Responsività alla simvastatina e splicing alternativo della HMGCR

Data 29 maggio 2009
Categoria metabolismo

Variazioni nella produzione di un'isoforma di HMGCR con ridotta sensibilità alle statine può determinare differenze interindividuali nella risposta al trattamento con questi farmaci.

L'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A redattasi (HMGCR), direttamente inibito dalle statine, è soggetto a splicing alternativo dell'esone 13, che codifica per parte del dominio di legame delle statine all'enzima: l'isoforma ottenuta (HMGCRv_1) ha attività enzimatica e sensibilità alle statine alterate rispetto all'isoforma classica.
Gli autori ipotizzano che lo splicing alternativo di HMGCR possa essere correlato a variazioni interindividuali nella risposta ipocolesterolemizzante al trattamento con statine.
Lo studio CAP (Cholesterol And Pharmacogenetics) ha incluso 335 pazienti neri e 609 bianchi di età =30 anni, con colesterolo totale basale compreso tra 160 e 400 mg/dl. È stato condotto un run-in di 2 settimane con placebo per escludere pazienti incapaci di mantenere una compliance =90%. Altri criteri di esclusione comprendevano: uso di altri farmaci ipolipidemizzanti, patologie epatiche note, ipertrigliceridemia non controllata, ipertensione o diabete mellito. Colesterolo plasmatico totale, LDL, HDL, trigliceridi e apolipoproteina B sono stati misurati all'arruolamento e dopo 4 e 6 settimane di terapia con simvastatina 40 mg/die.
È stata misurata l'espressione di mRNA del trascritto HMGCR classico e del trascritto HMGCRv_1 in linee cellulari di linfociti immortalizzati, ottenuti da 170 pazienti partecipanti allo studio CAP (56,25 anni, donne 52%, neri 64,7%), incubati o no con simvastatina attivata, in un range di concentrazioni tra 1,8 µmol/l (n=119) e 14,5 µmol/l (n=51).

Il trattamento con statine ha indotto in modo simile l'espressione sia del trascritto classico (1,53±0,03 volte) che del trascritto HMGCRv_1 (1,45±0,04 volte); i livelli di entrambi i trascritti erano leggermente più alti negli uomini che nelle donne ($p < 0,01$), mentre non c'erano differenze significative tra bianchi e neri.

Non è stata osservata nessuna relazione significativa tra l'espressione del trascritto classico di HMGCR e la risposta in vivo. I valori più alti di up-regulation di HMGCRv_1 in vitro erano significativamente correlati (p=0,0001) in vivo ad una minore riduzione, sia assoluta che percentuale, di colesterolo totale, LDL, apolipoproteina B e trigliceridi, ma non con variazioni di HDL.

L'espressione di HMGCRv_1 spiega il 9% della variabilità della riduzione di colesterolo totale e LDL e il 15% della variabilità della riduzione di apolipoproteina B.

La relazione tra l'espressione di HMGCRv_1 e l'efficacia delle statine era significativa in entrambe le razze (n=110 neri, n=60 bianchi, $p < 0,01$ per entrambi) e non vi erano differenze significative nell'espressione di HMGCRv_1 dopo trattamento con simvastatina.

Per valutare se lo splicing alternativo a livello dell'esone 13 portasse ad una isoforma di HMGCR resistente alle statine, sono state prodotte in laboratorio cellule renali umane arricchite di HMGCRv_1 per knocking down dell'espressione del trascritto classico. L'attività dell'enzima HMGCR in queste cellule era relativamente resistente all'inibizione delle statine: questo dato era in accordo con l'associazione tra un incremento dello splicing alternativo e ridotta risposta alle statine osservata nello studio CAP.
Inoltre un comune polimorfismo di singolo nucleotide di HMGCR (rs3846662), localizzato nell'introne 13, era associato con variazioni nella proporzione di mRNA HMGCR soggetto a splicing alternativo: gli omozigoti A/A avevano un'induzione maggiore del 40% del trascritto classico rispetto a soggetti A/G e G/G ($p < 0,0001$) e una riduzione del 20% del trascritto HMGCRv_1 rispetto ai carrier di una copia dell'allele G (p=0,0031). Non sono state rilevate invece variazioni significative dell'induzione dei due trascritti tra soggetti A/G e G/G.

Gli autori concludono che variazioni nella produzione di un'isoforma di HMGCR con ridotta sensibilità alle statine possa determinare differenze interindividuali nella risposta al trattamento con questi farmaci.

Commento

Gli autori sottolineano come un limite dello studio sia la misura dell'espressione genica in linfociti immortalizzati e non in vivo o in linfociti freschi. Inoltre non è noto se lo splicing alternativo osservato nei linfociti avvenga in parallelo nel fegato; HMGCRv_1 è stato però identificato per la prima volta nel fegato e l'espressione genica di cellule mononucleate periferiche è un marker del metabolismo epatico del colesterolo con una regolazione coerente tra i due tessuti.
Anche se la misura dell'espressione di HMGCRv_1 di per sé non ha importanza clinica, evidenzia nuovi pathway e effetti mediati dallo splicing alternativo e il suo impatto su meccanismi coinvolti nel metabolismo del colesterolo.
I risultati ottenuti consentono una migliore previsione di individui che potrebbero maggiormente beneficiare del trattamento con statine e l'identificazione di nuovi target per incrementare l'efficacia di questi farmaci.

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 17/11/2026 alle ore 14:11 | Pagina 1 di 2



Conflitto di interesse

Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Dottoressa Valentina Boscaro

Riferimento bibliografico

Medina MW. et al. Alternative splicing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase is associated with plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. Circulation 2008, 118: 335-62.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]