

## Analysprincip:

Analysen sker med s.k. Next Generation Sequencing (NGS), där områden i genomet sekvenseras. Den aktuella analysen är amplikonbaserad, 58 regioner involverade i Familjär Hyperkolestrolemi (FH) amplifieras från genomiskt DNA. Efter provupparbetning följer klonal amplifiering och riktad sekvensering med NGS-teknik. Generna som ingår i den aktuella NGS panelen är LDLR, APOB, PCSK9, APOE, STAP1 och LDLRAP1.

## Bakgrund

Familjär hyperkolesterolemi (FH) är ett samlingsbegrepp för genetiskt, monogent orsakat förhöjt low-density lipoprotein (LDL), som leder till kraftigt ökad risk för prematura hjärt-kärl händelser. Tillståndet är vanligt i befolkningen, med en skattad prevalens på mellan 1/500 – 1/200. Patienter med obehandlad FH i heterozygot form drabbas vanligen av prematura hjärt-kärlhändelser (för män < 55 år, kvinnor < 60 år). Patienter som har FH i homozygot form (mycket ovanligt) har i regel debut av hjärt-kärlsjukdom i tidiga tonåren. För patienter med heterozygot FH kan risken för hjärt-kärl sjukdom reduceras till nära den som råder i populationen i övrigt om intensiv behandling initieras från ca 10 års ålder.

FH orsakas av mutationer i gener kopplade till omsättning av LDL-kolesterol. Med undantag av LDL receptor (LDLR) adaptor protein 1 (LDLRAP1) uppvisar dessa en autosomt dominant arvsång. Vanligast är loss of function mutationer i **LDLR**, där >1200 mutationer finns beskriva. Dessa mutationer resulterar i ett försämrat upptag av LDL till levern och perifer vävnad. Näst vanligast är mutationer i **APOB**, det protein i som bygger upp LDL partikeln och medierar bindning av LDL partikeln till LDLR. Jämfört med LDLR finns relativt få mutationer beskrivna i APOB som är associerade med FH, den i särklass vanligaste är p.Arg3527Gln, i litteraturen vanligen under beteckningen Arg3500Gln. Denna mutation försämrar inbindning av LDL till LDLR. Jämfört mutationer i LDLR och PCSK9 brukar APOB mutationer ge en mildare fenotyp, med relativt lägre nivåer av LDL. Gain of function mutationer i **PCSK9** är en tredje grupp mutationer som också orsakar FH. Dessa mutationer ger en accelererad nedbrytning av LDLR, vilket leder till att LDL upptaget försämrar. Ett drygt 10-tal mutationer associerade med FH finns hitintills beskrivna i PCSK9.

Hos patienter med FH och identifierbar genetisk orsak beror ungefär 90% på mutation i LDLR, ca 5% på mutation i APOB och 1-3% på mutation i PCSK9. I ca 10 – 40% hos de patienter som har fått diagnos FH på kliniska kriterier (t.ex. Dutch Lipid Clinic Network criteria) hittas dock ingen mutation i de ovan nämnda 3 generna. I dessa fall kan orsaken antingen vara att det rör sig om en polygen orsak till det höga LDL kolesterolvärdet, eller att orsaken är en enstaka mutation i annan gen som ännu inte är tydligt associerad till FH. Det finns i dagsläget ett flertal sådana kandidat-gener, varav signal transducing adaptor protein 1 (STAP1), APOE (exon 4) och LDLRAP1 finns med på den aktuella analysens panel:

Sällsynta mutationer i **STAP1** har i en studie kopplats till höga nivåer av LDL kolesterol. Vilken funktion STAP1 har i omsättning av LDL är ännu så länge oklart. STAP1 har tidigare bl.a. föreslagits verka nedströms om receptor tyrosin-kinaserna C-kit och c-fms.

**APOE** är ett apo-protein som ingår i flera lipoproteiner, bl.a. chylomikroner, VLDL, IDL, LDL och HDL. APOE är en ligand till scavenger receptor B typ 1 och alla medlemmar i LDL receptor-familjen. I en tidigare studie har man funnit en mutation i APOE genen, c.500 502delTCC (p.Leu167del) som är kopplad till höga nivåer av LDL kolesterol. Den exakta mekanismen är inte klarlagd, men misstänks vara kopplad till lägre bindingsaffinitet till LDLR.

Slutligen finns också en autosomalt recessivt nedärvd form av FH som beror på mutationer i **LDLRAP1**. LDLRAP1 faciliterar endocytos av LDL kolesterol bundet till LDL-R. Patienter som är homozygota för patogen mutation i LDLRAP1 får kraftigt förhöjda LDL kolesterolvärden. Heterozygota bärare är vanligen opåverkade, även om vissa kan ha något högre nivåer av LDL kolesterol jämfört familjemedlemmar som inte är bärare.

Mutationer i de tre vanligaste generna kopplade till FH (LDLR, APOB, PCSK9) kan också i sällsynta fall förekomma i homozygot eller compound-heterozygot form. Dessa patienter drabbas av mycket höga LDL kolesterolvärden och en mycket kraftigt accelererad ateroskleros med debut kardiovaskulär sjukdom såsom angina / hjärtinfarkter i tidiga tonåren.

### Indikation för analys

Genetisk utredning görs på patienter där det baserat på klinisk bakgrund finns misstanke om FH. För att välja ut patienter som bedöms ha hög sannolikhet att ha tillståndet kan score-charts såsom t.ex. Dutch Lipid Clinic Network criteria användas. I dessa ingår bl.a. nivå av LDL kolesterol, hereditet (prematura hjärt-kärl händelser i slakten), anamnes på prematura hjärt-kärl sjukdom och vissa kliniska fynd såsom xantom. Vid positivt utfall bör kaskad-screening av släktingar utföras. Beställning av analysen bör ske av eller i samråd med FH centra / lipidmottagning eller motsvarande verksamhet.