

# LIPOPROTEINA (a)

## Apolipoproteina A

### Apo A-1

### ApoB

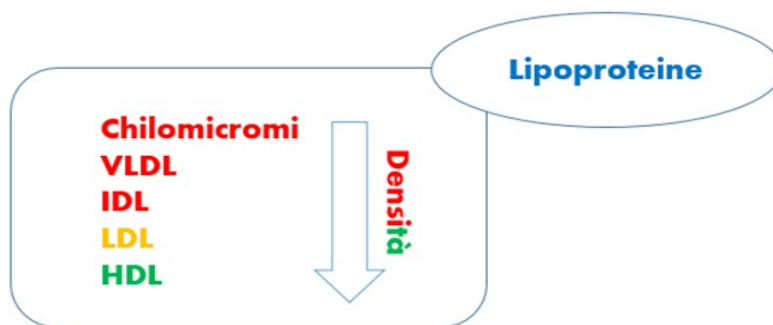
### ApoE

Una **lipoproteina** è una molecola **formata da una proteina ed una componente grassa**, così che le lipoproteine circolanti nel sangue sono grosse molecole che hanno la funzione di raccolta e di trasporto nel circolo sanguigno dei grassi, in particolare di **trigliceridi** e **colesterolo**, che non potrebbero circolare tal quali (come ad esempio non è possibile sciogliere l'olio d'oliva in acqua). Possono quindi essere immaginate come navicelle di trasporto.

A seconda del **rapporto tra massa e dimensione** (**volume**) della molecola, ovvero in base alla densità, possono essere distinte in (**dalla più grande e meno densa – più grasso che proteina – alla più piccola e più densa – più proteina e meno grasso**):

- **Chilomicroni**: le **meno dense**, *veicolano* soprattutto **trigliceridi e colesterolo** assunti con la dieta e per questo in circolo soltanto dopo il pasto (periodo post-prandiale). Queste macromolecole vengono prodotte negli **enterociti** (**cellule intestinali**), dai quali fuoriescono per entrare nel **circolo linfatico** e, successivamente, in quello **ematico**. Dopo aver distribuito il loro contenuto lipidico ai vari tessuti, i chilomicroni vengono convogliati al fegato, che provvede a distruggere il loro involucro proteico e a riciclare i residui lipidici racchiusi al loro interno.
- **Lipoproteine a densità molto bassa** (**VLDL**): *trasportano* i **trigliceridi** sintetizzati dalle cellule del fegato (gli **epatociti**, per es. a partire dal glucosio) ai tessuti, soprattutto quello adiposo e muscolare.
- **Lipoproteine a densità intermedia** o **IDL** (Intermediate density lipoprotein), prodotti del metabolismo delle VLDL.

- **Lipoproteine a bassa densità** o **LDL** (popolarmente note come “**colesterolo cattivo**”): *trasportano* il colesterolo dal fegato alle cellule dell’organismo (depositandolo, se in eccesso, anche sulle pareti delle arterie).
- **Lipoproteine ad alta densità** o **HDL** (popolarmente note come “**colesterolo buono**”), secrete nel sangue, da **fegato ed intestino**, smaltiscono il colesterolo dai tessuti e lo riportano al fegato. Sono quindi deputate al trasporto del colesterolo dai tessuti periferici al fegato ed attuano il cosiddetto trasporto inverso del colesterolo.

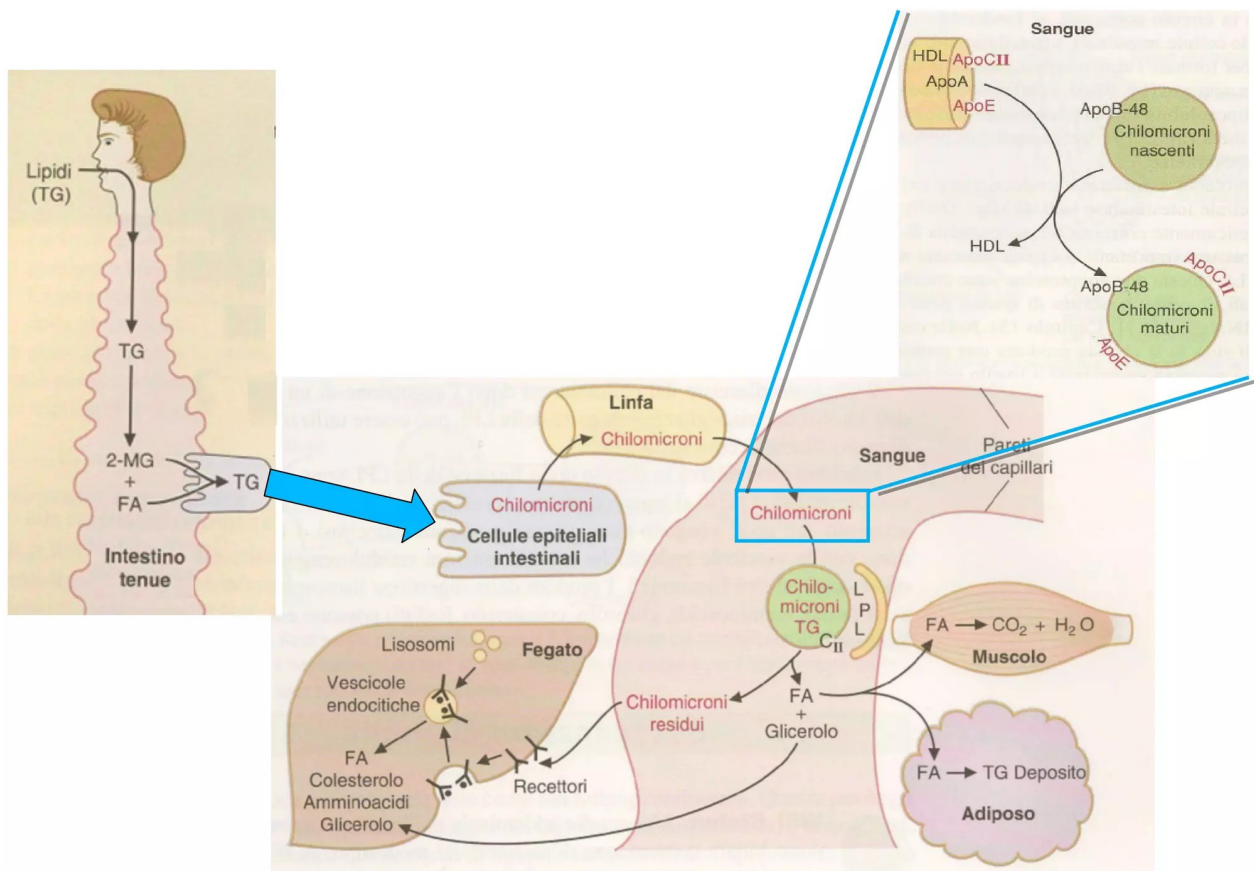


www.benesserelongevitasalute.it

Nella seguente tabella sono riportate le principali caratteristiche delle lipoproteine:

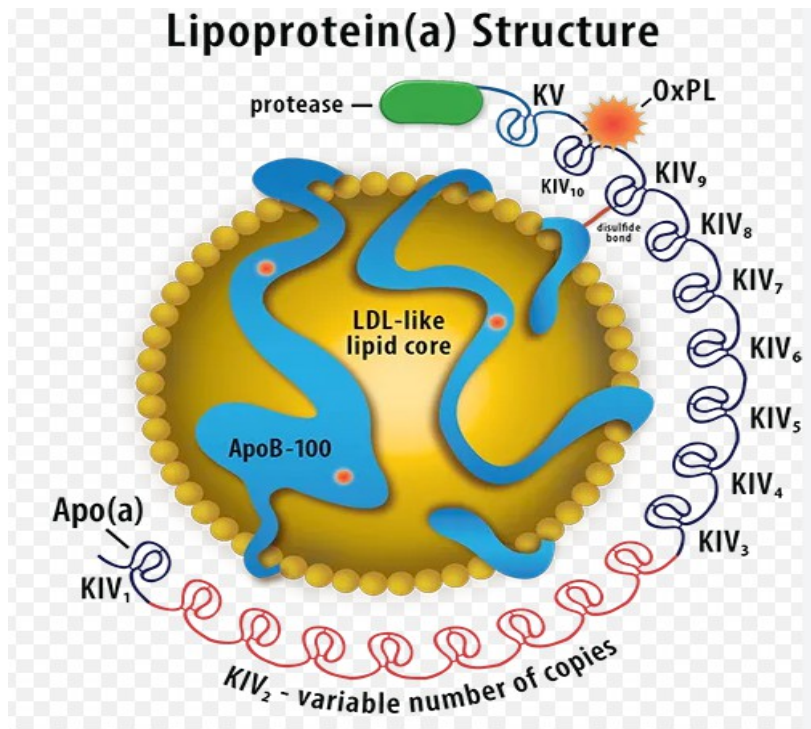
<b>Lipoproteine*</b>	<b>Chilomicroni</b>	<b>VLDL</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>
Densità (g/ml)	0.93	0.95-1.006	1.019-1.063	1.063-1.210
Diametro Å*	800-5000	300-800	216	74-100
<b>Composizione:</b>				
proteine %	<2	8	22	50
lipidi %	98	92	78	50
<b>Lipide maggiore</b>	<b>Trigliceridi</b>	<b>Trigliceridi</b>	<b>Colesterolo</b>	<b>Colesterolo</b>
<b>Funzione principale</b>	Trasporto trigliceridi <b>esogeni</b> (assunti con gli alimenti)	Trasporto trigliceridi <b>endogeni</b> (sintetizzati dall'organismo)	Trasporto colesterolo ai tessuti periferici	Trasporto colesterolo dai tessuti periferici al fegato
<b>Origine</b>	<b>Intestino</b>	<b>Fegato</b>	<b>Metabolismo delle VLDL</b>	<b>Intestino</b> <b>Fegato</b>

# CHILOMICRONI - catabolismo



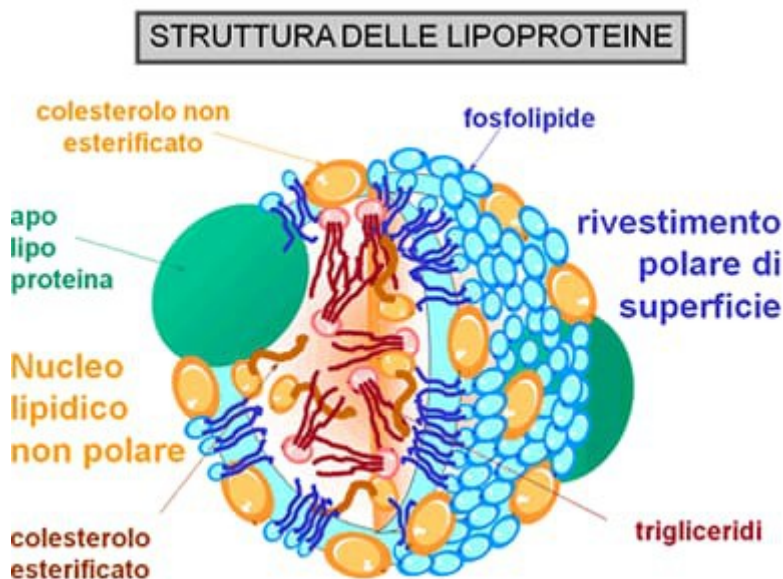
www.slideshare.net

Nel 1963 il medico norvegese Kåre Berg, docente di genetica all'Università di Oslo, scoprì che nel plasma circolava una *nuova lipoproteina*, strutturalmente analoga alle LDL: la **lipoproteina (a)** (si legge "lipoproteina a piccola").



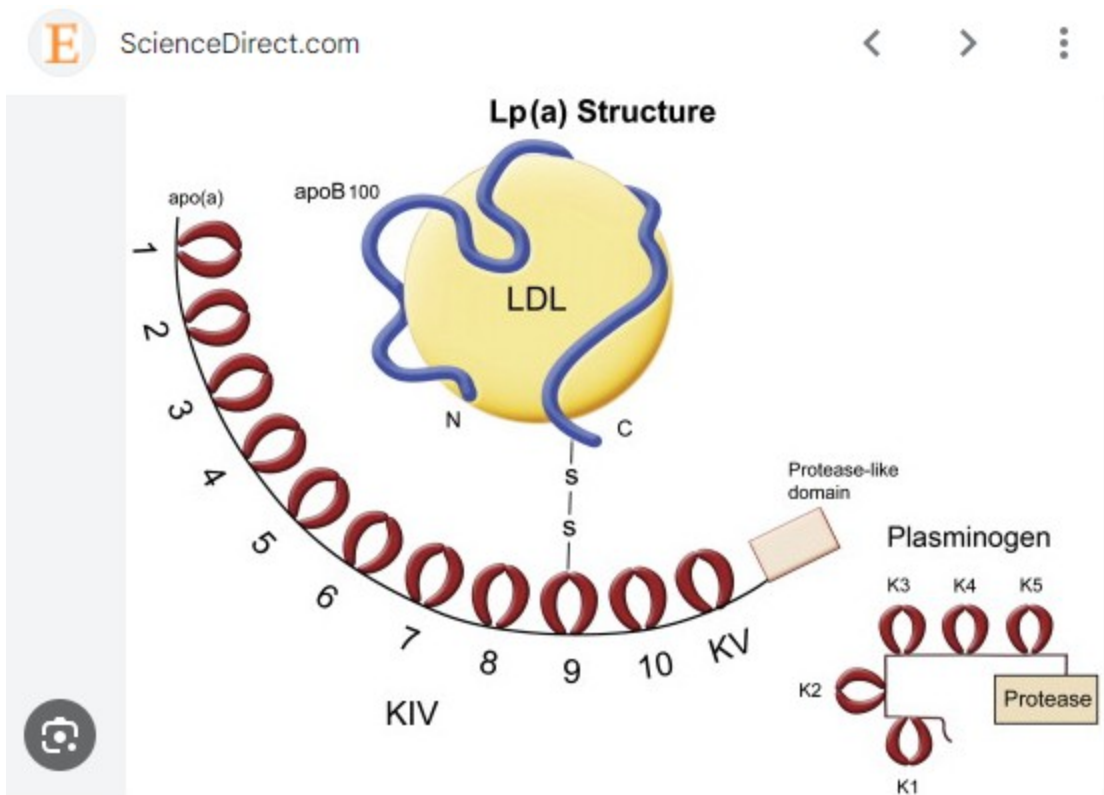
familyheart.org

Così come le LDL è sintetizzata dal fegato e trasporta colesterolo, ma possiede in aggiunta una grande **glicoproteina** chiamata **apolipoproteina(a)**, molto simile al *plasminogeno* (precursore della *plasmina* che determina la dissoluzione del coagulo). Infatti l'involucro delle lipoproteine espone verso l'esterno specifiche proteine che prendono appunto il nome di apolipoproteine (spesso abbreviate in **apo** o **APO**), responsabili di definire funzioni e destino, ad esempio:





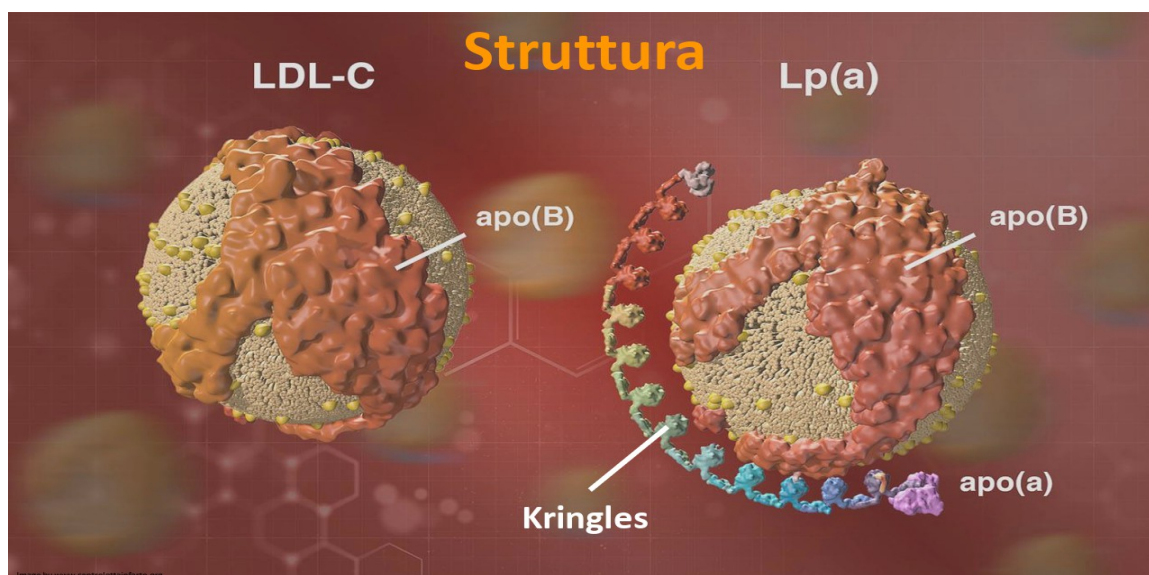
[www.benesserelongevitasalute.it](http://www.benesserelongevitasalute.it)



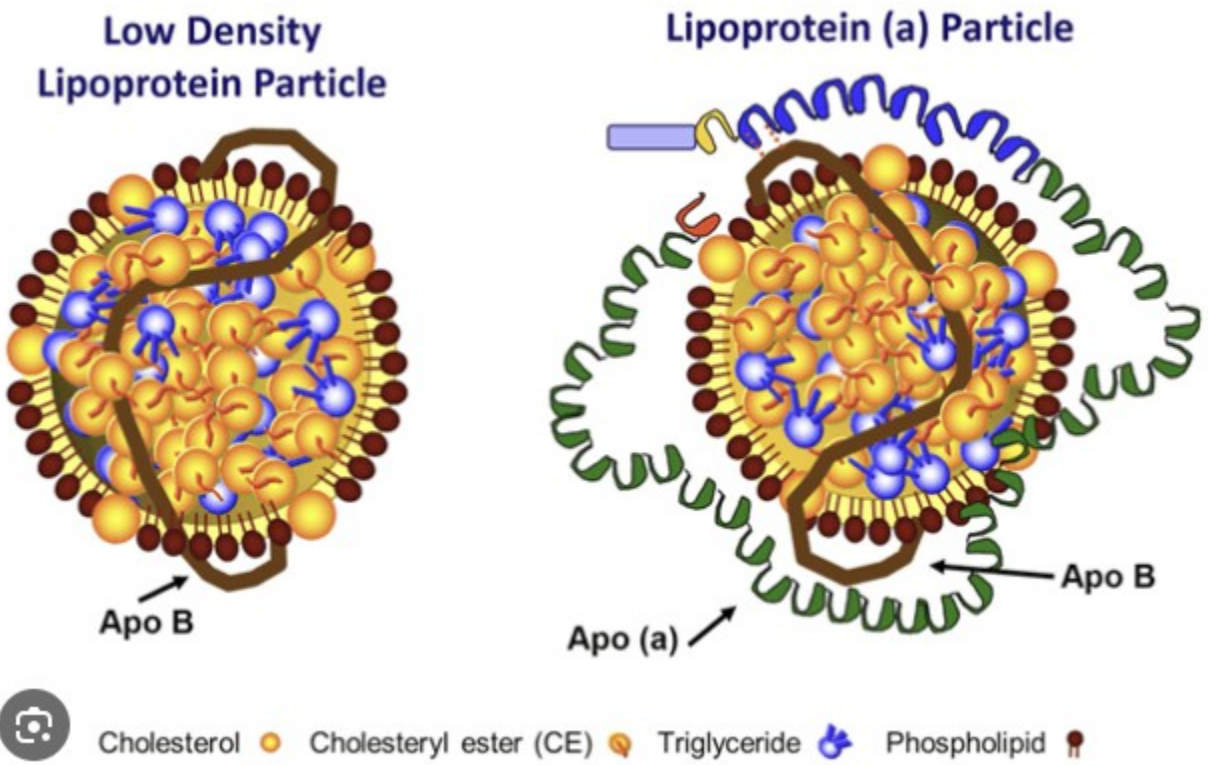


- i **Chilomicroni** esprimono l'**apoproteina B48 (apoB48)**;
- **VLDL** e derivati metabolici presentano **apoB100**;
- le **LDL** contengono solo **apoB100**, e consentono il deposito del colesterolo nelle cellule di tutti i tessuti (possono essere immaginate come una bolla di trasporto, che indica la strada alla lipoproteina);
- le **HDL** esprimono invece apolipoproteine di classe **apoA**, da indicarsi con **apolipoproteina A 1 (Apo A-1)** che è il nome ufficiale.

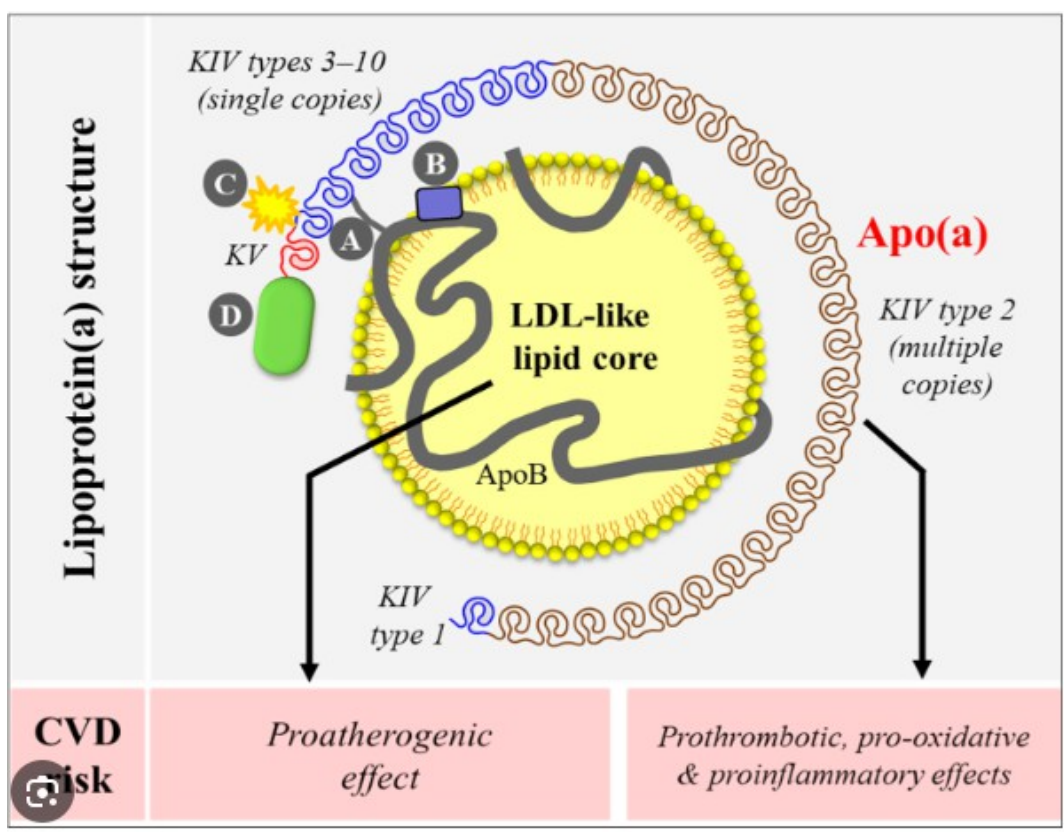
Nota: Il diverso nome (**apoB100** e **apoB48**) deriva dall'osservazione che l'**ApoB intestinale** (tipica quindi dei chilomicroni) ha una massa molecolare pari al 48% di quella dell'**ApoB100** (100%) epatica.



[www.amgen.com](http://www.amgen.com)



peterattiamd.com

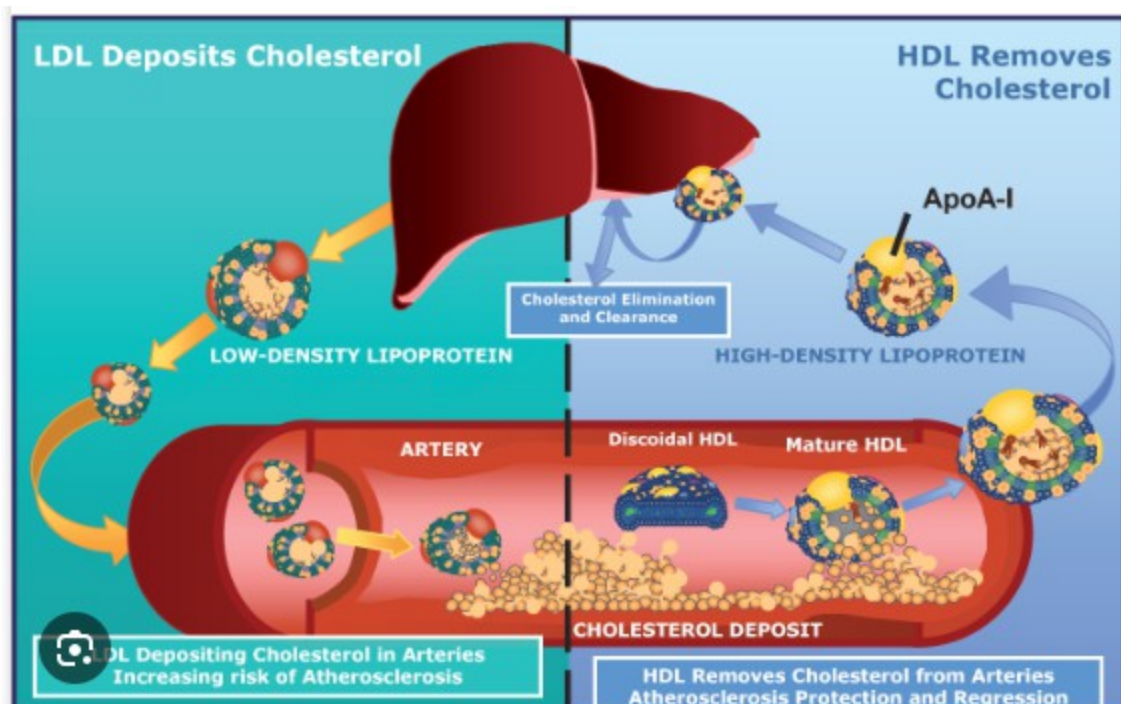


www.mdpi.com

Da un punto di vista più generale è quindi possibile distinguere **due macrogruppi di lipoproteine**:

- le **lipoproteine legate all'apoB**, responsabili del trasporto di colesterolo e trigliceridi dal fegato al resto dell'organismo;
- le **lipoproteine non legate all'apoB** (l'HDL in pratica esprime l'apoA) che raccolgono il colesterolo in periferia per riportarlo al fegato.

In un organismo sano sono entrambe necessarie al corretto funzionamento, ma quando le **prime** sono in quantità eccessiva (ovvero si realizza un rapporto sbilanciato tra le due) quello che si osserva è un eccessivo trasporto di colesterolo verso la periferia, le cui eccedenze finiranno per accumularsi pericolosamente nelle arterie in forma di **placca aterosclerotica**, aumentando così il rischio di **infarto, ictus, ...**

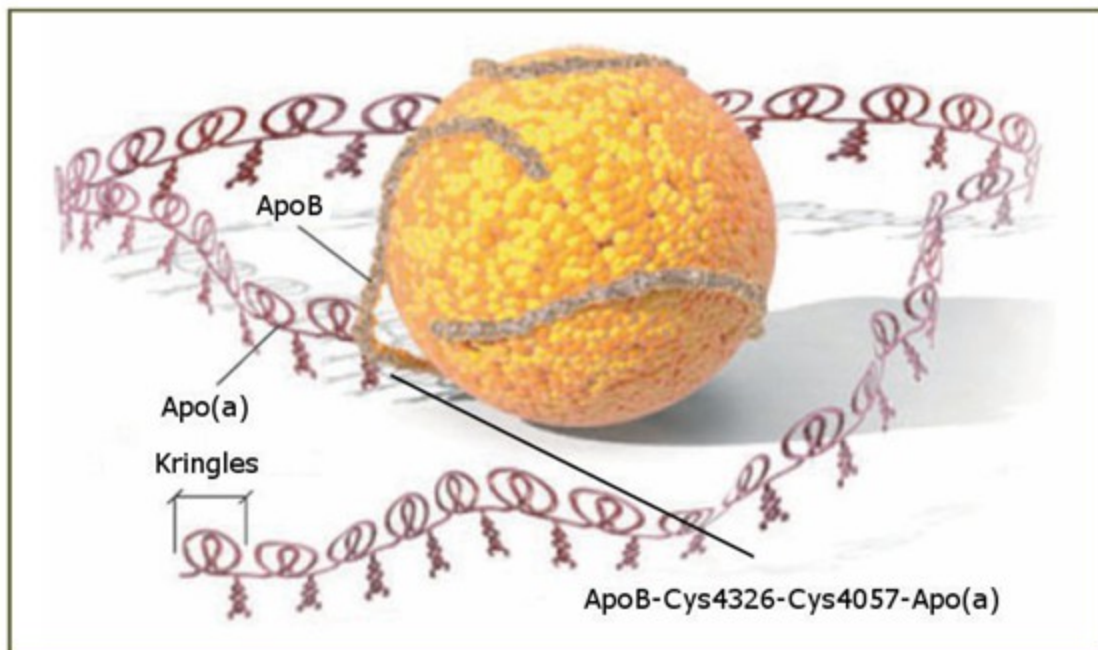


[www.semanticscholar.org](http://www.semanticscholar.org)

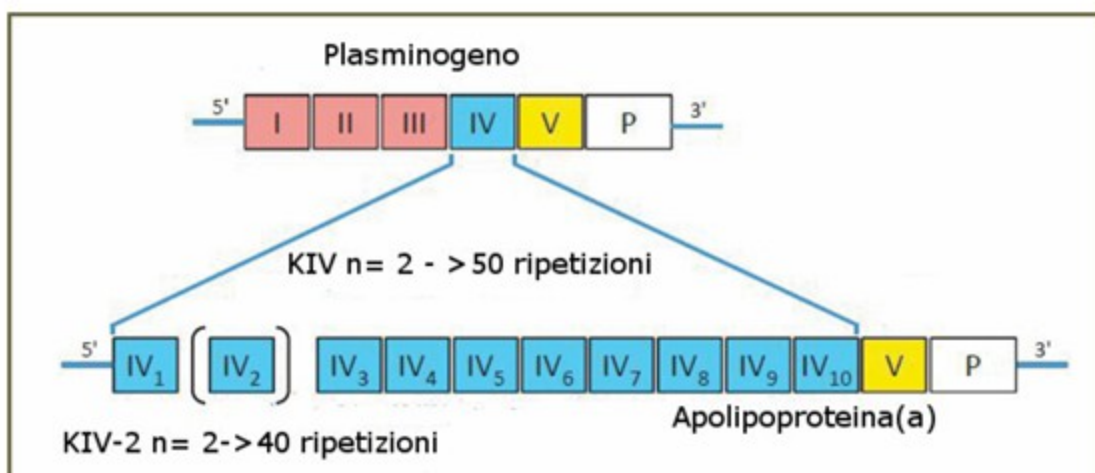
La concentrazione plasmatica di questa **lipoproteina(a)** varia da individuo a individuo **secondo una predisposizione genetica** e può andare da valori molto bassi (**< 0,2 mg/dL**) a valori anche superiori a **300 mg/dL** e **non è modificata**



**né da fattori dietetici né ambientali.** La variabilità dipende dalle diverse forme in cui l'apolipoproteina(a) può esistere e che si differenziano l'una dall'altra per la dimensione, definita dal numero di ripetizioni di una struttura chiamata kringle, perché ricorda la forma di un dolcetto scandinavo (Figura sotto). **Più la molecola di apo(a) è piccola, più la concentrazione di lipoproteina(a) è elevata.**



**Figura 1** - Struttura della Lipoproteina(a).  
 Figura da Angelin B, (49) . La lipoproteina(a) è costituita da una Lipoproteina LDL a cui si aggiunge la apolipoproteina(a) mediante formazione di un ponte disolfuro tra apolipoproteina B100 e apolipoproteina(a), vedi testo.



**Figura 2** - Struttura della apolipoproteina(a).  
 Figura da Kronenberg et al. (6). Numeri da I a V = da kringle I a kringle V.

Le concentrazioni plasmatiche di **Lp(a)** sono altamente ereditabili e controllate principalmente dal **gene LPA situato sul cromosoma 6q26-27**. Questo gene LPA codifica per le dimensioni dell'apo(a) ed è quindi responsabile del 40-70% della variabilità dei livelli plasmatici di lipoproteina(a). Mentre la funzione fisiologica della lipoproteina(a) non è ancora stata chiarita, numerosi studi hanno dimostrato il **suo ruolo come fattore di rischio cardiovascolare**. In primis lo studio genetico europeo, pubblicato su New England Journal of Medicine, denominato PROCARDIS (Precocious Coronary Artery Disease, il consorzio europeo di ricerca di cui fanno parte ricercatori del Dipartimento di ricerca cardiovascolare dell'Istituto Mario Negri, il Dipartimento di medicina cardiovascolare del Wellcome Trust Centre for Human Genetics e l'Università di Oxford, il Karolinska Institute di Stoccolma e l'Università di Münster ed è lo ) che ha infatti individuato **due varianti genetiche** responsabili della produzione di una **lipoproteina(a) piccola** (quindi in elevate concentrazioni) e fortemente associate ad una maggior incidenza di eventi coronarici.

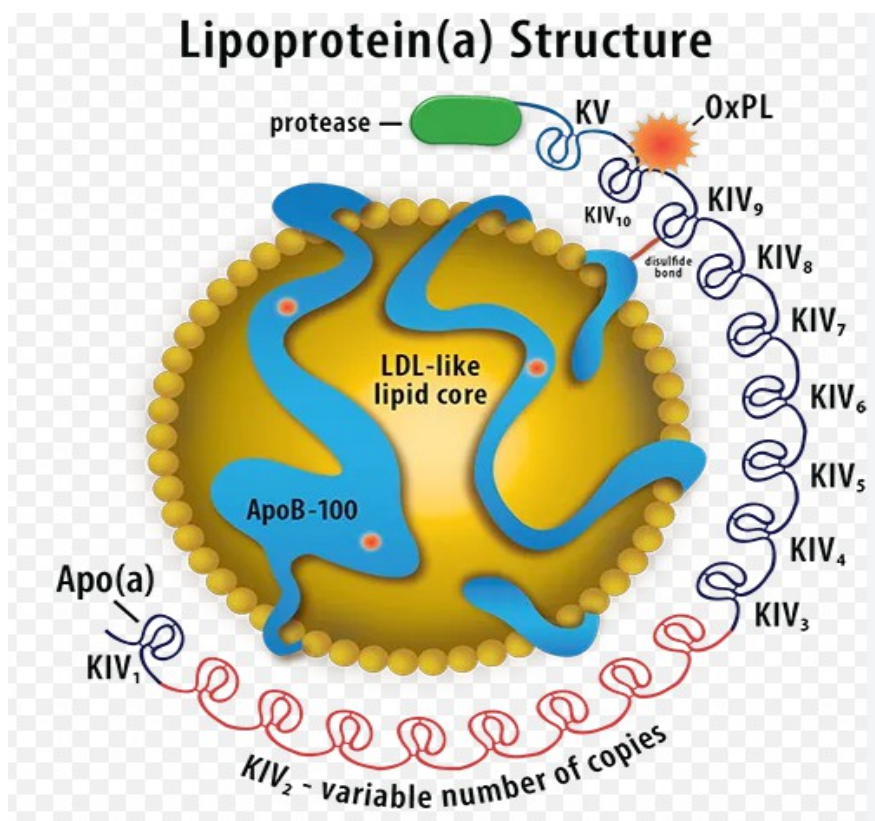
Così come le LDL, infatti, la **lipoproteina (a) - che rimane relativamente costante durante il corso della vita di un individuo essendo appunto determinata geneticamente** - può **rimanere intrappolata a livello della tonaca intima dei vasi sanguigni** contribuendo allo sviluppo dell'aterosclerosi e allo stesso tempo sembra promuove la trombosi, poiché sostituendosi al plasminogeno impedisce la dissoluzione dei coaguli di sangue.

**Una persona su sei** è portatrice di una **variante del gene apo(a) o APO(A)** che comporta livelli più elevati di lipoproteina (a) e **un rischio di infarto raddoppiato rispetto ai soggetti con genotipo normale**.

Fino a oggi la lipoproteina (a) era stata associata con la malattia coronarica, ma non era stato possibile chiarire se potesse esserne la causa. Lo studio **PROCARDIS** (citato prima), che complessivamente ha analizzato il genotipo di 16.000 soggetti europei, ha dimostrato che tra le diverse varianti del gene **APO(A)**, **due** in particolare, appunto, sono associate all'aumento del livello plasmatico di lipoproteina (a) e svolgono un ruolo causale nello sviluppo della malattia coronarica e dell'infarto.

In sostanza la **lipoproteina (a)** ha una struttura simile a quella della lipoproteina LDL. Si differenzia solo per la sua caratteristica distintiva che è la presenza di

una molecola apolipoproteica la Apo (a), unita da un legame covalente ad uno specifico sito della Apo B100, presente sul guscio delle LDL.



### Cos'è il rapporto ApoB – ApoA1?

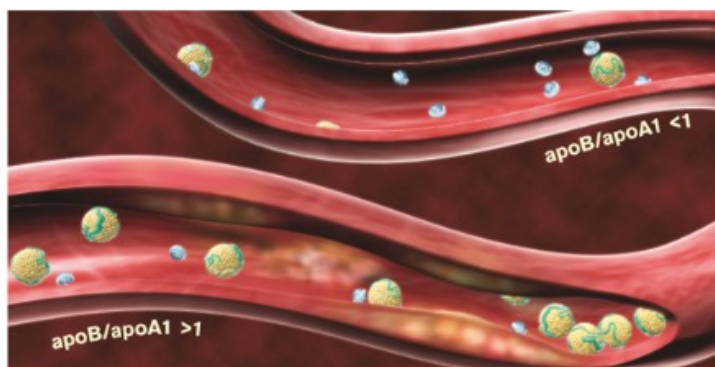
L'esame del sangue denominato **rapporto ApoB – ApoA1** esprime il rapporto tra la quantità in circolo di apolipoproteina B rispetto all'apolipoproteina A1; può essere immaginato come il rapporto tra colesterolo cattivo e colesterolo buono, perché:

- L'**apolipoproteina B (ApoB)** è il principale componente proteico delle lipoproteine a bassa densità (**LDL**).
- L'**apolipoproteina A1 (ApoA1)** è il principale componente proteico delle lipoproteine ad alta densità (**HDL**).

Rispetto alla vecchia formulazione che utilizzava le quantità di LDL e HDL il **rapporto tra apo-Lipo** sembra garantire una maggior precisione nel prevedere

i rischi di salute associati, probabilmente perché l'**apoB** è presente in tutte le **lipoproteine aterogeniche** (capaci di depositarsi nelle arterie), **e non solo nelle più note LDL**.

Il **rapporto [ApoB:ApoA1]** rappresenta pertanto l'equilibrio tra lipoproteine **aterogeniche** e **antiaterogeniche** (semplificando, quelle pericolose rispetto a quelle protettive, anche se va ricordato che alle giuste dosi sono entrambe necessarie alla vita).



## Aterosclerosi



Maggiore espressione di **APOB**  
Minore espressione di **APOA1**  
Maggiore rapporto **APOB/APOA1**

[www.benesserelongevitasalute.it](http://www.benesserelongevitasalute.it)

Più nel dettaglio:

- Il numero di proteine ApoA1 per molecola di HDL è **variabile**.
- **Ogni LDL esprime una e una sola ApoB**, questo significa che contare le ApoB consente di stimare il numero di molecole LDL e, di conseguenza, anche la concentrazione di quelle LDL piccole e dense che rappresentano il pericolo maggiore:
  - un rapporto LDL/apoB a favore dell'apoB indica la presenza di molte LDL piccole,
  - un rapporto LDL/apoB a favore delle LDL indica la presenza di "poche" LDL di grandi dimensioni (e quindi meno pericolose).

Per comprendere il significato del rapporto LDL/apoB si può immaginare quanto segue:

- il valore LDL esprime la massa totale rappresentata dal colesterolo LDL;
- il valore apoB è direttamente proporzionale al numero delle particelle LDL, perché ciascuna espone una sola apoB;
- se le LDL sono molte e di grandi dimensioni (meno pericolose) il rapporto sarà un numero più alto, se invece le LDL fossero molte e di piccole dimensioni (più



pericolose) il rapporto tenderà a diventare più piccolo, perché apoB sarà più grande.

Poiché,

- **un valore elevato di apolipoproteina B (ApoB) è associato ad un aumentato rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica,**

- **un valore basso di apolipoproteina A1 (ApoA1) è associato ad un aumentato rischio di malattia coronarica,**

**se il rapporto ApoB:ApoA1 è troppo alto, suggerisce un elevato rischio di eventi cardiovascolari, è cioè considerato un pericolo (indipendentemente dalle concentrazioni di colesterolo LDL e HDL).**

**Vale la pena ricordare che il reale rischio di sviluppare eventi cardiovascolari come ictus e infarti è il prodotto di numerosi fattori di rischio tra cui questo rapporto, ne consegue che il vero rischio cardiovascolare di una persona può essere valutato solo con l'aiuto di un professionista che prenda in considerazione tutti i fattori di rischio, tra cui:**

- età,
- abitudine al fumo,
- presenza di altre condizioni croniche (**diabete, pressione alta, ...**)
- sedentarietà,
- ...

**Valori estremamente bassi di ApoB (inferiori a 48 mg/dL) sono correlati al malassorbimento alimentare dei grassi.**

**Un'ApoA1 particolarmente bassa (inferiore a 20 mg/dL) è suggestiva di una malattia del fegato o di una malattia genetica.**

L'esame rientra nell'ambito della valutazione del profilo di rischio cardiovascolare; anche se ad oggi non sono ancora considerati di routine, secondo alcuni autori dovrebbero essere preferiti alle tradizionali misurazioni di colesterolo totale, HDL e LDL, sulla base del fatto che:

- è applicabile anche quando i trigliceridi siano elevati (fattore che impedisce una corretta stima del colesterolo LDL),

•fornisce anche una stima della quota delle LDL più pericolose (ovvero piccole e dense).

## **PUNTUALIZZO**

Come le **LDL, l'Lp-(a)** è considerata un fattore di rischio per le **malattie cardiovascolari**. Tuttavia, non risponde alla terapia standard per la diminuzione delle LDL, come la dieta, l'esercizio fisico o l'assunzione di **statine**. **La quantità di Lp-(a) di una persona è determinata geneticamente e rimane relativamente costante durante tutto il corso della vita**. Livelli elevati di **Lp (a)** contribuiscono ad aumentare il rischio complessivo di una persona di sviluppare patologie cardiovascolari; per questo motivo, l'Lp(a) è un utile marcatore di rischio cardiovascolare.

La porzione proteica della Lp(a) consiste di:

- Apolipoproteina B (Apo B)** – una proteina coinvolta nel **metabolismo** dei lipidi e maggior costituente delle lipoproteine **LDL** e **VLDL** (very low-density lipoprotein)
- Apolipoproteina (a)** – la seconda componente proteica, legata ad Apo B. L'apolipoproteina (a) ha una struttura insolita ed è **nota per le sue capacità d'inibizione della degradazione del coagulo ematico**. Le dimensioni della porzione di apolipoproteina (a) contenuta nella Lp(a) variano da persona a persona e tendono ad essere inferiori nelle persone di etnia Caucasica rispetto alle persone di origine Africana. La variazione delle dimensioni della Lp(a) determina la variazione della percentuale di rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, con un rischio aumentato nel caso di complessi di minori dimensioni. Tuttavia, la maggior parte dei

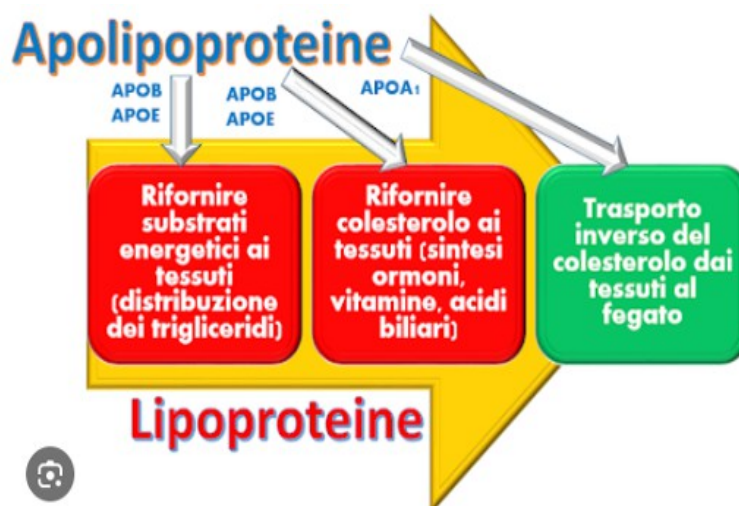
test per la Lp(a) non ne misura le dimensioni ma solo la concentrazione nel circolo ematico.

Poiché più del 50% delle persone con livelli di colesterolo normali vanno incontro comunque ad **attacco cardiaco**, i ricercatori hanno ipotizzato che la patologia cardiaca possa essere supportata anche da altri fattori. È noto che la Lp(a) può essere uno di questi fattori predisponenti, contribuendo essenzialmente tramite due vie:

- L'Lp(a) promuove l'accumulo di LDL sulla parete dei vasi sanguigni promuovendo così la formazione di placche **aterosclerotiche**. Le placche possono portare al restringimento dei vasi sanguigni ed al conseguente blocco del flusso ematico, aumentando la probabilità d'incorrere in numerosi problemi, incluso l'**attacco cardiaco** e l'**ictus**.
- L'apo(a) è in grado di inibire gli **enzimi responsabili della dissoluzione dei coaguli**, cosicché l'Lp(a), contenente apo(a), contribuisce a favorire l'accumulo di coaguli al livello arterioso.

**Pertanto la Lp(a) predispone all'aterosclerosi più delle LDL.**

## APOE



**L'Apolipoproteina E (APOE)** è un piccolo trasportatore **codificato dal gene APOE** che regola l'omeostasi lipidica nei mammiferi ed è una componente delle lipoproteine del sangue svolgendo appunto un ruolo importante nel **metabolismo dei grassi**, ma anche nella **coagulazione del sangue**, nella **risposta immunitaria** e nella **protezione dai processi ossidativi**.

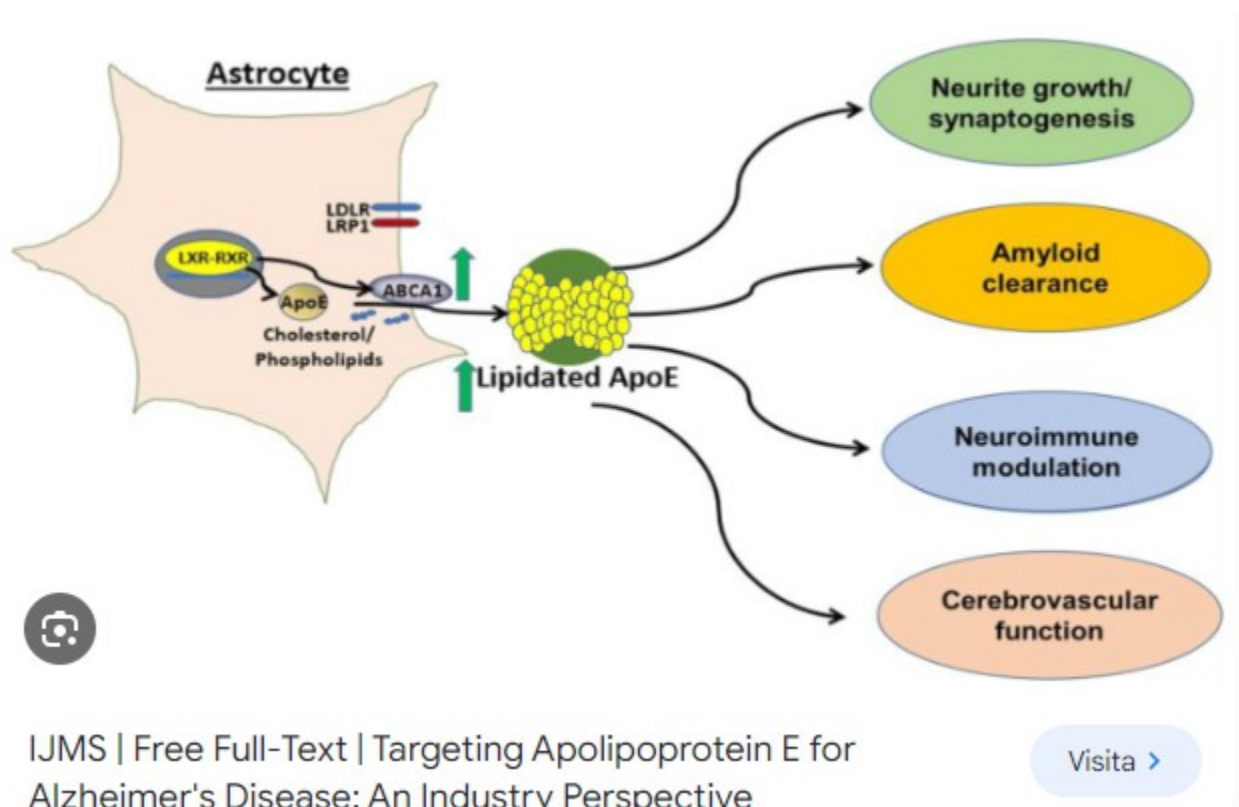
L'**ApoE** si lega al peptide  $\beta$  amiloide, che svolge un ruolo centrale nella neurodegenerazione nei pazienti affetti da morbo di Alzheimer. Ci sono tre diversi alleli di APOE:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ . Da questi alleli derivano tre diverse isoforme della proteina ApoE (**E2, E3 ed E4**), che si differenziano per gli aminoacidi nelle posizioni 112 e 158.

### **SPIEGO SINTETICAMENTE**

Il cervello è l'organo più ricco di colesterolo (COL); anche se rappresenta solo il 2% della massa corporea, esso contiene circa il **20%** del colesterolo corporeo; il 70% è nella mielina e il 30% è metabolicamente attivo partecipando al rimodellamento e alla riparazione nelle membrane delle cellule gliali e dei neuroni. Nell'adulto, a mielinizzazione completata, le cellule della *glia* e i *neuroni* producono il COL in condizioni di steady-state (stato stazionario). Il riciclo e la redistribuzione del COL avvengono con un meccanismo che coinvolge la **apoE-mediated lipoprotein pathway**, specifica del sistema nervoso centrale. L' **apoE** è l'**apolipoproteina dominante nel cervello** ed è sintetizzata dagli **astrociti** - gli **astrociti** sono cellule, a forma di stella, costituenti la

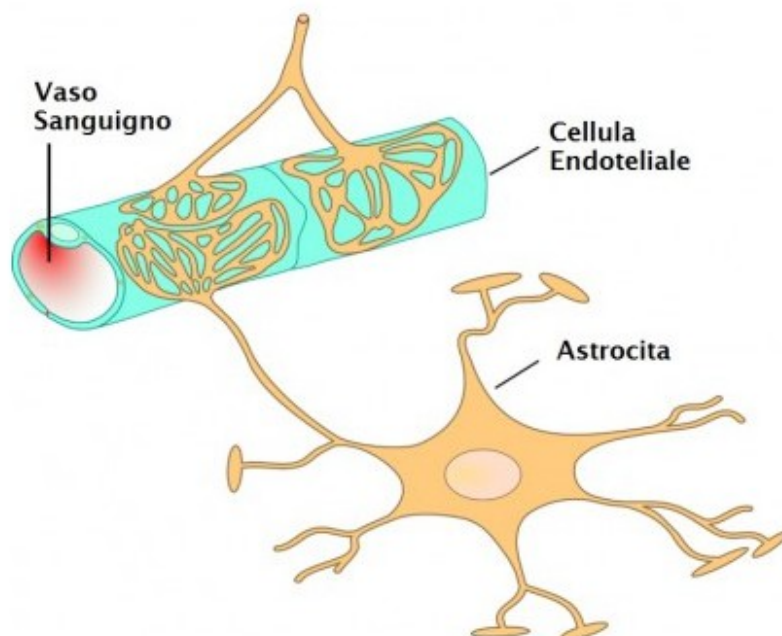
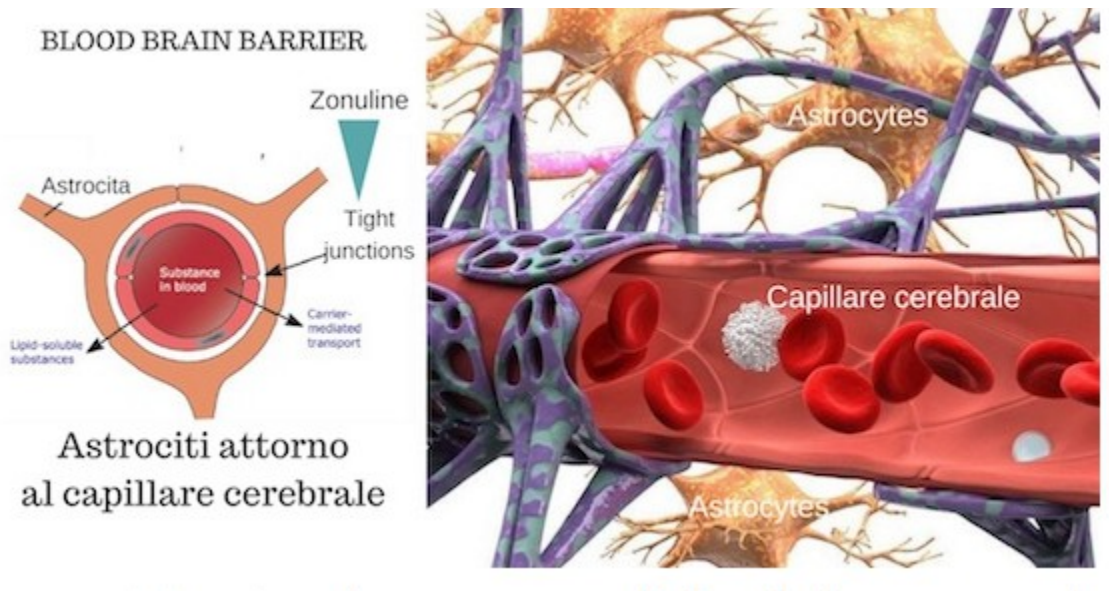


*neuroglia*, che nel sistema nervoso centrale danno sostegno ai neuroni, assicurano l'isolamento dei tessuti nervosi e la protezione da corpi estranei in caso di lesioni - nella barriera ematoencefalica (BBB = *blood brain barrier*) anche se neuroni e microglia concorrono alla sua produzione.



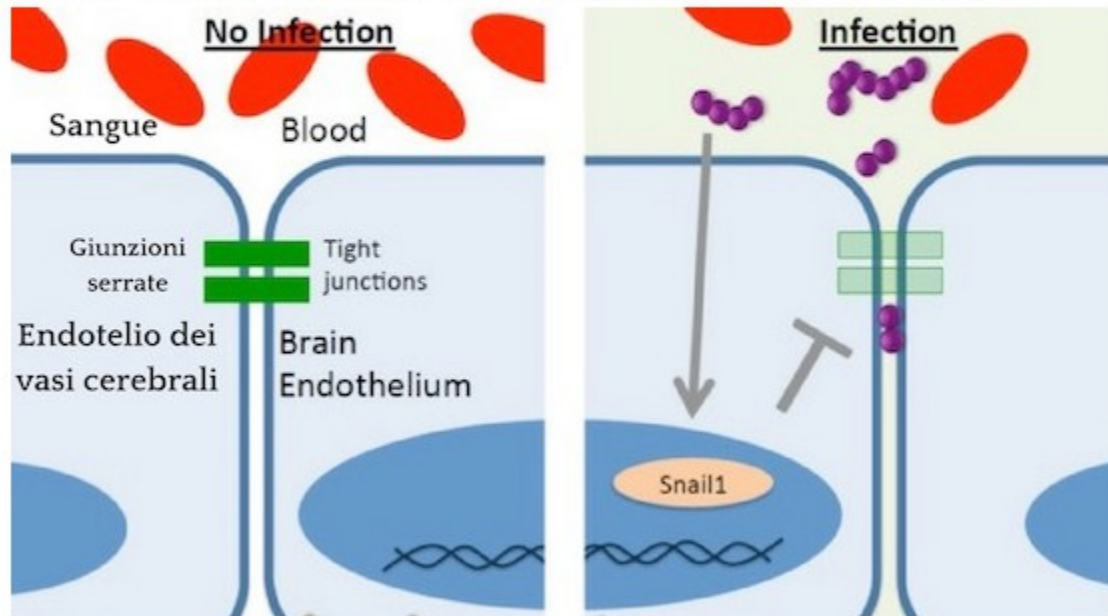
[www.mdpi.com](http://www.mdpi.com)

**NOTA: BBB** è una barriera semi-permeabile che separa il sangue dal fluido extracellulare del sistema nervoso centrale (SNC). Si compone di cellule endoteliali collegate da strette giunzioni, che consentono selettivamente il trasferimento di aminoacidi e glucosio, nonché la diffusione di acqua e molecole lipofile.

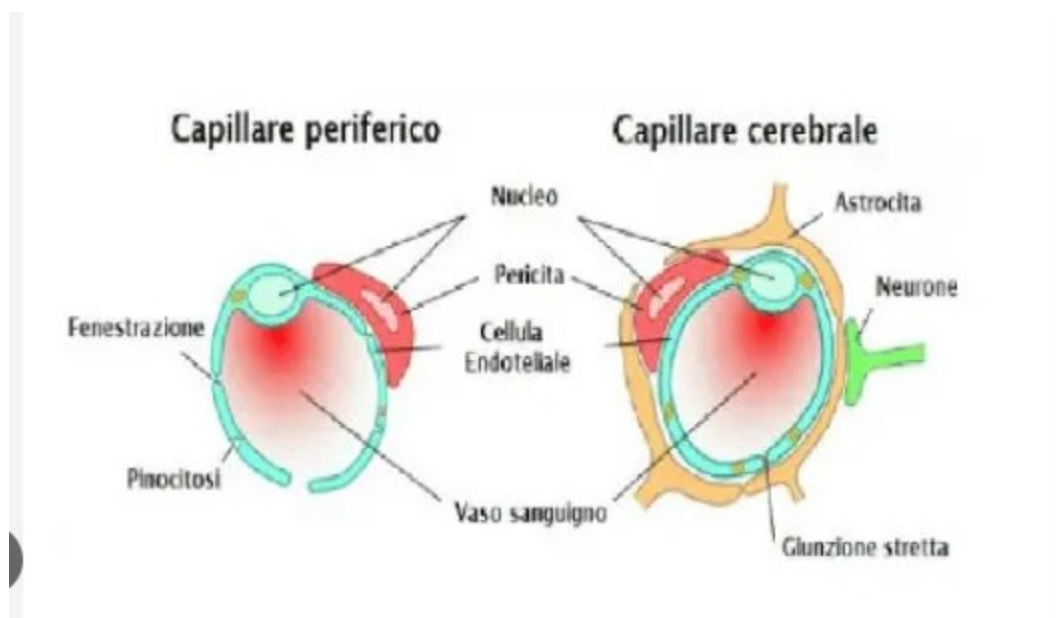


La barriera emato-encefalica: avvolgendosi attorno alle cellule endoteliali, gli astrociti creano un filtro che limita il passaggio di sostanze dal sangue al cervello. (Immagine: adattata e tradotta da [Wikimedia Commons](#))

La **barriera emato-encefalica BBB** è composta da cellule endoteliali che sono unite da **giunzioni o tight junction** che devono essere assolutamente serrate perché altrimenti le sostanze che non devono passare (idrofile), le molecole di grosso peso molecolare, le infezioni entrano nell'interstizio e da qui ai neuroni.

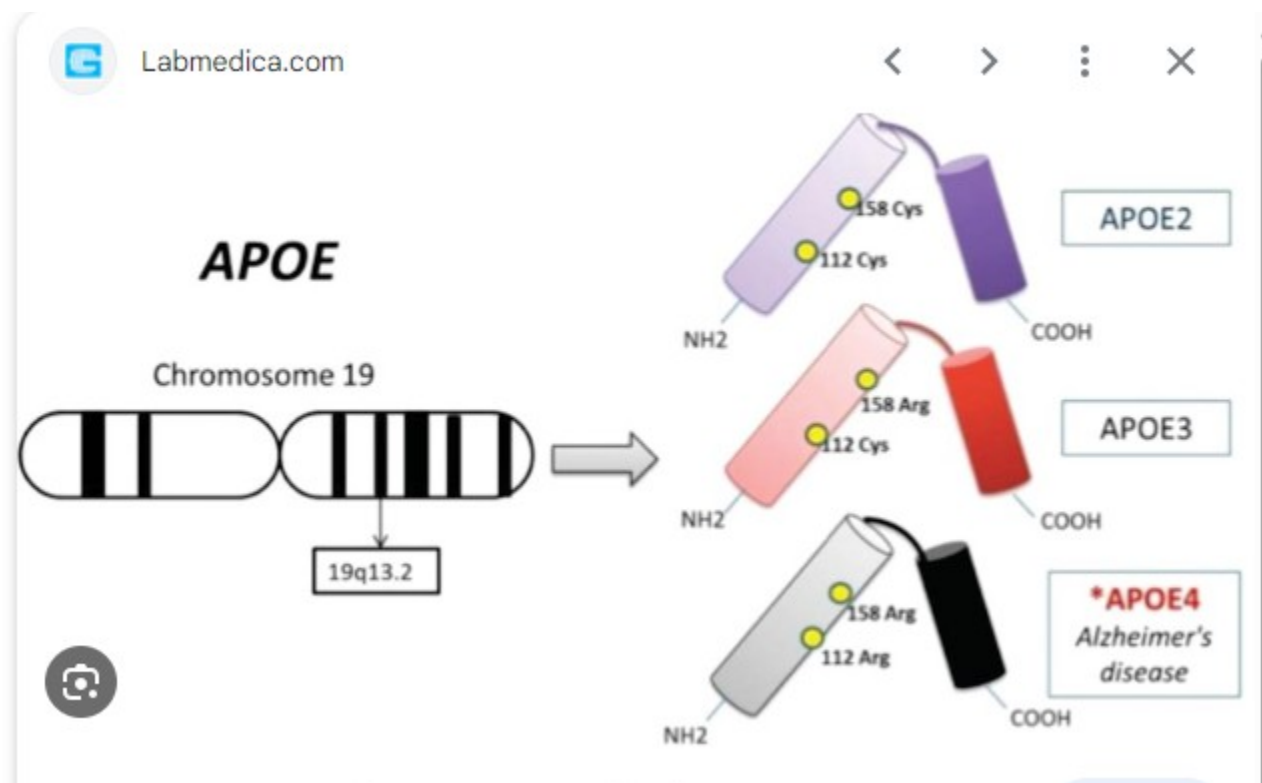


[www.ipnosiregressiva.it](http://www.ipnosiregressiva.it)



[www.microbiologiaitalia.it](http://www.microbiologiaitalia.it)

Il gene dell'**APOE** si trova nel **cromosoma 19** e ha **3 alleli**: l'APOE3 è il più comune, l'**APOE4** conferisce suscettibilità alla demenza e l'APOE2 è protettivo nei confronti della demenza. **L'allele APOE-e4 è associato ad un rischio aumentato d'insorgenza tardiva di malattia di Alzheimer (AD), con esordio dopo i 65 anni.** L'allele ha un effetto additivo: la presenza di una sola copia di e4 (e2/e4 o e3/e4) determina un certo rischio che è maggiore in presenza di due copie di e4 (e4/e4), ossia in *omozigosi*.



**L'allele ε4 dell'APOE è presente nei pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer tre volte più frequentemente rispetto alla popolazione normale (36,7% contro il 13,7%); viceversa, l'allele ε2 è più raro (3,9% contro l'8,4%).**



L'omozigosi dell'allele  $\epsilon 2$  di APOE è stata identificata come la causa molecolare primaria dell'iperlipidemia di tipo III (disbetalipoproteinaemia familiare), che porta ad un rischio aumentato di arteriosclerosi.

*Oltre alla sua importanza per la diagnosi differenziale, la determinazione degli alleli di APOE ha una crescente importanza farmacologica per lo sviluppo di nuovi farmaci contro il morbo di Alzheimer.*

## **PUNTUALIZZO**

Nel turnover cerebrale, l'eccesso eventuale del COL esce dal cervello convertito in **24S idrossicolesterolo** che, essendo più solubile, diffonde attraverso la BBB; poco si sa sulle sue funzioni fisiologiche. Il derivato del COL diffonde per la BBB entrando nel circolo generale, captato dalle lipoproteine e trasportato al fegato dove è **metabolizzato ad acidi biliari**. Il **principale fattore di rischio genetico per la malattia di Alzheimer (AD) è l'allele E4 del gene APOE (individuato con APOE4)**; altre varianti genetiche possono influire però sull'insorgenza di AD, benché in misura meno significativa. In un recente studio pubblicato sulla rivista Lancet Neurology sono stati coinvolti più di 12 mila adulti sani > 45 anni arruolati nel Rotterdam Study, studio prospettico olandese, nel quale i ricercatori hanno voluto misurare gli effetti di 23 varianti genetiche comuni – considerate congiuntamente e separatamente ad APOE4 – sul rischio e sull'età di esordio della malattia. I partecipanti sono stati divisi a seconda del genotipo APOE e le varianti genetiche sono state scomposte in tre sottogruppi in base ad un punteggio di rischio genetico: basso, medio ed alto. Ad un successivo follow-up di controllo a distanza di circa 11 anni, 1262 dei partecipanti allo studio avevano sviluppato AD; **nei portatori omozigoti di APOE4, l'età di esordio della patologia veniva anticipata di 10 anni nel gruppo ad alto rischio (79 anni) rispetto al gruppo con basso rischio (89 anni)**. Pertanto alcune varianti genetiche comuni, che considerate singolarmente hanno un effetto basso sul rischio di AD, manifestano un effetto significativo quando si considerano unitamente ad APOE4. Questo è un aspetto da considerare per comprendere meglio i fattori di rischio nell'AD e per migliorare il disegno dei trial clinici di prevenzione. L' **accumulo di amiloide** (come anche di **proteina Tau** che forma i grovigli neurofibrillari e che stabilizza i microtubuli

e se mutata (iperfosforilata) provoca gravi malattie neurodegenerative dette **taupatie**, come la **malattia di Alzheimer** appunto) è collegato all' insorgenza di **declino cognitivo**; l'A $\beta$  in forma aggregata come anche gli oligomeri, sono tossici per i neuroni provocando disfunzione sinaptica. L' Apolipoproteina E (apoE), è il principale trasportatore di colesterolo nel Sistema nervoso centrale e l'allele APOE4 è presente nel 15% della popolazione ed è il più significativo fattore di rischio genetico per la LOAD (**Late onset Alzheimer's disease**). Infatti il portatore di APOE4 ha un numero maggiore di placche amiloidi sia nei pazienti con demenza che in quelli cognitivamente normali; inoltre ha un rischio cerebrovascolare più elevato (angiopatia congofila ovvero Angiopatia Amiloide Cerebrale). Nella **popolazione generale, circa l'8% delle persone ha l'APOE2, il 78% ha l'APOE3 e il 14% ha l'APOE4.** Tuttavia, tra le persone con demenza non familiare ad insorgenza tardiva o LOAD (che rappresenta il 95% di tutti i casi), il profilo è diverso: solo il 4% ha APOE2 e la percentuale con APOE3 scende al 60%; l'APOE4 mostra invece un aumento drammatico: il 37% dei pazienti con Alzheimer ad esordio tardivo sono portatori di questa versione del gene. Pertanto l'APOE4 è di gran lunga il gene di rischio più significativo per il morbo di Alzheimer sporadico ad insorgenza tardiva. Delle 3 forme genetiche della ApoE è l'ApoE4 che lega fortemente i recettori e ciascuna persona eredita un **allele** da ciascun genitore. Una persona con la stessa forma allelica nei due cromosomi omologhi (quello di origine paterna e quello di origine materna), viene detta **omozigote** e può avere un assetto genetico **e2/e2, e3/e3 o e4/e4**. Gli **eterozigoti** invece possiedono due forme alleliche differenti, e possono essere: **e2/e3, e3/e4, e2/e4**.

Il test del genotipo di APOE analizza il **DNA** di un individuo per determinare quali forme di APOE (alleli) siano presenti.

Il genotipo più comune è **APOE e3/e3** (osservato in più della metà della popolazione) ed è considerato un genotipo “*neutrale*”. I rischi di patologia cardiovascolare sono considerati pari a quelli della popolazione generale.

Il **genotipo APOEe4 (come e4/e4 o e4/e3)** è presente nel 25% della popolazione ed è associato ad un aumentato rischio di **aterosclerosi**.

Le persone portatrici di questi genotipi hanno una maggiore probabilità di avere livelli **elevati di LDL-C (“colesterolo cattivo”)** e di **trigliceridi**. La frequenza dei diversi alleli del gene **APOE** dipende comunque anche dall'etnia.

Le persone portatrici di un allele **APOE e2** tendono ad avere concentrazioni più basse di **LDL-C** ma elevate di trigliceridi.

Il genotipo **APOE e2** è associato anche ad iperlipoproteinemia/**iperlipidemia** di tipo III (HPL III o disbetalipoproteinemia), una rara patologia ereditaria che causa la formazione di depositi giallastri sulla pelle chiamati **xantomi**, all'aumento dei **trigliceridi** nel sangue e all'**aterosclerosi** con esordio precoce. Sebbene gran parte delle persone affette da iperlipoproteinemia di tipi III sia omozigote per l'allele e2 (e2/e2), meno del 10% delle persone con genotipo e2/e2 sviluppano iperlipoproteinemia/ iperlipidemia di tipo III.