



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

LA STATALE

Una drastica riduzione del colesterolo nelle membrane cellulari potrebbe causare malattie neurodegenerative

Una prolungata diminuzione del colesterolo nelle membrane cellulari può provocare un accumulo anomalo di proteine, favorendo l'insorgenza di una malattia neurodegenerativa. Lo studio della Statale di Milano pubblicato su *Scientific Reports*.

www.nature.com/articles/srep43669

Milano, 6 marzo 2017 - La riduzione del colesterolo nel sangue è uno delle principali strategie per contrastare le malattie cardiovascolari, a tutt'oggi la prima causa di morte al mondo. Le statine hanno dimostrato di essere molto efficaci per questo scopo, ma cosa succede quando questa diminuzione avviene non nel sangue, ma nelle membrane cellulari? **Il colesterolo gioca un ruolo di primo piano nella regolazione delle proprietà delle membrane delle cellule**, soprattutto per quanto riguarda la loro fluidità, regolandone la biosintesi sarebbe quindi possibile influenzare la forma e le funzioni di queste membrane.

Ricorrendo a **esperimenti biologici e a simulazioni matematiche**, un gruppo di ricercatori dell'Università degli Studi di Milano, guidato dalla biologa Caterina La Porta, ha sperimentato **l'effetto di tre diverse statine** (SIM,

rosuvastatin e PRA) e della betulina (una molecola che interferisce con il controllo della concentrazione di colesterolo) su cellule in coltura. I loro risultati, pubblicati su *Scientific Reports*, hanno rivelato che **la riduzione della quantità di colesterolo nelle membrane, sia tramite le statine sia tramite la betulina, causa la formazione di aggregati di una proteina chiamata neuroserpina.**

La neuroserpina è **una proteina** piuttosto importante, poiché è **coinvolta nello sviluppo del cervello e nella sopravvivenza dei neuroni**. Mutazioni nel gene che codifica per la neuroserpina portano alla produzione di una versione anormale della proteina, che tende ad attaccarsi alle sue simili formando aggregati all'interno dei neuroni. Questi accumuli anomali, a loro volta, provocano la FENIB, una malattia neurodegenerativa ereditaria molto rara, caratterizzata da demenza ed epilessia.

Ma le cellule usate da La Porta e dai suoi colleghi nei loro esperimenti non avevano nessuna mutazione nel gene della neuroserpina. Eppure, **una prolungata esposizione a sostanze in grado di ridurre il colesterolo nelle membrane cellulari, ha provocato un drastico aumento degli aggregati di questa proteina**, indipendentemente dal gene.

Per chiarire il meccanismo alla base di questo fenomeno, i ricercatori hanno sviluppato un modello matematico, volto a verificare un'ipotesi. Il calo del colesterolo può danneggiare diverse caratteristiche delle membrane cellulari, tra cui la formazione delle vescicole, piccole strutture usate per trasportare sostanze, incluse le proteine, all'interno della cellula. I ricercatori utilizzando un modello matematico hanno confermato l'ipotesi che sia proprio **il malfunzionamento di questo sistema di trasporto a provocare l'accumulo di neuroserpina**, che porta alla formazione di aggregati anche in assenza di mutazioni dannose al suo gene.

Nel complesso questi risultati suggeriscono che **trattamenti a lungo termine con le statine possono innescare l'aggregazione della neuroserpina, anche in assenza di una predisposizione genetica**. Il che non significa necessariamente che chi prende le statine si ammalerà di FENIB e saranno



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

LA STATALE

necessari ulteriori studi per chiarire questo aspetto. Di certo, però, l'aggregazione di proteine non è un processo normale. Inoltre, la neuroserpina non è l'unica proteina che potrebbe essere influenzata dalla diminuzione del colesterolo delle membrane.

*"Ci siamo concentrati sulla neuroserpina ma non possiamo escludere che l'alterazione delle membrane e del sistema di trasporto intracellulare possano provocare **l'aggregazione anche di altre proteine**",* spiega Caterina La Porta. *"Inoltre, gli aggregati di neuroserpina sono stati associati non solo alla FENIB, ma anche ad altre malattie neurodegenerative meno rare, come l'Alzheimer".*

Se da un lato sappiamo che abbassare il colesterolo nel sangue può ridurre il rischio di malattie cardiovascolari, dall'altro non conosciamo ancora bene le conseguenze di una cronica diminuzione di colesterolo a livello delle membrane cellulari.

"Ciò che abbiamo dimostrato in questo articolo è che la neuroserpina, anche in assenza di mutazioni dannose, può accumularsi in seguito a un calo drastico della concentrazione di colesterolo", conclude La Porta. *"Saranno comunque necessari ulteriori studi per capire meglio le interazioni fra membrane cellulari, colesterolo e l'aggregazione anomala delle proteine".*