

RUOLO DI PCSK9 (PROPROTEINA CONVERTASI SUBTILISINA/KEXINA DI TIPO 9) NEL METABOLISMO LIPIDICO E GLUCIDICO IN MODELLI SPERIMENTALI

G. Balzarotti¹, G. Tibolla¹, M. Ruscica¹, M. Straba-Badiale¹, A.L. Catapano^{1,2}, G.D. Norata^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano (Milano); ²Centro SISA per lo studio dell'aterosclerosi, Ospedale Bassini (Cinisello Balsamo, Milano)

Obiettivo - PCSK9, enzima della classe delle proteasi, viene secreto nel circolo sanguigno dove regola i livelli plasmatici di lipoproteine a bassa densità (LDL) favorendo la degradazione dei recettori per le LDL (LDLR) principalmente a livello epatico. Tuttavia, la presenza del LDLR e di altri recettori target di PCSK9 in numerosi tessuti extra-epatici, potrebbe indicare un ruolo importante della proteina anche in altre patologie metaboliche. Dunque, considerando la crescente importanza che l'inibizione farmacologica di PCSK9 sta assumendo nel trattamento delle ipercolesterolemie, risulta fondamentale una migliore comprensione del ruolo suo fisiologico.

Metodi e risultati – Topi maschi, PCSK9 KO e wild type (WT), di 2 mesi di età, sono stati alimentati per 20 settimane con una dieta standard (SFD) o con una dieta ricca in lipidi (HFD) in grado di indurre obesità e disfunzione metabolica. Non sono state evidenziate differenze significative nel guadagno di peso fra topi PCSK9 KO e WT, mentre, come atteso, l'assenza di PCSK9 determina una significativa riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo ($51,8 \pm 12,3$ mg/dl vs $79,8 \pm 11,0$ mg/dl SFD, $86,1 \pm 2,1$ mg/dl vs $123,4 \pm 5,2$ mg/dl HFD, $p < 0,05$). Test di tolleranza al glucosio (GTT) e test di tolleranza all'insulina (ITT) hanno evidenziato un ridotto controllo della glicemia nei topi PCSK9 KO rispetto ai controllo (GTT-AUC $+25\% \pm 11\%$ SFD; $+40\% \pm 9\%$ HFD, $p < 0,05$), non associata a resistenza all'insulina. L'assenza di PCSK9 si associa inoltre a una significativa riduzione dei livelli plasmatici di insulina ($4,3 \pm 0,6$ ng/ml WT vs $3,2 \pm 0,2$ ng/ml KO), a un incremento dei livelli pancreatici (104 ± 7 ng/ml WT vs 138 ± 12 ng/ml KO) e ad alterazioni morfologiche delle isole di Langherans.

Conclusione - I nostri dati suggeriscono che PCSK9 gioca un ruolo importante nella fisiologia del metabolismo glucidico.