



Società Italiana di  
Gerontologia e  
Geriatrics

SIMPOSIO

APPROFONDIMENTI E ACQUISIZIONI RECENTI SULL'ATEROSCLEROSI

## Stress ossidativo, alterazioni dell'HMGC<sub>o</sub>A reduttasi e del metabolismo degli isoprenoidi, e patogenesi dell'ipercolesterolemia dell'anziano

### Oxidative stress, changes in HMGC<sub>o</sub>A reductase activity and polyprenoid metabolism and pathogenesis of age-related hypercholesterolemia

E. BERGAMINI, G. CAVALLINI, A. DONATI, Z. GORI, S. INCERPI<sup>\*</sup>, A. MANFRINI, V. PALLOTTINI<sup>\*</sup>, I. PARENTINI, A. PASCOLINI<sup>\*</sup>, A. TRENTALANCE<sup>\*</sup>

Centro di Ricerca Interdipartimentale di Biologia e Patologia dell'Invecchiamento dell'Università di Pisa; <sup>\*</sup>Dipartimento di Biologia, Università di Roma III

**The aging process enhances oxidative stress and causes an alteration in membrane lipid and an increase in dolichol tissue levels and rate of synthesis and an increase in cholesterol synthesis and plasma levels. Recent observations show that changes in dolichol and cholesterol synthesis are secondary to a constitutive activation of HMGC<sub>o</sub>A activity, which may be caused by the ageing-dependent increase in oxidative stress in membranes.**

**Key words:** Ageing • Polyprenols • Dolichol • Hypercholesterolemia • HMGC<sub>o</sub>A reductase • Statins • PUFA • Vitamin E

### Il processo di invecchiamento

Il processo di invecchiamento determina un progressivo deterioramento postmaturativo delle cellule e di tutto l'organismo con l'aumentare dell'età e, di conseguenza, provoca un aumento del rischio di sviluppare malattie e della probabilità di andare incontro a morte<sup>1</sup>. Tra i biogerontologi incontra un sempre più ampio consenso la teoria che spiega l'invecchiamento con la continua esposizione delle molecole e delle substrutture che compongono le cellule a una vasta gamma di agenti lesivi, che prendono origine sia nell'ambiente interno che nell'ambiente esterno all'organismo. A livello molecolare, cause dell'invecchiamento sono principalmente lo stress ossidativo e l'imperfezione dei meccanismi riparativi. Tutti e due questi fattori concorrerebbero a provocare il progressivo accumularsi con l'età delle alterazioni molecolari e substrutturali che causano il malfunzionamento senile delle cellule già a partire dall'età adulta<sup>2</sup>.

### Il ruolo dello stress ossidativo

È stato calcolato che dall'1 al 2 per cento dell'ossigeno che consumiamo genera specie reattive tossiche dell'ossigeno (ROS), capaci di danneggiare DNA, proteine,



PACINeditore

■ Corrispondenza: prof. Ettore Bergamini, Centro di Ricerca di Biologia e Patologia dell'Invecchiamento, Dipartimento di Patologia sperimentale, via Roma 55, Scuola Medica, 56126 Pisa - Tel. +39 050 2218584 - Fax +39 050 2218581 - E-mail: ebergami@med.unipi.it

citomembrane e componenti extracellulari<sup>2</sup>. La resa in ROS può aumentare con l'età per l'accumularsi di perossisomi e mitocondri alterati<sup>3</sup>. L'effetto dei ROS è controbilanciato dalle difese antiossidanti, presenti sia negli spazi lipofili che nell'ambiente idrofilo delle cellule. Pare che negli animali alimentati a piacere lo stato delle difese antiossidanti lipofile sia il fattore che più influenza la longevità. Tra le difese antiossidanti lipofile vanno inclusi gli acidi grassi insaturi, i carotenoidi e licopeni, la vitamina E e molte sostanze polifenoliche. A queste sostanze va aggiunto il dolicolo, che è l'anti-ossidante endogeno su cui si organizzerebbero le altre componenti antiossidanti prima citate, tutte di origine alimentare<sup>4</sup>. È stato proposto che le difese anti-ossidanti delle membrane cellulari siano strutturate, a livello molecolare, in un sistema organizzato di convogliamento dei radicali liberi dagli spazi lipofili al citosol<sup>4</sup>. I radicali, captati principalmente dagli acidi grassi insaturi, sarebbero appoggiati sul dolicolo e infine trasferiti al citosol dalla vitamina E<sup>4</sup>. In corso di invecchiamento, l'efficienza di questo sistema potrebbe ridursi, a partire dall'età matura, per le variazioni della composizione in acidi grassi insaturi dei fosfolipidi di membrana<sup>5</sup> e di conseguenza aumenterebbe il danneggiamento perossidativo a carico delle proteine. Modificazioni di composizione in acidi grassi dei fosfolipidi sono state riscontrate in molti organi del ratto e in ogni caso sono state prevenute da interventi anti-invecchiamento di restrizione calorica<sup>5</sup>.

## Il metabolismo del dolicolo e le sue alterazioni nell'invecchiamento

Il dolicolo è un poliprenoide sintetizzato dalla via metabolica del mevalonato, responsabile anche della sintesi del colesterolo<sup>4</sup>. Il dolicolo di ogni tessuto è sintetizzato in quello stesso tessuto e il trasporto per via ematica da un tessuto all'altro è trascurabile<sup>6</sup>. Il dolicolo degli alimenti non è assorbito se non in minima quantità; l'escrezione del dolicolo avviene in quantità piccolissime, con la bile (per il 90 per cento) e con le urine. Gli organismi animali non posseggono enzimi in grado di degradare il dolicolo; il dolicolo è invece rapidamente decomposto per azione radicalica<sup>4</sup>. Studi all'NMR hanno dimostrato che il dolicolo è un antiossidante capace di proteggere gli acidi grassi poliinsaturi dalla perossidazione<sup>4</sup>. A sua volta, il dolicolo può essere protetto dalla perossidazione da parte della vitamina E. I livelli di dolicolo aumentano in tutti i tessuti in misura cospicu-

cia durante l'invecchiamento. L'aumento senile è prevenuto da interventi anti-invecchiamento quali la restrizione calorica e probabilmente è provocato dagli stessi meccanismi responsabili del processo di invecchiamento. Le modalità con cui avviene l'accumulo consentono di considerare i livelli di dolicolo un ottimo biomarcatore di invecchiamento<sup>7</sup>.

## Le cause dell'aumento senile dei livelli di dolicolo nei tessuti

Recenti studi<sup>8</sup> hanno dimostrato che l'accumulo senile di dolicolo è associato ad un aumento della attività dell'enzima HMGCoA reduttasi (e quindi verosimilmente ad un aumento della produzione di mevalonato) nonché ad un aumento dell'incorporazione del mevalonato nel dolicolo. L'aumento dell'attività della HMGCoA reduttasi a sua volta dipenderebbe da alterazioni della regolabilità dell'enzima tramite il processo di fosfo-defosforilazione e da un aumento della resistenza alla degradazione. Queste osservazioni richiamano l'attenzione sulla componente lipofila della molecola enzimatica (cioè quella localizzata all'interno della membrana)<sup>9</sup>. Data l'importanza dello stress ossidativo nella patogenesi del processo di invecchiamento, abbiamo indagato gli effetti sull'enzima di aumenti dello stress ossidativo mediante irraggiamento UVA-UVB di epatociti isolati. I risultati hanno dimostrato che l'irraggiamento UV riduce rapidamente i livelli di dolicolo e provoca alterazioni della attività HMGCoA reduttasica del tutto sovrapponibili a quelle osservate in corso di invecchiamento<sup>10</sup>. I risultati sono perciò compatibili con l'ipotesi che nel soggetto anziano la riduzione dell'efficienza del sistema di detossificazione dei radicali liberi, secondaria alle alterazioni degli acidi grassi insaturi, possa aumentare lo stress ossidativo e alterare le proteine di membrana in modo tale da aumentare l'attività della HMGCoA reduttasi, e quindi la sintesi del dolicolo. Nella condizione anziana, diversamente dal caso dell'irraggiamento, l'aumento della sintesi del dolicolo sarebbe però inappropriato (avverrebbe cioè in assenza di aumenti della degradazione perossidativa della sostanza), e quindi porta ad un accumulo di dolicolo. Sul piano della regolazione di questa importante via metabolica, i risultati inducono perciò a ritenere che oltre al ben noto controllo a retroazione da parte del colesterolo (si veda ad es. 9), la via del mevalonato sia controllata anche dal livello di stress ossidativo nella membrana, al fine di ricostituire al più presto le

quantità di dolicolo decomposte dal processo perossidativo.

## Conseguenze delle alterazioni senili della HMGCoA reduttasi sul metabolismo del colesterolo

Nell'animale anziano, l'attivazione della HMGCoA reduttasi e l'aumento dell'incorporazione del mevalonato nel dolicolo sono accompagnati da un aumento della sintesi del colesterolo e da un aumento della colesterolemia<sup>8</sup>. Gli interventi dietetici anti-invecchiamento di restrizione dell'apporto calorico, prevengono l'attivazione della HMGCoA reduttasi e riducono l'ipercolesterolemia ma non correggono pienamente il difetto<sup>8</sup>.

venienza dell'associazione al trattamento statinico di razionali interventi dietetici e di supplementazione di antiossidanti lipofili (in particolare, di preparazioni di acidi grassi poli-insaturi e di vitamina E).

**CoA reduttasi che può essere secondario all'aumento senile dello stress ossidativo nelle membrane cellulari.**

**Parole chiave:** Invecchiamento • Poliprenoli • Dolicolo • Ipercolesterolemia • HMGCoA reduttasi • Statine • PUFA • Vitamina E

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Masoro EJ. *Challenges of Biological Aging*. Springer Publ Co 1999.
- <sup>2</sup> Weindruch R, Sohal RJ. *Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Caloric intake and aging*. N Engl J Med 1997;337:986-94.
- <sup>3</sup> Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori Z. *The role of macroautophagy in the ageing process, anti-ageing intervention and age-associated diseases*. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:2392-404.
- <sup>4</sup> Bergamini E, Bizzarri R, Cavallini G, Cerbai B, Chiellini E, Donati A, et al. *Ageing and oxidative stress: a role for dolichol in the antioxidant machinery of cell membranes?* J Alzheimers Dis 2004;6:129-35.

## Conclusioni

Dall'insieme dei risultati fino ad oggi disponibili emerge la possibilità che l'iperproduzione di colesterolo responsabile dell'ipercolesterolemia dell'anziano sia secondaria alle alterazioni del metabolismo dei poliprenoli provocate dall'aumento senile dello stress ossidativo, riconducibile ad alterazioni senili della composizione lipidica delle membrane cellulari. L'ipercolesterolemia sarebbe perciò un segno del processo di invecchiamento, al pari dell'accumulo di dolicolo, e quindi l'aterosclerosi senile potrebbe essere inquadrata tra le complicazioni del processo di invecchiamento più che tra le patologie età-associate. Questa prospettiva potrebbe essere utile per un migliore inquadramento eziopatogenetico della terapia, che aiuti a meglio comprendere i benefici e i rischi delle terapie ipocolesterolemizzanti a base di inibitori della attività HMGCoA reduttasi, e la con-

**Il processo di invecchiamento aumenta lo stress ossidativo, altera la composizione lipidica delle membrane cellulari, la sintesi del dolicolo, la sintesi del colesterolo e la colesterolemia. Recenti osservazioni dimostrano che le alterazioni della sintesi del dolicolo e del colesterolo sono dovute ad un aumento costitutivo dell'attività della HMG-**

- <sup>5</sup> Tamburini I, Quartacci MF, Izzo R, Bergamini E. *Effects of caloric restriction on age-related changes in the phospholipid fatty acid composition of various rat tissues*. Aging 2004 (in stampa).
- <sup>6</sup> Cavallini G, Di Stefano R, Mosca F, Parentini I, Odetti P, Bergamini E, et al. *Tissue aging in the age-mismatched heterotopically transplanted rat heart*. Biogerontology 2004 (in stampa).
- <sup>7</sup> Parentini I, Cavallini G, Donati A, Gori Z, Bergamini E. *The accumulation of dolichol in older tissues satisfies the proposed criteria to be qualified a biomarker of aging*. J Gerontol 2004 (in stampa).
- <sup>8</sup> Marino M, Pallottini V, D'Eramo C, Cavallini G, Bergamini E, Trentalancia A. *Age-related changes of cholesterol and dolichol biosynthesis in rat liver*. Mech Ageing Dev 2002;123:1183-9.
- <sup>9</sup> Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry, International Edition. 5<sup>th</sup> Ed*. New York: WH Freeman and Co. 2001.
- <sup>10</sup> Pallottini V, Pascolini A, Cavallini G, Gori Z, Bergamini E, Incerti S, et al. *ROS influence on HMGCoA reductase: a study of the key enzyme of cholesterologenesis*. Proc. SIF Congress Pisa, October 2004.

