

Proteine di fase acuta

Definizione della proteine di fase acuta

Si definiscono proteine della fase acuta tutte le proteine la cui concentrazione plasmatica varia almeno del 25% durante un processo infiammatorio



Le proteine della fase acuta sono prodotte dal fegato

- la sintesi epatica è mediata principalmente da interleuchina-6 (IL-6)
- IL-6 viene liberata nel luogo dell'infiammazione da cellule immunitarie e non-immunitarie, inclusi fibroblasti, macrofagi, cellule epiteliali ed endoteliali
- la produzione di IL-6 è indotta a sua volta da IL-1 liberata dai macrofagi attivati dai linfociti T *helper* e dal TNF (*tumour necrosis factor*), prodotto anch'esso dai macrofagi



Le proteine plasmatiche che, secondo questi criteri, possono essere incluse tra le proteine della fase acuta sono oggi più di trenta

FUNZIONI DELLE PROTEINE DI FASE ACUTA

Le proteine di fase acuta hanno ruoli e funzioni assai differenti tra loro. Es.:

- l'amiloide A sierica (SAA) è costituita da una famiglia di apo-lipoproteine che si legano alle HDL (*high density lipoproteins*) dopo la loro sintesi ed hanno la capacità di influenzare il metabolismo del colesterolo durante il processo infiammatorio: la persistente produzione di SAA nell'infiammazione cronica può portare allo sviluppo di alcuni tipi di amiloidosi
- alcune proteine di fase acuta (fattori del complemento, CRP) sono opsonine e fattori chemiotattici per neutrofilo e macrofagi
- altre proteine di fase acuta (α 1-anti-tripsina, α 1-anti-chimotripsina) sono anti-proteasi che neutralizzano le proteasi liberate da neutrofilo e macrofagi
- altre (fibrinogeno) sono fattori della coagulazione che bloccano le emorragie, contribuiscono ad intrappolare i microrganismi nel focolaio infiammatorio e promuovono la guarigione delle ferite
- altre (aptoglobina, emopessina, ceruloplasmina) sono degli *scavengers* (spazzini) dei residui dei processi distruttivi in quanto hanno azione antiossidante e riducono i livelli dei radicali liberi dell'ossigeno che si liberano dalla reazione infiammatoria
- altre (CPR) promuovono la *clearance* delle particelle estranee e dei detriti, contribuendo ad eliminare materiale che potrebbe fare persistere l'infiammazione e produrre reazioni autoimmunitarie contro antigeni nucleari
- altre (emopessina, ceruloplasmina) sono proteine leganti metalli che prevengono perdite di ferro, rame trasportandolo alle cellule del sistema reticolo endoteliale e sottraendolo così ai batteri

Proteina C reattiva (PCR)

- Per le caratteristiche di seguito riportate, la proteina C-reattiva (*C-reactive protein*, CPR) costituisce la proteina plasmatica che meglio si adatta ad una valutazione diretta e quantitativa della risposta della fase acuta; infatti:
 - in assenza di infiammazione ha una concentrazione ematica bassa (intorno ad 1mg/dL, e comunque mai superiore a 10 mg/dL), che non dipende né dell'età né da altri fattori individuali
 - ha una emivita breve (<24 h) ed una velocità di eliminazione dal sangue costante
 - pertanto la sua concentrazione plasmatica dipende esclusivamente dalla entità della sintesi epatica
 - il suo aumento si osserva 6-8 h dopo il danno tessutale e procede in maniera esponenziale, raddoppiando ogni 8-9 h e raggiungendo il picco massimo dopo 48 h, con valori anche centinaia di volte superiori a quelli di riferimento
 - i livelli rimangono elevati durante la fase acuta e ritornano rapidamente alla normalità con l'esaurirsi del processo infiammatorio
 - pochi sono i processi patologici che non producono un incremento (elevato o modico) dei livelli plasmatici di questa proteina

Variazione nel tempo dei livelli plasmatici delle principali proteine della fase acuta

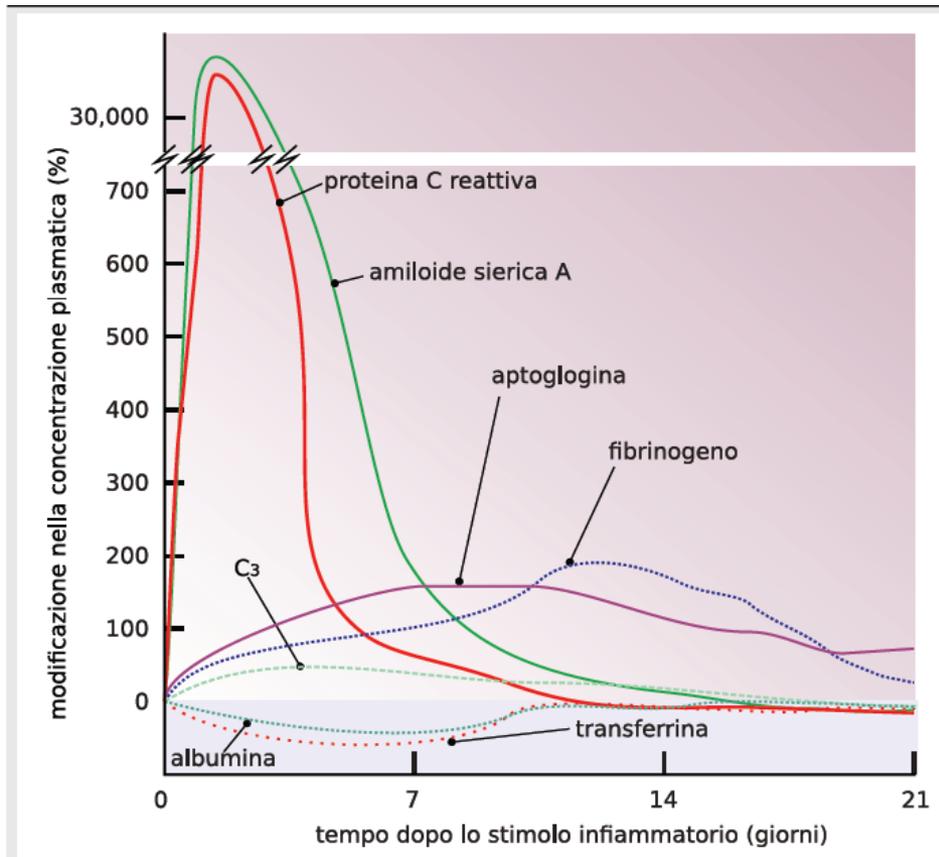


Figura 5.2. Variazione nel tempo dei livelli plasmatici delle principali proteine della fase acuta. Da [Barbieri \(2012\)](#)

Proteine "negative" della fase acuta

Sono state identificate una serie di proteine plasmatiche la cui concentrazione ematica tende a ridursi durante un processo infiammatorio; tali proteine, denominate proteine "negative" della fase acuta, sono costituite da:

- albumina
- trans-tiretina
- $\alpha 1$ fetoproteina
- *retinol binding protein* (proteina che lega il retinolo o vitamina A)
- transferrina
- fattore XII

Il significato della riduzione di queste proteine durante la fase acuta della risposta ed i meccanismi che ne regolano le variazioni plasmatiche non sono stati ancora perfettamente chiariti

La VES (**velocità di eritro-sedimentazione**), misura la velocità di sedimentazione delle emazie nel plasma in cui sono sospese, esprimendola come distanza, in millimetri, tra il livello iniziale del sangue e la parte superiore della colonna di eritrociti sedimentati dopo 1 h

L'aumento della VES è fortemente aspecifico: in quanto si può osservare in moltissime condizioni quali:

-
- | | | |
|----------------------|---------------------|-----------------------|
| ● infiammazioni | ● stati febbrili | ● anemie |
| ● malattie infettive | ● tumori maligni | ● epatopatie acute |
| ● leucemie acute | ● leucemie croniche | ● epatopatie croniche |
| ● affezioni renali | ● allergie | ● dis-protidemie |
| ● età >50 anni | ● macrocitosi | ● gravidanza |
-

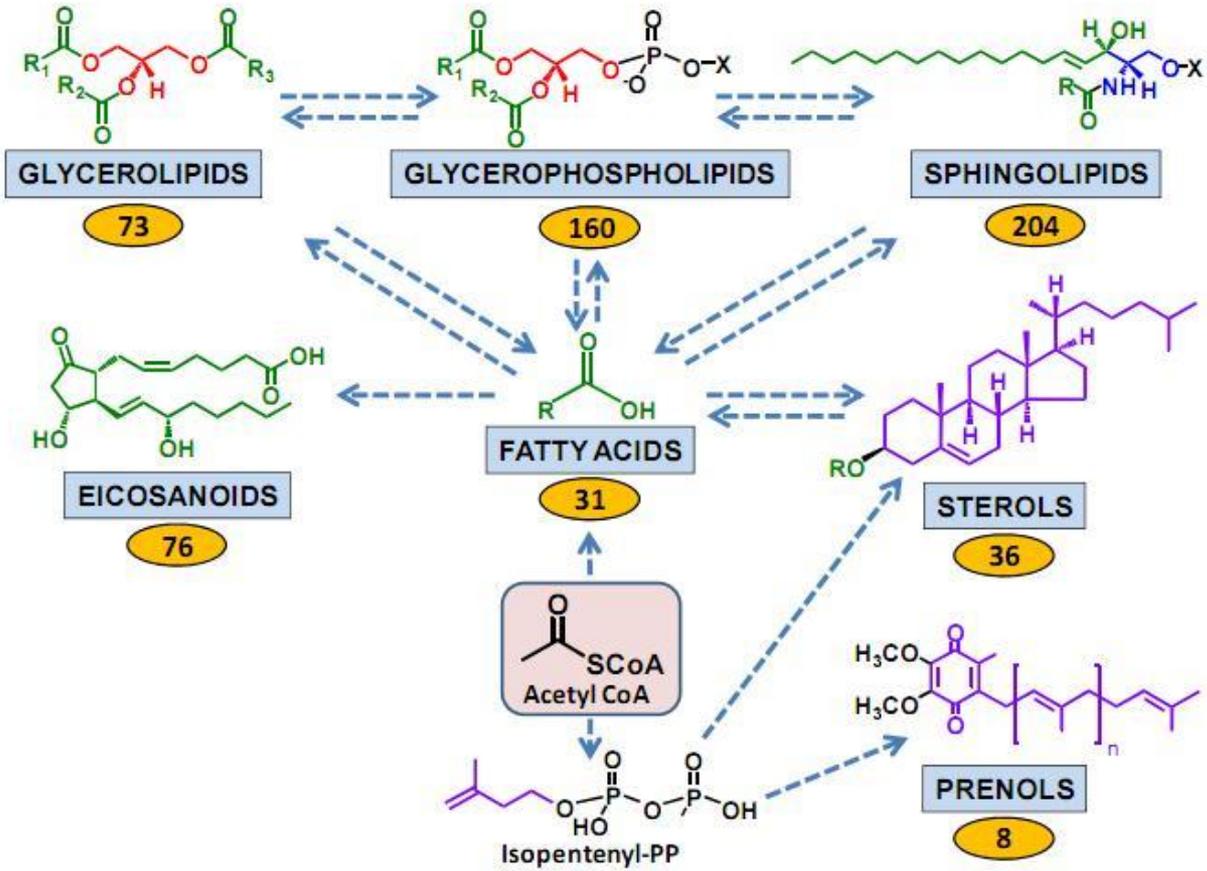
- In condizioni normali le emazie mostrano una scarsa predisposizione alla aggregazione in quanto le forze che favoriscono la loro coesione (forza di van der Waals) sono superate dalle cariche negative delle membrana cellulare (potenziale Z), che tendono invece alla repulsione
 - Alcune delle proteine prodotte dal fegato durante un processo infiammatorio diminuiscono la naturale repulsione elettrica degli eritrociti, favorendone l'aggregazione ed aumentandone la massa e la velocità di sedimentazione
 - Le proteine che maggiormente causano aggregazione dei globuli rossi sono il fibrinogeno (per le sue caratteristiche strutturali fortemente asimmetriche e la presenza di cariche positive), le IgM, le IgG ed, in misura minore, tutte le altre globuline, mentre l'albumina e la pre-albumina ritardano l'aggregazione eritrocitaria
-

Lipidi e lipoproteine plasmatiche

le classi di lipidi sono strettamente correlate tra loro

A partire dall'acetil-CoA :

- formazione del precursore isoprenico a 5 atomi di carbonio isopentenil-pirofosfato, il mattone per la **sintesi di lipidi prenolici e sterolici** (n indica il num di unita isopreniche)
- biosintesi degli acidi grassi. Gli **acidi grassi** a loro volta entrano a far parte di lipidi complessi - glicero-lipidi, glicerofosfo-lipidi, sfingo-lipidi e lipidi sterolici. Alcuni acidi grassi vengono convertiti ad eicosanoidi



Gruppi sostituenti derivati dagli acidi grassi sono indicati in verde, atomi derivati dall'isoprene sono indicati in viola, il backbone derivato dal glicerolo in rosso, mentre quello derivato dalla serina e indicato in blu

Lipo-proteine

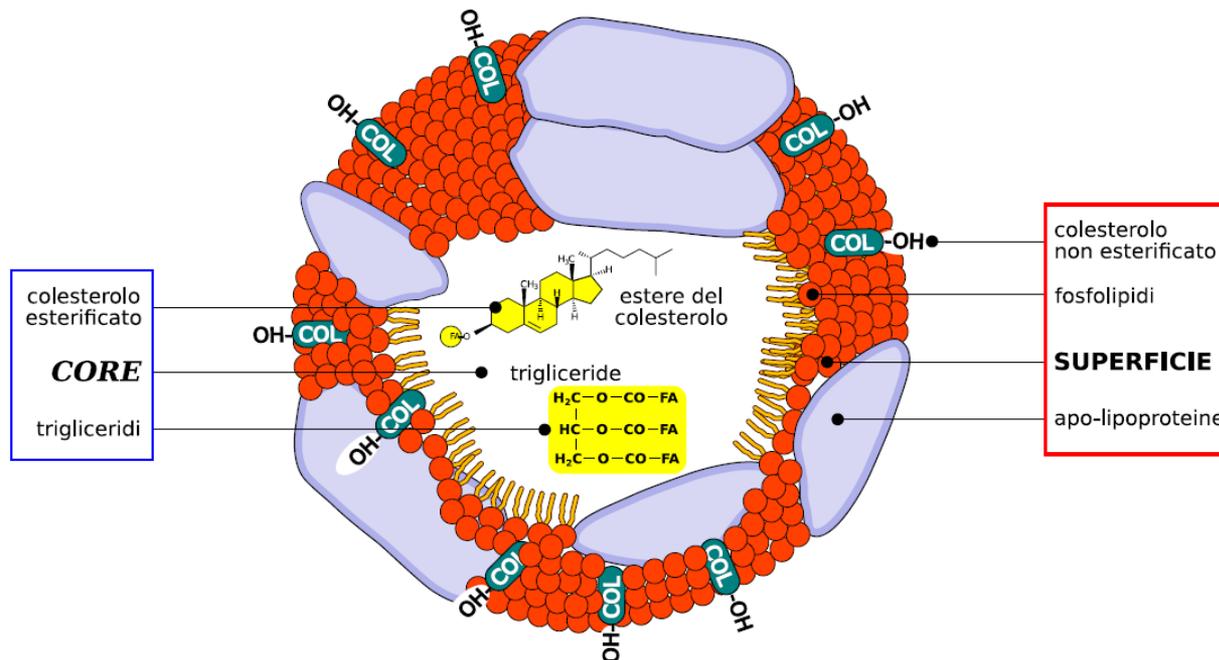
Le lipo-proteine sono un complesso di macromolecole eterogenee, costituite da

- una parte proteica
- una parte lipidica

La funzione delle lipo-proteine è quella di trasportare i lipidi nel sangue

Ogni particella lipoproteica contiene:

- un nucleo centrale idrofobico (*core*) costituito da lipidi non polari (principalmente trigliceridi e colesterolo esterificato)
- un rivestimento superficiale idrofilo costituito da proteine (apo-lipo-proteine) e lipidi polari (fosfolipidi e piccole quantità di colesterolo non esterificato)



Classi di lipo-proteine

Le lipo-proteine vengono distinte, in base alla diversa densità, in 5 classi principali, costituite da:

- chilomicroni
 - VLDL (*very-low-density lipoproteins*, lipo-proteine a bassissima densità)
 - IDL (*intermediate-density lipoproteins*, lipo-proteine a densità intermedia)
 - LDL (*low-density lipoproteins*, lipo-proteine a bassa densità)
 - HDL (*high-density lipoproteins*, lipo-proteine ad alta densità)
-

Caratteristiche delle principali classi di lipo-proteine

Tabella 9.1. Caratteristiche delle principali classi di lipo-proteine. TG: trigliceridi, EC: esteri del colesterolo C: colesterolo non esterificato; FL: fosfolipidi; Pr: proteine; Ø: diametro

| classe | densità (g/L) | Ø (Å) | elettroforesi | origine | apo-lipo-proteine | composizione (% in peso) | | | | |
|--------------|------------------|-------------|------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------------|----|---|------------|----|
| | | | | | | TG | EC | C | FL | Pr |
| chilomicroni | 930 | 800-12,000 | origine (catodo) | intestino | A1, AIV, B48, CI-III, E | 90 | 3 | 2 | 4 | 1 |
| VLDL | 930-1006 | 300-800 | pre-β | fegato | B100, CI-III, E | 55 | 12 | 7 | 18 | 8 |
| IDL | 1006-1019 | 230-350 | pre-β lente | VLDL | B100, CIII, E | 23 | 39 | 9 | 19 | 19 |
| LDL | 1019-1063 | 80-280 | β | IDL | B100 | 6 | 42 | 8 | 22 | 22 |
| HDL | 1063-1210 | 5-120 | α | fegato intestino | A1, AII, CI-III, D, E | 5 | 15 | 5 | 25 | 50 |
| Lp(a) | | 1,055-1,085 | | ~30 | Colesterolo | | | | B-100, (a) | |

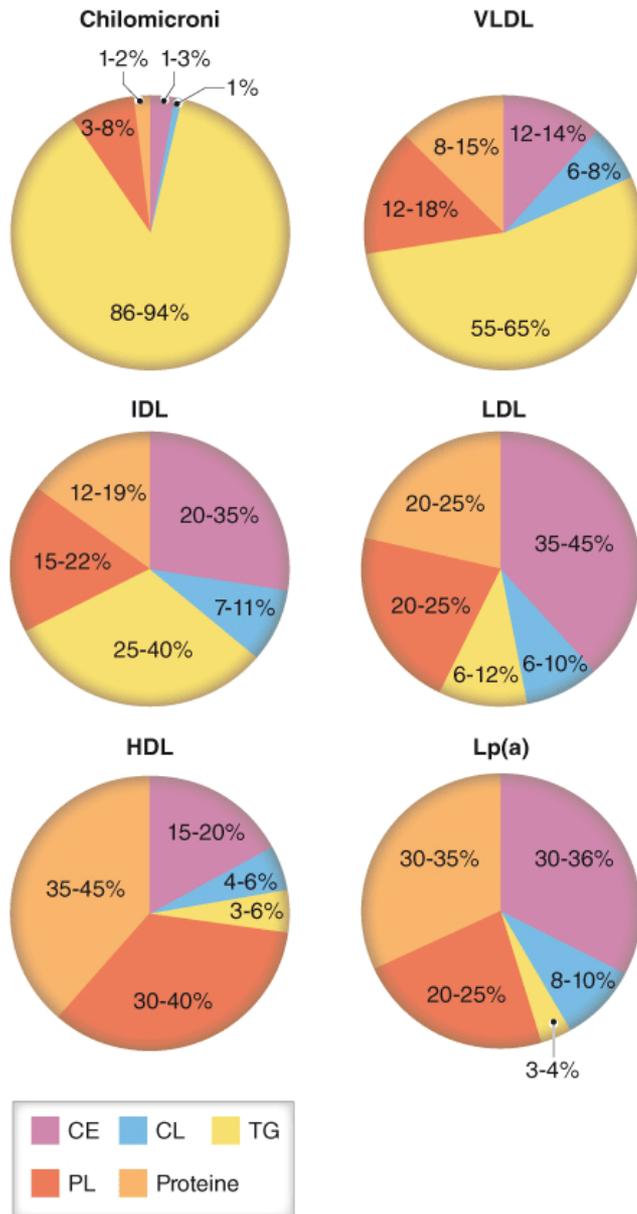
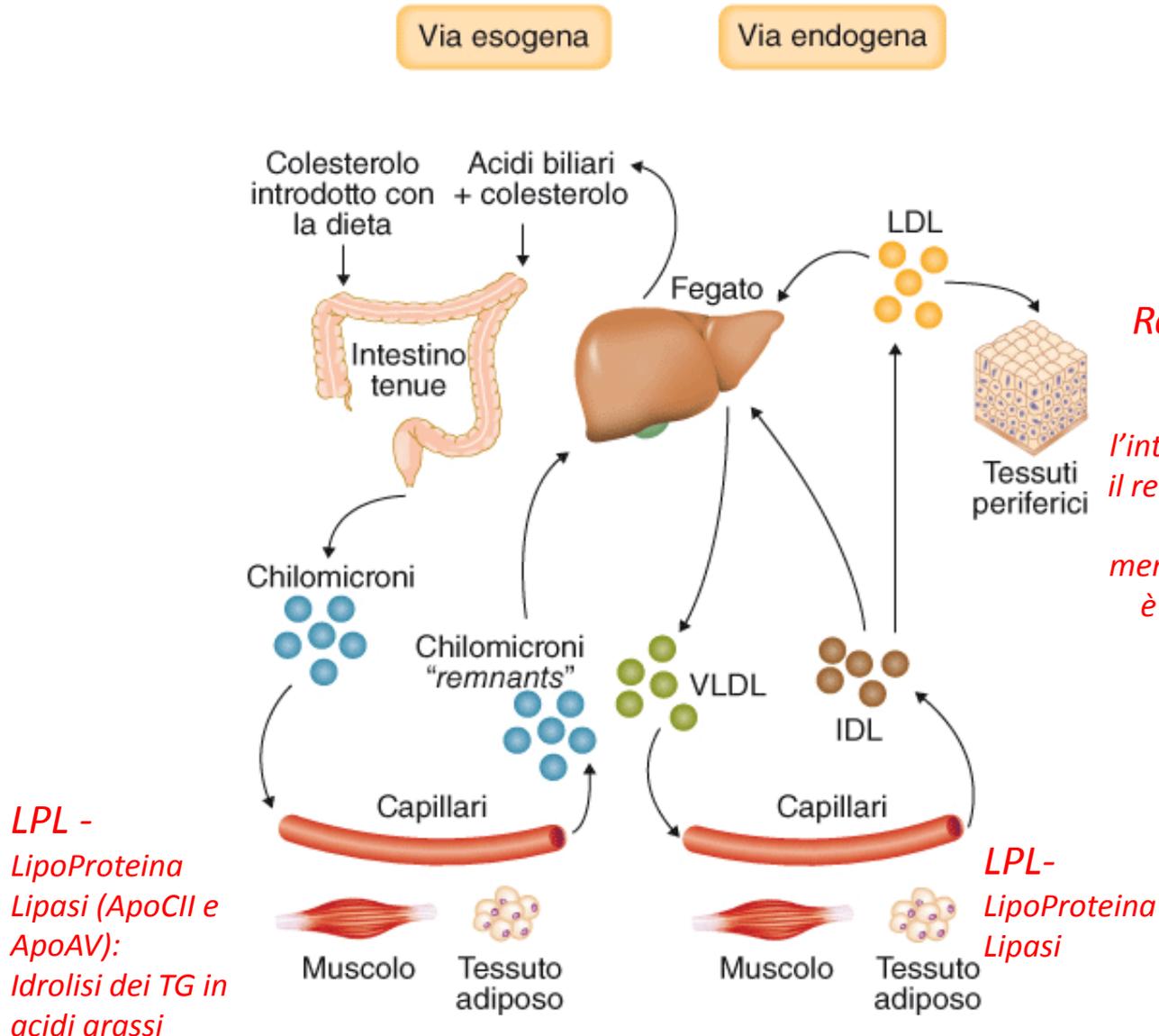


Figura 11.1: Composizione delle lipoproteine plasmatiche. HDL, lipoproteine a densità alta; LDL, lipoproteine a bassa densità; VLDL, lipoproteine a densità molto bassa. CE, colesterolo esterificato; CL, colesterolo libero; TG, trigliceridi; PL, fosfolipidi.

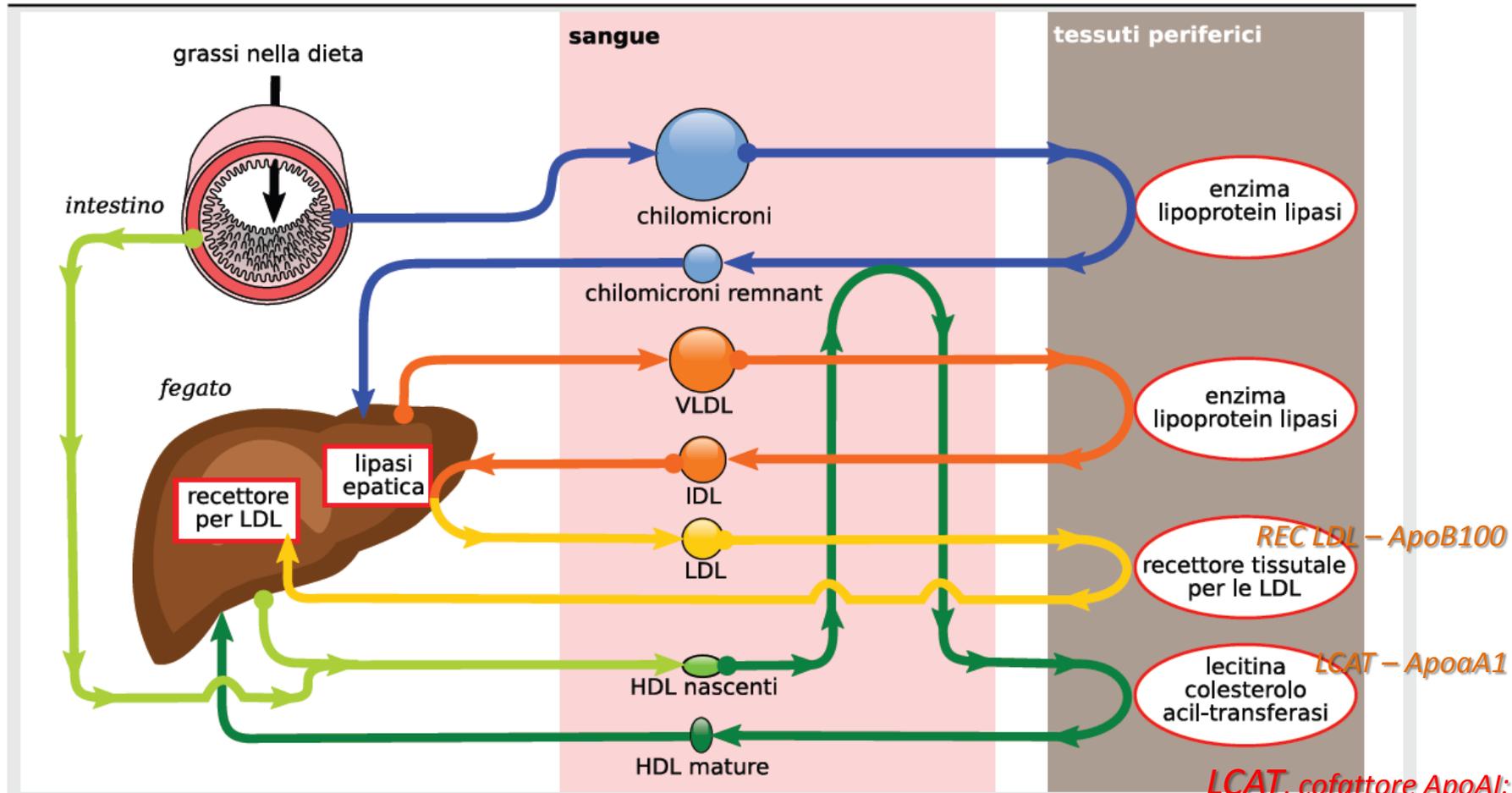
apoproteine

| Apoproteina | Sede di sintesi | Lipoproteina associata | Funzione |
|-------------|-------------------|---|--|
| ApoA-I | Intestino, fegato | Chilomicroni, HDL | Attiva LCAT Proteina strutturale per HDL |
| ApoA-II | Intestino, fegato | Chilomicroni, HDL | Attiva la lipasi epatica Proteina strutturale per HDL |
| ApoA-IV | Intestino | Chilomicroni, HDL | Facilita l'efflusso del colesterolo dalle cellule |
| ApoA-V | Fegato | VLDL, chilomicroni, HDL | Promuove la lipolisi dei trigliceridi mediata dalla LPL |
| Apo(a) | Fegato | Lp(a) | Inibisce l'attivazione del plasminogeno |
| ApoB48 | Intestino | Chilomicroni | Proteina strutturale |
| ApoB100 | Fegato | VLDL, IDL, LDL, Lp(a) | Proteina strutturale Ligando per il recettore delle LDL |
| ApoC-I | Fegato | Chilomicroni, VLDL, HDL | Attiva LCAT (meno importante di A-I) |
| ApoC-II | Fegato | Chilomicroni, VLDL, HDL | Co-fattore per la LPL |
| ApoC-III | Fegato | Chilomicroni, VLDL, HDL | Inibisce la LPL |
| ApoE | Fegato | Chilomicroni <i>remnants</i> , VLDL, IDL, HDL | Ligando per il recettore delle LDL |

metabolismo lipoproteine



Trafficking delle lipo-proteine



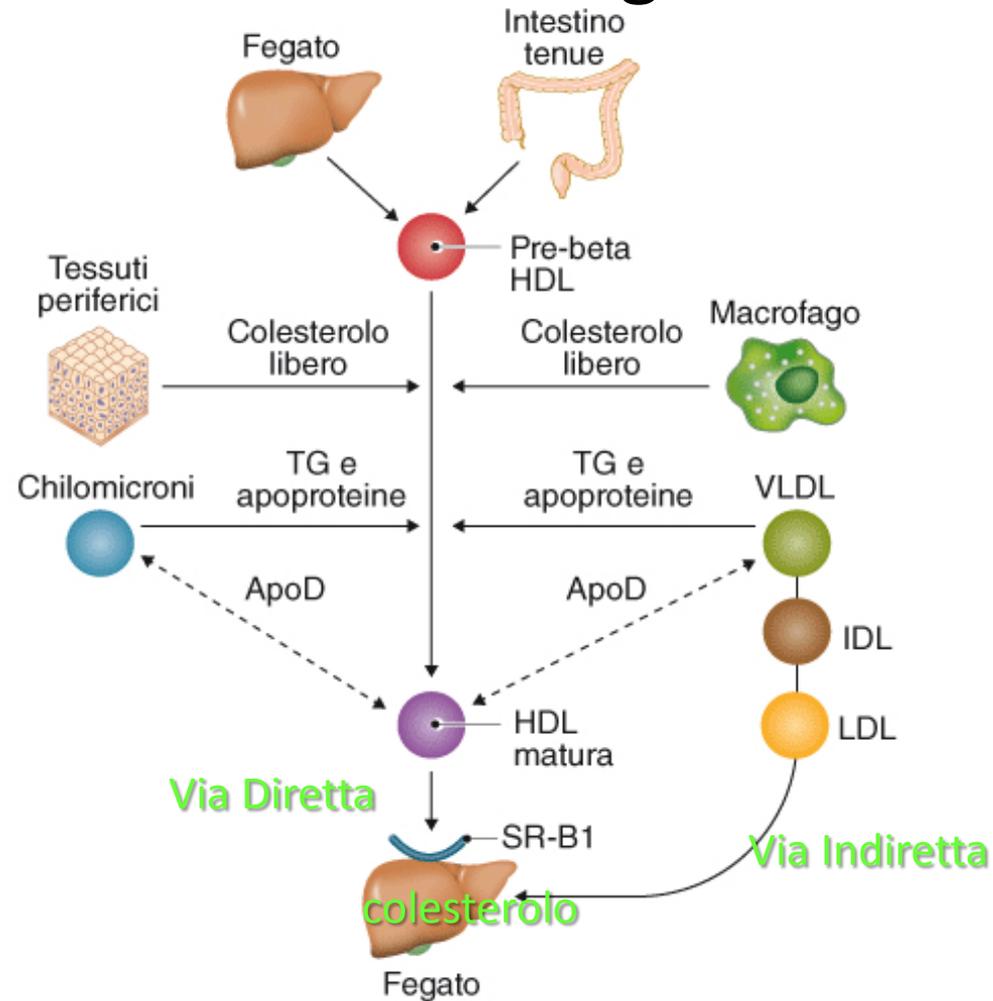
LCAT, cofattore ApoA1:
sintesi di esteri del colesterolo, il colesterolo libero presente sulla superficie delle HDL viene trasferito all'interno delle particelle, viene così favorito il continuo uptake del colesterolo libero

Trasporto inverso del colesterolo al fegato

Colesterolo: utilizzato per la sintesi di ormoni steroidei e Sali biliari, per il resto viene trasportato in modo inverso al fegato

ABCA1 – ApoA1: efflusso del colesterolo libero dalle cell dei tessuti periferici alle HDL (esterificazione)

LCAT -Lecitina Colesterolo Acil Transferasi, cofattore ApoA1: sintesi di esteri del colesterolo , il colesterolo libero presente sulla superficie delle HDL viene trasferito all'interno delle particelle, viene così favorito il continuo uptake del colesterolo libero



dislipidemie

Definizione di iper-lipo-proteinemie

Le iper-lipo-proteinemie (o iper-lipidemie, o dis-lipidemie) sono disordini del trasporto lipidico che derivano da un'accelerata sintesi o da una ritardata degradazione delle lipo-proteine vettrici del colesterolo e/o dei trigliceridi nel plasma

 Con il termine iper-lipo-proteinemia si intende un aumento della concentrazione di colesterolo e/o trigliceridi nel siero di un soggetto a digiuno

L'importanza clinica delle iper-lipo-proteinemie deriva dal fatto che esse possono determinare patologie importanti come:

- l'aterosclerosi (con i conseguenti infarto miocardico, ictus cerebrale, etc.)
- la pancreatite

oltre a provocare una serie di patologie minori che possono indirizzare alla diagnosi della malattia

es.:

- xantomi eruttivi
- epatomegalia
- splenomegalia

Iper-lipidemie primitive e secondarie

 Iper-lipo-proteinemie primitive (da causa genetica):

- iper-colesterolemia isolata
- iper-colesterolemia familiare
- difetto familiare di apo B100
- iper-colesterolemia poligenica
- iper-trigliceridemia isolata
- iper-trigliceridemia familiare
- deficit familiare di LPL
- deficit familiare di apo C II
- iper-colesterolemia con iper-trigliceridemia
- iper-lipidemia familiare combinata
- dis- β -lipoproteinemia

 Iper-lipo-proteinemie secondarie:

- diabete mellito
 - ipo-tiroidismo
 - ostruzione delle vie biliari
 - etilismo
 - sindrome nefrosica
-

Tabella 11.4 Classificazione delle dislipidemie

| Disordine | Colesterolo ↑ | Trigliceridi ↑ | Colesterolo e trigliceridi ↑ |
|------------|---|---|--|
| Primario | Ipercolesterolemia familiare Deficit familiare di ApoB100 Ipercolesterolemia poligenica | Ipertrigliceridemia familiare Deficit familiare di LPL Deficit familiare di ApoC2 | Iperlipidemia familiare combinata Iperlipoproteinemia tipo III |
| Secondario | Ipotiroidismo Sindrome nefrosica | Diabete mellito Iperlipemia alcolica Insufficienza renale cronica Gammopatie monoclonali Linfomi Farmaci: estrogeni e progestinici, glucocorticoidi, androgeni | Ipotiroidismo Sindrome nefrosica Diabete mellito Farmaci: diuretici tiazidici, β -bloccanti, ciclosporina |

Dislipidemie, diagnosi di laboratorio

Il laboratorio di analisi può fornire al clinico, in tempi brevi e con costi contenuti, informazioni sui valori di concentrazione dei principali lipidi plasmatici ai fini di un orientamento diagnostico e di eventuali opzioni terapeutiche

I principali esami di laboratorio relativi ai lipidi presenti nel siero consistono nel dosaggio di

- trigliceridi
- colesterolo totale
- frazione di colesterolo riferibile alle HDL
- con successivo calcolo della frazione riferibile alle LDL

Il dosaggio delle apo-lipo-proteine A e B100 può completare l'esame dell'assetto lipoproteico:

- le apo A sono presenti quasi esclusivamente nelle HDL ed il loro dosaggio riflette pertanto i livelli di queste lipo-proteine
 - l'apo B100 è invece presente nelle VLDL, IDL e LDL
-

Valori plasmatici

| | Valore | | |
|---------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------|
| | mmol/L | mg/dL | g/L |
| Colesterolo totale | ≤5,00 | ≤190 | |
| C-LDL | ≤3,00 | ≤115 | |
| Colesterolo non-HDL | ≤3,80 | ≤145 | |
| C-HDL | ≥1,00 (maschi) ≥1,20 (femmine) | ≥40 (maschi) ≥45 (femmine) | |
| Trigliceridi | ≤1,70 | ≤150 | |
| ApoA1 | | ≥125 | ≥1,25 |
| ApoB | | ≤100 | ≤1,00 |

Lipid Biomarker Concentrations Associated with CVD Risk

By Labmedica International staff writers

Posted on 08 Jan 2018

Circulating concentrations of lipid biomarkers are consistently associated with cardiovascular disease (CVD) events and thus are considered major indicators of metabolic health, but the evidence for a relationship with cancer risk, however, is not entirely consistent.

High levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) have been consistently associated with up to 1.7-fold increases in risk of CVD in observational studies. Other lipid parameters, such as high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TGs), or lipoprotein (a) (Lp(a)), have also been increasingly investigated in relation to risk of atherosclerotic CVD or coronary heart disease.



Image: The Cobas 6000 modular analytical system (Photo courtesy of Roche).

Basic clinical chemistry measurements were performed including serum concentrations of **total cholesterol (TC), HDL-C, TG, apo(a), Apolipoprotein B100 (apoB-100), and Lp(a)**. All measurements were made using the Roche Cobas 6000 analytical system.

The **Friedewald formula** (**$LDL = TC - HDL - TG/5$**) was applied to calculate **LDL-C values**.

Ruolo delle lipoproteine nell'aterosclerosi

| Lipoproteina | Aterogenicità | Dislipidemia associata |
|--|---------------|--|
| Chilomicroni | 0 | Tipo I |
| VLDL | + | Tipo IV Ipertrigliceridemia familiare |
| Chilomicroni e VLDL <i>remnants</i> | +++ | Tipo III |
| LDL | ++++ | Tipo IIa |
| Lp(a) | ++++ | Varie |
| HDL | Protettiva | Iperlipoproteinemia familiare |

COLESTEROLO LDL, COLESTEROLO HDL, TRIGLICERIDI, E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

- ☞ ● l'aumento dei livelli plasmatici di colesterolo-LDL rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di aterosclerosi
- mentre livelli elevati di colesterolo-HDL rappresentano un forte indice di protezione dalle malattie cardiovascolari
- relativamente ai trigliceridi, oggi si ritiene che anch'essi rappresentino una condizione indipendente di rischio per l'insorgenza di aterosclerosi

Relazione tra il rapporto colesterolo totale / colesterolo HDL e quoziente di rischio di insufficienza cardiaca e coronarica in uomini di età compresa tra 50 e 70 anni

| ☞ Il quoziente di rischio è il rapporto tra l'incidenza nella sotto-popolazione identificata e l'incidenza nella popolazione di riferimento: | rapporto colesterolo totale / colesterolo HDL | corrispondente quoziente di rischio di cardiopatia coronarica |
|--|---|---|
| ● un quoziente inferiore ad 1 significa protezione | 3.0 | 0.5 |
| ● un quoziente >1 significa aumentato rischio | 4.4 | 1.0 |
| | 6.2 | 2.0 |
| | 7.7 | 3.0 |
| | 9.5 | 4.0 |

Indice di rischio cardiovascolare:
RAPPORTO COLESTEROLO TOTALE/COLESTEROLO HDL
<5 maschi sani
<4.5 femmine sane

RAPPORTO COLESTEROLO LDL/COLESTEROLO HDL

Rischio basso: 1.47
Rischio medio: 3.22
Rischio moderato: 5.0
Rischio alto: 6.14

Valutazione dei livelli di colesterolo e trigliceridi (nella prevenzione primaria)

Tabella 9.6. Valutazione dei livelli di colesterolo e trigliceridi. Questa valutazione è soggetta a modificazioni sulla base di dati statistici sempre crescenti ed è quindi variabile nel tempo: quella presentata è quella attuale nel gennaio 2013

| | | | |
|--|---------|---|---------|
|  colesterolo totale: | (mg/dL) |  colesterolo-LDL: | (mg/dL) |
| desiderabile nell'adulto: | < 200 | ottimale | < 100 |
| desiderabile nel giovane | < 180 | quasi ottimale | 100-129 |
| <i>borderline</i> | 200-239 | desiderabile | < 130 |
| elevato | > 240 | <i>borderline</i> | 130-159 |
|  trigliceridi: | (mg/dL) | rischio elevato | 160-189 |
| desiderabile | < 150 | rischio molto elevato | > 190 |
| <i>borderline</i> | 150-199 |  colesterolo-HDL: | (mg/dL) |
| elevato | 200-499 | desiderabile nell'uomo | > 40 |
| molto elevato | > 500 | desiderabile nella donna | > 45 |
| | |  colesterolo LDL / colesterolo HDL: | |
| | | desiderabile | < 3:1 |
| | |  colesterolo totale / colesterolo HDL: | |
| | | desiderabile | < 5:1 |

Terapia delle iperlipidemie



- dieta (mediterranea)
- fibrati (attiva la PPAR- α)
- acido nicotinico
- inibitori dell'assorbimento del colesterolo
- resine che legano il colesterolo (legano gli acidi biliari nell'intestino)
- statine (inibiscono HMG CoA reduttasi, idrossimetilglutaril-coenzima A-reduttasi)
- ridurre l'apporto quotidiano totale di lipidi
- ridurre il peso corporeo
- ridurre l'apporto dietetico di colesterolo
- promuovere il consumo di fibre
- sostituire l'apporto di acidi grassi saturi con quelli insaturi: mono- (olio di oliva) e poli- (olio di girasoli e soia)
- ridurre l'alcool



IPER-LIPIDEMIA E ALIMENTAZIONE

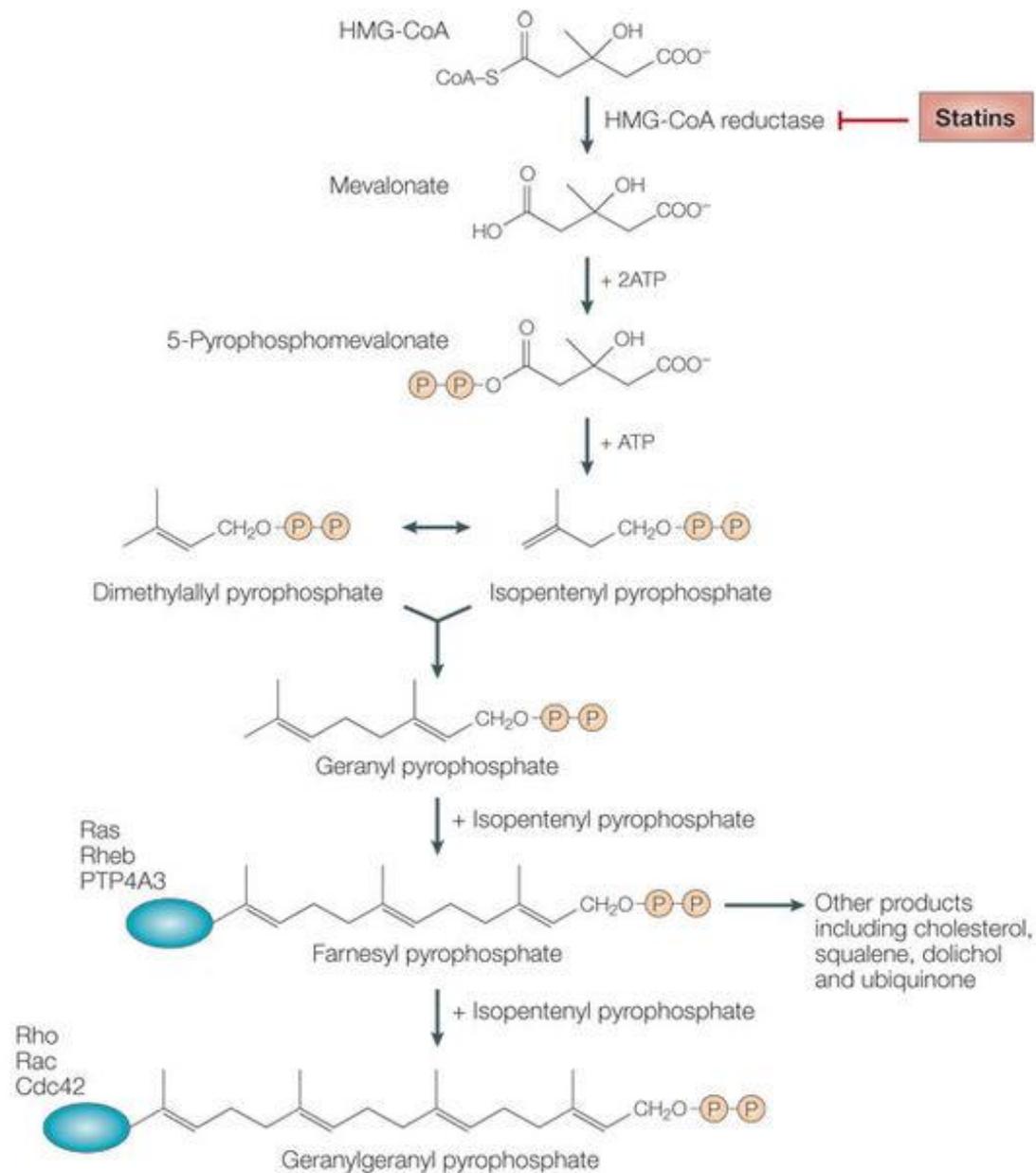


Per evitare una eccessiva introduzione di acidi grassi saturi e colesterolo si raccomandano i *Therapeutic Lifestyle Changes (TLC)* con l'obiettivo di conformare la dieta ai seguenti parametri:

- grassi saturi (< 7% dell'intero apporto calorico quotidiano)
- grassi poli-insaturi (fino al 10%) *Ac linoleico, linoleinico*
- grassi mono-insaturi (fino al 20%) *Ac oleico*
- grassi totali (25-35%)
- colesterolo (< 200 mg/d)
- carboidrati (50-60% - complessi da grano, frutta, verdura)
- fibre (20-30 g/d)
- proteine (15%)
- calorie totali (bilanciata rispetto al consumo)

Target terapeutici di C-LDL e trattamenti raccomandati in base ai livelli di C-LDL

| Classe di rischio del paziente | Livelli di LDL mmol/L (mg/dL) in base al quale iniziare | | Target terapeutico C-LDL mmol/L (mg/dL) |
|--------------------------------|---|--|---|
| | Intervento sullo stile di vita | Terapia farmacologica | |
| Basso | ≥4,9 (≥190) | ≥4,9 (≥190) se insufficiente l'intervento sullo stile di vita | <3,0 (<115) |
| Moderato | 2,6 (≥100) | 2,6 (≥100) se insufficiente l'intervento sullo stile di vita | <3,0 (<115) |
| Alto | ≥1,8 (70) | 1,8-2,6 (70-100) se insufficiente l'intervento sullo stile di vita ≥2,6 (≥100) sempre | <2,6 (<100) o una riduzione di almeno il 50% se il valore di base è tra 2,6-5,2 (100-200) |
| Molto alto | Sempre consigliato per qualsiasi valore di C-LDL | ≥1,8 (70) sempre | <1,8 (<70) o una riduzione di almeno il 50% se il valore di base è tra 1,8-3,5 (70-135) |



Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9): Lessons Learned from Patients with Hypercholesterolemia

Zuhler Awan,¹ Alexis Baass,² and Jacques Genest^{2*}

World J Cardiol 2017 February 26; 9(2): 76-91

ISSN 1949-8462 (online)

REVIEW

PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy

La proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) si lega al recettore dell'LDL e promuove la sua degradazione per via lisosomiale, riducendo in tal modo la velocità di rimozione dell'LDL dal circolo.

Il blocco dell'interazione tra PCSK9 e LDL receptors tramite un anticorpo monoclonale (REGN727/SAR236553) che lega PCSK9, abbassa il livelli di colesterolo LDL in quanto previene la distruzione del suo recettore.

J Shah, Andrew Sumner

ne, Sinai Hospital of
timore, MD 21209,

Sumner, Division of
Allentown, PA 18103,

J Garg J contributed
to this paper.

rs report no conflicts

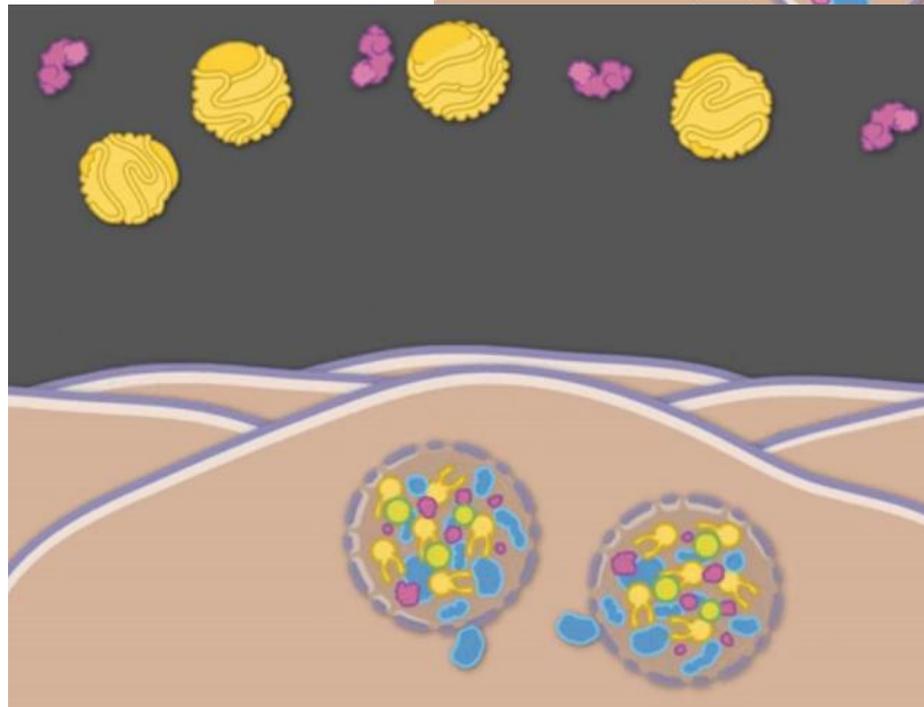
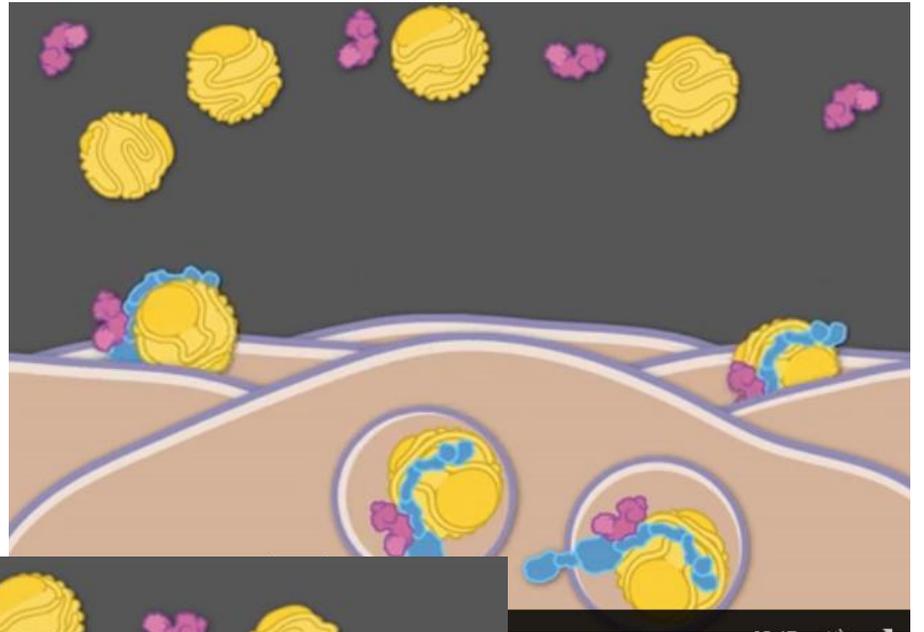
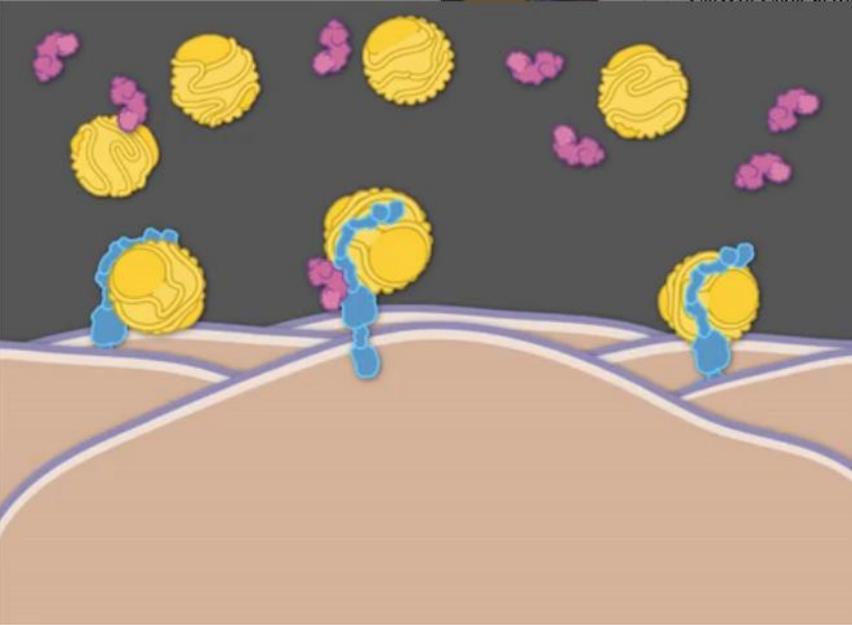
ss article which was
reviewed by external
e with the Creative
BY-NC 4.0) license,
dapt, build upon this
derivative works on
is properly cited and
reativecommons.org/

American College of Cardiology and American Heart Association guidelines on lipid management emphasize treatment of individuals at increased risk for developing CVD events with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) at doses proven to reduce CVD events. However, there are limited options for patients who are either intolerant to statin therapy, develop CVD despite being on maximally tolerated statin therapy, or have severe hypercholesterolemia. Recently the Food and Drug Administration approved two novel medications for low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol reduction: Evolocumab and Alirocumab. These agents target and inactivate proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9), a hepatic protease that attaches and internalizes LDL receptors into lysosomes hence promoting their destruction. By preventing LDL receptor destruction, LDL-C levels can be lowered 50%-60% above that achieved by statin therapy alone. This review explores PCSK-9 biology and the mechanisms available to alter it; clinical trials targeting PCSK9 activity, and the current state of clinically available inhibitors of PCSK9.

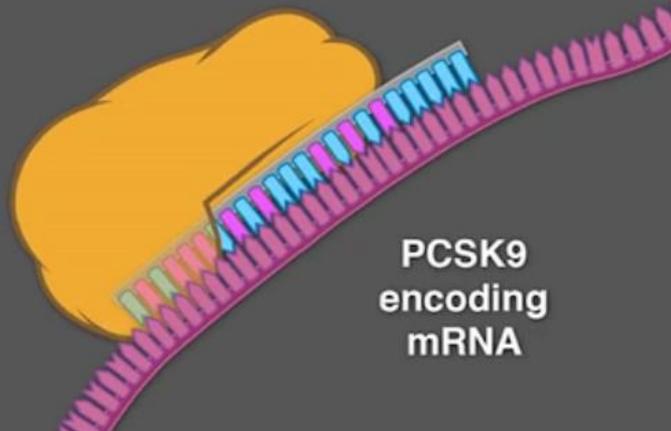
Manuscript source: Invited manuscript

Correspondence to: Jalaj Garg, MD, FESC, Division of

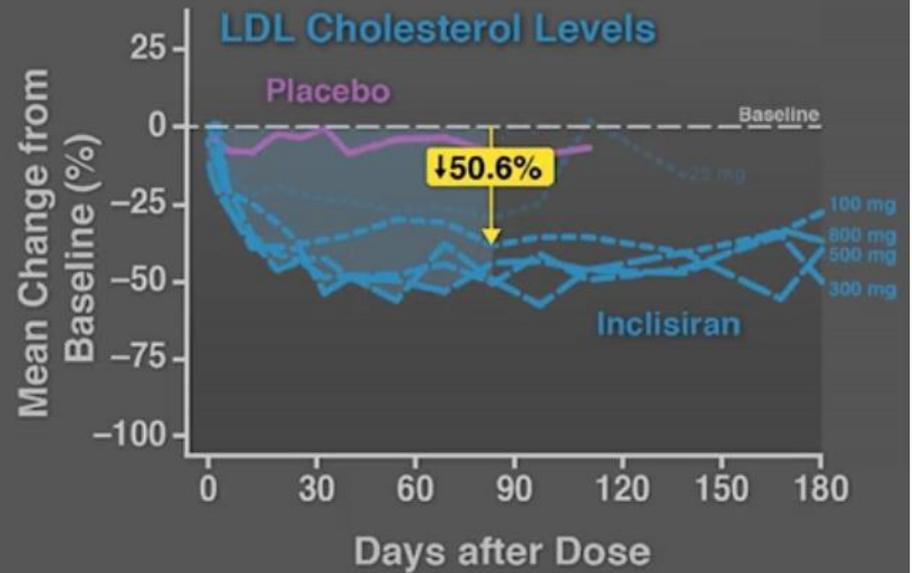
Key words: Hyperlipidemia; Statins; Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9



RNA-Induced Silencing Complex



Single-Ascending-Dose Phase



Patologie cardio-vascolari oggetto di indagini di laboratorio

 Le principali patologie cardio-vascolari oggetto di indagini di laboratorio sono:

- *ipertensione*
- *trombosi venosa profonda*
- *infarto del miocardio*
- *insufficienza cardiaca*

A queste vanno aggiunte le

- *vasculiti*

malattie di prevalente competenza internistica
