



Università Politecnica delle Marche

Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente

Corso di Laurea in Scienze Biologiche

«Rivisitazione della Sintesi e dell'Assorbimento del Colesterolo Umano»

«Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators»

Referente:

Prof.ssa Tiziana Bacchetti

Tesi di laurea di:

Jacopo Mazzoli

A.A 2019/20

INTRODUZIONE

RUOLI FISIOLGICI DEL COLESTEROLO:

- Precursore degli ormoni steroidei
- Precursore dei sali biliari
- Precursore della vitamina D
- Costituente delle membrane cellulari



...ma una sua elevata concentrazione nel sangue (**ipercolesterolemia**) favorisce l'**aterosclerosi** che è un classico fattore di rischio per le **malattie cardiovascolari** (principale causa di morte al mondo)

Faremo una panoramica sul metabolismo del colesterolo, evidenziando i tre processi che lo regolano: **sintesi**, **assorbimento** e **escrezione o conversione in acidi biliari**. Andremo soprattutto ad approfondire il potenziale di numerosi fattori che agiscono come suoi regolatori influenzando il rapporto reciproco che esiste tra sintesi e assorbimento, tenendo anche conto dell'esistenza della **variabilità interindividuale** dei due sistemi in risposta a trattamenti di riduzione dei livelli di colesterolo nel sangue.

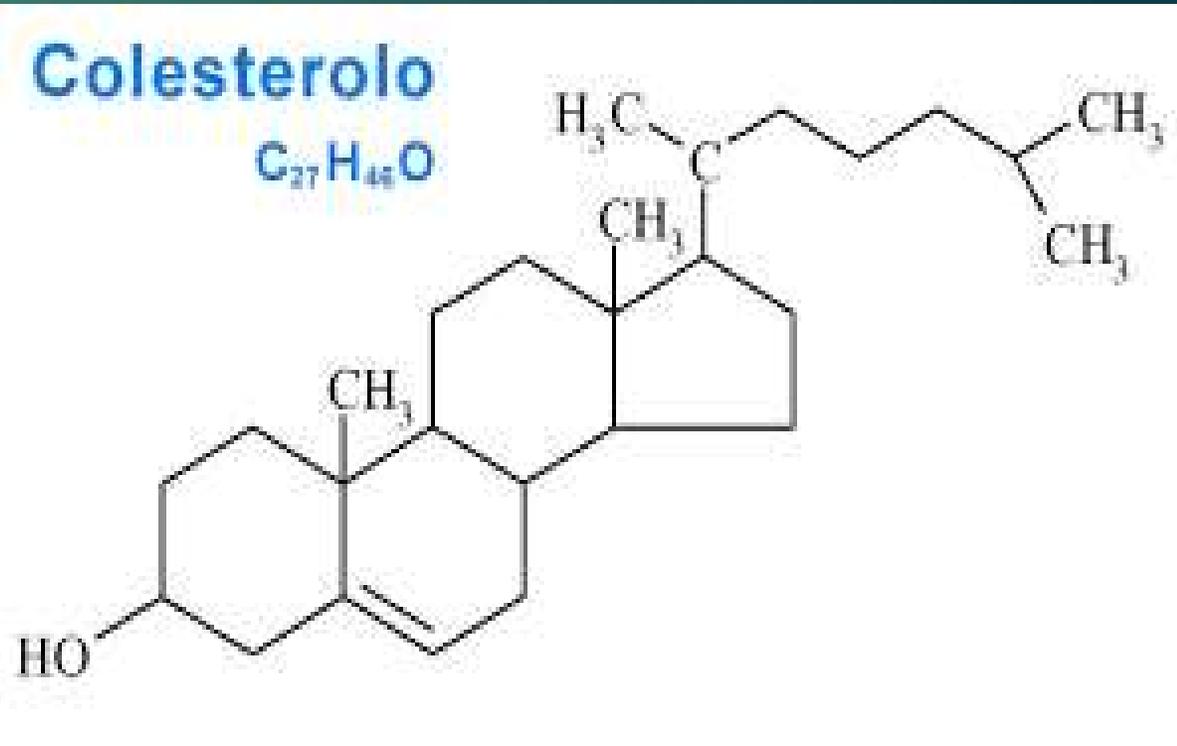
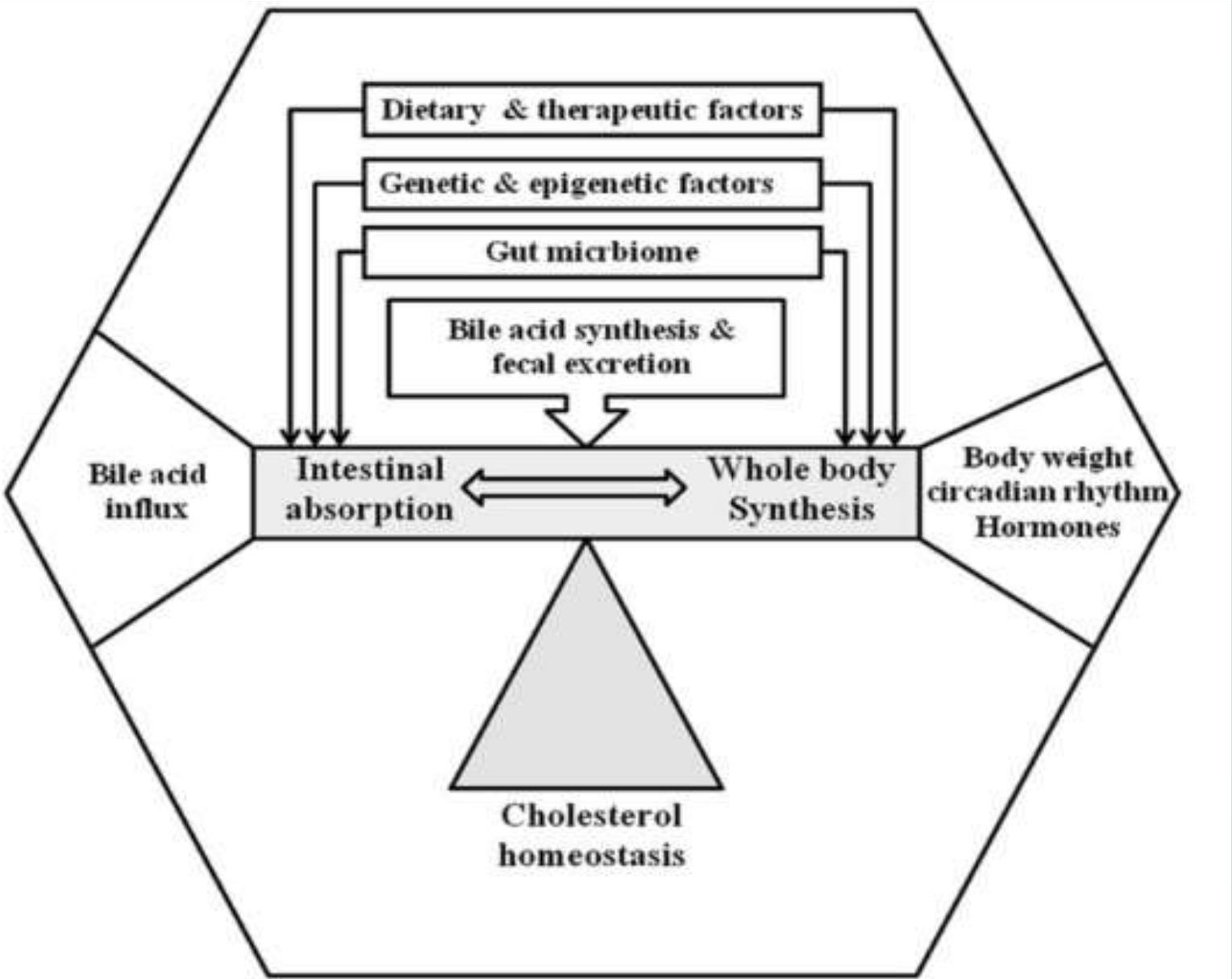


Fig.1 Il colesterolo. Bioiris.it

FATTORI REGOLATORI DELL'OMEOSTASI



- PESO CORPOREO** → sintesi
- ORMONI** → sintesi
- RITMO CIRCADIANO** → sintesi
- FATTORI GENETICI** → sintesi
e assorbimento
- MICROBIOTA INTESTINALE** → sintesi e assorbimento
- EPIGENETICA** → sintesi e assorbimento
- DIETA** → sintesi e assorbimento
- FATTORI FARMACOLOGICI** → sintesi e assorbimento
- FATTORI BILIARI** → assorbimento

Fig.2 Fattori che regolano la sintesi e l'assorbimento del colesterolo. [Pubmed.gov](https://pubmed.gov)

SINTESI

1. Sintesi del **mevalonato** (6C) a partire dall'acetil-coa
2. Conversione del mevalonato in due unità **isopreniche attivate** (5C)
3. Condensazione di sei unità isopreniche attivate per formare lo **squalene** (30C)
4. Conversione dello squalene nel **nucleo steroideo** a quattro anelli

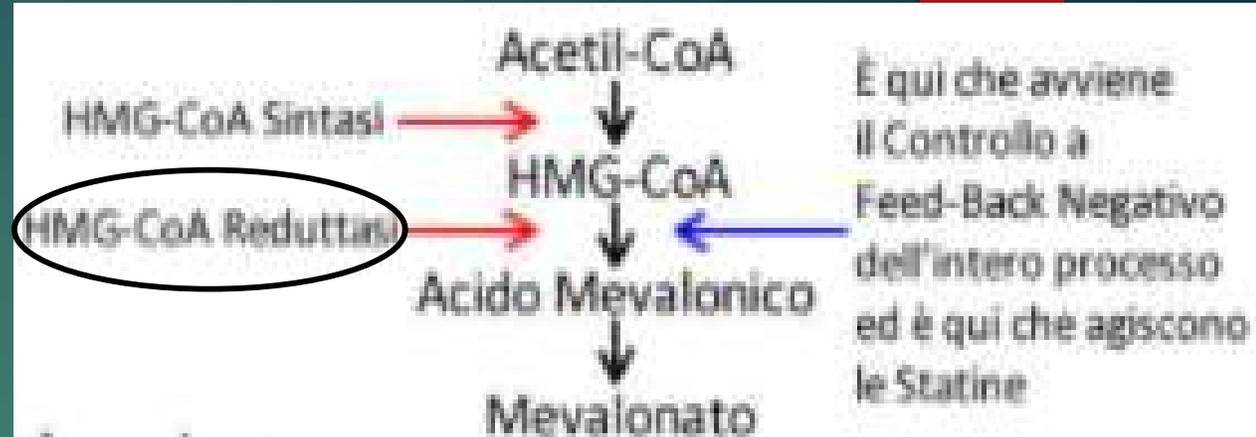


Fig.3 Fase n°1 della sintesi del colesterolo. My-personaltrainer.it



**ALTE CONCENTRAZIONI
DI COLESTEROLO**



**BASSE CONCENTRAZIONI
DI COLESTEROLO**

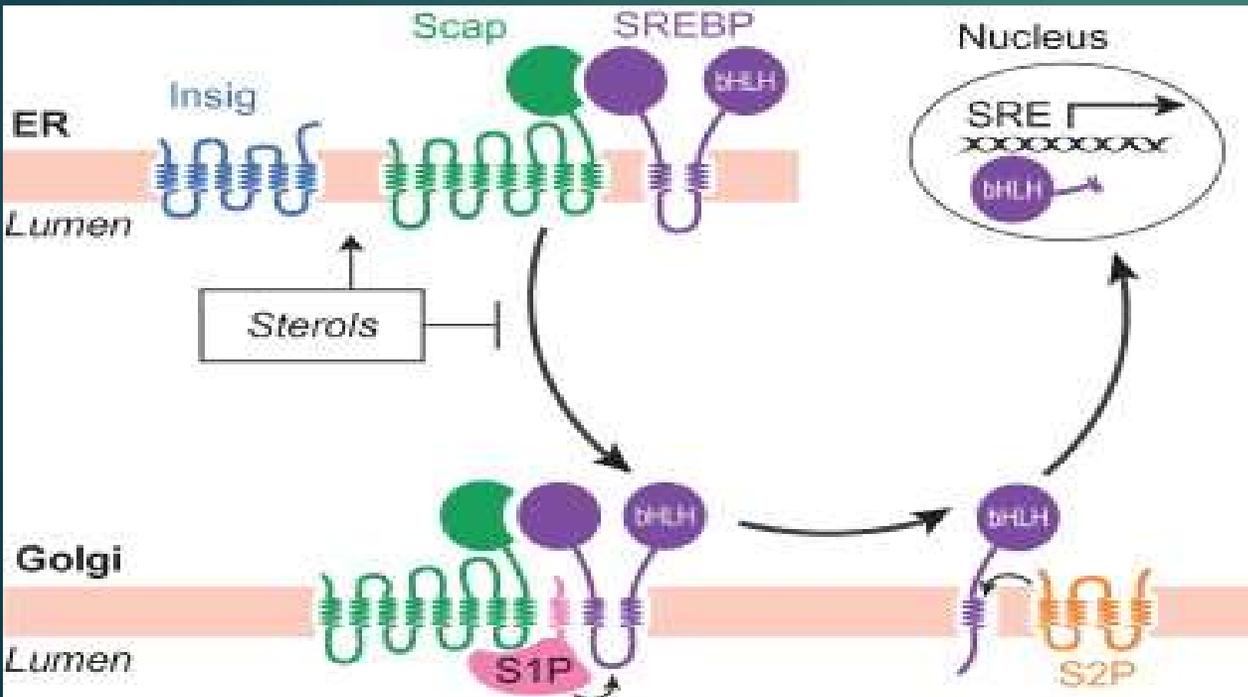


Fig. 4 La via Scap-SREBP. Sciencedirect.com

I FATTORI...

RITMO CIRCADIANO

Influenza l'espressione dei geni per **HMG-CoA reduttasi** e **CYP8B**

INQUINANTI AMBIENTALI

Ftalati, organofosfati e fibrati svolgono un'azione regolatoria sui recettori X del fegato

PESO CORPOREO

In individui in **sovrappeso** o **obesi** si ha un incremento della sintesi dovuto all'abbassamento dell'assorbimento

SINTESI

DIETA

- **quantità** e la **qualità** del cibo
- concentrazione di **acidi grassi saturi** e **insaturi**
- **colesterolo alimentare**

ORMONI

- **Tiroidei**
- **Glucocorticoidi**
- **Insulina**
- **Estrogeni**

FATTORI EPIGENETICI

- **MicroRNA delle SREBP** → regolazione trascrizionale
 - **SIRT** → deacetilazione delle SREBP
 - **HDAC3** → deacetilazione del lanosterolo sintasi
- **Allattamento** → provoca dei cambiamenti epigenetici a favore della salute della prole

FATTORI GENETICI

Alterazione della sequenza di DNA dei **geni per i regolatori** della sintesi

SINTESI

FARMACI

Azione di soppressione della sintesi da parte delle **statine** inibendo l'HMG-CoA reduttasi

MICROBIOTA INTESTINALE

Interviene nel metabolismo dei acidi biliari e del colesterolo. Un suo ruolo è quello di essere il principale determinante nella variabilità interindividuale

ASSORBIMENTO

Processo composto da più fasi all'interno delle cellule dell'intestino tenue chiamate **enterociti**.

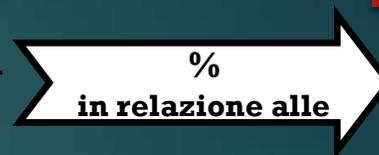
Fonti del colesterolo:

- Alimentare → 300-500 mg/die
- Biliare → 800-1200 mg/die

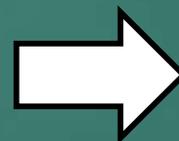
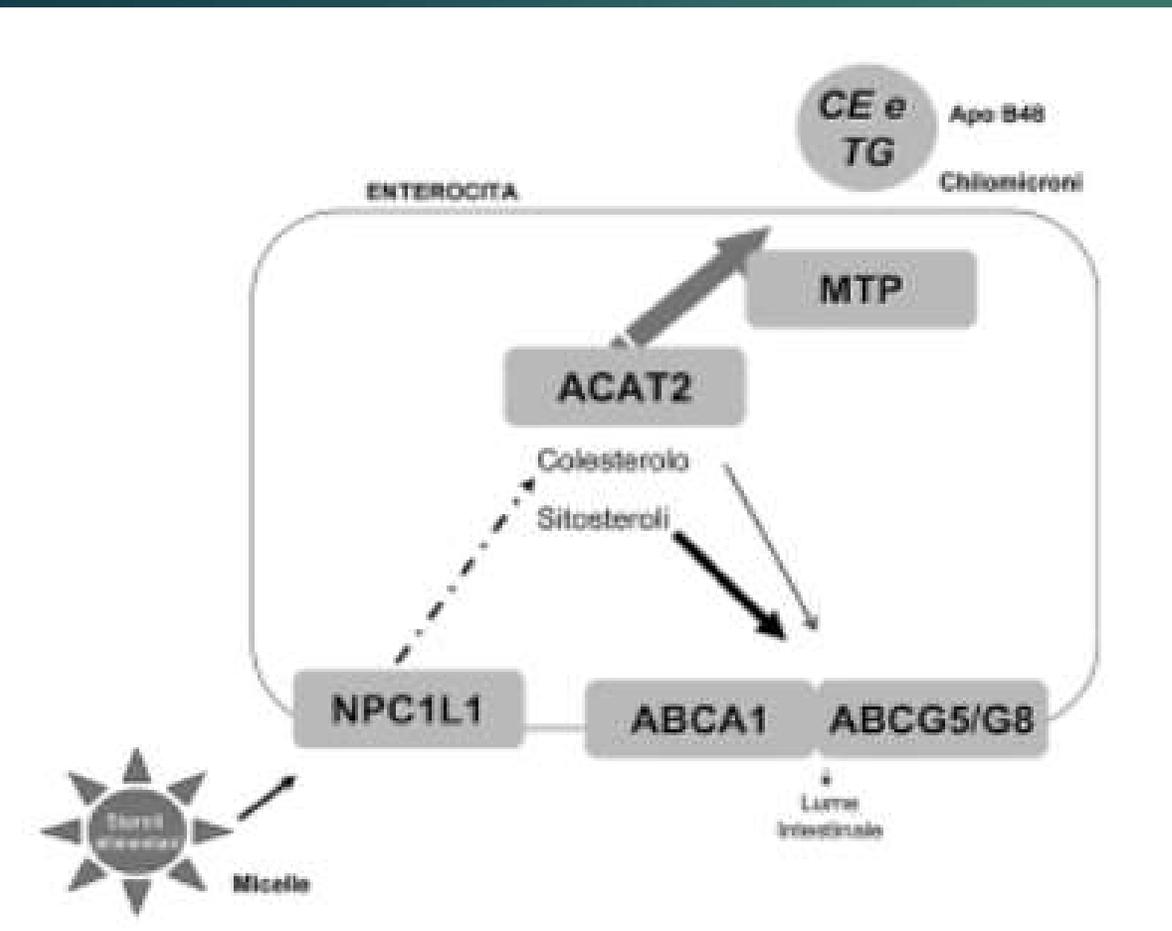


TOT

- 50% espulso con le feci
- 50% assorbito



riserve di
colesterolo



Il colesterolo libero, già presente o derivato da quello esterificato, verrà emulsionato in **micelle** per azione della bile; così entreranno nell'enterocita attraverso l'**NPC1L1**. Una parte di colesterolo libero, insieme alla quasi totalità di fitosteroli, uscirà dall'enterocita verso il lume intestinale per azione di **ABCG5/G8** per poi essere espulso con le feci. Invece la restante parte verrà esterificato ad opera dell'**ACAT2** per poi essere incorporato, insieme ai trigliceridi, nei **chilomicroni** grazie anche alla **MTP**. Inoltre, la presenza dell'**ABCA1** permette, anch'essa, l'uscita di colesterolo per formare l'HDL.

I FATTORI



CONCLUSIONI & PROSPETTIVE FUTURE

**COME SI PUÒ CONTRASTARE L'IPERCOLESTEROMIA E
QUINDI ALLEVIARE LA MORBOSITÀ ASSOCIATA ALLE
MALATTIE CARDIOVASCOLARI?**



Si può concludere che, nell'abbassamento dei livelli di colesterolo nel sangue, intervengono numerosi fattori che vanno ad agire sul meccanismo reciproco che esiste tra sintesi e assorbimento del colesterolo, tenendo anche conto dell'influenza della variabilità interindividuale presente in questi due processi. Le recenti scoperte dei ruoli potenziali di nuovi elementi come, meccanismi epigenetici ed epistatici e il microbiota intestinale, nel controllo di questo meccanismo, affermano l'importanza che hanno studi futuri in queste direzioni per consentire la progettazione e l'attuazione di una gestione clinica efficace.

RIASSUNTO

L'ipercolesterolemia, cioè un elevato livello di colesterolo nel sangue, favorisce l'aterosclerosi che è un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Da questo, quindi, si può affermare che una corretta regolazione dell'omeostasi del colesterolo è di fondamentale rilevanza.

Essa è regolata dall'interazione dei tre processi che ne fanno parte: assorbimento, sintesi ed escrezione o conversione del colesterolo in acidi biliari.

L'esistenza di una relazione reciproca tra sintesi e assorbimento è alla base della regolazione di colesterolo circolante in risposta ad interventi, di abbassamento dell'ipercolesterolemia, come quelli dietetici o terapeutici; senza tralasciare l'importanza dell'esistenza di una variabilità interindividuale nel modo in cui i due processi vengono regolati.

Esistono vari fattori che influenzano questo meccanismo push-pull e che sono in grado di spiegare questa variabilità; questo permesso, anche, dai recenti progressi sperimentali nella scoperta di nuovi giocatori, come interazione gene-gene e il microbiota intestinale, nell'offrire spiegazioni concrete.

In conclusione, l'obiettivo di questa presentazione è, quindi, quello di permettere un maggior conoscenza del metabolismo del colesterolo, e, soprattutto, enfatizzare l'importanza che hanno nuovi studi sui fattori che agiscono sul questo rapporto reciproco permettendo, così, l'utilizzo di nuove strategie nella riduzione della morbosità legata alle malattie cardiovascolari.