

COLESTEROLO

DUE SECOLI DI STORIA ED UN SECOLO
DI RELAZIONI PERICOLOSE CON
L'ATEROSCLEROSI

Sebastiano Calandra Buonauro,
Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze
UNIMORE

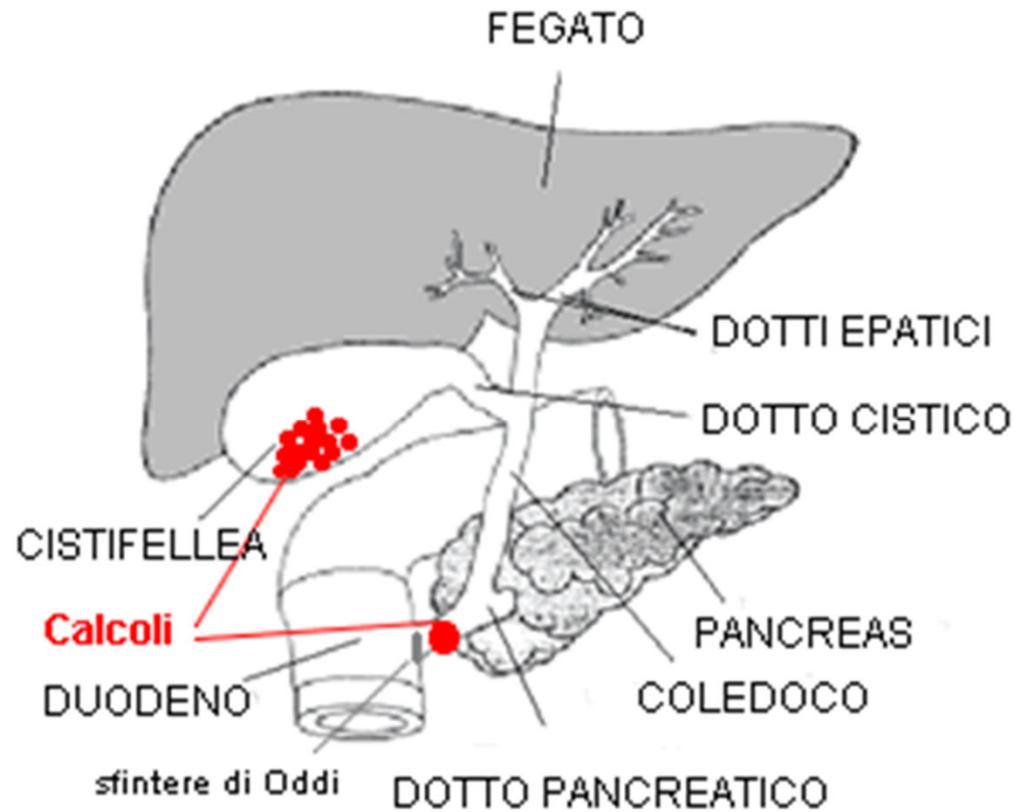
I capitoli del racconto

- **COLESTEROLO: RUOLO BIOLOGICO**
- **COLESTEROLO NEL SANGUE E SVILUPPO DELLA ATEROSCLEROSI**
- **BREVE STORIA DI UN FARMACO ANTI-COLESTEROLO E LA PREVENZIONE DELLA ATEROSCLEROSI**

1755 La scoperta dei Calcoli Biliari



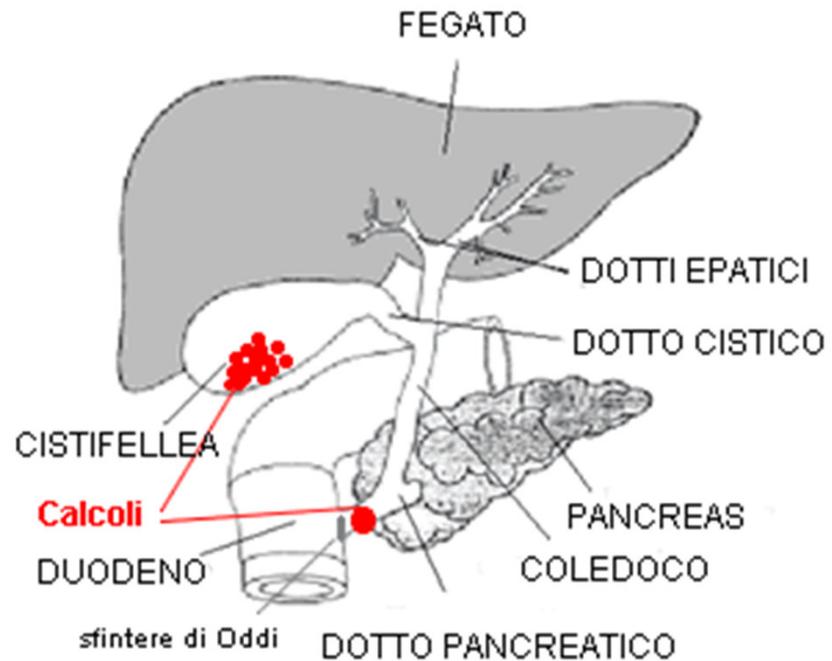
François Poulletier de La Salle
1719 – 1788
MEDICO E CHIMICO



Isolamento colesterolo da calcoli biliari



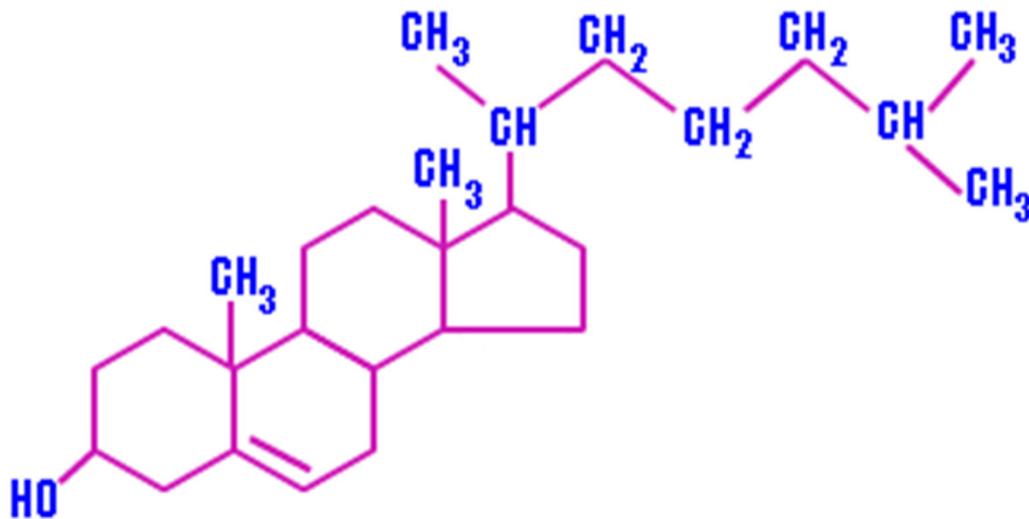
Michel Eugène Chevreul
1786 – 1889
CHIMICO



COLESTEROLO

χολή = Bile

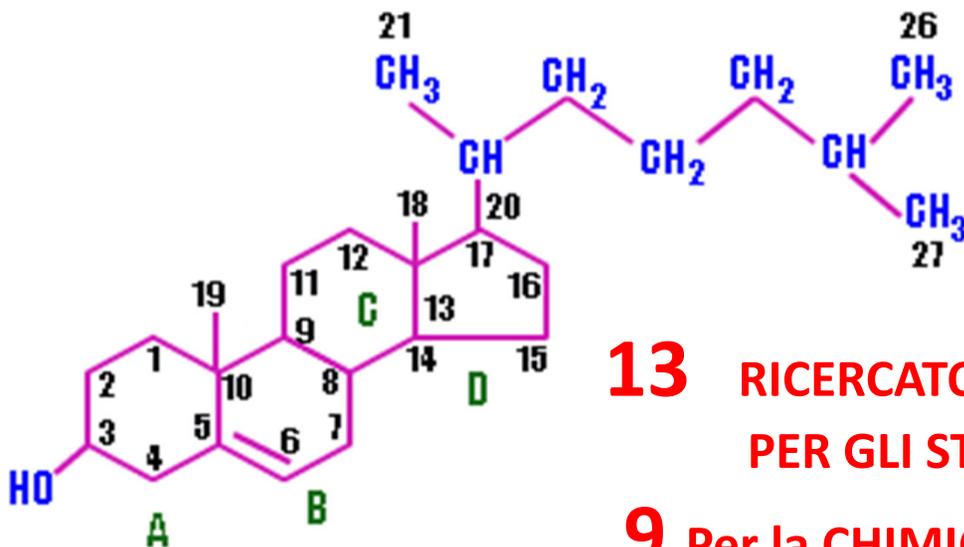
στερεόν = Solido



ORIGINE:

ENDOGENA (SINTESI TESSUTI)

ESOGENA (ASSORBIMENTO
INTESTINALE)



13 RICERCATORI INSIGNITI DEL PREMIO NOBEL
PER GLI STUDI SUL COLESTEROLO

9 Per la CHIMICA **4** Per la MEDICINA E FISIOLOGIA

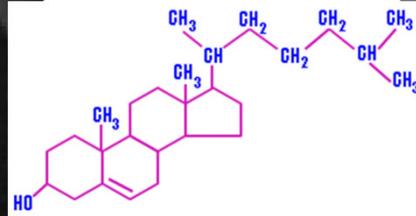
1925 -1985.....?

MUNCHENER CHEMISCHE GESELLSCHAFT

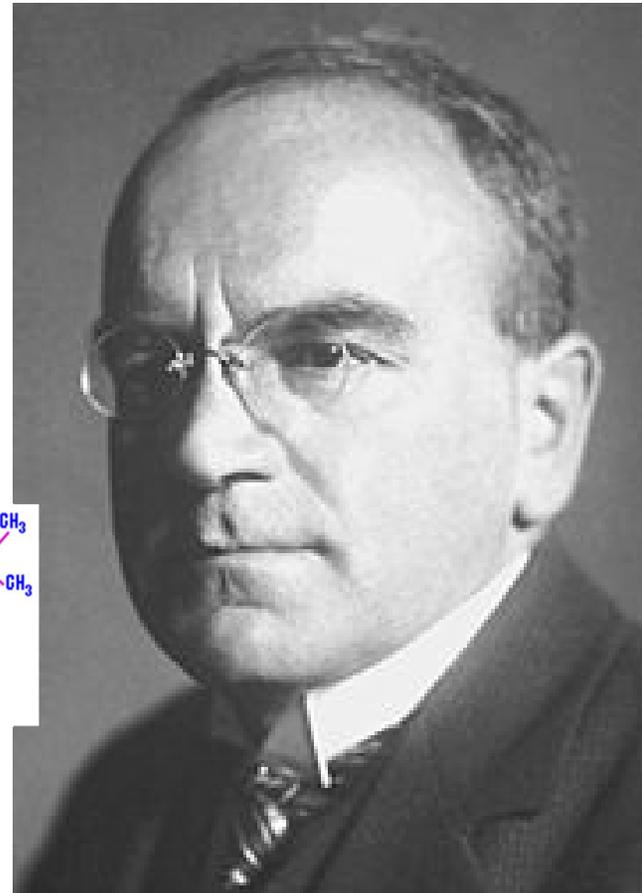
ASSOCIAZIONE DEI CHIMICI DI MONACO



**NOBEL
1925**



Adolf Otto Reinhold Windaus
Chimico (1876-1959)



**NOBEL
1927**

Heinrich Otto Wieland
Chimico (1877-1957)

NOBEL PRIZE IN **PHYSIOLOGY AND MEDICINE 1964**

MUNCHENER CHEMISCHE GESELLSCHAFT



Chimico
München

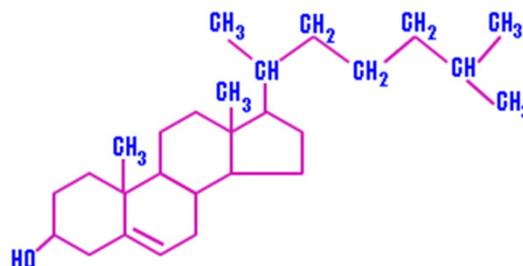
Medico
New York
Harward,
Usa



Chimico
München
Germany

BIOSINTESI

Konrad Bloch
1912-2000
Germany –USA



Feodor Lynen
1911-1979
Germany

Il colesterolo nell'organismo

- **COLESTEROLO TESSUTALE**

- Ubiquitario
- Diversa distribuzione fra gli organi
- Capacità di sintesi ubiquitaria

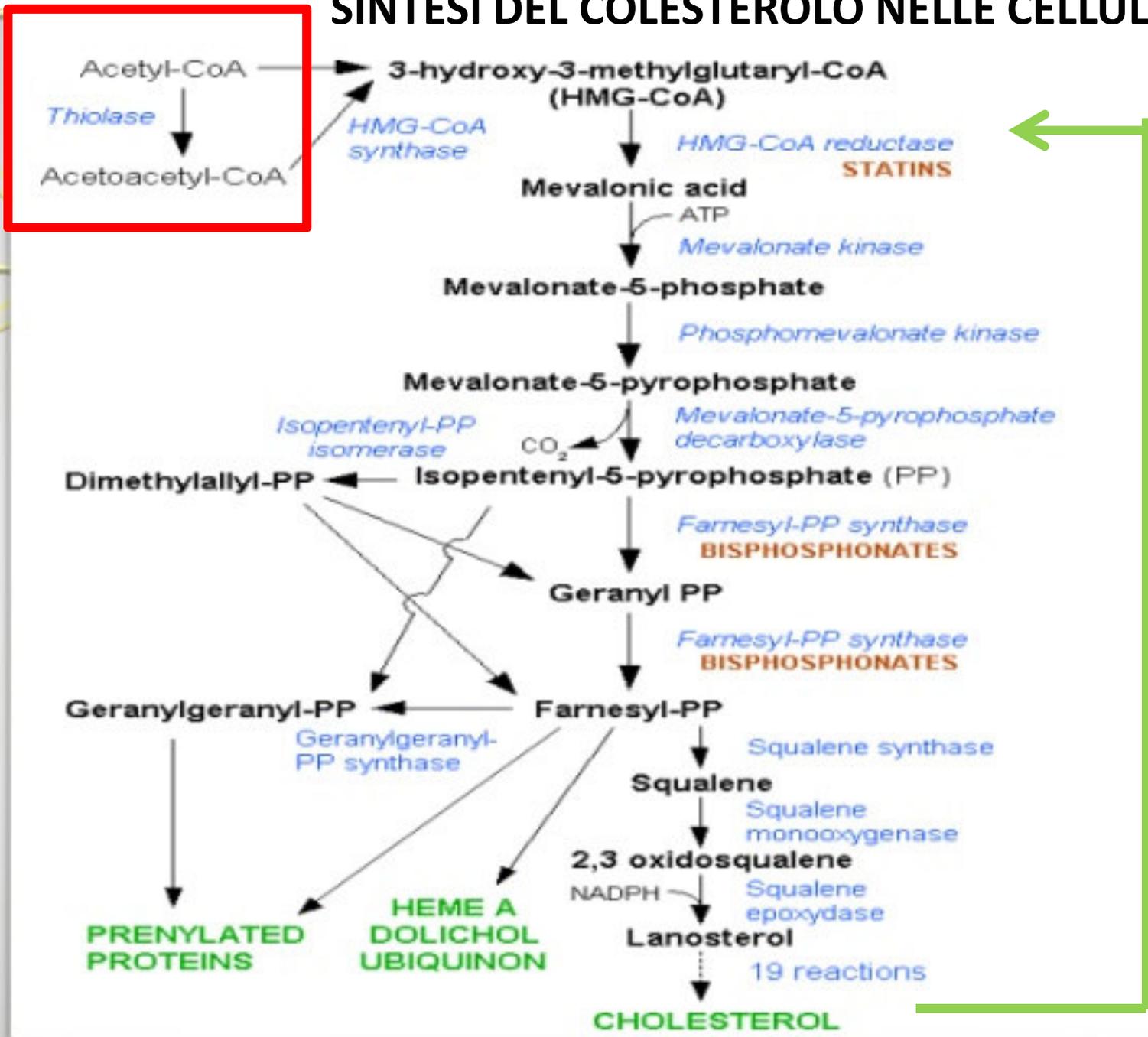
- **COLESTEROLO CIRCOLANTE**

Sangue

Linfa

Bile

SINTESI DEL COLESTEROLO NELLE CELLULE



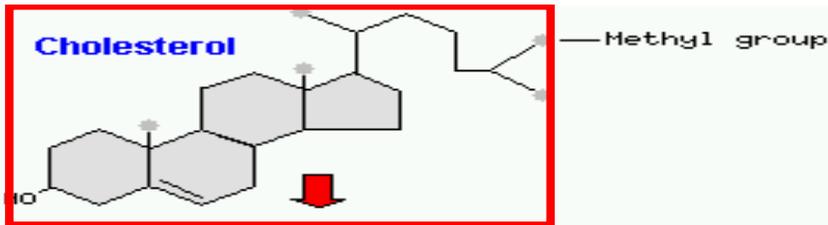
Ruolo fisiologico del colesterolo nei tessuti

- **Molecola strutturale:** Componente delle membrane biologiche (membrana plasmatica, membrane organelli), molecola chiave per separare/isolare compartimenti.
- **No separation/isolation/segregation without cholesterol**

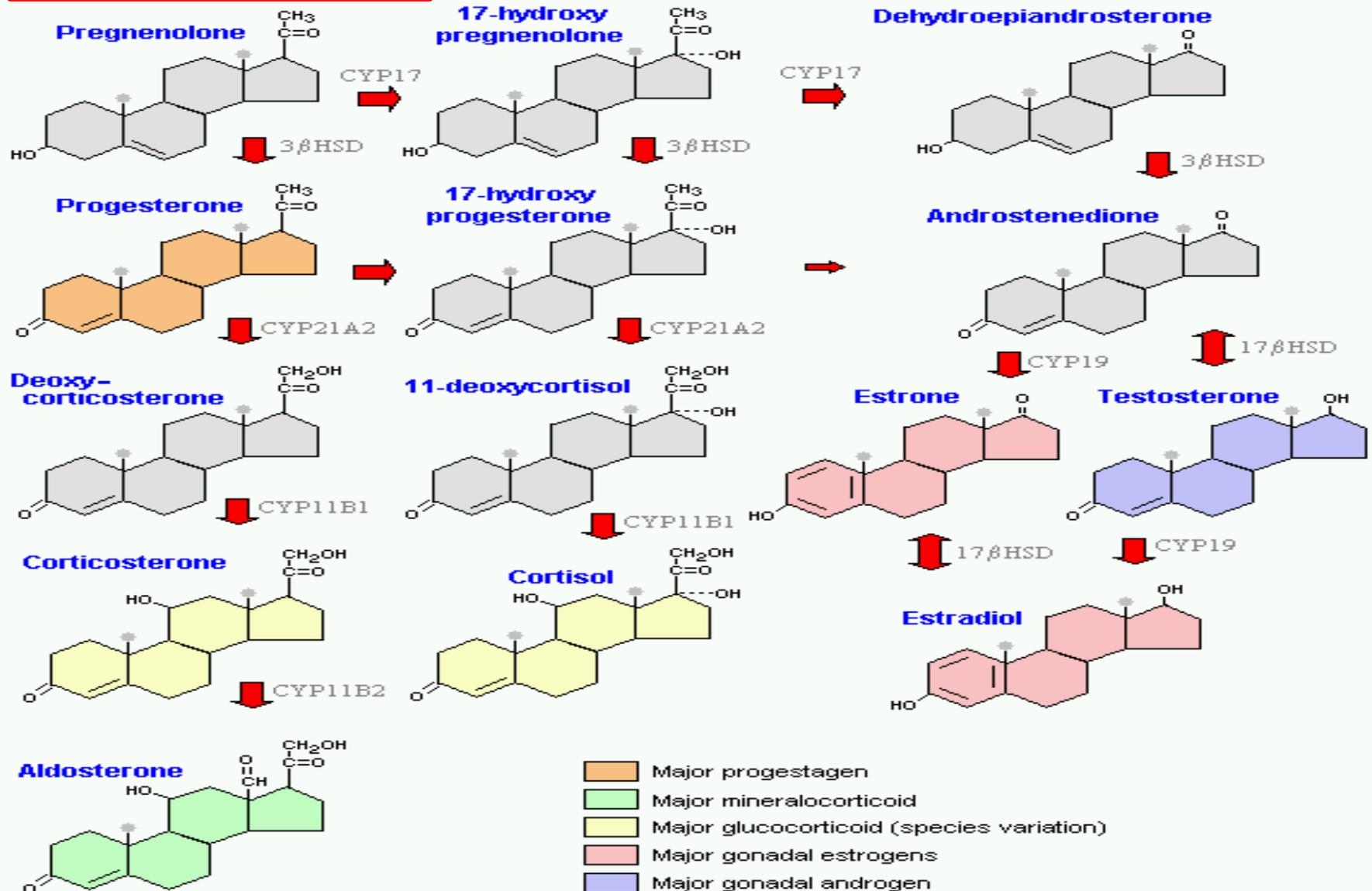
Ruolo fisiologico del colesterolo nei tessuti

- **Molecola precursore**: oggetto di trasformazioni chimiche che generano altre molecole steroidee biologicamente attive.
 - **Acidi biliari (Fegato)**
 - **Ormoni steroidei (Gonadi/Surrene)**
 - **Vitamina D (Cute)**
 - **Neurosteroidi (Sistema nervoso)**

**No steroid-like molecules
without cholesterol**



Major Pathways in Steroid Biosynthesis



Localizzazione del colesterolo

- **COLESTEROLO TESSUTALE**

- Ubiquitario
- Diversa distribuzione
- Capacità di sintesi ubiquitaria

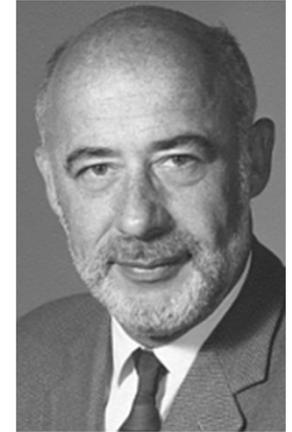
- **COLESTEROLO CIRCOLANTE**

Sangue (incorporato in lipoproteine)

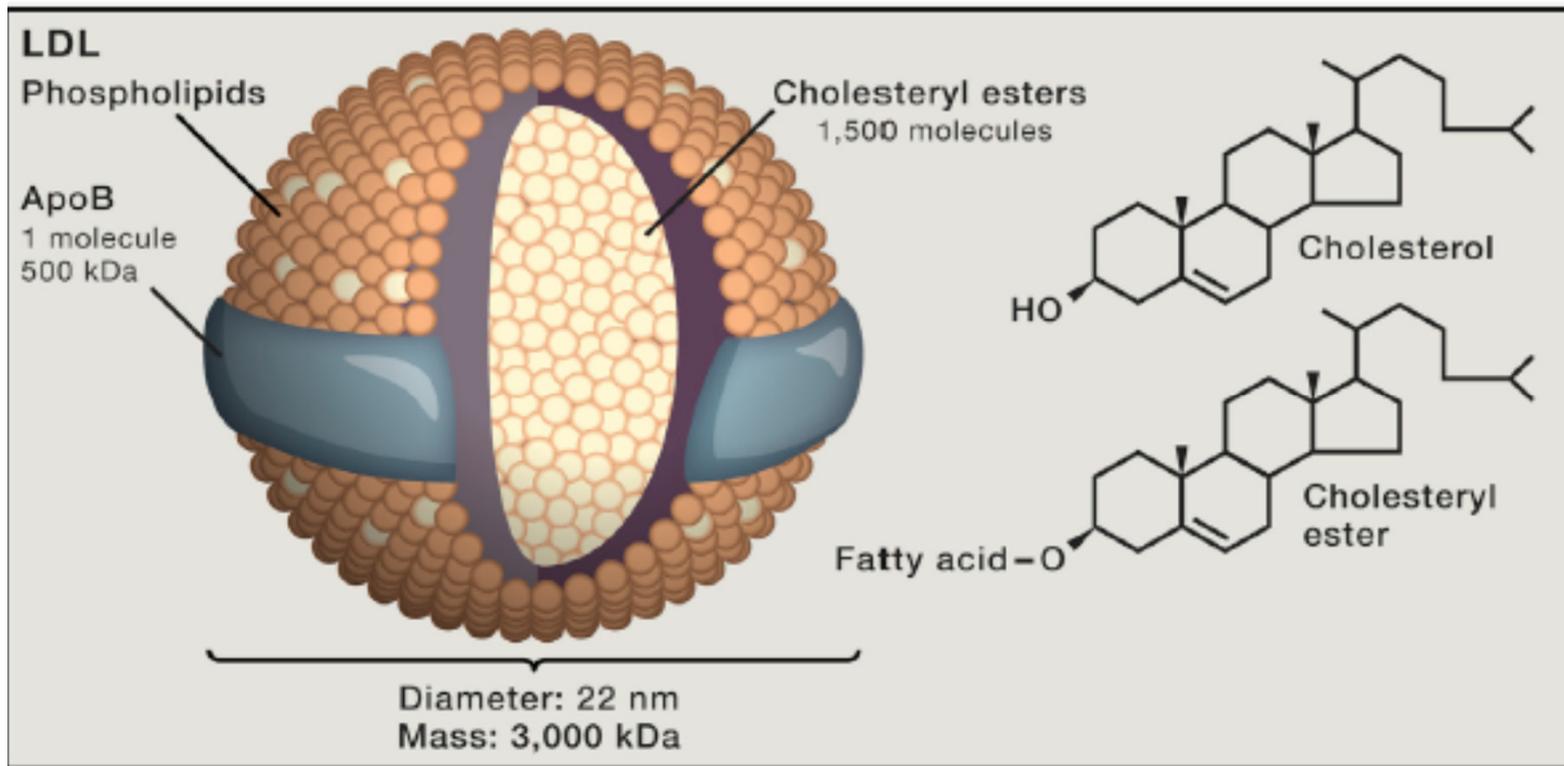
Linfa (incorporato in lipoproteine)

Bile (in aggregati micellari)

IL COLESTEROLO NEL SANGUE: Le Lipoproteine a Bassa Densità Low Density Lipoprotein (LDL)



J. Gofman

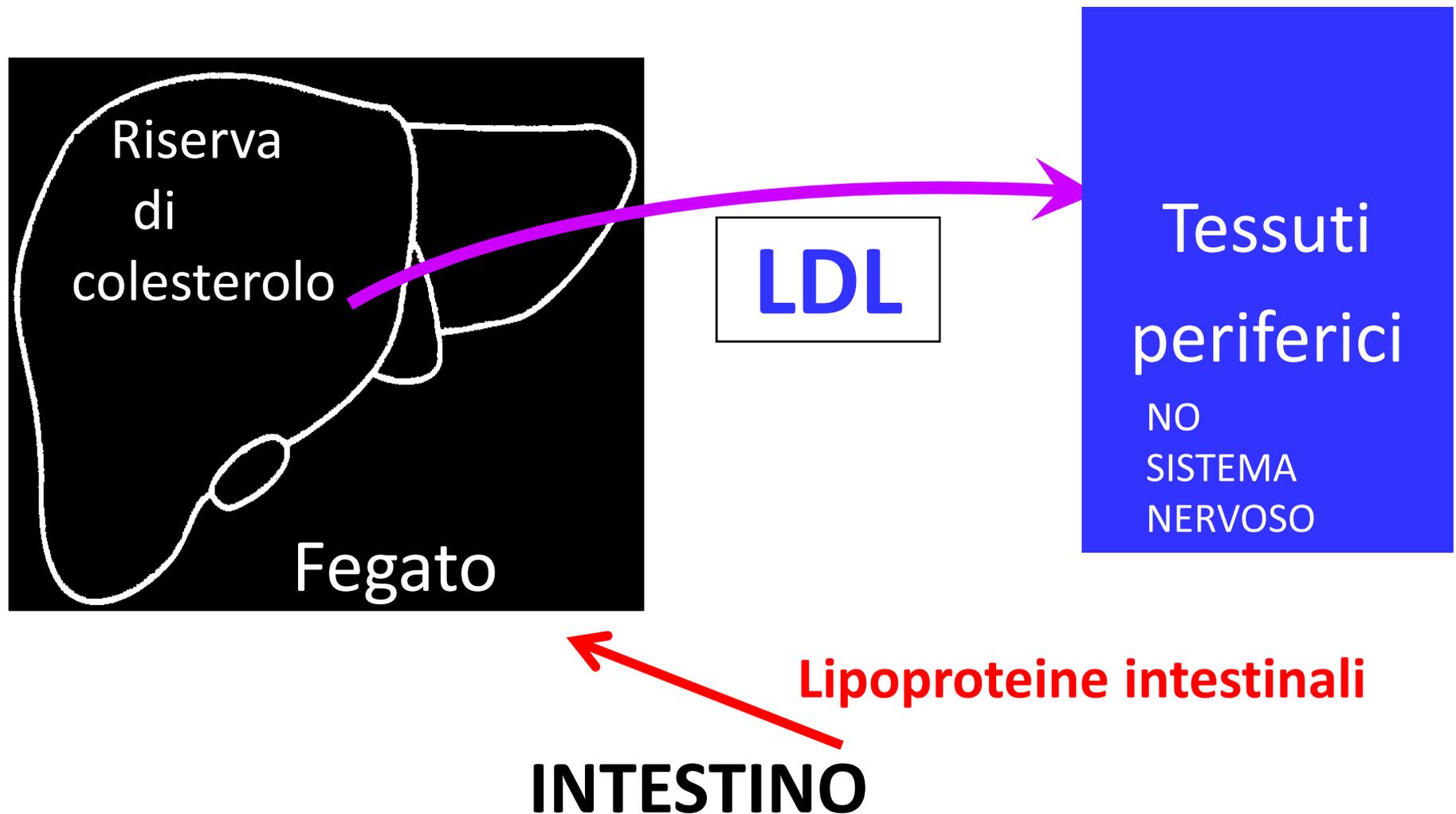


Fisico

Medico

**Berkely
USA**

**TRASPORTO DEL COLESTEROLO NEL SANGUE.
RUOLO DELLE LIPOPROTEINE A BASSA DENSITA'
(LDL)**



Colesterolo circolante nel sangue
ed aterosclerosi:
un secolo di storia



**NO ATHEROSCLEROSIS
WITHOUT CHOLESTEROL**



Descrizione della Aterosclerosi Coronaria

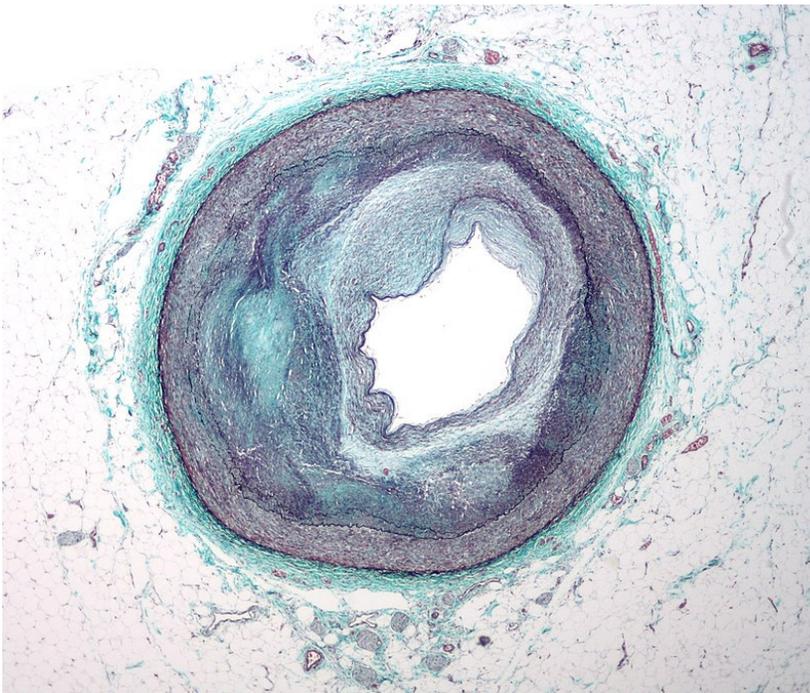
La triade di Virchow
(Patogenesi della trombosi)

Rudolf Virchow
Patologo
1821-1902 (Berlin, Germany)

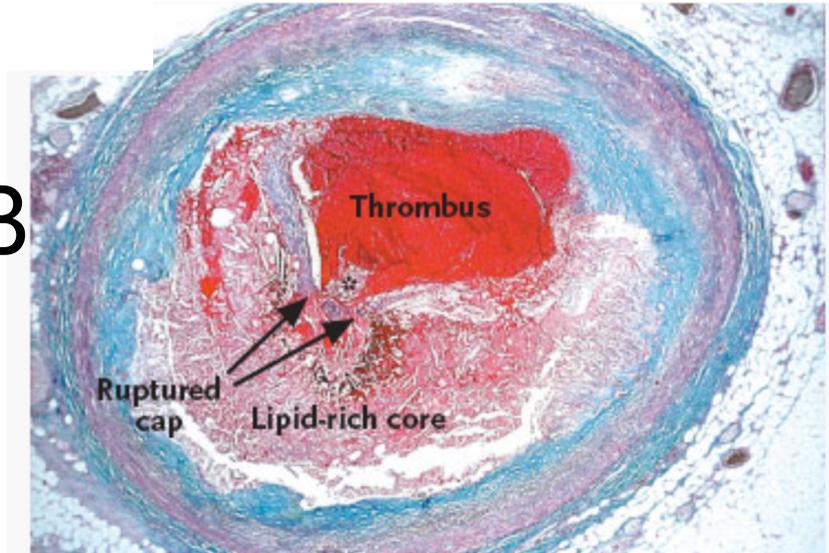


ATHEROSCLEROSI CORONARICA

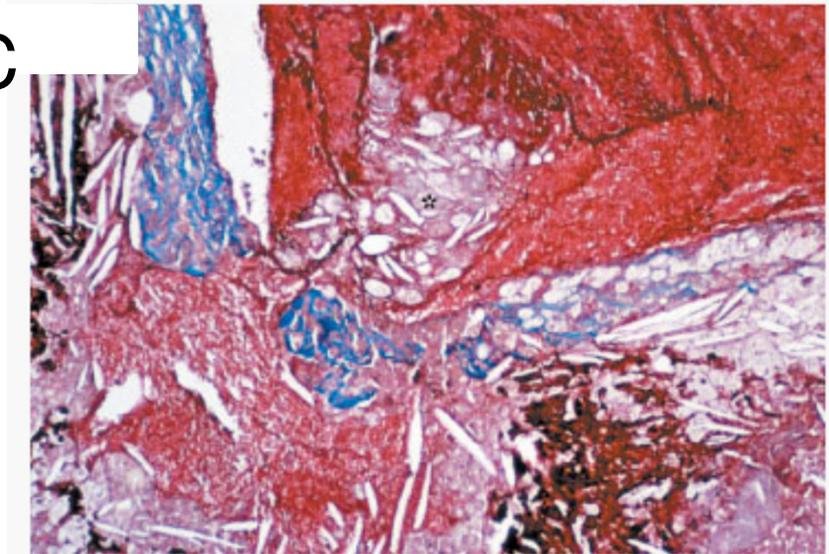
A



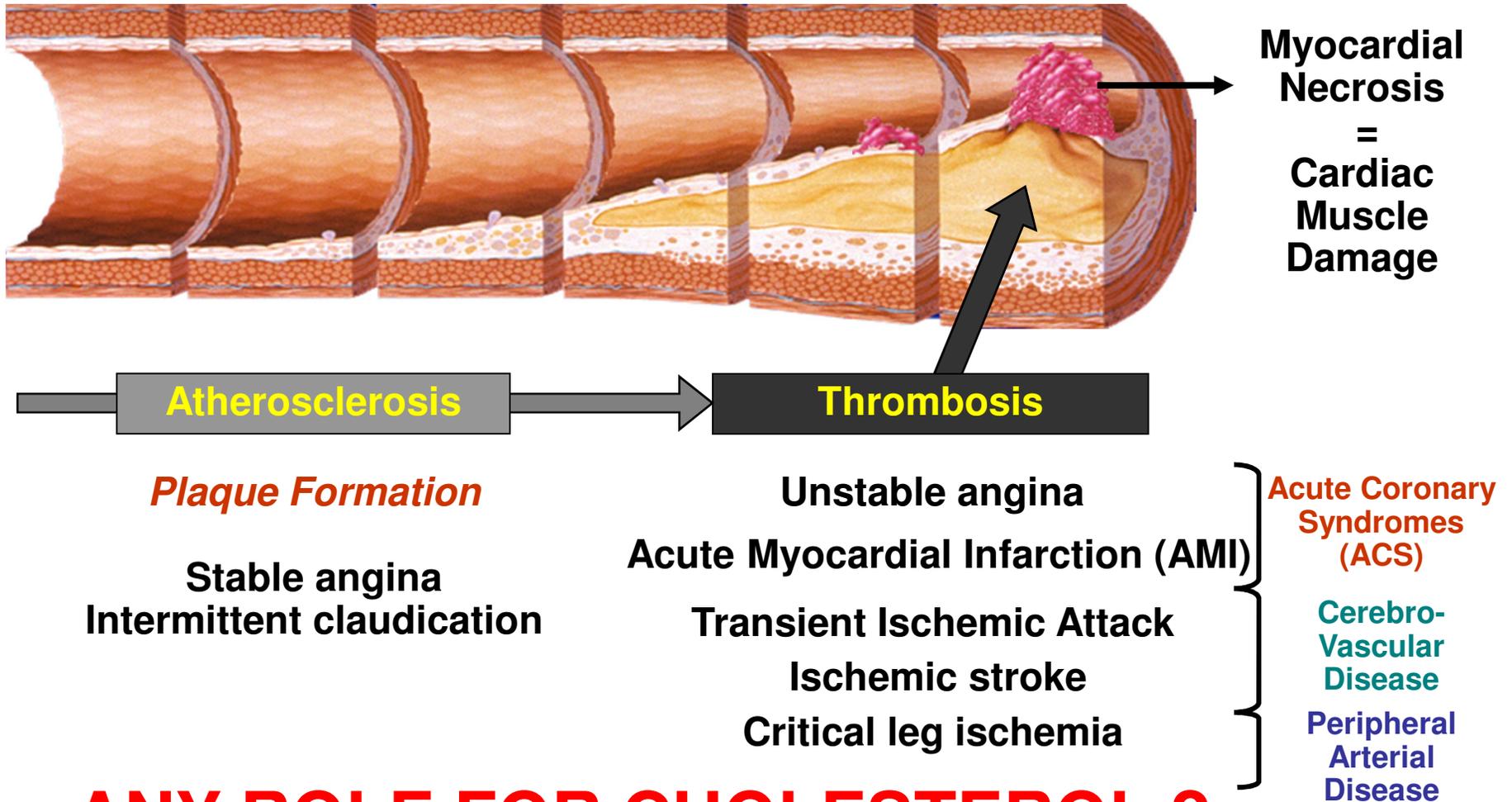
B



C



Cardiovascular Disease: A Generalized and Progressive Process



ANY ROLE FOR CHOLESTEROL ?

Colesterolo ed aterosclerosi

Aldolf O. Windaus
(Nobel per la chimica 1925)

Le placche ateromasiche contengono una "enorme" quantità di colesterolo.

Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Holesterinestern
Hoppe Seylers Z Physiol Chem. 67: 174-176,
1910

1910

ELEVATI LIVELLI DI COLESTEROLO CIRCOLANTE NEL SANGUE ED ATEROSCLEROSI

LE PRINCIPALI EVIDENZE

- Il modello animale (1913)
- Il modello genetico nell'uomo (1939)
- Il modello di popolazioni (1955)

Colesterolo ed
aterosclerosi:

IL MODELLO ANIMALE



RUSSIAN MEDICAL ACADEMY

N.N. ANITSCHKOW

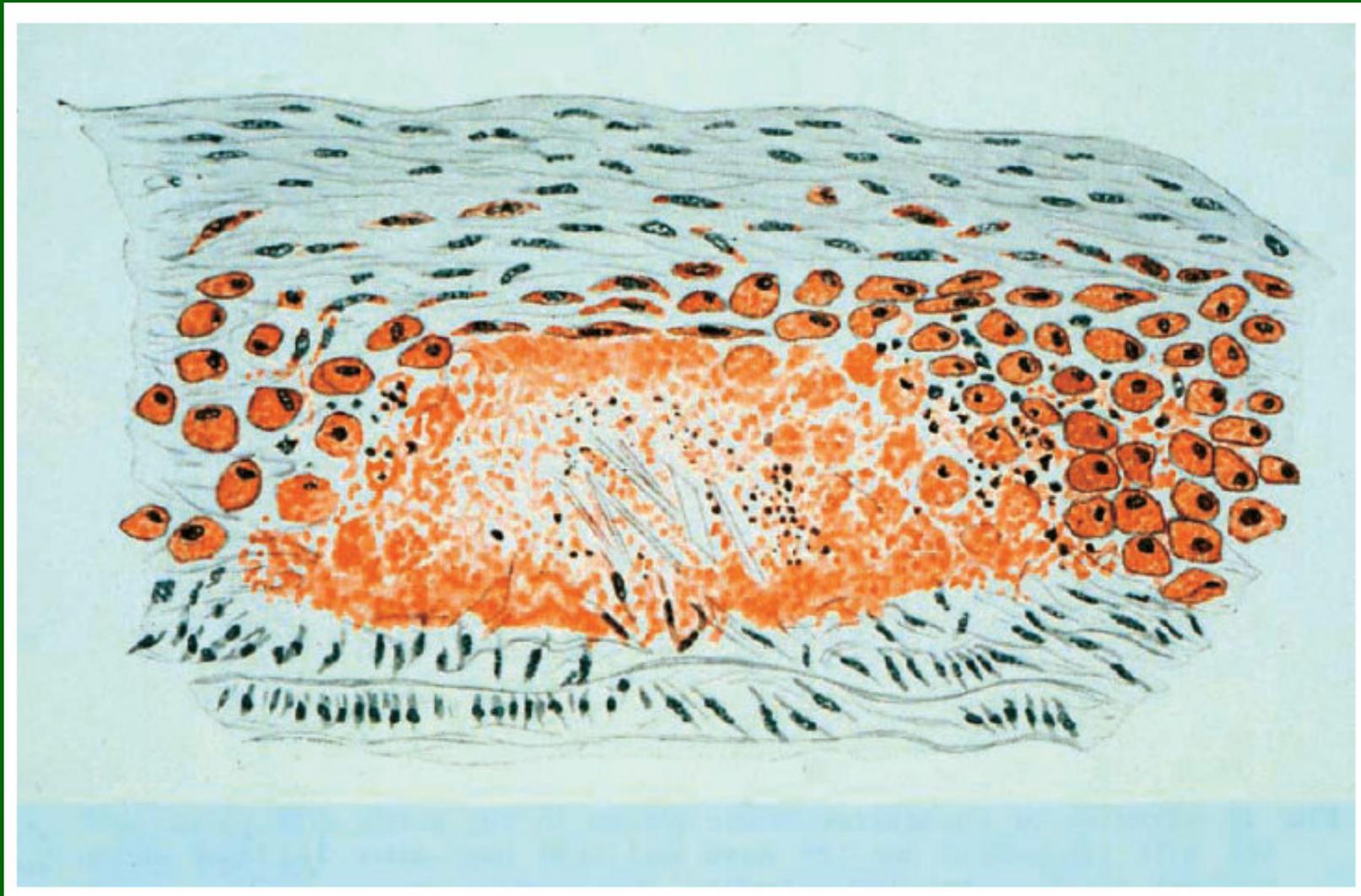
Über experimentelle cholesterinsteatose
und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger
pathologischer Prozesse.

Zbl allg Path Anat 24: 1-9, 1913

MODELLO SPERIMENTALE

**CONIGLIO ALIMENTATO CON
DIETA CONTENENTE
COLESTEROLO SVILUPPA
ATEROSCLEROSI
DEVASTANTE**

ISTOLOGIA DELLA PLACCA ATEROMASICA



COLESTEROLO ED ATEROSCLEROSI

IL MODELLO GENETICO NELL'UOMO

LE OSSERVAZIONI CLINICHE SU
CASI RARI DI:

IPERCOLESTEROLEMIA

XANTOMATOSI

ANGINA PECTORIS



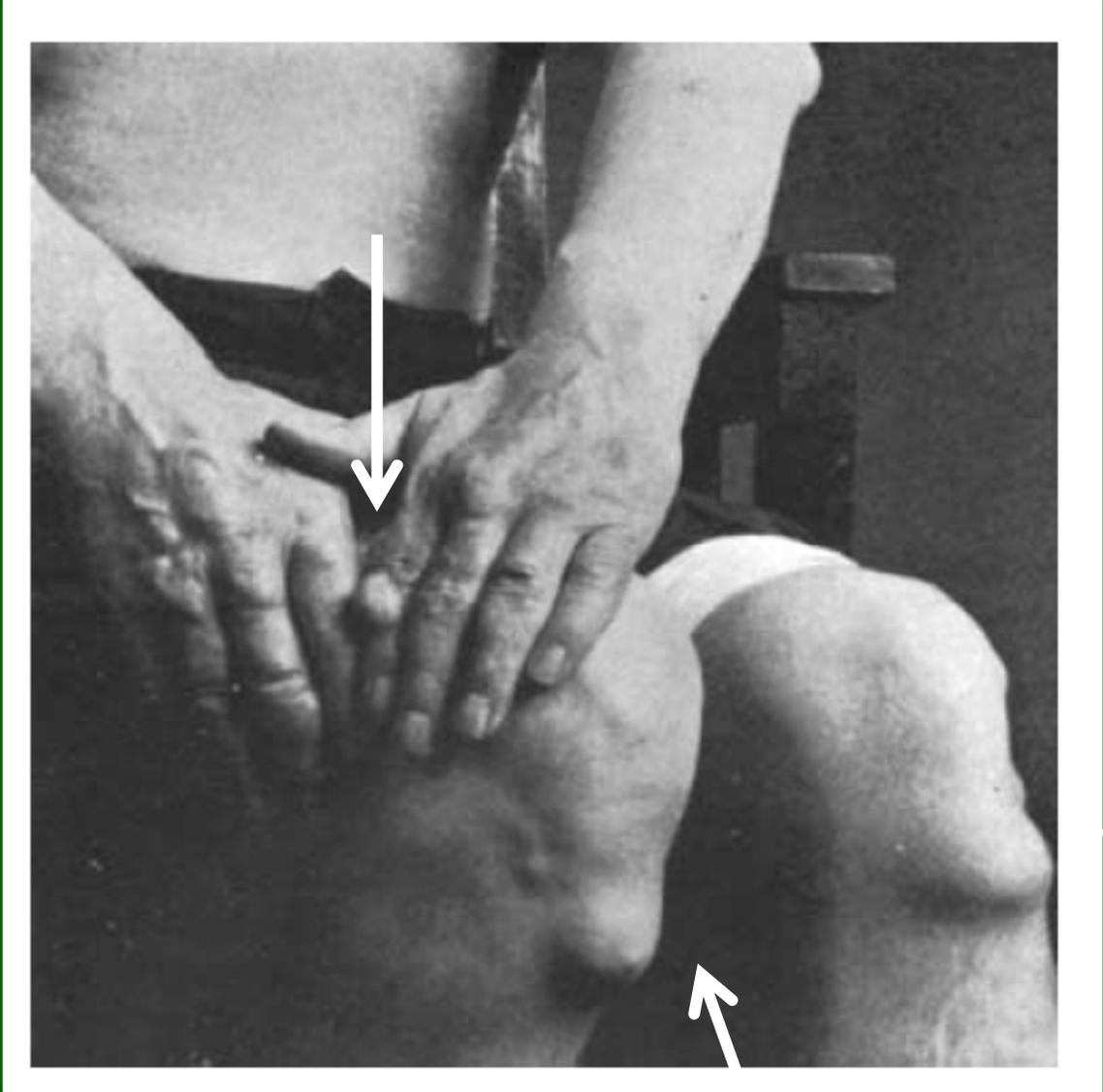
Annals of Internal Medicine
1939 (Tesi di Dottorato)

Prof. C. Müller.
Oslo, Norvegia

TRIADE:

IPERCOLESTEROLEMIA
XANTOMATOSI
ANGINA PECTORIS

**IPERCOLESTEROLEMIA
FAMILIARE
A TRASMISSIONE
DOMINANTE**



XANTOMI TENDINEI
Depositi di colesterolo



**ATEROSCLEROSI
CORONARICA**
Depositi di
colesterolo

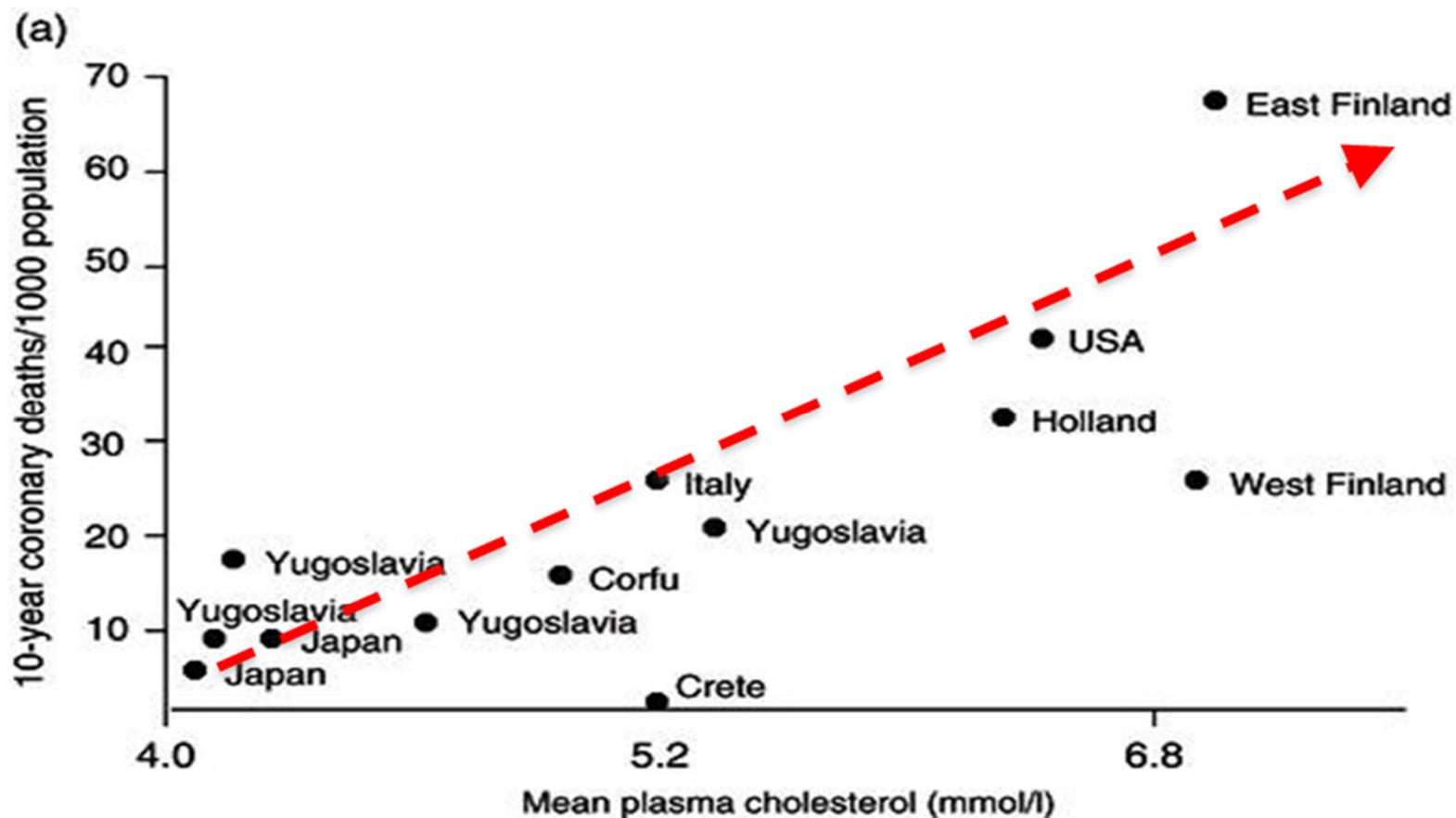
Colesterolo nel sangue ed aterosclerosi.

Gli studi su popolazioni

- 1950-1975 I livelli di colesterolo nel sangue sono diversi nelle varie popolazioni.
- **Seven Countries Study**

- Italia, Grecia, Jugoslavia, Olanda, Finlandia, USA, Giappone.

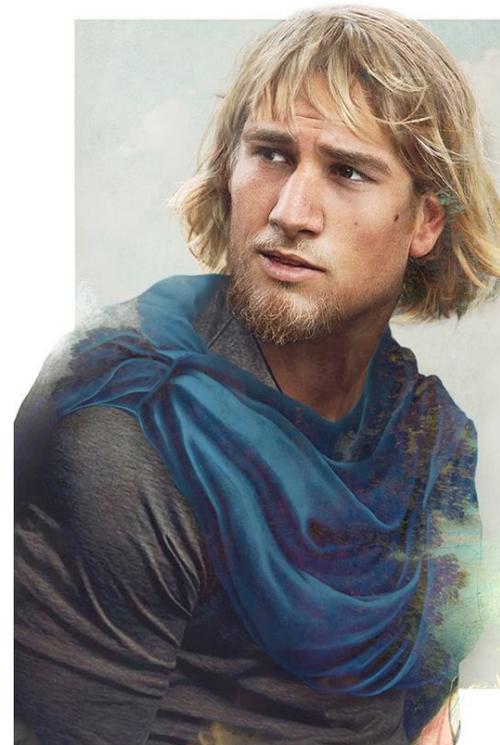
LIVELLI DI COLESTEROLO NEL SANGUE E MORTALITA' PER MALATTIA CORONARICA SU BASE ATEROSCLEROTICA





Giapponese

Complesso di geni "Favorevoli "
Colesterolo Basso



Finlandese

Complesso di geni "Sfavorevoli "
Colesterolo Elevato

DIETA GIAPPONESE

Pesce

Riso

Verdura

Frutta



DIETA FINLANDESE

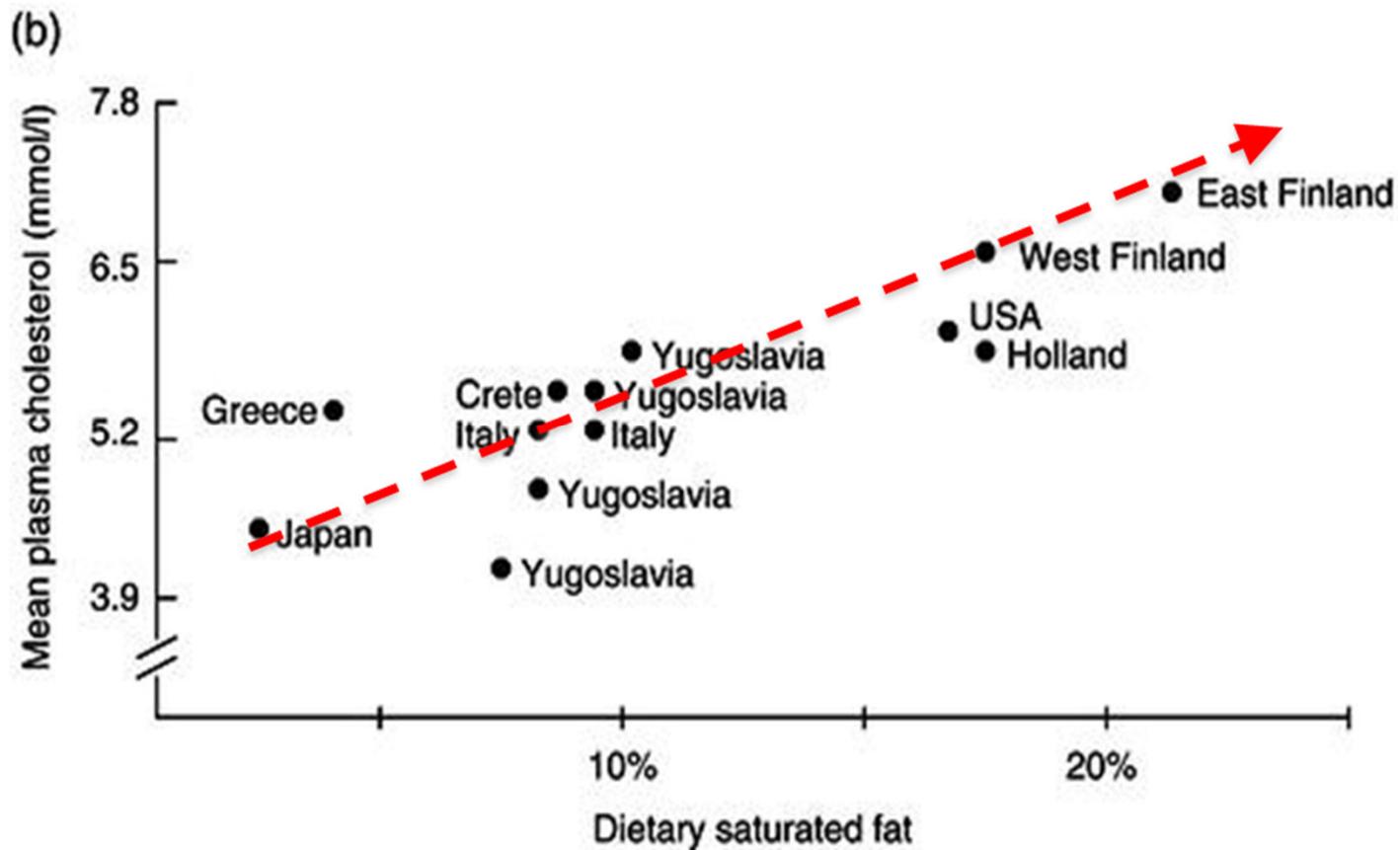
Carne rossa

Uova

Grassi animali

Latticini

LIVELLI DI COLESTEROLO NEL SANGUE E CONSUMO DI GRASSI SATURI NELLA DIETA



Seven Countries Study, Ansel Keys

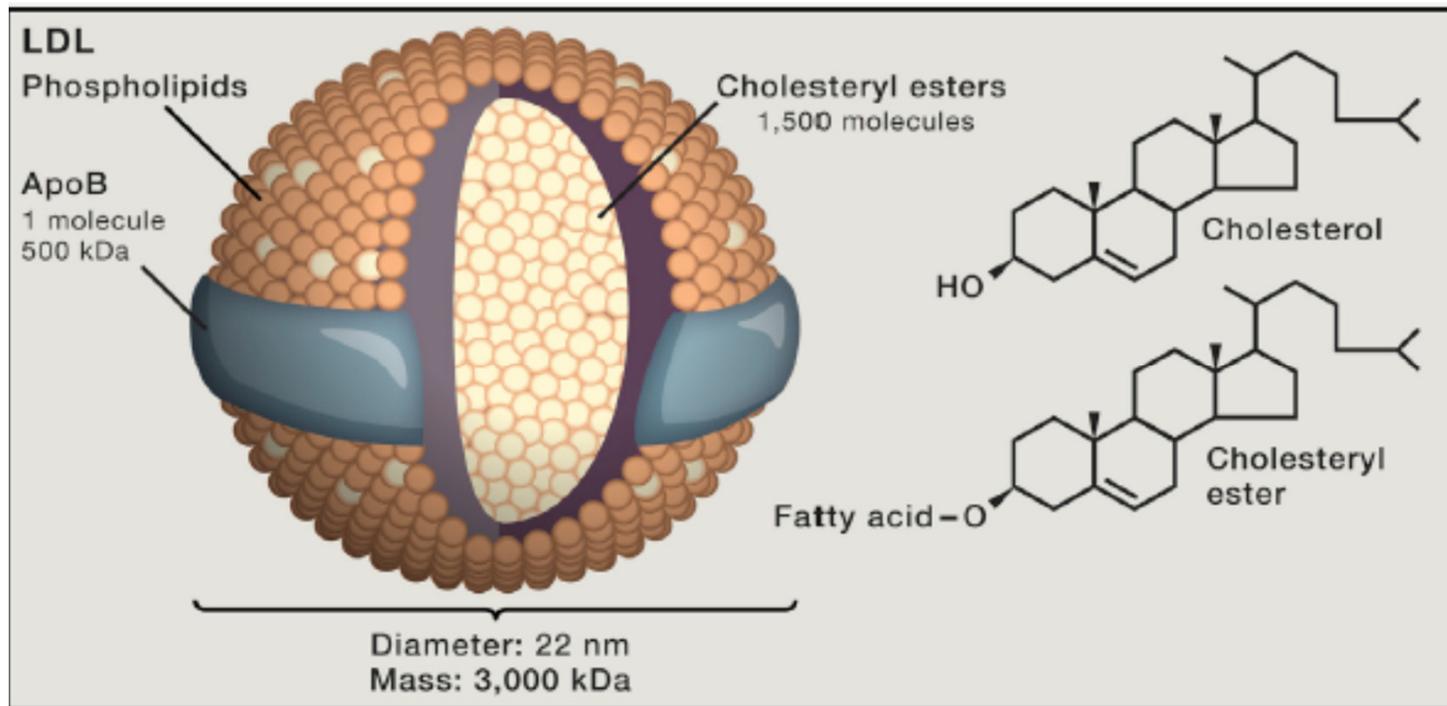


1. I livelli di colesterolo nel sangue predicono il rischio cardiovascolare (aterosclerosi)
2. I livelli di grassi saturi nella dieta predicono i livelli di colesterolo nel sangue

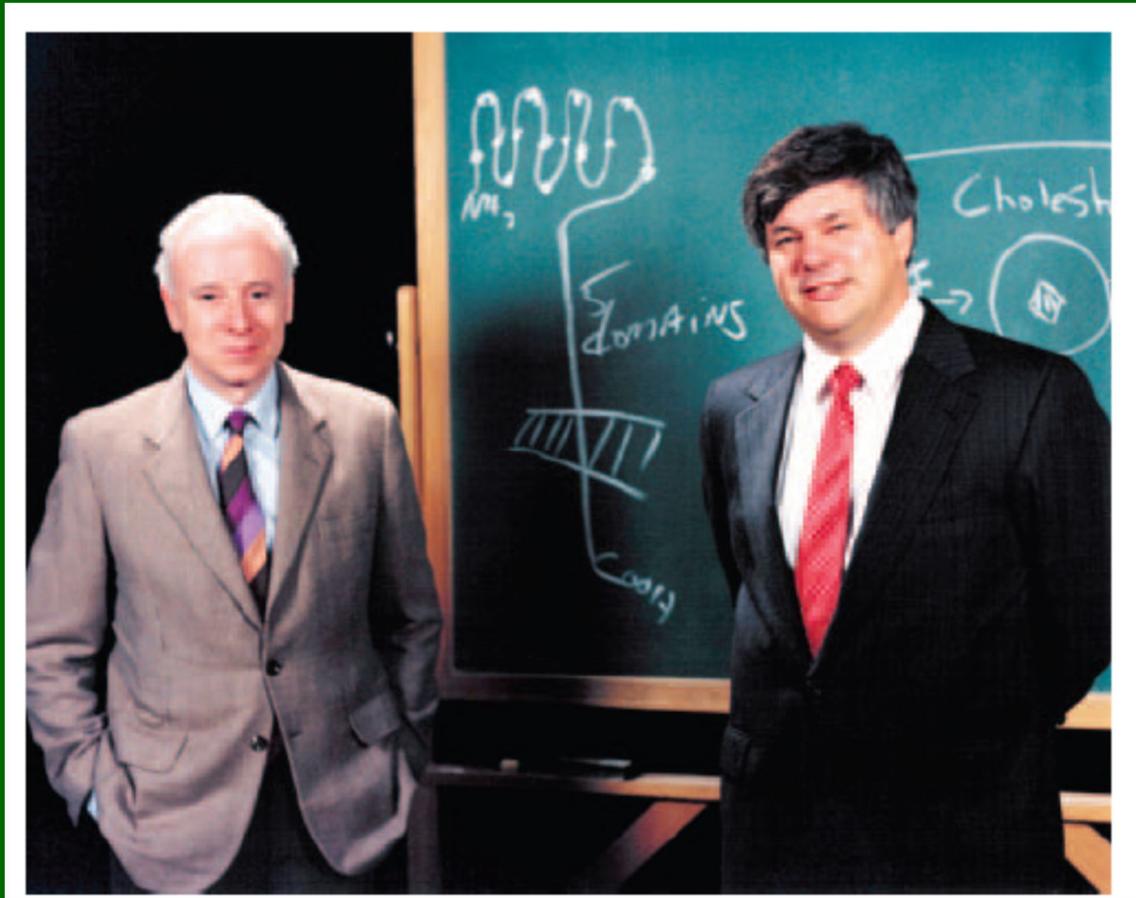
Regolazione dei livelli di colesterolo nel sangue.

Regolazione dei livelli delle Lipoproteine a Bassa Densità (LDL).

Quale Meccanismo regola i livelli di LDL?



NOBEL LAUREATES FOR PHYSIOLOGY AND MEDICINE 1985



J.D. Goldstein

M. S. Brown

Southwestern Medical School, Dallas, TX (USA)

Joe and Mike

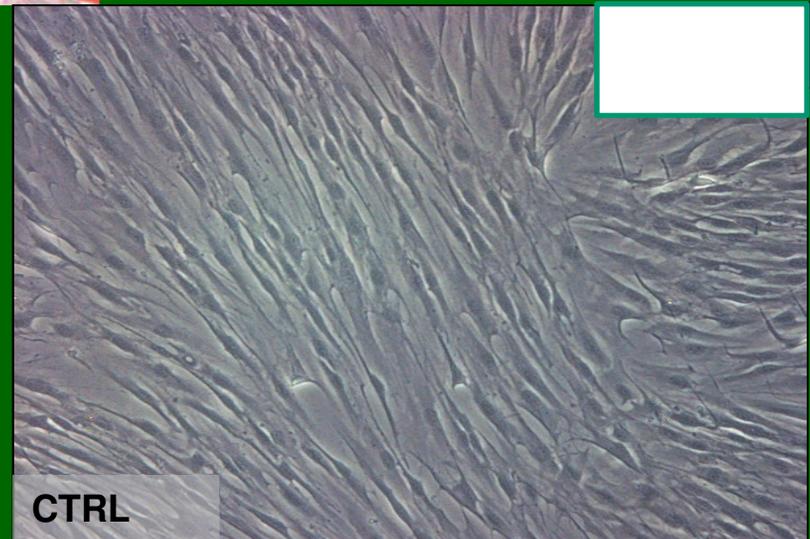
**45 anni
di partnership
Scientifica**

Laureati in
Chimica
e Medicina

CELLULE UMANE (FIBROBLASTI) COLTIVATE IN VITRO



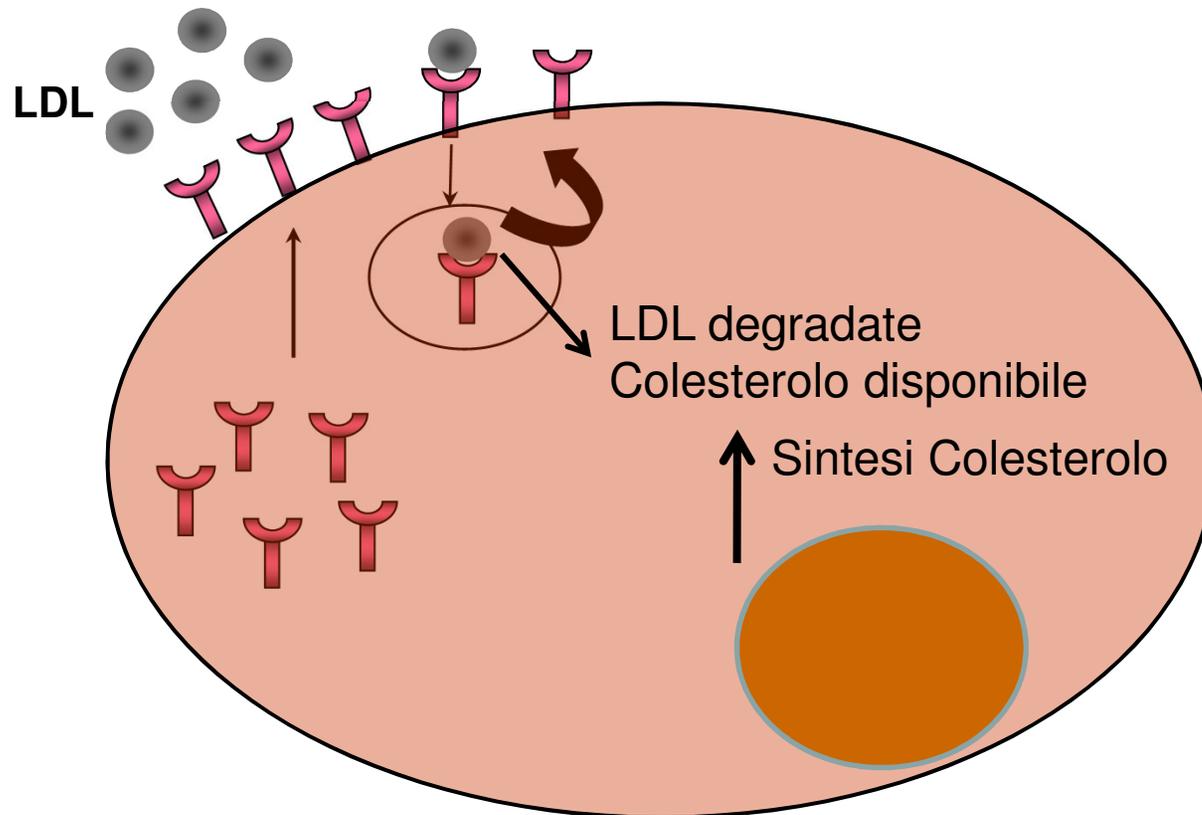
FIBROBLASTI IN MONOSTRATO



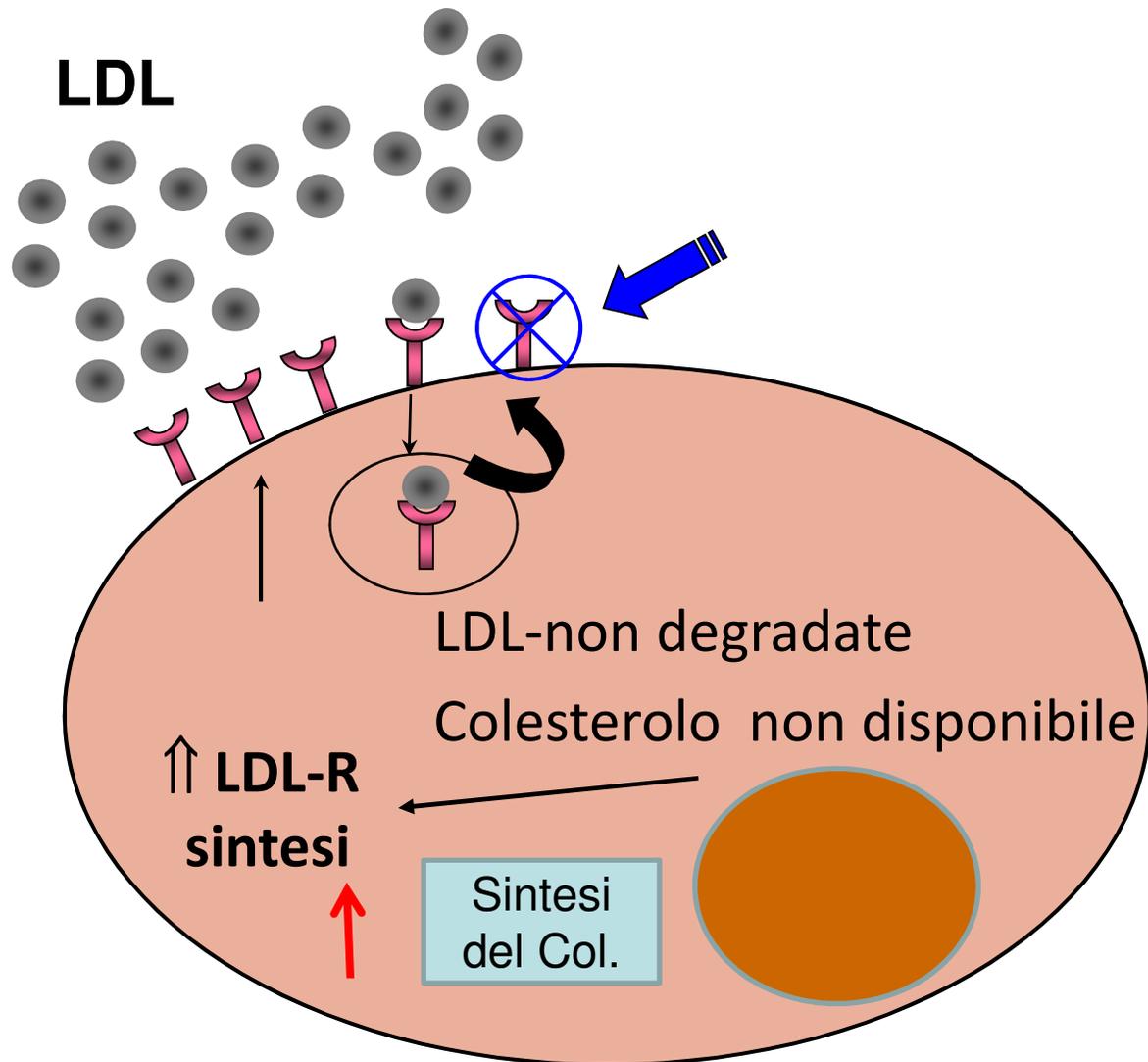
AGGIUNTA DI LDL



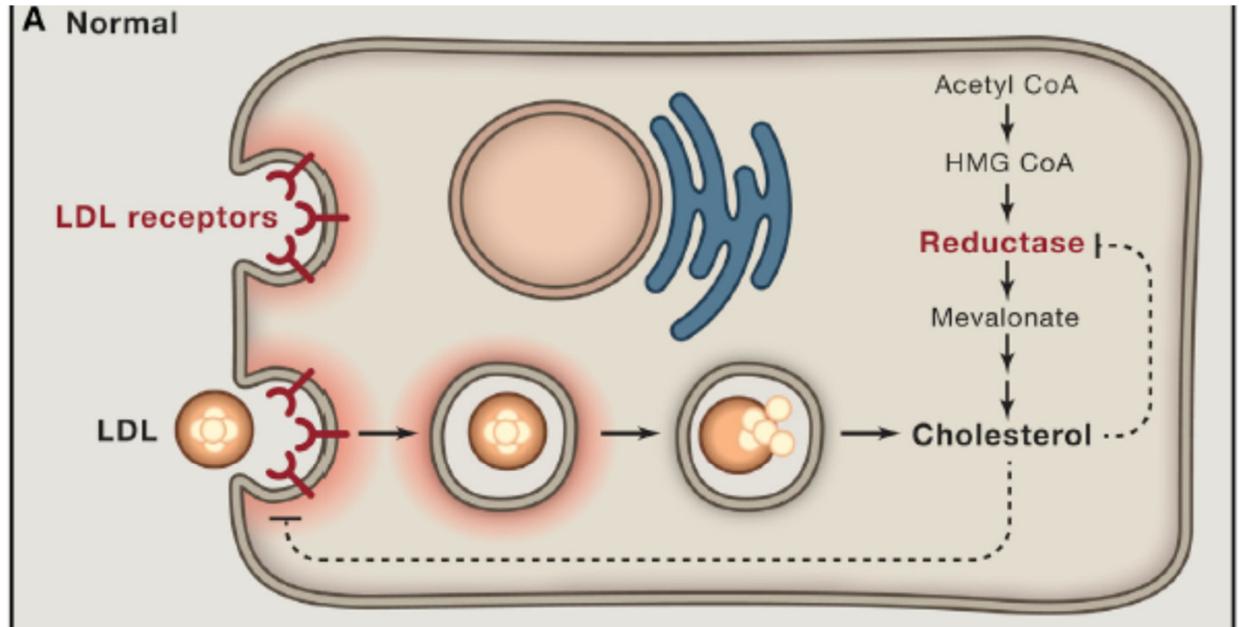
II SISTEMA DEL RECETTORE DELLE LDL NELLE CELLULE



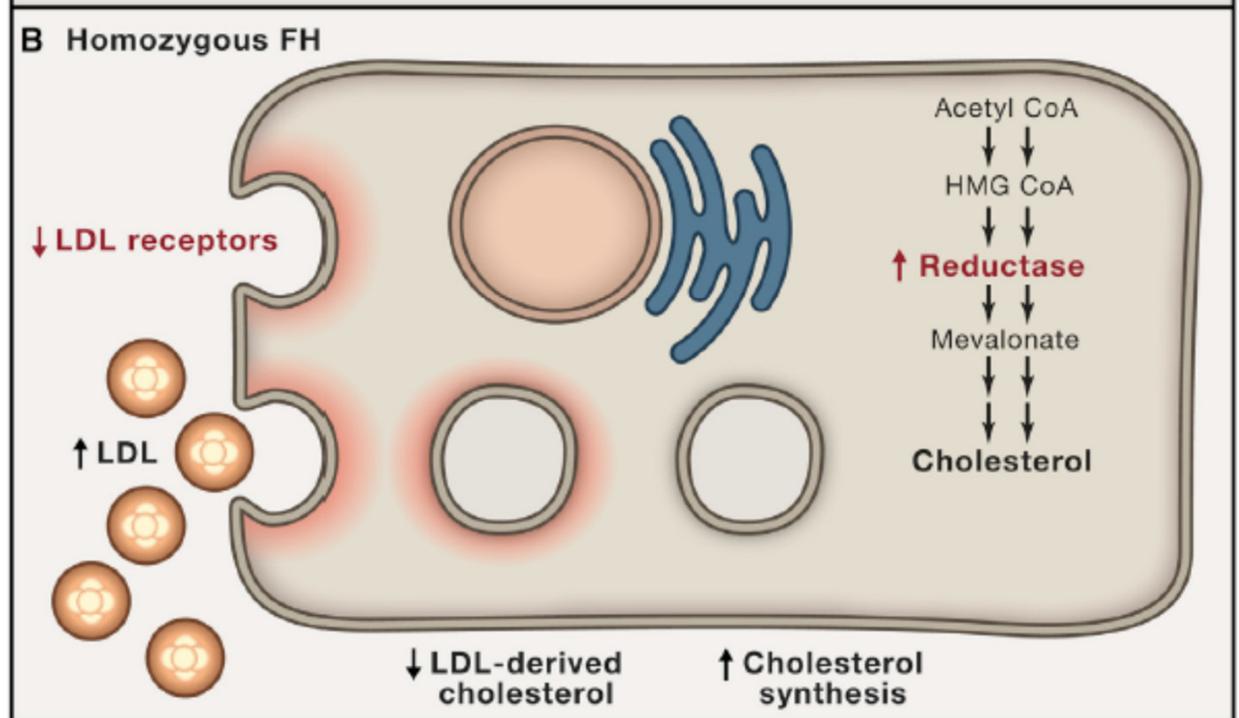
IL DIFETTO DEL RECETTORE LDL



CELLULA
NORMALE

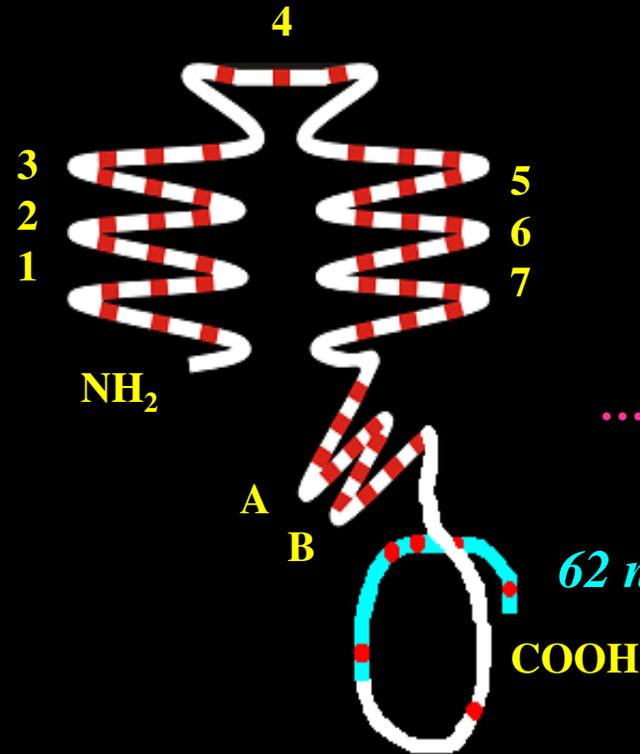
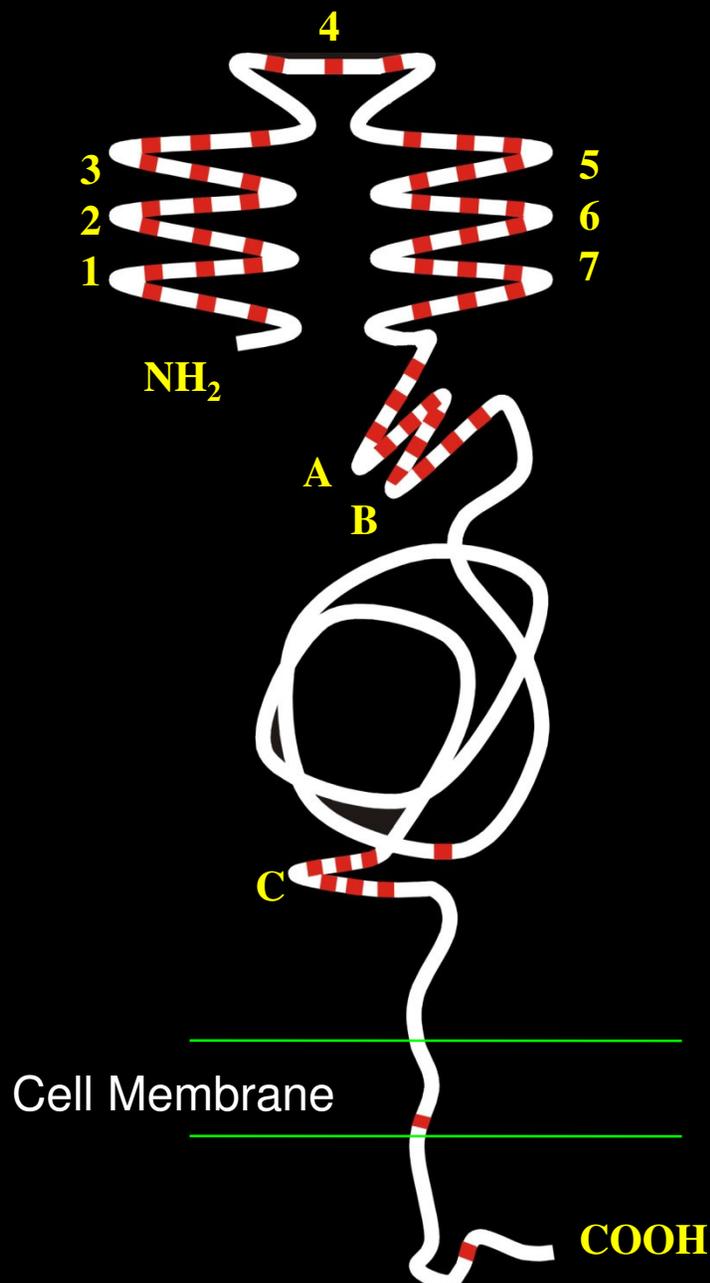


CELLULA CON
GRAVE DIFETTO
DI RECETTORI LDL



NORMAL LDL RECEPTOR

MUTANT LDL RECEPTOR



Ex 10

Ins 4bp (ACAT)

...Ile452-62 aa → Term

62 novel aa

COOH

Cell Membrane

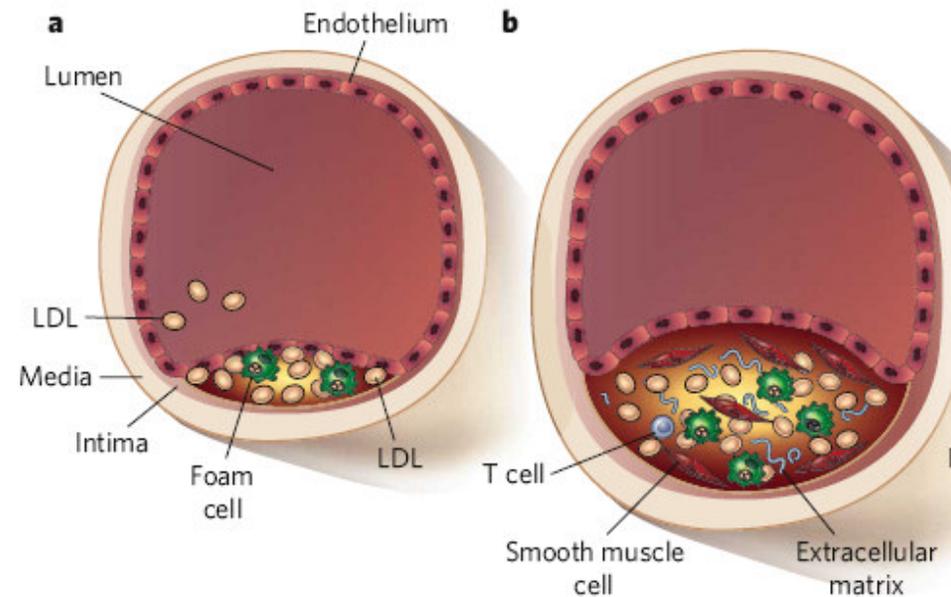
Cell Membrane

COOH

I LIVELLI DI LDL (colesterolo) NEL SANGUE SONO REGOLATI DAI RECETTORI LDL (LDL-R)

DIFETTI DEI RECETTORI (LDL-R) , GENETICI O ACQUISITI, RALLENTANO LA CATTURA TESSUTALE DELLE LDL

LE LDL SI ACCUMULANO NEL SANGUE E SI DEPOSITANO SULLA PARETE DELLE ARTERIE, INNESCANDO LA FORMAZIONE DELLA PLACCA ATEREOMASICA



I capitoli del racconto

- COLESTEROLO: RUOLO BIOLOGICO
- COLESTEROLO NEL SANGUE E LO SVILUPPO DELLA ATEROSCLEROSI
- **LA STORIA DI UN FARMACO ANTI-COLESTEROLO E LA PREVENZIONE DELL' ATEROSCLEROSI**

UN FARMACO ANTI-COLESTEROLO **DEVE**

Ridurre dei livelli di **LDL** (COLESTEROLO) nel
sangue

Prevenire la formazione di placche
aterosclerotiche

Ridurre il rischio di malattie cardiovascolari
Essere ben tollerato

La scoperta di inibitori specifici della sintesi del colesterolo isolati dalle muffe.



Dr Akira Endo
AGRONOMO

Penicilium
Citrinus
e la scoperta
delle
LE STATINE

1973 - 1977

LE STATINE

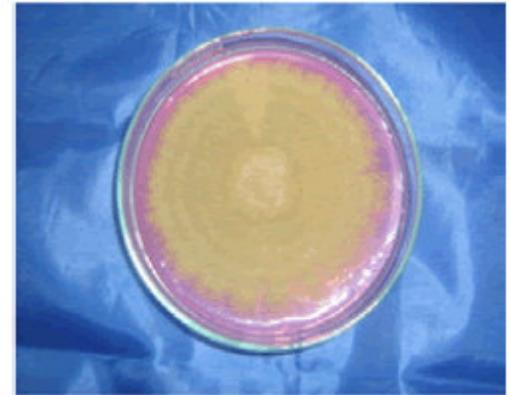
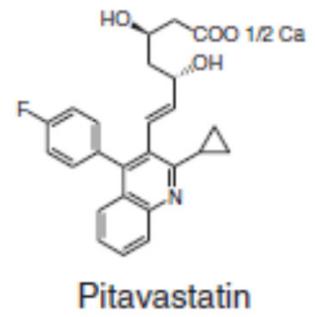
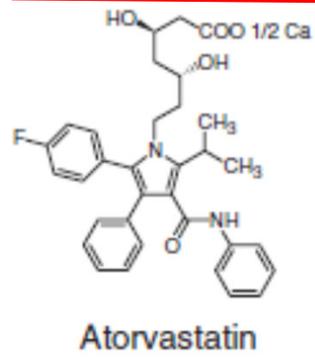
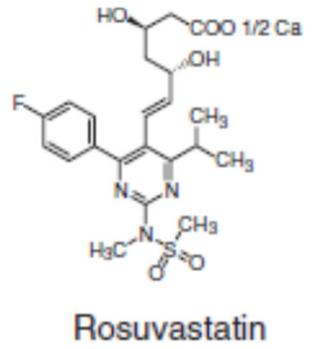
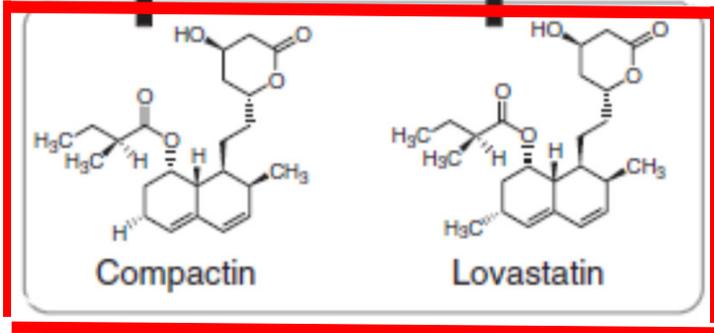
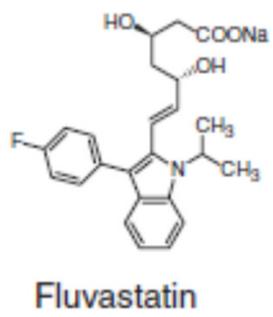
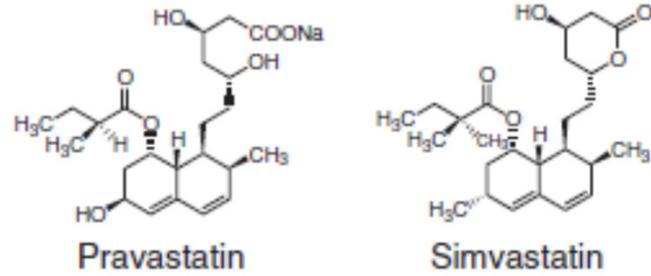
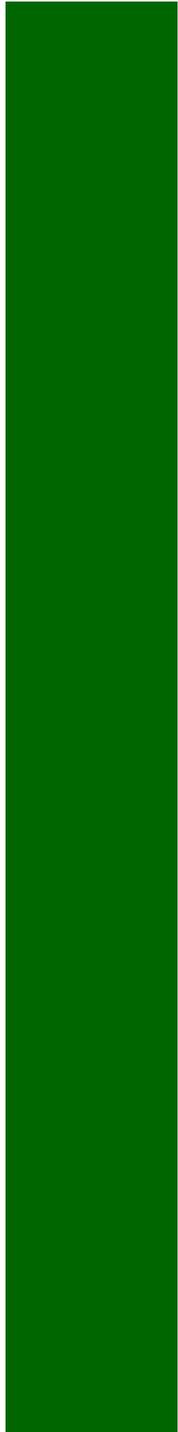
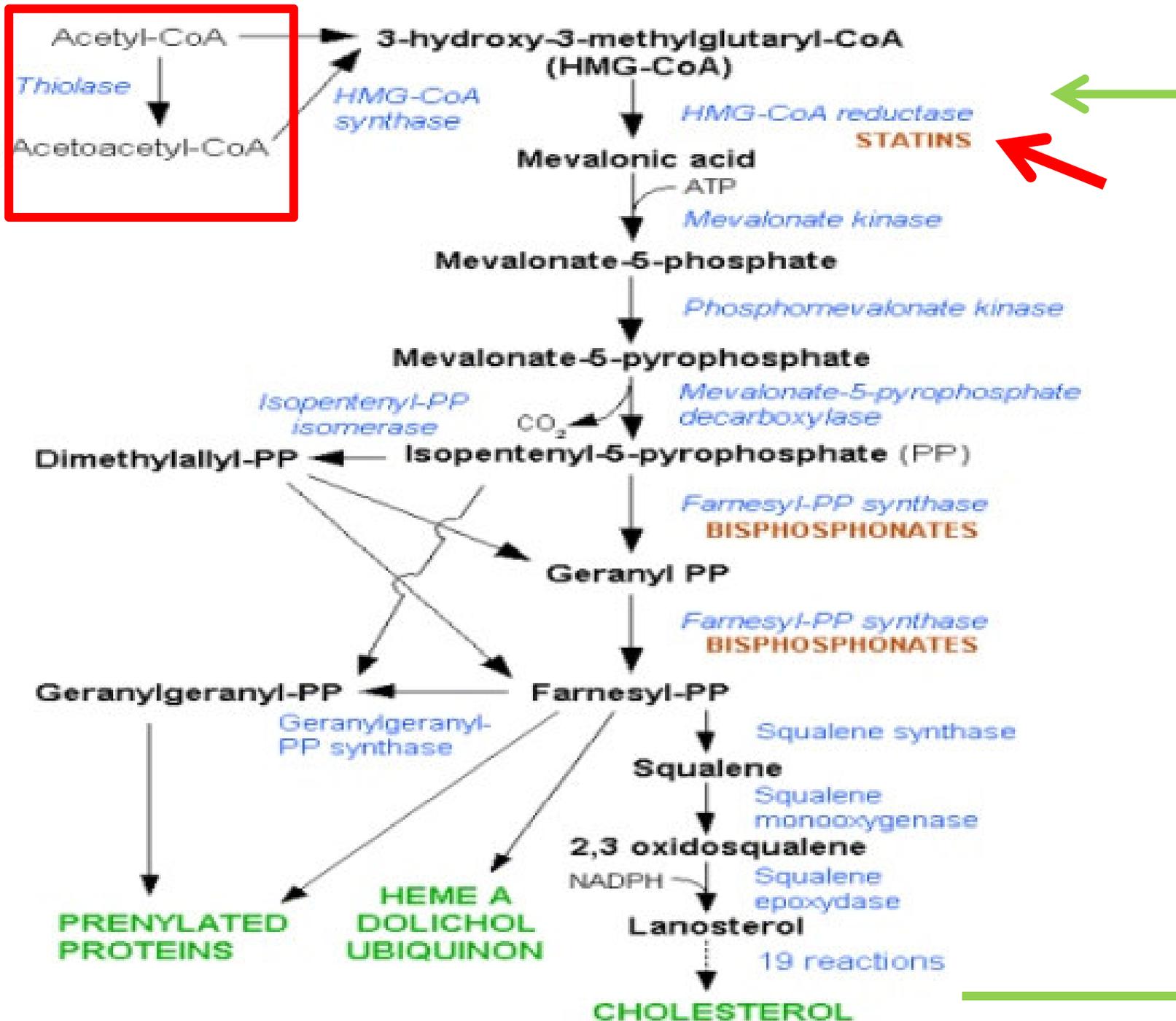


Plate 3: Back view of *Pencillium citrinum*.





Effetti delle Statine: effetto a cascata

- La sintesi del colesterolo intracellulare si riduce
- Le cellule percepiscono la deprivazione di colesterolo
- Le cellule rispondono aumentando la sintesi dei Recettori delle LDL

Effetti delle Statine: effetto a cascata

- La sintesi del colesterolo intracellulare si riduce
- Le cellule percepiscono la deprivazione di colesterolo
- Le cellule rispondono aumentando la sintesi dei Recettori delle LDL



La cattura cellulare delle LDL aumenta

Effetti delle Statine: effetto a cascata

- La sintesi del colesterolo intracellulare si riduce
- Le cellule percepiscono la deprivazione di colesterolo
- Le cellule rispondono aumentando la sintesi dei Recettori delle LDL



La cattura cellulare delle LDL aumenta

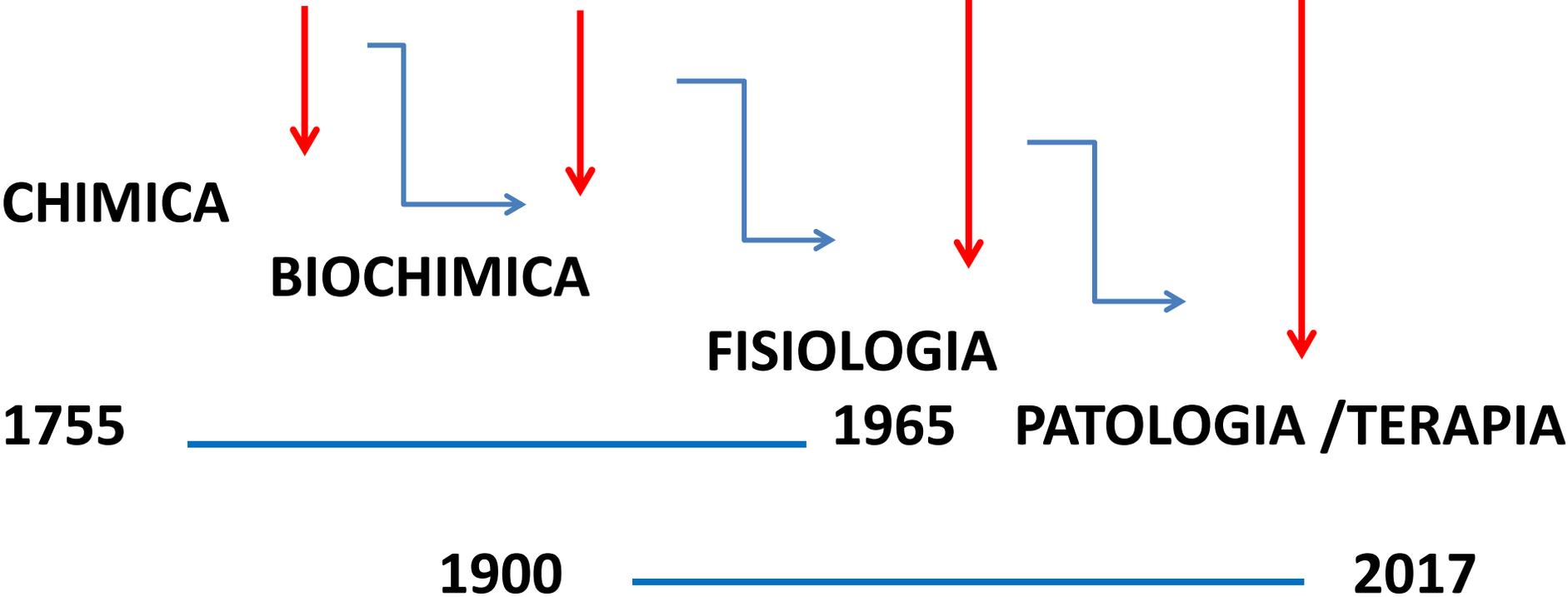


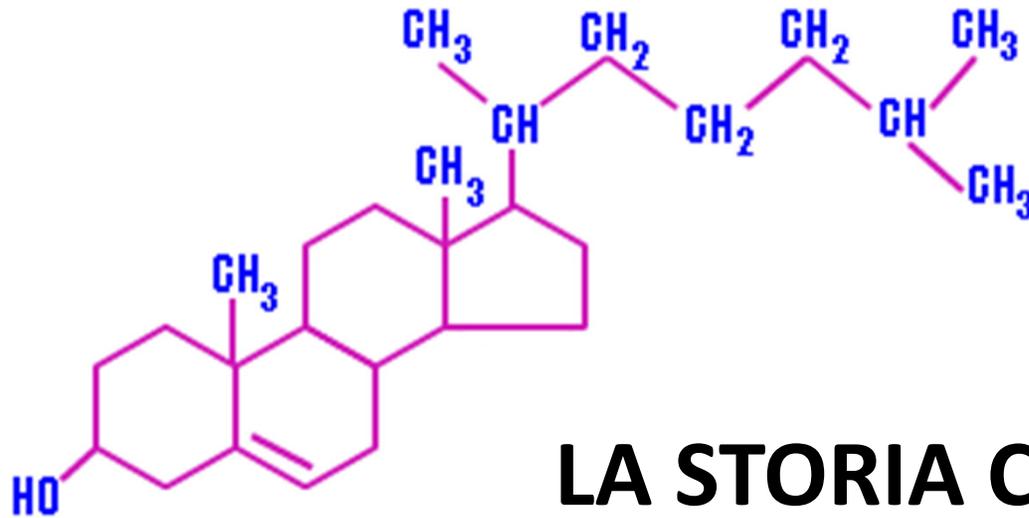
I Livelli dei LDL nel sangue si riducono

Effetti delle statine: studi clinici controllati

- Riduzione livelli di LDL 25-35%
- Parallela riduzione di eventi coronarici (25-35%)
- Trattamento più efficace se iniziato precocemente. "The earlier the better"
- Scarsi gli effetti collaterali. Buona tolleranza.

La storia di un sassolino trovato nella colecisti.....>





LA STORIA CONTINUA....

- **RUOLO DEL COLESTEROLO NEL SISTEMA NERVOSO**
- **RETE DI GENI NEL CONTROLLO DEL COLESTEROLO NELLE CELLULE**
- **NUOVI FARMACI ANTI-COLESTEROLO**



**No Christmas Dinner
without Cholesterol**

