

10. ottobre

Neuro imaging PET: le dinamiche del colesterolo

Eppure si muove.

Galileo Galilei al tribunale dell'Inquisizione
al termine della sua abiura dell'eliocentrismo

Il sistema nervoso centrale rappresenta solo il **2%** dell'intera massa corporea ma contiene quasi **un quarto del colesterolo** non esterificato presente nell'intero individuo.

Questo sterolo è ampiamente presente in due pool costituiti dal colesterolo nelle membrane plasmatiche delle *cellule gliali* e dei *neuroni* e dal **colesterolo** presente ed in quelle delle cellule di Schwann dove partecipa alla formazione della mielina

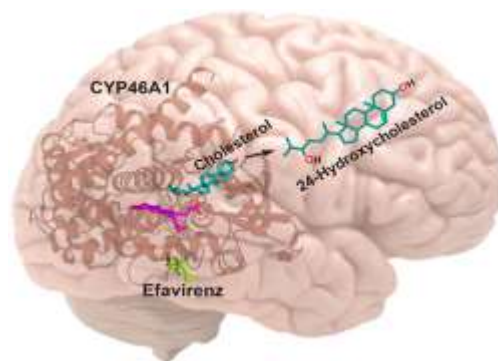
Dallo **0,02% (umano)** allo 0,4% (topo) del **colesterolo** in queste "piscine" gira ogni giorno in modo che il flusso assoluto di steroli attraverso il cervello sia solo circa lo **0,9%** più rapido del turnover del **colesterolo** nell'intero corpo di questi rispettive specie.

La *barriera ematoencefalica* è impermeabile al **colesterolo**; quindi, l'**omeostasi** del colesterolo nel sistema nervoso centrale rappresenta un equilibrio tra sintesi *in situ* ed eliminazione.

Il citocromo **P450 46A1 (CYP46A1)**, un enzima specifico del sistema nervoso centrale, converte il **colesterolo** in **24-idrossicolesterolo**, che può attraversare liberamente la barriera ematoencefalica ed essere così degradato nel fegato.

Circa ventidue anni fa **Dietschy JM** del *Dipartimento di Medicina Interna, della University of Texas* a Dallas ha dimostrato come l'immissione di **colesterolo** nel sistema nervoso centrale proviene quasi interamente dalla *sintesi in situ* e attualmente ci sono poche prove per il trasferimento netto di sterolo dal plasma al cervello del feto, neonato o adulto.

Nello stato stazionario nell'adulto, una quantità equivalente di **colesterolo** deve uscire dal cervello e questa produzione è in parte spiegata dalla formazione e dall'escrezione di **24S-idrossicolesterolo**.



Questo turnover del **colesterolo** nel cervello è aumentato nei disturbi neurodegenerativi come il *morbo di Alzheimer* e il morbo di *Niemann-Pick di tipo C*.

Prove indirette suggeriscono che grandi quantità di **colesterolo** si capovolgono anche tra le cellule gliali e i neuroni all'interno del sistema nervoso centrale durante la crescita del cervello e la riparazione e il rimodellamento dei neuroni.

Questo riciclo interno dello sterolo può coinvolgere ligandi come le **apolipoproteine E e AI** e una o più proteine di trasporto della membrana come i membri della famiglia dei **recettori delle lipoproteine** a bassa densità.

I cambiamenti nell'equilibrio del colesterolo in tutto il corpo possono, in qualche modo, causare alterazioni nel riciclo degli steroli e nell'espressione dell' **apolipoproteina E** all'interno del sistema nervoso centrale, che, a loro volta, possono influenzare l'integrità dei neuroni e della mielina.
Dietschy JM, Turley et al Cholesterol metabolism in the brain. Curr Opin Lipidol. 2001 Apr;12(2):105-12.

La **segnalazione** mediata dai lipidi, regola una pletera di processi fisiologici, inclusi aspetti cruciali della funzione cerebrale. In particolare la **disregolazione** delle vie lipidiche è stata implicata in un numero crescente di disturbi neurodegenerativi (AD Alzheimer)

Sebbene sia stata prestata molta attenzione in particolare al legame tra **colesterolo** e patogenesi dell' AD prove crescenti suggeriscono che altri lipidi, come i **fosfoinositidi e l'acido fosfatidico**, possano avere un ruolo importante.

I regolatori del metabolismo lipidico (ad esempio, le statine) sono una classe di farmaci commercializzati di grande successo e l'esplorazione della disregolazione lipidica nell'AD e l'identificazione di nuovi agenti terapeutici che agiscono attraverso percorsi lipidici rilevanti offre potenziali opzioni nuove ed efficaci (efficaci ?) per il trattamento di questo disturbo devastante

Di Paolo G, Kim TW. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. Nat Rev Neurosci. 2011 May;12(5):284-96.

I neuroni del SNC producono abbastanza **colesterolo** per sopravvivere e “crescere”, ma la formazione di numerose sinapsi mature richiede **quantità aggiuntive** che devono essere fornite dalla glia. Pertanto, la disponibilità di colesterolo **sembra** limitare lo sviluppo delle sinapsi. Ciò potrebbe spiegare l'insorgenza ritardata della sinaptogenesi del SNC dopo la differenziazione della glia e le manifestazioni neurocomportamentali di difetti nell'omeostasi del **colesterolo** o delle lipoprotein

Mauch DH et al CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. Science. 2001 Nov 9;294(5545):1354-7.

Sia i **neuroni** in via di sviluppo che gli **astrociti** rilasciano il **colesterolo** nel loro ambiente locale. Gli studi di **Thiago Genaro Mattos dell'Università del Nebraska**



hanno evidenziato che i neuroni in via di sviluppo producono quantità significativamente più elevate di **colesterolo** per cellula rispetto agli astrociti.

E' stato stabilito inoltre che l'astroglia utilizza preferenzialmente la via di biosintesi degli “steroli di Bloch”, dove il **desmosterolo** è il precursore immediato del **colesterolo**.

Genaro-Mattos TC, Anderson A, Allen LB, Korade Z, Mirnics K. Cholesterol Biosynthesis and Uptake in Developing Neurons. ACS Chem Neurosci. 2019 Aug 21;10(8):3671-3681

Le alterazioni dell'omeostasi del **colesterolo** cerebrale sono state ampiamente implicate nei disturbi neurologici. Nonostante la complessità con cui la biologia del **colesterolo** è governata nel cervello dei mammiferi, il colesterolo neuronale in eccesso viene eliminato principalmente dalla clearance metabolica tramite il citocromo **P450 46A1 (CYP46A1)**.

Convertendo il colesterolo in 24S-idrossicolesterolo, il citocromo **P450 46A1 (CYP46A1)** avvia la via principale per la rimozione del colesterolo dal cervello. Sono state determinate due strutture cristalline del CYP46A1.

La prima è la struttura 1.9-A del **CYP46A1** complessata con un substrato ad alta affinità di colesterolo 3-solfato (CH-3S).

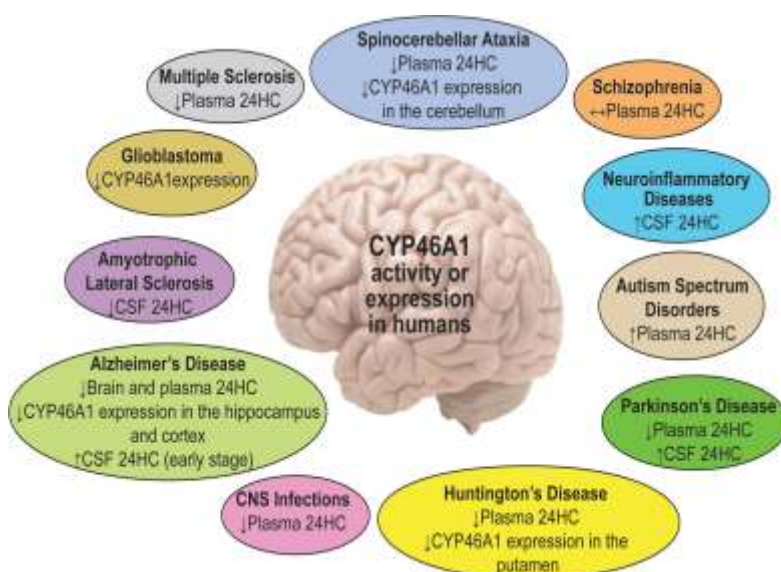
La seconda struttura è quella del **CYP46A1** senza substrato con una risoluzione di 2,4-Å. CH-3S è legato nell'orientamento produttivo e occupa l'intera lunghezza della cavità idrofobica del sito attivo a forma di banana.

Un'esclusiva inserzione dell'anello B'-C dell'elica (residui 116-120) contribuisce a posizionare il colesterolo per l'ossigenazione catalizzata dal CYP46A1. Un confronto con la struttura priva di substrato rivela cambiamenti conformazionali sostanziali indotti dal substrato nel CYP46A1 e suggerisce che composti strutturalmente distinti potrebbero legarsi nel sito attivo dell'enzima.

Sono stati eseguiti saggi in vitro per caratterizzare l'effetto di diversi agenti terapeutici sull'attività della colesterolo idrossilasi del **CYP46A1** ricombinante a lunghezza intera purificato e sono stati identificati diversi potenti inibitori e modesti coattivatori del **CYP46A1**. I dati strutturali e biochimici forniscono prove che l'attività del **CYP46A1** potrebbe essere alterata dall'esposizione ad alcuni farmaci terapeutici e potenzialmente ad altri xenobiotici, e sono stati identificati diversi potenti inibitori e modesti coattivatori del CYP46A1.

I dati strutturali e biochimici forniscono prove che l'attività del **CYP46A1** potrebbe essere alterata dall'esposizione ad alcuni farmaci terapeutici e potenzialmente ad altri xenobiotici, e sono stati identificati diversi potenti inibitori e modesti coattivatori del **CYP46A1**. I dati strutturali e biochimici forniscono prove che l'attività del **CYP46A1** potrebbe essere alterata dall'esposizione ad alcuni farmaci terapeutici e potenzialmente ad altri xenobiotici.

Mast N et Crystal structures of substrate-bound and substrate-free cytochrome P450 46A1, the principal cholesterol hydroxylase in the brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jul 15;105(28):9546-51.



Con la doppia azione di avviare l'efflusso di colesterolo e di attivare la via di sintesi del **colesterolo**, il **CYP46A1** è l'enzima chiave che assicura il turnover del colesterolo nel cervello. Nell'uomo e nei modelli murini, l'attività del **CYP46A1** è alterata nelle malattie di *Alzheimer e Huntington, nelle atassie spinocerebellari, nel glioblastoma e nei disturbi dello spettro autistico*

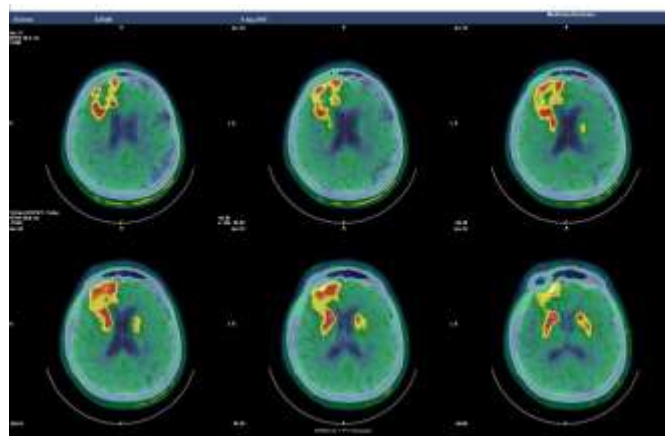
Non sono attualmente disponibili metodi per visualizzare il metabolismo del **colesterolo** nel cervello umano vivente; pertanto, una tecnologia non invasiva che misura quantitativamente l'entità del metabolismo del colesterolo cerebrale tramite il **CYP46A1** potrebbe influenzare ampiamente la diagnosi della malattia e le opzioni di trattamento utilizzando terapie mirate.

La scorsa settimana il team di **Amed Haider**



del [Department of Radiology, Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School](#), ha descritto lo sviluppo e il test di un tracciante per *tomografia a emissione di positroni (PET)* mirato al **CYP46A1**, **18 F-CHL-2205 (18F-Colistify)**.

I dati mostrano che le letture di **imaging PET** sono correlate con l'espressione della proteina **CYP46A1** e con la misura in cui il colesterolo viene metabolizzato nel cervello, come valutato da analisi post mortem incrociate di campioni di roditori, primati non umani e umani.



La prova del concetto di efficacia in vivo è fornita nel *modello murino 3xTg-AD* consolidato del morbo di Alzheimer (AD), dove viene dimostrato che a sonda è sensibile alle differenze nel metabolismo del **colesterolo** cerebrale tra topi 3xTg-AD e animali di controllo.

Inoltre, una serie di robuste evidenze cliniche indicano una *clearance del colesterolo* cerebrale al basale considerevolmente più alta tramite il CYP46A1 nelle donne, rispetto agli uomini di pari età.

Haider A et al. Assessment of cholesterol homeostasis in the living human brain. Sci Transl Med. 2022 Oct 5;14(665):eadc9967.

Siamo solo all'inizio di un percorso entusiasmante: to be continued...

Un anno fa... Baedeker/Replay del 10 ottobre

Bastano solo dieci anni per bloccare l'antropocene e iniziare a restaurare la Terra: si può fare!

Mentre il mondo vacilla per la pandemia di COVID-19 e le sue tragedie socioeconomiche associate, si trova ad affrontare il peggioramento dei cambiamenti climatici e l'estinzione delle forme di vita sulla Terra. Entrambi sono classificati tra le prime quattro minacce per l'economia globale dal World Economic Forum, aggravano le crisi sanitarie e sociali globali e minacciano maggiormente le persone vulnerabili. La prossima settimana, la Conferenza delle Nazioni Unite sulla biodiversità si riunisce a Kunming, in Cina, per discutere un nuovo piano globale per conservare la natura e migliorare la condivisione dei suoi benefici tra l'umanità. Se un tale piano sarà attuato con successo, segnerà un punto di svolta nel declino millenario del mondo naturale dovuto all'attività umana.

Questa prospettiva è stata rafforzata dalla decisione dell'Assemblea generale delle Nazioni Unite di dichiarare il 2021-2030 il Decennio del ripristino dell'ecosistema (il "Decennio"), che mira a prevenire, arrestare e invertire il degrado degli ecosistemi in tutto il pianeta. L'enorme portata d'azione prevista nel Decennio è la chiave di questa promessa. I molteplici obiettivi che mira a sostenere ammontano a 1 miliardo di ettari di ripristino a terra, equivalente all'area degli Stati Uniti, mentre richiedono sforzi simili nelle aree marine. Se raggiunto, questo recupero equivarrebbe al più veloce rimodellamento della superficie terrestre mai realizzato dall'uomo, questa volta, in una direzione di armonia con il resto della vita sul pianeta.

Queste azioni possono fornire un terzo della mitigazione dei cambiamenti climatici necessaria entro il 2030, prevenendo i due terzi delle estinzioni di specie globali previste. Ha senso anche dal punto di vista economico, perché ogni dollaro USA investito nel ripristino dell'ecosistema genera 30 dollari di benefici economici. Questi obiettivi sono realistici. Studi scientifici hanno dimostrato che con una corretta pianificazione e attuazione si può conciliare la produzione agricola con incrementi sostanziali della superficie e della qualità degli ecosistemi naturali. In effetti, questi sono obiettivi sempre più sinergici, con terre naturali conservate e ripristinate che migliorano la resilienza delle terre per l'agricoltura e le aree urbane (ad esempio, migliorando la sicurezza dell'acqua e l'impollinazione e riducendo i rischi di catastrofi). Questo è un beneficio atteso dato il previsto aumento degli eventi climatici estremi nei prossimi decenni. Fortunatamente, la scienza e la pratica del restauro ecologico sono maturate, fornendo un corpo crescente di prove e tecniche pratiche adattate alle condizioni locali.

Abbiamo una migliore comprensione di come sfruttare la capacità della natura di guarire se stessa attraverso la rigenerazione naturale, che riduce i costi di recupero.

Nuovi accordi possono....

(Per continuare vai all'originale)