

Contro il colesterolo due Nobel di speranza

Cura delle malattie cardiovascolari, una svolta da Brown e da Goldstein

Ogni sette secondi nel mondo un uomo muore di cuore - Nei paesi industrializzati metà dei decessi sono causati da arteriosclerosi

La scoperta nel fegato dei recettori utili a raccogliere nel sangue le lipoproteine Suggestimenti dietetici e ruolo dei farmaci

Ogni sette secondi nel mondo un uomo muore per malattie cardiovascolari. Nei paesi industrializzati metà dei decessi sono provocati dall'arteriosclerosi, la malattia — osserva Michael S. Brown e Joseph L. Goldstein — in cui il colesterolo, accumulandosi sulle pareti delle arterie, forma placche voluminose che inibiscono il flusso del sangue fino alla formazione definitiva di un trombo, che ostruisce un'arteria e provoca un attacco cardiaco o un colpo apoplettico.

Michael S. Brown e Joseph L. Goldstein, 44 anni il primo e 45 il secondo, sono i due scienziati ai quali lunedì scorso la reale Accademia di Stoccolma, su parere del Karolinska Institutet, ha assegnato il Nobel per la medicina 1985. Sono entrambi ricercatori e docenti di genetica molecolare all'Università di Dallas. Le loro scoperte — ha dichiarato il prof. Silvio Garattini (le cui opinioni riferiamo più estesamente a parte) — aprono ampie possibilità per la cura di gravi malattie come quelle cardiovascolari. Essi hanno avuto l'intuizione che nel fegato, e in altri tessuti extraepatici, vi sono recettori in grado di raccogliere le lipoproteine che trasportano il colesterolo nel sangue. Questi recettori, responsabili del livello di colesterolemia, sono regolati da fattori dietetici e ormonali che si aggiungono alla ereditarietà genetica.

Altri studiosi ritengono che, quando dalle acquisizioni di Brown e Goldstein sarà possibile trarre tutte le conseguenze applicative, l'umanità potrà fare un passo avanti paragonabile alla scoperta dei vaccini e degli antibiotici. Allora — se la nostra specie sarà riuscita a evitare il suicidio nucleare — la lunghezza e la qualità della vita conosceranno nuovi progressi. Ma che cosa sono le lipoproteine e i recettori scoperti dal gruppo di Brown e Goldstein?

I veicoli del colesterolo

Una particolare classe di lipoproteine a bassa densità, o «Ldl» dall'inglese «Low-density lipoprotein» (si veda la scheda a parte), si comporta come il più efficiente trasportatore di colesterolo nel sangue. Quanto più numerose sono le lipoproteine a bassa densità circolanti nel sangue, tanto più frequenti e gravi saranno i processi di arteriosclerosi. Avremo quindi infarti, arteriopatie periferiche, emorragie cerebrali.

Su riviste scientifiche internazionali come il «New England Journal of Medicine» e, più recentemente, su «Le Scienze», Brown e Goldstein hanno definito «sorprendente» il fatto che «più della metà della popolazione delle società industrializzate occidentali, compresi gli Stati Uniti, presenti in circolo un livello di lipoproteine a bassa densità (d'ora innanzi le indicheremo con la sigla «Ldl», ndr), che la pone in condizione di alto rischio riguardo all'arteriosclerosi. Essendo così diffuse, queste concentrazioni di

«Ldl» sono considerate «normali», ma è chiaro che non lo sono. Esse predispongono infatti all'arteriosclerosi, agli attacchi cardiaci e ai colpi apoplettici, sempre più frequenti. Che cosa determina, nel sangue, il livello delle «Ldl», e perché questo livello è pericolosamente elevato in un numero così grande di individui?

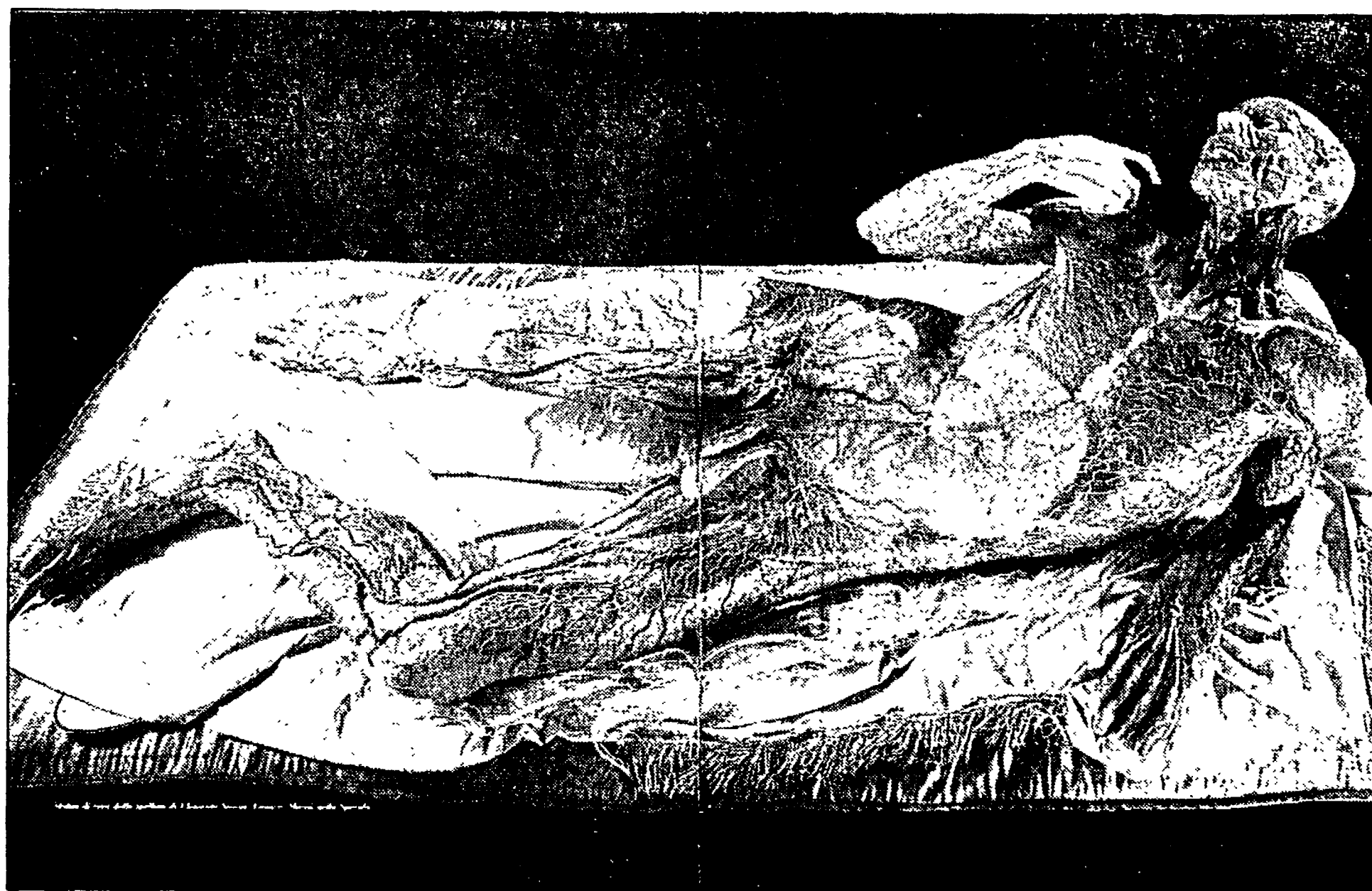
Tutto ha inizio con la scoperta dei recettori delle «Ldl», avvenuta — riferiscono i due Nobel — nel nostro laboratorio allo Health Science Center dell'Università del Texas, a Dallas. Stavamo studiando colture in vitro di cellule della cute umana, chiamate fibroblasti. Come tutte le cellule animali, i fibroblasti in coltura necessitano di colesterolo in quanto è questo uno dei principali elementi costitutivi della loro membrana superficiale, la membrana plasmatica. Era stato dimostrato in precedenza che i fibroblasti ricavano il colesterolo dalle lipoproteine del siero che costituiscono il terreno colturale. Nel siero umano vi è un miscuglio di varie lipoproteine, ma abbiamo trovato che i fibroblasti traggono il colesterolo per lo più da una particolare lipoproteina, la «Ldl». Siamo stati in grado di attribuire questo fatto alla presenza sulle cellule di molecole che fungono da recettori estremamente specifici, i quali si legano alle «Ldl» e ad altre lipoproteine affini.

«Secchielli» preziosi

Anche i recettori sono proteine, più precisamente glicoproteine perché ad esse sono legate catene di zuccheri. Li troviamo soprattutto nel fegato ma anche nei muscoli e in altri tessuti dell'organismo. Proviamo ora ad immaginare i recettori delle «Ldl», scoperti da Brown e Goldstein, come dei secchielli muniti di un piccolo uncino, mediante il quale possono essere appesi tutto intorno alla superficie della cellula. I nostri secchielli operano seguendo ritmi e programmi precisi. Sottraggono le «Ldl» al liquido che bagna la superficie della cellula, e le riversano all'interno della cellula stessa. In questo modo le «Ldl» vengono demolite e liberano il colesterolo necessario al fabbisogno della cellula. Ma al tempo stesso i nostri secchielli compiono una seconda funzione fisiologica altrettanto preziosa: rimuovono le «Ldl» dal circolo sanguigno.

Naturalmente tutto ciò è molto immaginifico, semplificato e approssimativo rispetto a una realtà estremamente più complessa. E tuttavia evidente che se qualcosa altera i programmi dei secchielli-recettori, e il loro numero alla fine diminuisce, le «Ldl» saranno libere di circolare nel sangue in quantità anomali provocando i guasti già descritti.

Per avere un'idea delle dimensioni dei secchielli-recettori si consideri che, benché la cellula appartenga già al regno dell'infinitamente piccolo, sulla sua superficie posso-



Joseph Goldstein (a sinistra) e Michael Brown brindano dopo il conferimento del premio.

Ldl, una pallina che porta i grassi nel sangue

La lipoproteina a bassa densità («Ldl», «Low-density lipoprotein») è una particella sferica, una sorta di piccolissima palla, che trasporta attraverso il circolo sanguigno due tipi di sostanze: colesterolo e trigliceridi. Il sistema di trasporto può essere suddiviso in due vie: una via esogena (proveniente cioè dall'esterno dell'organismo insieme ai cibi) per il colesterolo e il trigliceride assorbito dall'intestino, e una via endogena (prodotta dall'organismo stesso) per il colesterolo e il trigliceride che entrano nel circolo sanguigno proveniente dal fegato e da altri tessuti non intestinali. I grassi introdotti con l'alimentazione vengono impacchettati in particelle lipoproteiche ed entrano nel circolo sanguigno. La porzione centrale di una lipoproteina a bassa densità consiste di ben 1.500 asteri di colesterolo. L'elevato numero di queste particolari proteine circolanti nel sangue è considerato la principale causa dell'accumulo di colesterolo sulle pareti delle arterie, sino a formare delle placche voluminose che restringono il lume del vaso e in alcuni casi lo occludono. Conseguenze dell'arteriosclerosi sono malattie cardiovascolari come l'infarto e il colpo apoplettico.

non essere presenti fino a 40 mila recettori delle «Ldl». Il loro numero varia a seconda del fabbisogno di colesterolo delle cellule. Quando il fabbisogno è basso, riferiscono Brown e Goldstein — si accumula un sovrappiù di colesterolo, le cellule formano un minor numero di recettori e assumono le «Ldl» a un tasso ridotto. Ciò le protegge dal colesterolo in eccesso, ma a un prezzo elevato: la riduzione del numero dei recettori fa diminuire la velocità con la quale le «Ldl» vengono rimosse dalla circolazione; in tal modo il livello ematico delle «Ldl» aumenta e il processo arteriosclerotico viene accelerato.

L'origine genetica

Che cosa provoca questo meccanismo? Perché in molti casi il numero dei recettori diminuisce e aumenta conseguentemente la quantità di «Ldl» circolanti nel sangue? Una prima risposta chiama in causa i geni. Gli scienziati non sanno ancora quanti siano esattamente i geni che compongono il nostro patrimonio ereditario: le stime variano da 50 mila a 200 mila, mentre quelli già localizzati sono poco più di 400. Una coppia di questi geni è responsabile di una seria malattia, l'ipercolesterolemia familiare, della quale esistono due forme: una eterozigote (negli individui che hanno ereditato geni corrispondenti diversi dai due genitori, uno mutante e uno normale) e l'altra, più grave, omozigote (negli individui in cui i due geni ereditati sono entrambi mutanti).

Poiché sono questi i geni che «impartiscono gli ordini» per la sintesi dei recettori delle «Ldl», la loro importanza è evidente. Spiegano Brown e Goldstein: «Gli eterozigoti, che ereditano un solo gene mutante, sono frequenti: nella maggior parte dei gruppi etnici ne esiste uno ogni 500 persone. Il livello plasmatico delle loro «Ldl» è doppio rispetto al normale, anche prima della nascita, ed essi cominciano ad avere attacchi cardiaci fin dall'età di 35 anni. Tra le persone sotto i 60 anni colpite da attacchi cardiaci, una su venti è affetta da ipercolesterolemia familiare in forma eterozigote».

«Se due eterozigoti per ipercolesterolemia familiare si sposano (il che corrisponde a una coppia su 250 mila matrimoni), ciascuno dei loro figli ha una probabilità su quattro di ereditare due copie del gene mutante, una da ogni genitore. Questi omozigoti per ipercolesterolemia familiare (all'incirca un individuo su un milione) hanno un livello di «Ldl» circolanti che è più di sei volte il valore normale. Attacchi cardiaci possono verificarsi già all'età di due anni, e a 20 anni sono praticamente inevitabili. Vale la pena di notare che questi giovani non hanno alcun altro fattore di rischio per l'arteriosclerosi oltre all'elevato livello di «Ldl». Essi hanno una pressione sanguigna normale,

non fumano e non hanno un elevato livello di glucosio nel sangue. La forma omozigote dell'ipercolesterolemia familiare è un chiaro esperimento della natura: essa dimostra in maniera inequivocabile la relazione di causa che esiste tra un livello elevato di «Ldl» circolanti e l'arteriosclerosi. Sarebbe evidente, nel caso degli eterozigoti per ipercolesterolemia familiare, che se si riuscisse a stimolare l'unico gene non difettoso, inducendolo a sintetizzare un numero di recettori doppio del normale, il problema potrebbe essere risolto: in questo senso sono in corso ricerche già avanzate.

Quando i geni sono innocenti

La situazione è più complessa (non irrisolvibile però) nei casi in cui entrambi i geni sono mutanti. Ma che dire del grande numero di persone affette da arteriosclerosi benché i loro geni dei recettori «Ldl» non siano difettosi? In questo caso — secondo i due Nobel — il numero inadeguato di recettori può essere attribuito a fattori ambientali che limitano la sintesi dei recettori anche in soggetti non affetti da ipercolesterolemia familiare. Un fattore ambientale è una elevata assunzione di colesterolo con la dieta, ad esempio di grassi saturi derivati da tessuti animali. Non solo. «Ormoni come l'estradiolo e l'ormone tiroideo stimolano notoriamente la sintesi dei recettori delle «Ldl» nel fegato, ed è possibile che impercettibili anomalie in questi e in altri ormoni contribuiscano a determinare una diminuzione dei recettori legata anche all'età».

Bisogna poi considerare la variabilità genetica di classe in individui e quindi di diverso grado di resistenza sia all'ipercolesterolemia che ad altre malattie, cancro compreso. Per questo a giudizio di Brown e Goldstein «un modo di affrontare il problema dovrebbe consistere nel rendere individuali i suggerimenti dietetici. Una dieta che abbia un contenuto moderatamente basso di grassi animali (e uno stile di vita che escluda o almeno riduca il fumo) sembrerebbe prudente per la maggior parte delle persone».

Infine l'intervento farmacologico, una volta che farmaci appropriati siano stati messi a punto. «La terapia con farmaci che fanno aumentare il numero dei recettori delle «Ldl» può risultare adatta per almeno una parte della popolazione che non presenta ipercolesterolemia familiare, ma in cui il numero di recettori risulta ridotto dalla dieta e da altri fattori». Se si dimostra che questi farmaci impediscono la soppressione dei recettori indotta dalla dieta e dal fumo, essi sono sicuri per un impiego a lunga scadenza, sarà forse possibile un giorno, per molta gente, avere una bistecca nel piatto e vivere tanto bene da potersene rallegrare».

Flavio Michelini

Parla il direttore del «Negri»

Sono ricerche che aprono prospettive incoraggianti

Il prof. Silvio Garattini, Direttore dell'Istituto di ricerche farmacologiche «Mario Negri», ha espresso un giudizio largamente positivo sulle acquisizioni di Brown e Goldstein.

«Siamo dunque dinanzi ad una scoperta forse più grande di quanto non sia apparso dalle prime, frettolose notizie?»

«Siamo dinanzi ad acquisizioni che aprono possibilità nuove anche sotto il profilo del trattamento farmacologico. Possiamo pensare, evidentemente, a dei farmaci dotati della proprietà di accrescere il numero dei recettori delle «Ldl» («Low-density lipoprotein», lipoproteine a bassa densità), con il risultato di ridurre la quantità di «Ldl» circolanti nel sangue, e quindi di colesterolo che, quando è in eccesso, può depositarsi sulle pareti delle arterie. Da questo punto di vista le prospettive sono incoraggianti».

«Sono già disponibili farmaci dotati di queste proprietà?»

«Farmaci specifici, nel senso che ho appena indicato, ancora non esistono. Sono in corso degli studi. Credo che l'aspetto più importante, da sottolineare, sia anzitutto la conoscenza acquisita. Naturalmente bisogna che un eventuale farmaco capace di agire sui recettori delle «Ldl», dia risultati significativi sul piano terapeutico. Potremmo infatti avere un farmaco capace di agire nel senso preconizzato, ma i cui effetti collaterali sarebbero così nocivi da rendere dubbi i vantaggi. Ripeto che le prospettive sono incoraggianti, ma le ipotesi farmacologiche attendono ulteriori prove».

«È noto che, oltre alle «Ldl», lipoproteine a bassa densità, esistono anche le «Hdl», dalle parole inglesi «High-density lipoprotein». In che cosa differiscono?»

«La differenza è appunto di densità, cioè sostanzialmente di peso molecolare. Per essere intesi più facilmente potremmo dire, con una certa approssimazione, che differiscono in fatto di grandezza».

«Anche il ruolo che svolgono è diverso?»

«Certo, molto diverso. In termini immaginifici si distinguono il colesterolo buono, quello delle «Hdl» dal colesterolo cattivo delle «Ldl»».

«Sono disponibili dati epidemiologici sulla diffusione in Italia delle malattie correlate a un eccesso di colesterolo nel sangue?»

«Anche in questo caso bisogna essere precisi, altrimenti si corre il rischio di creare false immagini. Non solo è necessario distinguere fra gradi diversi di ipercolesterolemia, ma è opportuno aggiungere che l'ipercolesterolemia non è, di per sé, causa diretta di malattie cardiovascolari. È un fattore di rischio. Chi ha un eccesso di colesterolo nel sangue non ha necessariamente una malattia; ha maggiori probabilità di contrarla, soprattutto se a questo fattore di rischio se ne accompagnano altri. Una persona che sia ipercolesterolemica, che fumi, consumi molti grassi animali, conduca una vita sedentaria e sia sottoposta a stress continui, ha indubbiamente maggiori probabilità di avere un infarto del miocardio o di ammalarsi di arteriosclerosi. Ma è sbagliato considerare isolatamente l'ipercolesterolemia, come sarebbe sbagliato non distinguere tra le forme ereditarie, di origine genetica, e quelle legate a fattori ambientali come la dieta e il fumo. Ho scorso alcuni giornali e non vorrei che diffondessero messaggi erranei, lasciando credere che adesso la dieta non è più importante perché tutto ha origine nel corredo genetico. In realtà la dieta non è importante nei casi, relativamente limitati, di ipercolesterolemia familiare. È invece molto importante in tutti gli altri casi, che sono poi la stragrande maggioranza».

«Prima di pensare a «pillole magiche» dovremmo quindi preoccuparci di adeguare la dieta e lo stile di vita...»

«Direi anzi che, in queste situazioni, dev'essere molta cautela nell'uso dei farmaci, se prima non si è provato molto bene quali sono i risultati di una dieta corretta, che riduca i grassi soprattutto di origine animale, che permetta di perdere peso quando l'ipercolesterolemia è associata a obesità, o comunque a un aumento del peso corporeo. Sappiamo che quello dietetico non è l'unico fattore perché il colesterolo viene anche sintetizzato dall'organismo, in modo endogeno, ma è un fattore da considerare sempre con attenzione».

«Nei casi di ipercolesterolemia di origine genetica è ipotizzabile un intervento farmacologico direttamente sul gene difettoso?»

«Questa è la grande speranza del futuro. Tutte le ricerche tendono, in futuro, a sostituire geni difettosi oppure a far esprimere la proteina che interessa, mediante interventi di tipo genetico. Ma come vi si possa riuscire, per il momento nessuno è in grado di dirlo. Vorrei aggiungere che questo premio Nobel è interessante, perché è stato attribuito (meritatamente) a persone che hanno lavorato fondamentalmente nella ricerca di base, ma i cui risultati possono essere molto importanti anche dal punto di vista delle applicazioni. Credo si debba sottolineare il fatto che non dobbiamo, attraverso la ricerca, cercare sempre lo sbocco di applicazioni immediate. Molto spesso una ricerca che non sembra dare, al momento, risultati importanti sotto il profilo applicativo, se è una buona ricerca questi risultati li darà nel tempo. Soprattutto se è una ricerca che riguarda le scienze della vita».



Infarti letali e consumo di grassi

Quei finlandesi che divorano il burro!

Già a partire dal 1958 Ancel Keys, della Medical School dell'Università del Minnesota, aveva studiato in sette paesi diversi le popolazioni in cui il livello medio del colesterolo totale variava da un massimo di 265 milligrammi per decilitro a un minimo di 160. Keys ha controllato il livello di colesterolo di 12 mila 763 uomini e, dopo dieci anni, è andato a vedere quali di essi avevano avuto un attacco cardiaco.

I risultati sembrano confermare le acquisizioni dei due Nobel, Brown e Goldstein. In due villaggi (in Giappone e in Jugoslavia), dove il livello medio del colesterolo totale era 160, l'incidenza di infarti cardiaci con esito mortale è stata inferiore a cinque per mille persone. Invece nella Finlandia orientale, dove il livello medio del colesterolo totale era 265, l'incidenza degli infarti letali è stata quattordici volte più elevata.

È noto che i finlandesi sono dei grandi divoratori di burro e che molti di loro usano pasteggiare a latte. Questo non significa, beninteso, che si debba rinunciare al burro e tanto meno a un alimento prezioso come il latte (in Italia consumiamo, anzi, troppo poco latte); significa soltanto che è consigliabile non eccedere nel consumo di grassi animali. Studi successivi su popolazioni diverse hanno confermato i risultati ottenuti dal prof. Keys: gli elevati livelli di «Ldl», le lipoproteine a bassa densità, sembrano essere la ragione per la quale gli uomini che consumano molti grassi derivati da carne e latticini.

Osservano Brown e Goldstein: «L'ipotesi dei recettori delle «Ldl» offre una probabile spiegazione dei dati epidemiologici. Una elevata assunzione media di colesterolo fa sì che questa sostanza si accumuli nelle cellule epatiche: un accumulo che sembra accentuarsi con l'ingestione di grassi animali, ricchi di acidi grassi saturi. Anche un modesto accumulo di colesterolo nel fegato sopprimerebbe in parte la sintesi dei recettori delle «Ldl», il che porterebbe ad un aumento del livello medio di «Ldl» che sarebbe riconoscibile in un'intera popolazione».

Un'eccezione a questa regola è stata tuttavia segnalata sulla rivista «Tempo Medico». Gli esquimesi, pur nutrendosi abbondantemente di grassi, presentano una incidenza di malattie delle coronarie bassa, quasi da paese in via di sviluppo. I giapponesi, che non sono certo sotto sviluppati, godono dello stesso privilegio e soffrono relativamente poco di cardiopatia ischemica.

Perché? Secondo «Tempo Medico» la risposta è nel 400 e nei 100 grammi di pesce che, rispettivamente, ogni giorno, esquimesi e giapponesi introducono nella loro dieta. Ci si chiede se la spiegazione non sia sconfortante, e se davvero basti mangiare pesce per evitare l'infarto o l'ictus cerebrale. Un altro studio ha confrontato la mortalità per malattie delle coronarie in due villaggi giapponesi: uno di pescatori e l'altro di contadini. Nel primo villaggio ogni pescatore consumava in media 250 grammi al giorno di pesce, nel secondo villaggio, quello abitato da contadini, il consumo giornaliero pro capite di pesce era invece di 90 grammi. Risultato della ricerca: la mortalità per malattie delle coronarie era molto più bassa tra i giapponesi forti consumatori di pesce che non tra gli abitanti del villaggio di contadini.

Forse sarebbe poco prudente generalizzare i risultati di queste ricerche e ritenere che sia sufficiente mangiare molto pesce per sentirsi al riparo dall'arteriosclerosi. È tuttavia probabile che la carne di pesce liberi meno «Ldl» di quanto non faccia la carne di manzo o di maiale. È altrettanto probabile che le scoperte di Michael S. Brown e Joseph L. Goldstein ottengano il risultato di rilanciare quella che è stata definita — un po' a ragione e un po' per moda — la dieta mediterranea.