

ISTITUTO LOMBARDO ACCADEMIA di SCIENZE e LETTERE

---

INCONTRO DI STUDIO N. 100

SCIENZA E... NON SOLO  
L'ISTITUTO LOMBARDO PER LUCIANO MARTINI

*A cura di Marcella Motta<sup>(†)</sup> e Adele Robbiati Bianchi*

Milano, 19 giugno 2018



Istituto Lombardo di Scienze e Lettere

---

MILANO  
2019

## ENZIMA 5ALFA-REDUTTASI NEL CERVELLO: UNA STORIA ANCORA COMPLICATA

ROBERTO COSIMO MELCANGI (\*)

SUNTO. – L'enzima 5alfa-riduttasi rappresenta un importante via di attivazione degli steroidi sessuali, come il progesterone ed il testosterone. Il suo ruolo fisiopatologico a livello del sistema nervoso verrà qui discusso. Infatti, nonostante numerose osservazioni siano state fino ad ora ottenute, molti aspetti diagnostici e terapeutici devono ancora essere chiariti.

\*\*\*

ABSTRACT. – The enzyme 5alpha-reductase represents an important enzymatic pathway of the sex steroids, such as progesterone and testosterone. Its physiopathological role in the nervous system will be here discussed. Indeed, despite several observations have been obtained so far, several diagnostic and therapeutic aspects need to be clarified.

L'enzima 5alfa-riduttasi è un importante passaggio enzimatico della steroidogenesi che permette la conversione del testosterone e del progesterone nei loro rispettivi metaboliti che, in molte circostanze, hanno un'efficacia maggiore rispetto ai loro precursori. Questa via metabolica e le successive che sono a lei strettamente correlate, come ad esempio la 3alfa- e la 3beta-idrossisteroide ossidoreduttasi, hanno inoltre un profondo impatto sul meccanismo d'azione di queste molecole steroidee. Infatti coinvolge non solo classici meccanismi d'azione mediati dai recettori nucleari, ma anche meccanismi non classici mediati da recettori di membrana come ad esempio il recettore GABA-A. Come è stato ampiamente dimostrato i metaboliti del testosterone e del progesterone esplicano un importante ruolo fisiologico nell'ambito della regolazione neuroendocrina, comportamento, mielinizzazione,

---

(\*) Università degli Studi di Milano, Italia. E-mail: roberto.melcangi@unimi.it

sopravvivenza neuronale, plasticità gliale, neurogenesi, neuroinfiammazione e dolore. Inoltre, i loro livelli cerebrali risultano alterati in diverse malattie neurodegenerative e psichiatriche e come dimostrato in diversi studi clinici e modelli sperimentali, queste molecole esplicano anche importanti effetti neuroprotettivi. Recentemente, il ruolo fisiologico dell'enzima 5 alfa-riduttasi a livello cerebrale è stato ulteriormente convalidato da osservazioni ottenute in pazienti affetti da alopecia androgenica ed in terapia con un inibitore di questo enzima, cioè la finasteride. In particolare, nonostante l'efficacia della finasteride a livello del bulbo pilifero in alcuni di questi pazienti sono stati riscontrati, sia durante il trattamento che in sua sospensione, numerosi effetti collaterali che coinvolgono la funzionalità cerebrale, come depressione, disfunzioni comportamentali e sessuali ed una alterata sintesi della neurosteroidogenesi. Queste osservazioni confermano quindi un importante ruolo dei metaboliti 5alfa-ridotti nel controllo della funzionalità cerebrale. D'altra parte, occorre anche osservare che non sempre queste molecole esplicano un effetto benefico. Infatti come recentemente dimostrato in modelli sperimentali di malattie del sistema nervoso come il Parkinson, encefalopatia epatica, schizofrenia, disturbi del sonno e sindrome di Tourette l'inibizione di questo enzima, e quindi una diminuzione dei metaboliti 5alfa-ridotti, mostra un effetto terapeutico. In conclusione, queste osservazioni confermano un ruolo importante a livello cerebrale di questo passaggio enzimatico che presenta tuttavia ancora molti aspetti che necessitano di essere ulteriormente esplorati.