

Simvastatina riduce l'espressione della MMP1 in cellule muscolari lisce umane coltivate su collagene polimerico bloccando l'attivazione di Rac1

^aN. Ferri, ^aG. Colombo, ^aC. Ferrandi, ^bB. Levkau and ^aA. Corsini.

^aDipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano, Milano, Italia.

^bIstituto di Patofisiologia, Centro di Medicina Interna, Ospedale Universitario di Essen, Essen, Germania.

Recenti studi *in vitro* e *in vivo* hanno evidenziato come i recettori del collagene, le integrine $\alpha1\beta1$ e $\alpha2\beta1$, espresse in cellule muscolari lisce (CML), giochino un ruolo importante nell'omeostasi del collagene. Gli inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine), sono in grado di interferire con la funzione delle integrine attraverso l'inibizione della prenilazione delle proteine Rho. Nel presente lavoro abbiamo studiato il loro effetto sull'omeostasi del collagene regolata dall'integrina $\alpha2\beta1$.

CML adese al collagene fibrillare mostrano un'aumentata espressione di MMP1 e l'attivazione di MMP2, importanti enzimi ad attività collagenolitica. Questa espressione è regolata dall'attivazione dell'integrina $\alpha2\beta1$ e l'inibizione della HMG-CoA riduttasi ad opera della simvastatina (S) porta ad una riduzione dei livelli di MMP1 sia extracellulari ($IC_{50}=1.98\mu M$) sia intracellulari ($IC_{50}=2.05\mu M$), mentre non sembra alterare l'espressione della MMP2. S $3\mu M$ riduce inoltre, in maniera significativa, i livelli di RNAm della MMP1 del $37.8\pm 10.5\%$. Questi effetti correlano molto da vicino con l'attività inibitoria della S sulla degradazione del collagene mediata dalle CML ($IC_{50}=1.53\mu M$). La co-incubazione di S con MVA e geranilgeraniolo porta ad un completo ripristino dei livelli di espressione della MMP1. Inoltre, l'inibizione farmacologica della geranilgeranilazione con il composto GGTI-286, riduce in maniera significativa i livelli di MMP1 del $53.1\pm 7.6\%$. Questi dati suggeriscono un coinvolgimento di proteine geranilgeranilate nella secrezione della MMP1, infatti, l'espressione genica di una forma mutata, ad attività dominante negativa, di Rac1, ma non di RhoA, riduce rispettivamente i livelli di espressione della MMP1 del 50.4 % e di RNAm del 97.9%. Infine S sopprime quasi totalmente l'espressione di Rac-1 attivata legata al GTP. In conclusione, i dati ottenuti in questo studio dimostrano che l'inibizione della via metabolica del MVA da parte della S blocca l'attivazione di Rac1 riducendo in maniera significativa l'espressione di MMP1 mediata dall'integrina $\alpha2\beta1$ e conseguentemente la degradazione del collagene da parte delle CML.