

EDITORIALE**COLESTEROLO: UNA MOLECOLA
"MOLTO CONTROLLATA"****Cellular and plasma cholesterol
trafficking: a fine-tuned universe****RENATO FELLIN¹, MAURIZIO AVERNA²**¹*Professore Ordinario di Medicina Interna, Ferrara*²*Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi di Palermo,
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica-Di.Bi.M.I.S., Palermo*

Nell'articolo che segue Sebastiano Candrandra e Patrizia Tarugi descrivono un nuovo protagonista della regolazione del colesterolo indicato come IDOL-inducible degrader of LDL receptor (1).

Un altro pregio dell'articolo è che la presentazione di questo nuovo protagonista è inserita in una più ampia e articolata descrizione del complesso sistema di regolazione del metabolismo cellulare e plasmatico del colesterolo.

Esso appare sottoposto a una finissima regolazione nella quale intervengono numerosi geni il cui ultimo scopo è certamente quello di garantire l'equilibrio omeostatico tra pool cellulare e pool plasmatico del colesterolo.

Alla fine il lettore rimane affascinato e quasi stupito dalla complessità delle funzioni coinvolte.

Tale complessità tuttavia non è sorprendente. Il colesterolo è una molecola ancestrale comparsa molto presto nel lungo periodo evolutivo che ha portato alla vita

sul nostro pianeta. La pressione evolutiva sembra avere selezionato molto presto molecole capaci in seguito di svolgere funzioni biologicamente essenziali. Antenati del colesterolo (sterani-colestanoli) sono presenti in scisti del periodo pre-cambriano (2,7 miliardi di anni fa) e in fossili dell'albero di fico (0,4 miliardi di anni fa); colesterolo e suoi omologhi sono presenti nelle primissime forme di vita sulla terra (2).

Un'altra sorprendente caratteristica di questa molecola è la sua versatilità biochimica dal momento che nella filogenesi si è adattata alla produzione di svariate sostanze come gli ormoni sessuali e surrenalici, gli acidi biliari, la vitamina D. Inoltre svolge un ruolo essenziale nella costituzione e nella funzione regolatoria delle membrane cellulari e delle guaine mieliniche del sistema nervoso e sembra essere un "trigger" della mitosi nel corso dell'embriogenesi.

È intuitivo quindi che tutti questi ruoli e le funzioni biologiche da essi governate non possano prescindere dalla continua disponibilità di questa molecola. Da questo punto di vista la natura ha fatto sì che ogni cellula possa approvvigionarsi di colesterolo attraverso vie in perfetto equilibrio tra

Indirizzo per la corrispondenza

Renato Fellin

Professore Ordinario
di Medicina Interna, Ferrara
fellin.renato@gmail.com

loro: sintesi endogena e assunzione dagli spazi intercellulari tramite l'apparato recettoriale.

In anni recenti abbiamo avuto a disposizione farmaci in grado di modificare il metabolismo del colesterolo e abbiamo compreso meglio tale fine ed integrata regolazione: l'inibizione della sintesi endogena (epatica) del colesterolo (statine) mediamente induce un aumento dell'assorbimento intestinale e viceversa una inibizione dell'assorbimento (ezetimibe) un aumento della sintesi.

Di questa ferrea omeostasi ne è ulteriore testimonianza l'osservazione che anche a livelli molto bassi di LDL-colesterolo indotti farmacologicamente, la riserva ormonale non è ridotta. Non è superfluo ricordare infine che la perdita del controllo della sintesi del colesterolo è una delle più precoci caratteristiche delle cellule in trasformazione carcinomatosa.

È interessante sottolineare le differenze tra la regolazione intracellulare del colesterolo- controllo molto stretto ad opera di un ridondante network di geni, proteine di trasporto e fattori di trascrizione- e la regolazione dei livelli plasmatici che in età moderna, modificandosi in eccesso la disponibilità di risorse alimentari, appare "meno controllata".

Infatti a differenza di altri metaboliti plasmatici, ad es. il glucosio che sono regolati in un range molto stretto, per il colesterolo plasmatico non sembrano esistere meccanismi fisiologici "rapidi" in grado di contrastare eccessivi aumenti o riduzioni dei livelli plasmatici. Non vi è dubbio che un aumento prolungato della colesterolemia provochi un danno a livello della parete arteriosa così come una grave riduzione solitamente su base genetica induce alterazioni a carico del fegato e del sistema nervoso, i due organi fisiologicamente più ricchi in colesterolo. Tuttavia la condizio-

ne genetica di ipercolesterolemia sembrerebbe esercitare una pressione selettiva neutra e questo perché i danni vascolari diventano clinicamente evidenti solo dopo il periodo riproduttivo. Per analogia con la genetica dell'APOE, avere livelli di colesterolo più alti avrebbe potuto conferire un vantaggio specialmente nelle donne gravide e nei periodi di scarsità di risorse alimentari.

L'elevato numero di geni coinvolto nella sofisticata organizzazione omeostatica del colesterolo corporeo e la pressione selettiva neutra giustifica probabilmente sul piano statistico la frequenza e il mantenimento di mutazioni geniche che comportano ipercolesterolemia e anche se ad oggi meno frequentemente, ipocolesterolemia (3).

Interessante la conservazione di mutazioni di PCSK9 con perdita di funzione e quindi associate ad ipocolesterolemia, riscontrate negli Afro-Americani. È stato ipotizzato che tale condizione genetica potesse aver conferito un vantaggio nei confronti di malattie parassitarie: i parassiti si nutrono del colesterolo circolante.

Negli ultimi anni le diverse forme di ipercolesterolemia familiare (FH), caratterizzate comunque da un fenotipo assai simile, hanno subito una classificazione nosografica basata sulla identificazione del gene responsabile (4). Rispetto alle forme dominanti ADH2 (mutazione di apoB 100) e di ADH3 (mutazione di PCSK9) e della forma recessiva ARH (mutazione del gene codificante per LDL-R adaptor protein), la forma ADH1 (mutazione del gene codificante per LDL-R) è nettamente prevalente (1 su 500) e a sua volta altamente eterogenea essendo state descritte più di 1000 mutazioni diverse.

Perché il sistema LDL-recettore è così finemente controllato?

È ipotizzabile che l'apparato recettoria-

le sia stato espresso nella fase evolutiva caratterizzata dalla comparsa di organi con funzioni differenziate colesterolo-dipendenti e che questa transizione abbia richiesto il concorso di numerosi geni. È anche possibile che LDL-recettore possa rappresentare la porta di ingresso di agenti patogeni (es. HCV) (5). La comparsa sia di IDOL sia di PCSK9 deputati a vigilare sul corretto funzionamento del recettore LDL potrebbe forse avere una spiegazione evolutivistica.

Bibliografia

1. Calandra S, Tarugi P. IDOL-inducible degrader of LDL-receptor: un nuovo protagonista nella regolazione del metabolismo del colesterolo. *Giorn. It. Arterioscl.* 4, 2013.
2. Gibbons GF, Mitropoulos KA, Myant NB. *Biochemistry of cholesterol* Elsevier Biochemical Press, 1982.
3. Mbikay M, Mayne J, Seidah NG, Chretien M. Of PCSK9, cholesterol homeostasis and parasitic infections: possible survival benefits of loss-of-function PCSK9 genetic polymorphisms. *Medical Hypotheses.* 2007; 69, 1010-1017.
4. Goldstein J, Brown M. *Familial Hypercholesterolemia in The Metabolic Basis of Inherited Disease* by Scriver CR, Beaudet AL, Sly e David, M.D. Valle Mcgraw Hill Medical, 2001.
5. Labontè P, Begley S, Guevin C, Asselin M-C, Nassoury N, Mayer G, Prat A, Seidah NG. PCSK9 Impedes Hepatitis C Virus Infection In Vitro and Modulates Liver CD81 Expression *Hepatology.* 2009; 50: 17-24.