

Effetto del collagene fibrillare sulla trascrizione ed attività della HMG-CoA riduttasi in miociti vasali umani

Nicola Ferri, Elisa Roncalli, Lorenzo Arnaboldi e Alberto Corsini

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia

Numerosi studi hanno dimostrato che l'interazione delle cellule muscolari lisce (CML) vasali alla matrice extracellulare attraverso specifici recettori di membrana, quali l'integrina $\alpha1\beta1$ e $\alpha2\beta1$, regola l'espressione genica e proteica delle CML. Tuttavia l'effetto di questa interazione sul metabolismo lipidico non è ancora stato studiato. Nel presente lavoro abbiamo esaminato l'effetto di due forme strutturalmente differenti di collagene di tipo I, monomerica verso fibrillare, sulla biosintesi di colesterolo in CML umane. Dopo 48 ore di incubazione con un terreno di coltura privo di fattori di crescita, si è osservata una riduzione del $72.9\pm2.6\%$ dell'incorporazione di [^{14}C]-acetato nel colesterolo intracellulare in CML piastrate sul collagene fibrillare rispetto al collagene monomerico. Questo effetto non ha portato ad alcun significativo cambiamento nel contenuto intracellulare di colesterolo, misurato tramite gas-cromatografia. Insieme all'inibizione della biosintesi di colesterolo si è osservata una riduzione dei seguenti parametri della HMG-CoA riduttasi: attività del promotore ($-72.6\pm7.3\%$), livelli di RNAm ($-58.7\pm6.4\%$), livelli di proteina ($-35.5\pm8.5\%$) ed attività enzimatica ($-37.7\pm2.2\%$). Visto l'effetto sul promotore della HMG-CoA riduttasi, abbiamo valutato l'espressione dei fattori di trascrizione coinvolti nella sua espressione, il SREBP1a e il SREBP2. Mediante analisi di western blotting si è osservata una diminuzione dell'espressione della forma attiva del fattore di trascrizione SREBP1a ($-25.9\pm9.2\%$) in CML in risposta al collagene fibrillare, mentre i livelli di SREBP2 erano paragonabili tra collagene monomerico e fibrillare. A conferma della diminuita attività trascrizionale di SREBP1a i livelli di espressione del RNAm della HMG-CoA sintetasi e della sintetasi degli acidi grassi erano ridotti rispettivamente del $46.2\pm6.4\%$ e del $67.3\pm16.0\%$. L'incubazione con un anticorpo bloccante il principale recettore del collagene espresso in CML, ovvero l'integrina $\alpha2\beta1$, ha significativamente annullato l'effetto del collagene fibrillare sui livelli di espressione del RNAm della HMG-CoA riduttasi, mentre anticorpi diretti verso l'integrina $\alpha1\beta1$ non hanno portato ad alcun effetto. Infine, in CML piastrate su collagene fibrillare si è osservato un accumulo significativo di Ras non farnesilata ($+192.9\%$). In conclusione, il nostro studio ha dimostrato che l'interazione del collagene fibrillare con le CML mediata dall'integrina $\alpha2\beta1$ porta alla riduzione dell'espressione e dell'attività della HMG-CoA riduttasi e conseguentemente l'inibizione della biosintesi di colesterolo e della prenilazione di Ras.