

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) jest powszechnie występującą chorobą genetyczną, która dotyka ponad 25 milionów ludzi na świecie. Objawia się ona podwyższonym stężeniem frakcji lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) powyżej 150 mg/dl oraz cholesterolu całkowitego o wartościach przekraczających 290 mg/dl w surowicy krwi. W konsekwencji dochodzi do odkładania się cholesterolu w naczyniach krwionośnych i powstawania blaszek miażdżycowych, co prowadzi do rozwoju przedwczesnej choroby naczyniowo-sercowej. Przyczyną wzrostu stężenia frakcji LDL w surowicy krwi prowadzącej do FH jest obecność patogennych lub prawdopodobnie patogennych wariantów w genach *LDLR*, *APOB* i *PCSK9* kodujących białka zaangażowane w metabolizm cholesterolu. Szczególne znaczenie ma białko PCSK9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), które jest ważnym regulatorem komórkowego poziomu receptora LDLR. Połączenie białka PCSK9 z receptorem LDLR prowadzi do degradacji receptora, a w konsekwencji do obniżenia poziomu cholesterolu w komórce.

Badania genetyczne ujawniły, że warianty aktywujące genu *PCSK9* typu *gain-of-function* mogą znacząco obniżać liczbę receptorów LDLR dostępnych dla cząsteczek LDL i w konsekwencji powodować hipercholesterolemię rodzinną. Natomiast, obserwowane w populacji inaktywujące warianty genu *PCSK9* powodują rekordowo niskie stężenia frakcji LDL w surowicy krwi i obniżone ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń naczyniowo-sercowych.

W celu przywrócenia prawidłowego metabolizmu cholesterolu, pacjenci z FH przyjmują leki z grupy statyn, zmniejszające syntezę endogennego cholesterolu, oraz inhibitory białka PCSK9, blokujące interakcję pomiędzy białkiem PCSK9 a receptorem LDLR. Osłabienie oddziaływań PCSK9-LDLR zwiększa liczbę receptorów LDLR obecnych na powierzchni komórki i zwiększa wydajność oczyszczania krwi z frakcji LDL. Przed podaniem pacjentom leków z grupy inhibitorów białka PCSK9 konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej oraz prawidłowej klasyfikacji wariantów w celu potwierdzenia FH.

Celem projektu jest przeprowadzenie analizy funkcjonalnej wariantów genu *PCSK9* o nieznanym znaczeniu klinicznym, wykrytych u pacjentów z FH, co pozwoli na ich prawidłową klasyfikację. Zadaniem projektu jest poznanie mechanizmów wpływających na aktywność białka PCSK9 w oparciu o badania *in vitro*. Otrzymane wyniki pozwolą również na określenie wpływu określonych wariantów genu *PCSK9* na proces degradacji receptora LDLR, tym samym na poziom frakcji LDL obserwowany w surowicy krwi pacjentów z FH. Ponadto, zrozumienie mechanizmu interakcji pomiędzy poszczególnymi wariantami PCSK9 a receptorem LDLR może usprawnić diagnostykę pacjentów z FH oraz członków i ich rodzin, a także decydować o wyborze najbardziej optymalnego leczenia hipolipemizującego.