

## **ISTONE DEACETILASI: NUOVI BERSAGLI FARMACOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA**

C. Godio, N. Mitro, E. De Fabiani, A.B. Vigil Chacon\*, D. Caruso and M. Crestani  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia; \*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada, España.

L'ipercolesterolemia è una patologia caratterizzata da elevati livelli di colesterolo plasmatici, che portano allo sviluppo di aterosclerosi e complicazioni cardiovascolari. Poiché la principale via di eliminazione del colesterolo dall'organismo è rappresentata dalla sua conversione ad acidi biliari, questa via metabolica rappresenta un interessante bersaglio terapeutico. L'enzima colesterolo 7 $\alpha$ -idrossilasi catalizza la reazione limitante della cosiddetta "via classica" di sintesi degli acidi biliari ed è regolato a livello trascrizionale dagli acidi biliari che tornano al fegato tramite il sistema portale. Gli acidi biliari reprimono la trascrizione del gene CYP7A1 attraverso il reclutamento di specifiche istone deacetilasi e la formazione di un complesso che porta alla deacetilazione degli istoni e del recettore nucleare hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$  (HNF-4 $\alpha$ ) che viene conseguentemente esportato dal nucleo al citoplasma. In questo studio dimostriamo per la prima volta che l'acido valproico (VPA), un noto inibitore delle istone deacetilasi, previene l'inibizione mediata dagli acidi biliari sul gene CYP7A1. In esperimenti di immunoprecipitazione della cromatina VPA previene il reclutamento di istone deacetilasi e corepressori e la dissociazione di coattivatori dal promotore del gene CYP7A1. Esperimenti di RNAi in cellule epatiche umane mostrano che l'istone deacetilasi-7 (HDAC7) è il mediatore specifico di questo processo. Studi in vivo su topi knock-out per il recettore delle LDL mostrano che il trattamento con VPA, causa un aumento dei livelli di mRNA per Cyp7a1 e riduce il colesterolo plasmatico totale ( $204 \pm 35$  mg/dl nei topi controllo vs.  $29 \pm 7$  mg/dl nei topi trattati con VPA, n=7, P<0.00001). Analisi FPLC mostrano in particolare una diminuzione nella frazione relativa alle LDL, mentre HDL e VLDL non cambiano in modo significativo. I livelli plasmatici di trigliceridi e glucosio non sono aumentati dal trattamento con VPA. La specificità dell'azione del VPA sulla trascrizione del gene CYP7A1 è stata valutata misurando i livelli di mRNA di altri geni coinvolti nel metabolismo lipidico, quali idrossimetilglutaril-CoenzimaA reduttasi, apolipoproteine A-I, B e C-III, che non variano in seguito al trattamento con il farmaco. Questi risultati indicano che l'inibizione dell'attività delle istone deacetilasi rappresenta un nuovo approccio terapeutico per ridurre in modo efficace i livelli di colesterolo plasmatico, aumentandone la conversione ad acidi biliari.

[Supported by grants from EC, 5FP QLG1-CT-2001-01513, MIUR COFIN-PRIN 2002062991 Telethon GGP04252. ABVC is a fellow supported by a Marie Curie training program from the EC]