

LE STATINE SONO PIU' ATTIVE NELL'AUMENTARE LA SINTESI DI ACIDI GRASSI POLIINSATURI A LUNGA CATENA DA PRECURSORI CHE NELL'INIBIRE LA SINTESI DEL COLESTEROLO, IN CELLULE IN CULTURA

Risé P., Ghezzi S. e Galli C.

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Le statine, noti inibitori della sintesi del colesterolo, aumentano la formazione di acidi grassi poliinsaturi a lunga catena (AGP-LC) a partire dai loro precursori, *in vitro*, ed aumentano i livelli plasmatici di AGP *in vivo*. In particolare, la simvastatina aumenta la conversione di acido linoleico (18:2 n-6) ad acido arachidonico (20:4 n-6), oltre a diminuire la sintesi di colesterolo da acetato, in cellule in coltura. Analogamente viene attivata la sintesi di AGP-LC della serie n-3.

Si sono determinate le curve dose-risposta per diverse statine, simvastatina, atorvastatina e fluvastatina - le più utilizzate in clinica - per quanto riguarda l'inibizione della sintesi di colesterolo, a partire da [¹⁴C] sodio acetato, e l'aumento della produzione di 20:4 n-6 a partire da [¹⁴C] 18:2 n-6, in cellule THP-1.

Le tre diverse statine, come atteso, hanno inibito la sintesi di colesterolo in maniera dose-dipendente: la simvastatina è risultata più potente (IC₅₀ 66 nM) di atorvastatina (IC₅₀ 154 nM) e fluvastatina (IC₅₀ 198 nM). La conversione di [¹⁴C] 18:2 n-6 a 20:4 n-6 è invece aumentata a concentrazioni più basse, con EC₅₀ pari a 10 nM per atorvastatina, 24 nM per simvastatina e 39 nM per fluvastatina.

La sintesi di 20:4 a partire da 18:2 è caratterizzata da reazioni di allungamento e desaturazione e gli enzimi $\Delta 6$ (18:2 a 18:3) e $\Delta 5$ (20:3 a 20:4) desaturasi catalizzano le tappe limitanti l'intero processo. L'attività della $\Delta 5$ desaturasi è significativamente influenzata dall'azione delle statine e segue lo stesso andamento della conversione del 18:2 n-6; le EC₅₀ sono rispettivamente 15 nM per atorvastatina, 29 nM per simvastatina e 44 nM per fluvastatina.

I risultati dimostrano come, *in vitro*, l'effetto delle statine sull'aumento della conversione di acido linoleico si ottiene a concentrazioni inferiori rispetto a quelle richieste per l'inibizione della sintesi del colesterolo - con più bassi rapporti EC₅₀ acido linoleico/EC₅₀ colesterolo - suggerendo che l'attivazione del metabolismo degli acidi grassi poliinsaturi possa essere un importante effetto delle statine.