

## **PROPRIETA' ANTI-ATEROTROMBOTICHE DELLA ROSUVASTATINA IN TOPI APO E-DEFICIENTI**

Monica Canavesi<sup>1</sup>, Mara Monetti<sup>1</sup>, Marina Camera<sup>1,2</sup>, Roberto Bonzi<sup>1,2</sup>, Elena Tremoli<sup>1,2</sup>, Alberto Corsini<sup>1</sup>, Stefano Bellocchi<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano;

<sup>2</sup>Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano, Italia.

I processi infiammatori svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'aterosclerosi e mediano diversi stadi nello sviluppo dell'ateroma, dall'iniziale richiamo di leucociti fino alla rottura della placca instabile con conseguente trombosi. L'espressione di molecole di adesione per i monociti, quali VCAM-1 e ICAM-1, da parte delle cellule endoteliali è un passo importante per l'inizio e la progressione della lesione aterosclerotica. Al fine di studiare le proprietà antinfiammatorie e antitrombotiche della nuova statina rosuvastatina, abbiamo valutato il suo effetto sull'espressione di molecole di adesione e fattore tissutale (TF) *in vivo*. Topi apoE-deficienti di 10 settimane sono stati nutriti con una dieta arricchita in colesterolo e contenente o meno rosuvastatina (1, 2 o 10 mg/kg al giorno; n=9 topi per gruppo) per 12 settimane. Al termine del trattamento è stato raccolto il sangue; le aorte sono state isolate e quindi analizzate le valvole aortiche (V) ed il tratto prossimale dell'aorta ascendente (AA). I livelli plasmatici di colesterolo totale e trigliceridi non sono stati modificati dal trattamento con il farmaco. Il trattamento con rosuvastatina ha ridotto l'espressione di ICAM-1 in V (fino ad un 40% di inibizione,  $p < 0.01$  alla concentrazione più alta). Il trattamento ha ridotto anche in modo dose-dipendente e significativo l'espressione di ICAM-1 in AA (fino al 50%,  $p < 0.001$ ). In modo analogo, abbiamo osservato un effetto inibitorio della rosuvastatina sull'espressione di VCAM-1 in V fino al 40% ( $p < 0.01$  alla concentrazione più alta utilizzata) e in AA (fino al 35%,  $p < 0.01$ ). Inoltre, la rosuvastatina ha ridotto l'accumulo di macrofagi nelle valvole aortiche in modo dose-dipendente e statisticamente significativo (-50%,  $p < 0.001$ ). Infine, l'espressione di TF in AA, indotta in modo significativo dalla dieta ipercolesterolemica, è risultata ridotta in modo consistente in seguito al trattamento con rosuvastatina (-71%,  $p < 0.001$  alla dose più bassa utilizzata). I dati ottenuti dimostrano che la rosuvastatina può attenuare il potenziale infiammatorio e trombogenico delle lesioni aterosclerotiche nell'aorta di topi ipercolesterolemici apoE-deficienti attraverso meccanismi indipendenti dalla riduzione del colesterolo, fornendo nuove prospettive informazioni sul complesso meccanismo d'azione delle statine.