

RUOLO DELLE ISTONE DEACETILASI NELLA REGOLAZIONE DELLA COLESTEROLO 7 α -IDROSSILASI E NEL METABOLISMO LIPIDICO EPATICO

E. Fiorino, C. Multineddu, F. Gilardi, A. Ferrari, M. Giudici, N. Mitro, D. Caruso, E. De Fabiani, M. Crestani

Dip. Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano.

La colesterolo 7 α -idrossilasi (CYP7A1) è l'enzima limitante nella biosintesi degli acidi biliari, quantitativamente la via più importante per l'omeostasi del colesterolo nei mammiferi. Gli acidi biliari che ritornano al fegato reprimono la trascrizione di CYP7A1. Precedentemente abbiamo dimostrato che gli acidi biliari inducono il reclutamento sequenziale di HDAC7, 3, 1 e del corepressore SMRT α sul promotore di CYP7A1 e che gli inibitori non selettivi delle HDAC, prevenendo l'effetto inibitorio degli acidi biliari, aumentano l'espressione di CYP7A1 in vitro ed in vivo e riducono i livelli di colesterolo plasmatico nei topi. Il nostro scopo è stato quindi definire il ruolo di specifiche HDAC e corepressori nella regolazione di CYP7A1 e nel metabolismo del colesterolo. A tal fine utilizzando inibitori classe selettivi delle HDAC in vitro su una linea cellulare reporter umana contenente il promotore di CYP7A1 a valle del gene codificante la luciferasi, abbiamo dimostrato che l'inibitore selettivo delle HDAC di classe I, MS275, preveniva l'effetto repressivo degli acidi biliari su CYP7A1. Per chiarire il ruolo di specifiche HDAC e corepressori abbiamo silenziato Hdac1, 3, 4, 5, 7 e Smrt mediante l'uso di vettori adenovirali, analizzandone gli effetti in epatociti primari murini. Il silenziamento di Hdac1, 7 e Smrt aumentava significativamente la trascrizione di Cyp7a1. Per studiare il ruolo di Hdac7 in vivo abbiamo generato un modello murino in cui HDAC7 è deleta solo a livello epatico (H7LivKO). I topi H7LivKO sottoposti ad una dieta arricchita di colesterolo hanno mostrato riduzione del peso corporeo e del colesterolo LDL, aumentata concentrazione di acidi biliari nel fegato accompagnata da aumentata espressione genica di Cyp7A1, mostrando inoltre un minor accumulo lipidico a livello epatico. Complessivamente, i nostri risultati dimostrano che specifiche HDAC influenzano la trascrizione di CYP7A1 e sottolineano il loro ruolo nella regolazione dell'omeostasi lipidica e degli acidi biliari. Finanziato da EU FP6 LSHM-CT2006-037498, Fondazione Cariplo 2008.2511