



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea

Scienze Biologiche, curriculum Biomolecolare

**LA TOSSICITÀ DELLE STATINE NELLE DONNE È LEGATA ALLA COPPIA DI
CROMOSOMI SESSUALI**

**STATIN TOXICITY IN WOMEN IS LINKED TO THE SEX CHROMOSOME
PAIR**

Tesi di Laurea di:

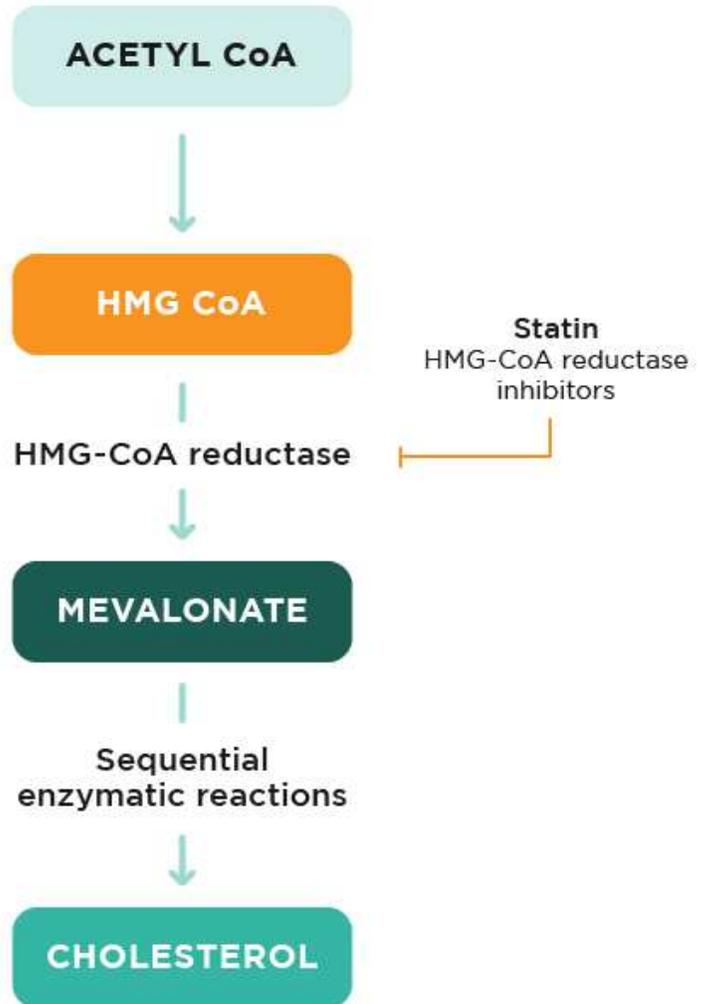
Markoska Simona

Docente Referente
Chiar. mo Prof.ssa

Maradonna Francesca

Sessione Autunnale (Dicembre 2024)

Anno Accademico 2023/2024



LE STATINE



Sono farmaci che inibiscono la sintesi del colesterolo endogeno agendo sull'enzima idrossimetilglutaril-CoA reductasi.

Benefici :

- Riduzione del colesterolo LDL = Riduzione rischio di aterosclerosi e malattie cardiache;
- Prevenzione di malattie cardiovascolari;
- Effetti anti- infiammatori;

EFFETTI AVVERSI

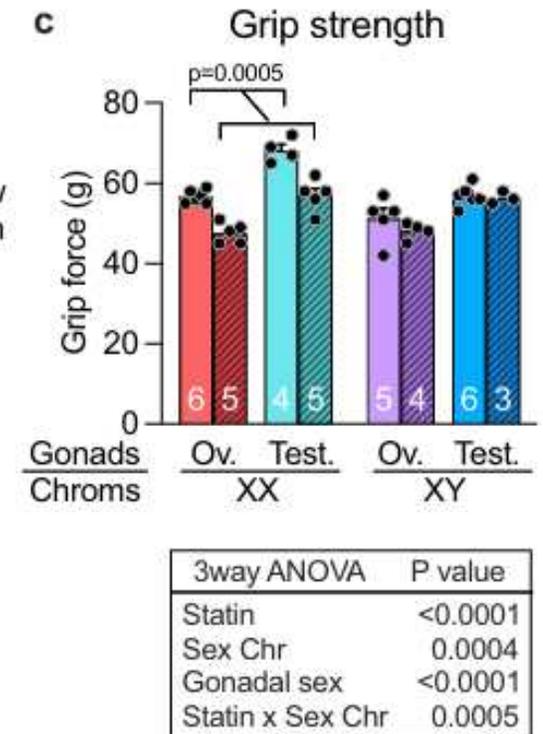
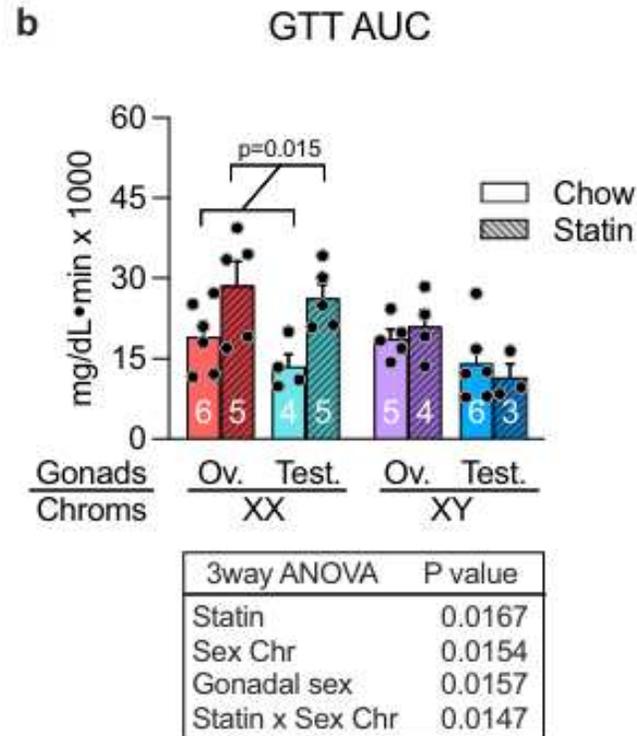
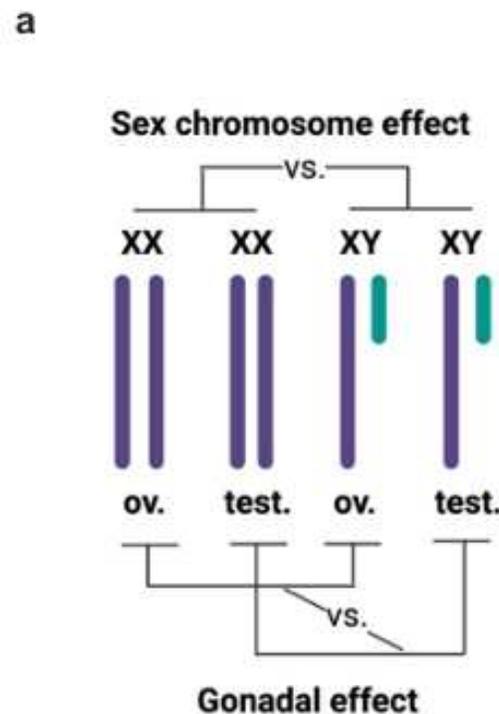
Studi condotti su >4M di soggetti hanno dimostrato che le donne hanno maggiore probabilità di sviluppare effetti avversi alla terapia con statine:

- Diabete di nuova insorgenza
- Debolezza muscolare

Scopo del lavoro

Una questione gonadica o cromosomica?

Usato il modello murino "four core genotypes"



MATERIALI E METODI

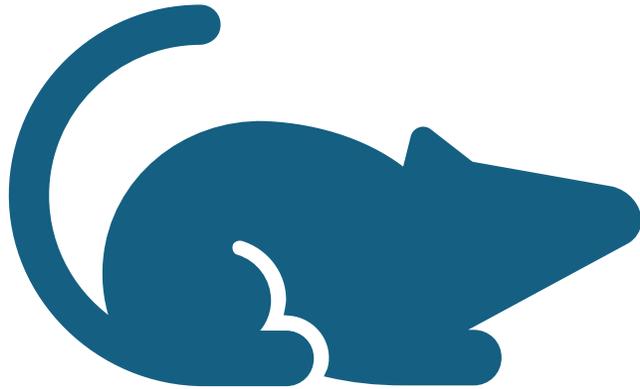
- **topi C57BL/6** : Condizioni di buio/luce, temperatura ed umidità specifiche.

Appositi protocolli per:

- Dieta e somministrazione della statina;
- Somministrazione dell'olio di pesce;
- Tolleranza al glucosio;
- Misurazione della forza di presa;
- Quantificazione del DNA mitocondriale, seqRNA e qPCR;
- Estrazione e quantificazione dei metaboliti lipidici;

- **Soggetti umani**: sono stati sottoposti a criteri rigorosi di inclusione ed esclusione.

La raccolta di campioni di sangue e dati clinici, così come la creazione di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) dai partecipanti, è stata parte fondamentale della ricerca per comprendere le interazioni tra statine e metabolismo glicemico.



Risultati

1

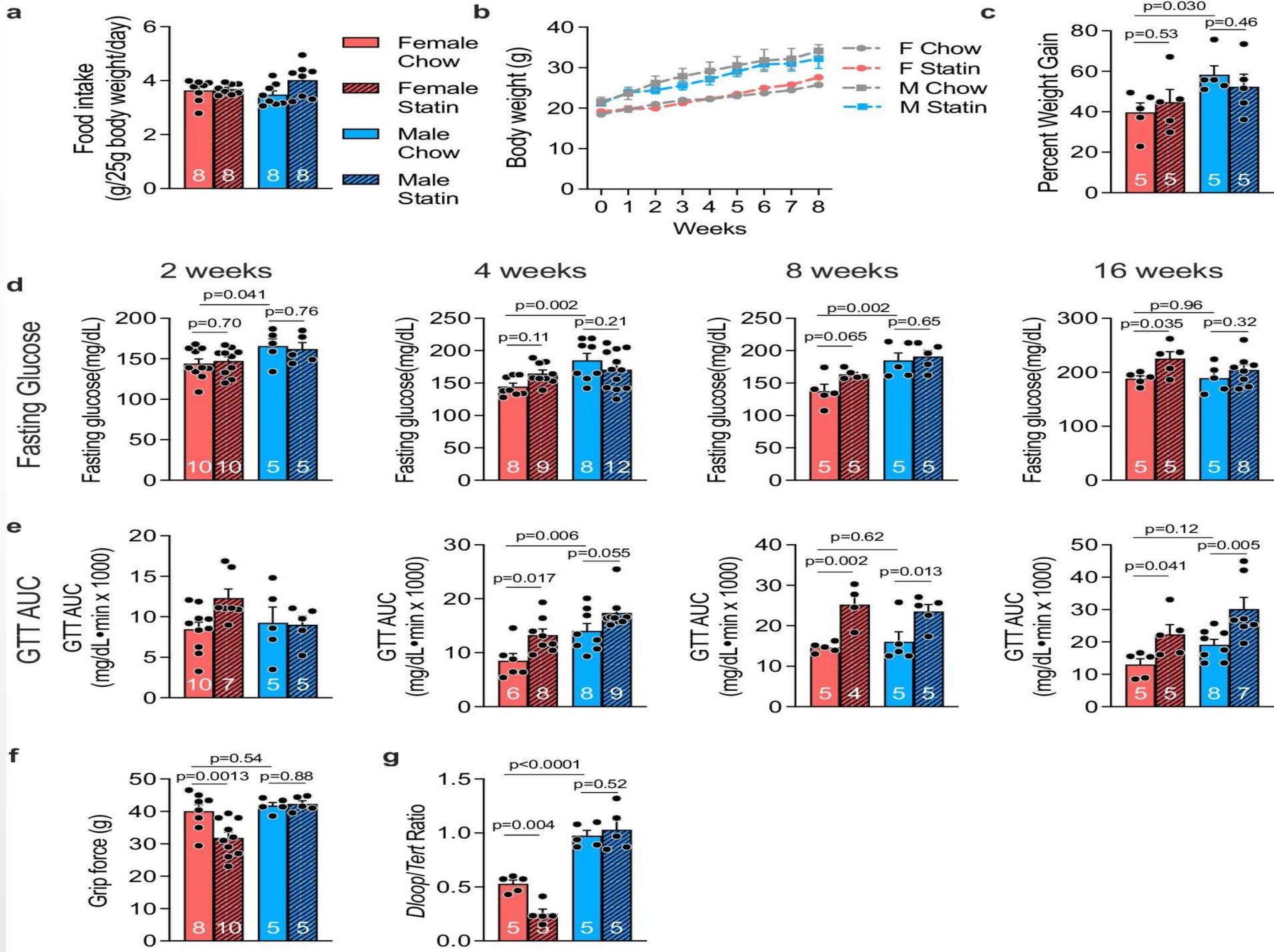
A – C: Confronto di peso corporeo con dieta standard e dieta contenente simvastatina;

D: Valutazione della glicemia a digiuno a 2,4,8,16 settimane di terapia;

E: Confronto tra tempistiche maschili e femminili per lo sviluppo di intolleranza al glucosio;

F: Valutazione della forza di presa degli arti anteriori dopo 8 settimane di trattamento;

G: Valutazione del contenuto mitocondriale nel muscolo quadricipite dopo 8 settimane di trattamento;



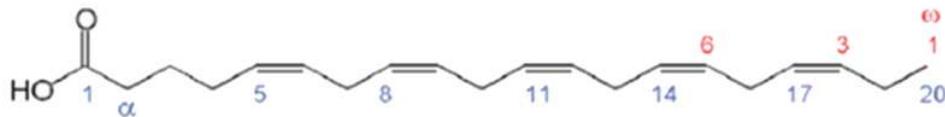
CAUSA DELLE DIFFERENZE TRA



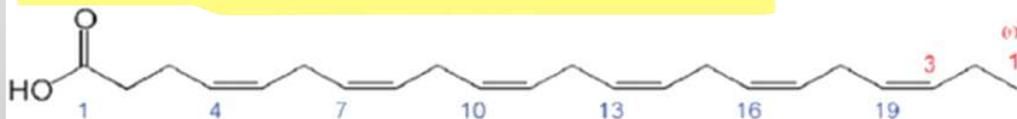
È stato redatto un profilo metabolico del:

- Muscolo scheletrico ➡ Effetto minimo sia in XX che XY;
- Plasma ➡ Effetto minimo sia in XX che XY;
- Fegato ➡ XX: riduzione del 30% di acidi grassi saturi ed insaturi a catena media/lunga;
riduzione del 40% degli acidi grassi polinsaturi omega 3;

eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5)



docosahexaenoic acid (DHA, 22:6)



Mantenimento livello di colesterolo nel sangue

Riduzione malattie
cardiocircolatorie

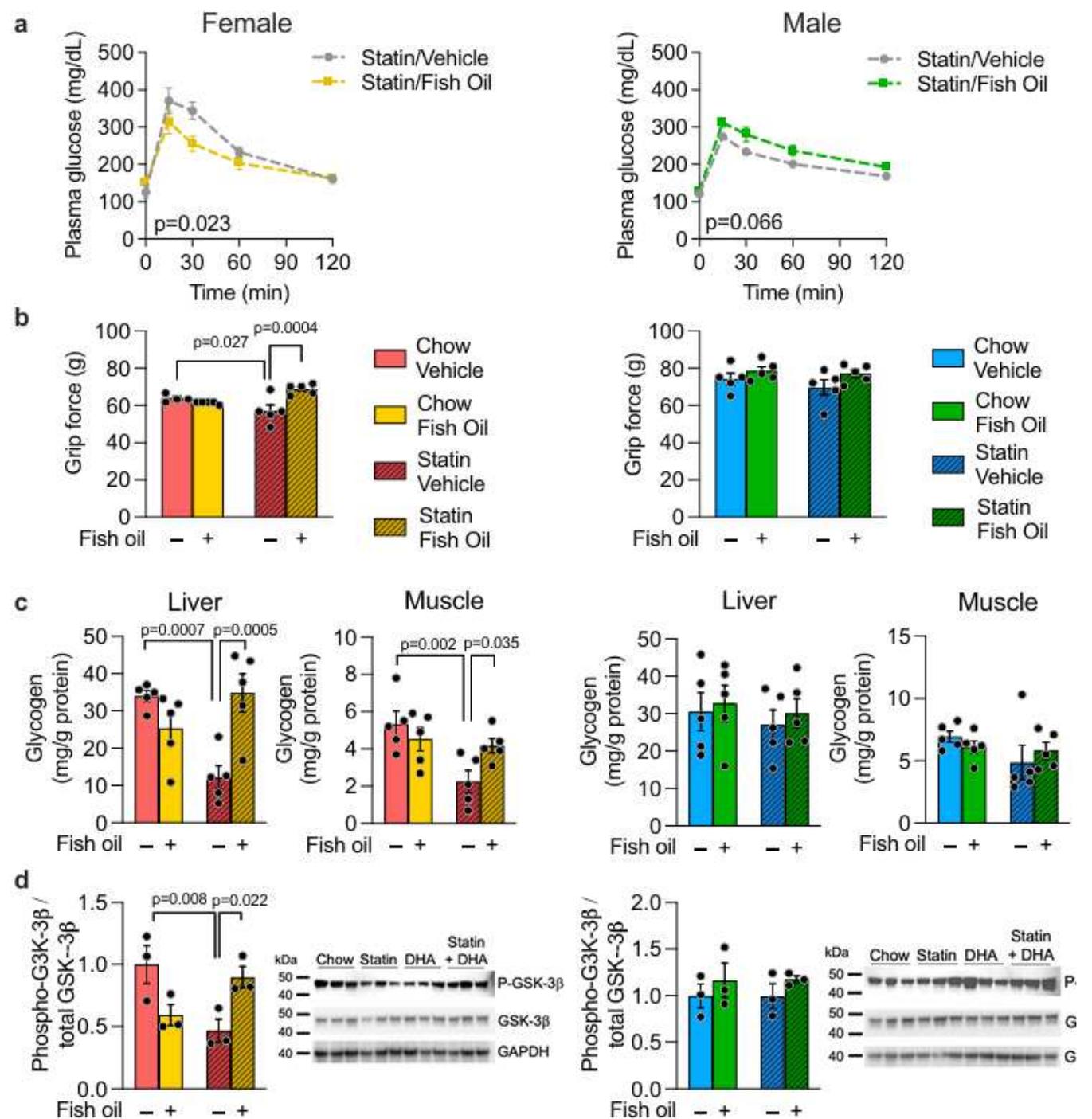
Salute
muscolare

Efficienza
mitocondriale

Formazione delle
cellule immunitarie

Dimostrazione correlazione tra terapia statinica e diminuzione [DHA]

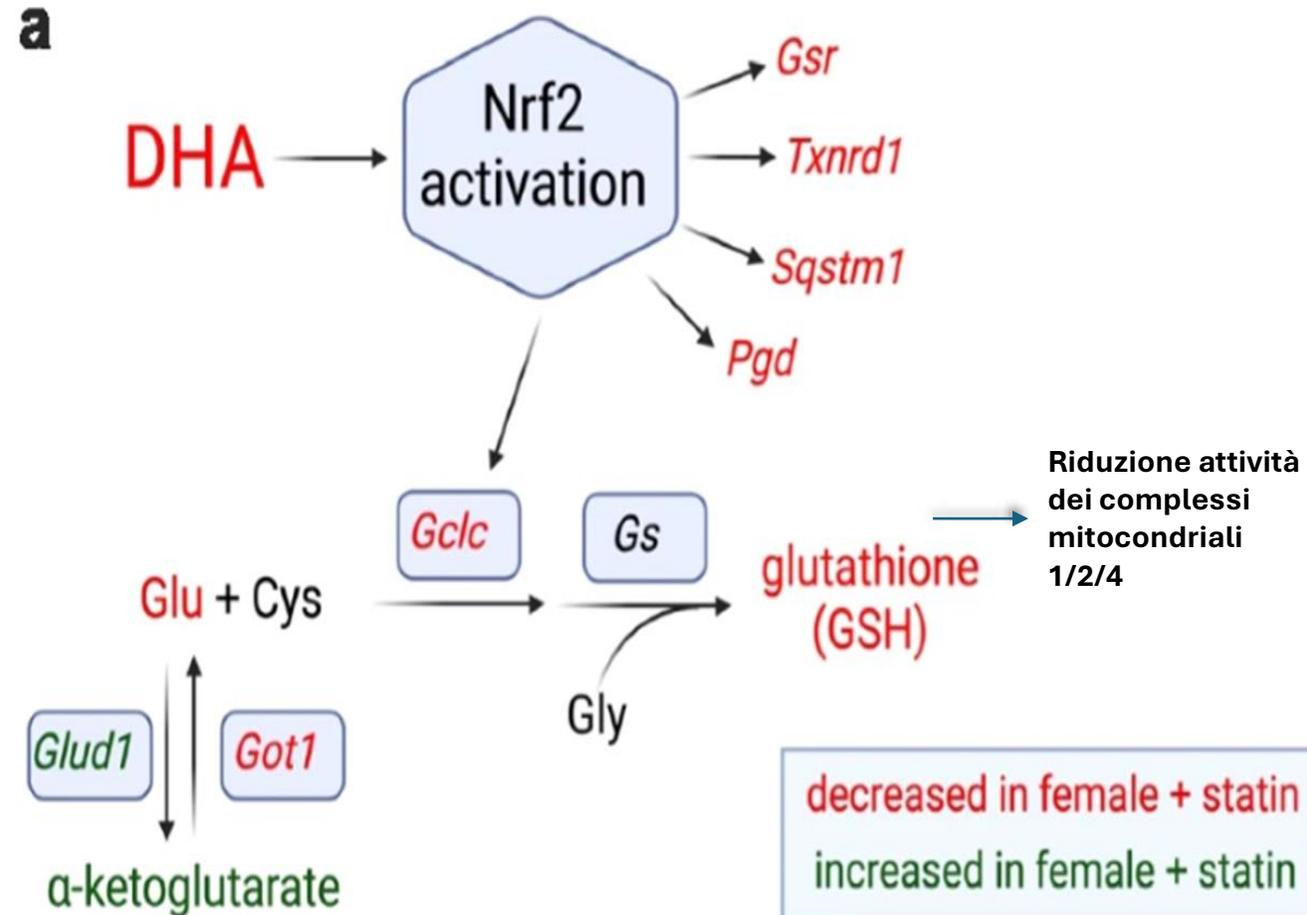
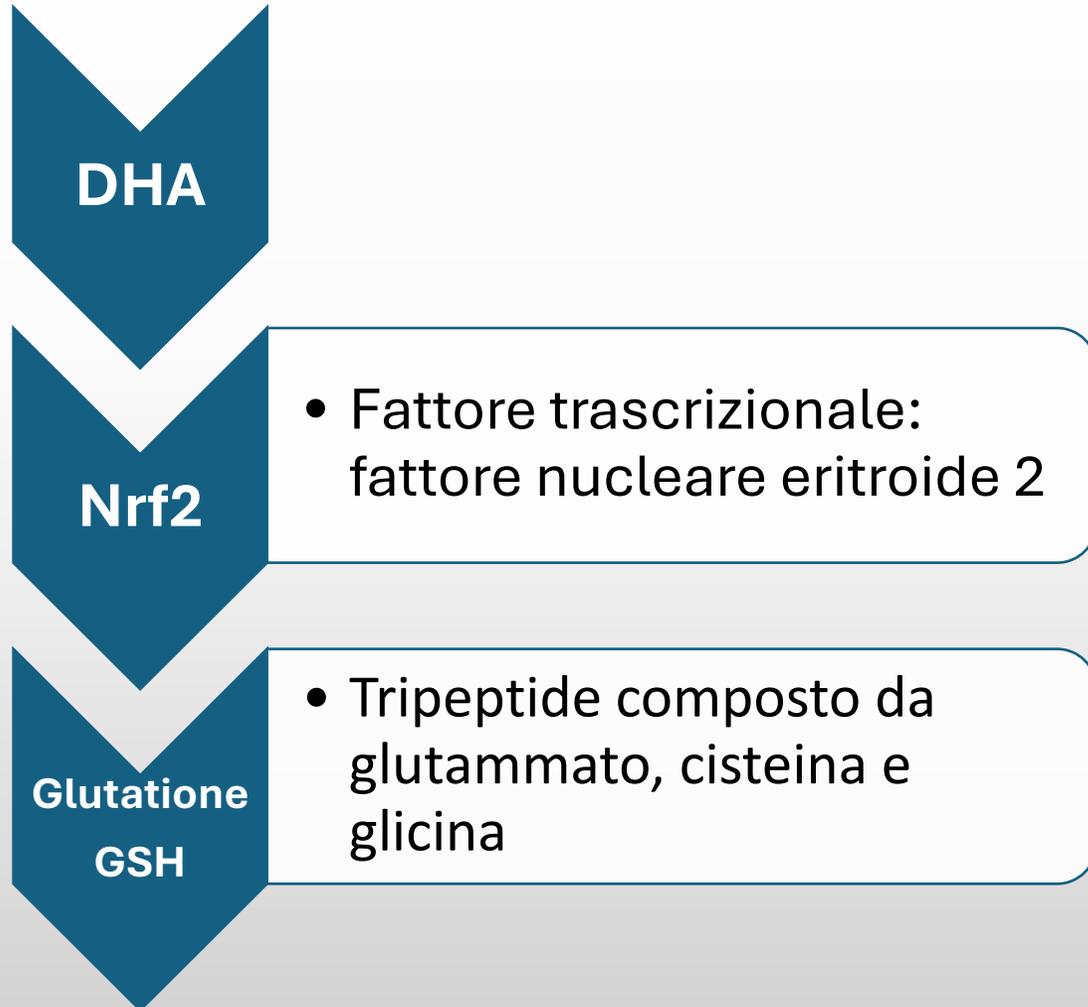
- Esposizione degli epatociti di topo a 10 Nmol x 24h a simvastatina in coltura standard o coltura con DHA;
- Somministrazione a topi XX e XY di mangime di controllo o contenente fonte di DHA (olio di pesce);



Asse DHA – Nrf2 - glutathione

3

Asse e trattamento con statine



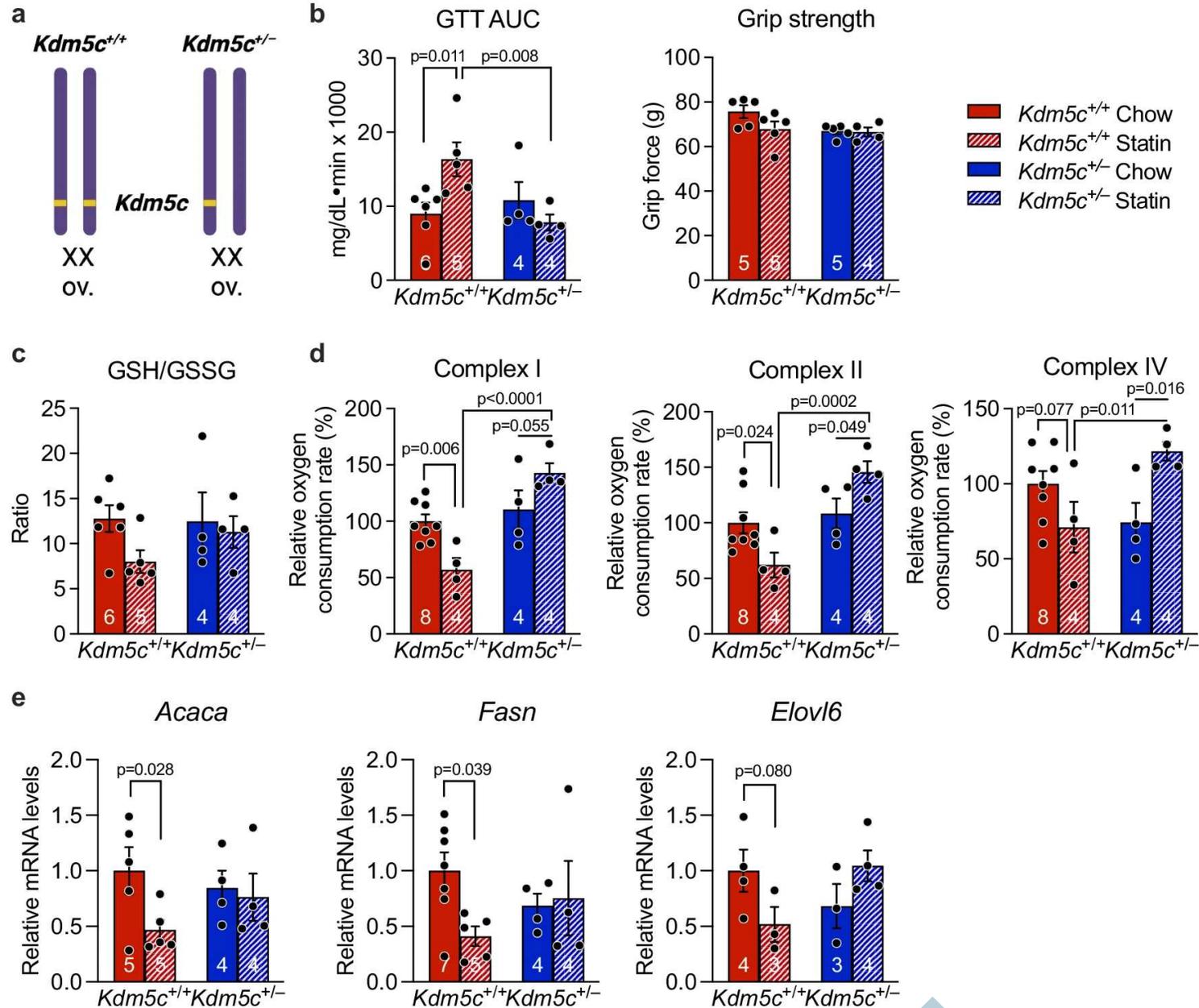
Kdm5c: codifica
per un istone
demetilasi

Reprime
l'espressione
genica biosintetica
degli a.grassi

Richiede come
cofattore α -
chetoglutarato

GENI X-ESCAPE

Geni che sfuggono
all'inattivazione del
cromosoma X, quindi,
sono espressi a livelli
maggiori nelle cellule XX
rispetto XY.



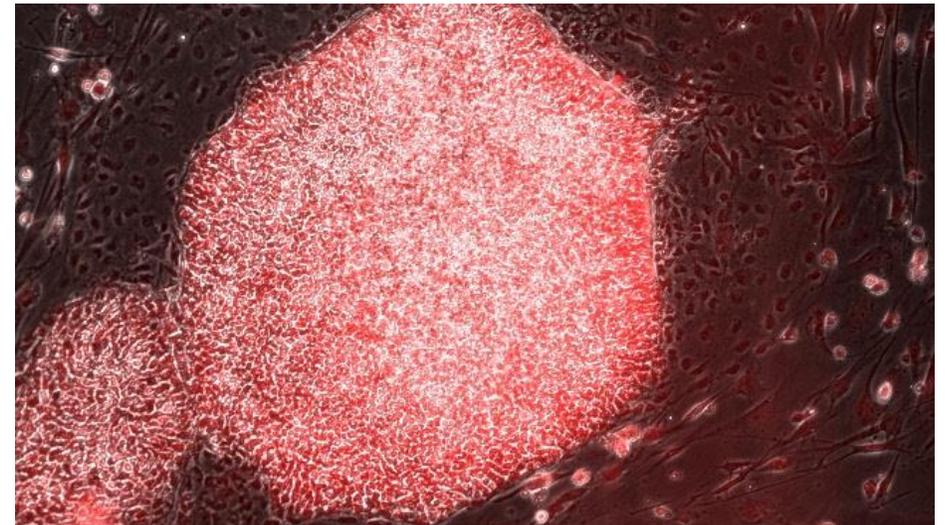
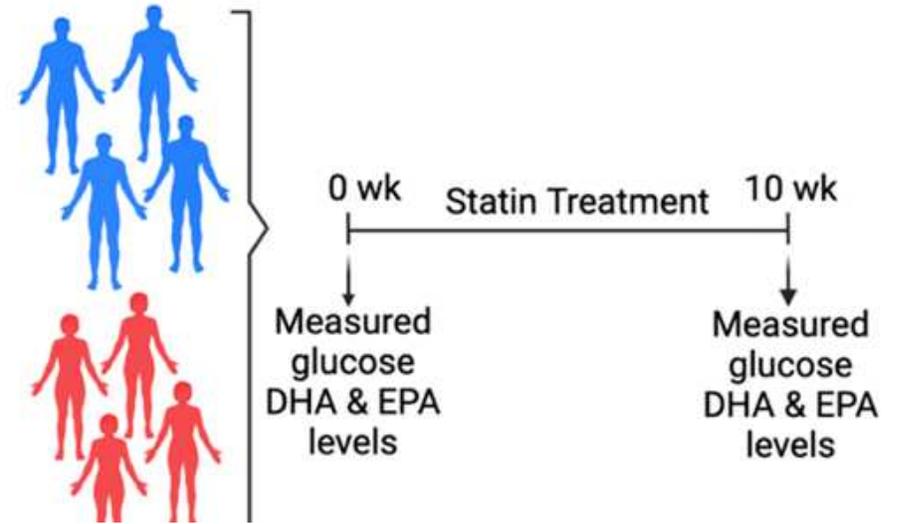
- Topi C57BL/6 con carenza di Apoe e diverse espressioni del gene Kdm5c;
- L'assenza di maschi con deficit totale del gene ha portato uno studio esclusivo su femmine con dosaggio ridotto;

ESPERIMENTI SULL'UOMO

1. Analisi dei Livelli di DHA, EPA e glucosio nel sangue

- Trattamento con atorvastatina (40 mg/die per 10 settimane).
- **Risultati:**
 - **DHA:** Riduzione più marcata nelle donne (-50 $\mu\text{mol/L}$) rispetto agli uomini (-25 $\mu\text{mol/L}$).
 - **Glucosio:** Aumento significativo solo nelle donne.

2. Esperimento su Cellule Staminali iPSC



CONCLUSIONE

Questi risultati suggeriscono che:

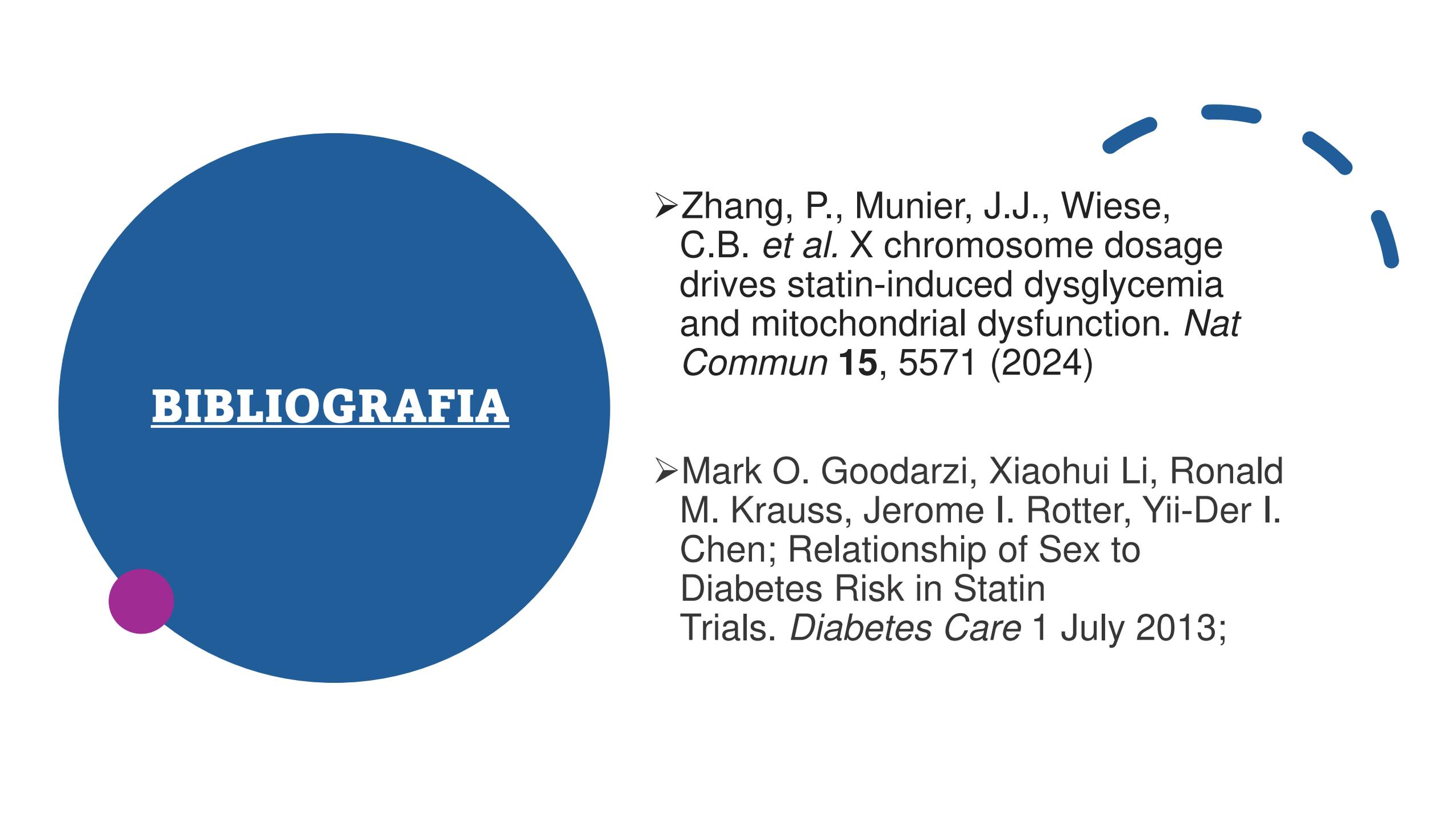
- Il sesso biologico è un fattore critico nella risposta alle statine.
- L'integrazione con DHA potrebbe rappresentare un'opzione per mitigare gli effetti avversi delle statine, specialmente nelle donne.

RIASSUNTO

Questo studio esplora come le differenze biologiche di sesso influenzino gli effetti avversi delle statine, i farmaci comunemente usati per abbassare il colesterolo. Mentre le statine sono efficaci nel ridurre il rischio di malattie coronariche, alcuni utenti, in particolare le donne, possono sperimentare effetti collaterali che influenzano l'aderenza al trattamento. Lo studio ha utilizzato modelli murini e coorti umane per identificare le basi genetiche e molecolari di queste differenze.

I risultati principali sono:

- 1. Differenze sessuali negli effetti collaterali delle statine:** I topi femmine hanno mostrato una ridotta tolleranza al glucosio e forza muscolare dopo il trattamento con statine, mentre i maschi hanno dimostrato maggiore resistenza a questi effetti.
- 2. Ruolo del DHA e del metabolismo degli acidi grassi:** Le statine riducono i livelli epatici di DHA (acido docosaesaenoico, un acido grasso ω -3) e del glutatione nei topi femmine, alterando il metabolismo mitocondriale e aumentando il rischio di effetti avversi. L'integrazione con DHA ha dimostrato di attenuare questi effetti nelle femmine.
- 3. Implicazioni genetiche:** La presenza del doppio cromosoma X sembra influenzare la suscettibilità agli effetti collaterali. In particolare, il gene **Kdm5c** (coinvolto nella regolazione epigenetica) risulta un fattore chiave nella risposta femminile alle statine. Riducendo il dosaggio di Kdm5c nelle femmine, si è osservata una riduzione degli effetti avversi.
- 4. Conferme da studi umani:** Le cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) derivate da donne con effetti avversi delle statine hanno mostrato una compromissione del complesso mitocondriale, come osservato nei topi.



BIBLIOGRAFIA

- Zhang, P., Munier, J.J., Wiese, C.B. *et al.* X chromosome dosage drives statin-induced dysglycemia and mitochondrial dysfunction. *Nat Commun* **15**, 5571 (2024)
- Mark O. Goodarzi, Xiaohui Li, Ronald M. Krauss, Jerome I. Rotter, Yii-Der I. Chen; Relationship of Sex to Diabetes Risk in Statin Trials. *Diabetes Care* 1 July 2013;