

RUOLO PROTETTIVO DI HDL SINTETICHE NEL DANNO DA ISCHEMIA E RIPERFUSIONE: EVIDENZE EX VIVO ED IN VIVO

Marta Marchesi¹, Erin A. Booth², Cesare R. Sirtori¹, Charles L. Bisgaier³, Benedict R. Lucchesi²

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Italia; ²University of Michigan, USA; ³Esperion Therapeutics, USA.

Il danno cardiaco da riperfusione e' una potenziale conseguenza della rivascolarizzazione coronarica arteriosa in cui si ha liberazione di prodotti di ossidazione con conseguente propagazione del danno tissutale. Vi sono numerose evidenze sperimentali che confermano la capacita' delle HDL di rimuovere i lipidi ossidati e questo ci ha indotto a ipotizzare un loro eventuale ruolo protettivo nel danno da riperfusione. Per verificarne l'efficacia sono stati condotti esperimenti *ex vivo* ed *in vivo* nel coniglio utilizzando HDL sintetiche contenenti apolipoproteina A-I_{Milano} (ETC-216) Negli esperimenti *ex vivo*, svolti in accordo con il metodo Langendorff di cuore isolato, si avevano 10 minuti di equilibratura, 10 minuti di pretrattamento con ETC-216 (0.45 mg/ml) o veicolo, ischemia totale per 30 minuti e riperfusione per un'ora. Si è visto come l'ETC-216 fosse in grado di prevenire l'aumento della pressione di fine diastole ($p < 0.05$) e della pressione di perfusione coronarica ($p < 0.001$) rispetto al gruppo controllo. Nell'ETC-216 si è anche potuto rilevare una riduzione del rilascio di creatina chinasi ($p < 0.001$) e di idroperossidi lipidici (-46%). La microscopia elettronica ha rivelato come l'ETC-216 fosse in grado di prevenire la contrazione delle bande muscolari e la formazione di granuli nei mitocondri. Sulla base di questi risultati si è proceduto con esperimenti *in vivo* utilizzato un modello di occlusione e riperfusione indotta mediante legatura dell'arteria coronarica discendente anteriore (LAD) per 30 minuti. L'ETC-216 o il veicolo sono stati somministrati alle concentrazioni di 100, 10, e 3 mg/kg mediante infusione endovenosa per un'ora a partire da 15 minuti prima dell'induzione dell'occlusione della LAD, durante il periodo di ischemia e protratti per 15 minuti nel periodo di riperfusione di 4 ore. L'area infartuata espressa come percentuale del ventricolo sinistro era sensibilmente ridotta negli animali trattati con ETC-216 alla concentrazione di 100 mg/kg ($p < 0.05$), 10 mg/kg ($p < 0.0001$) e 3 mg/kg ($p < 0.05$). L'ETC-216 (10 mg/kg) o il veicolo sono stati successivamente infusi endovena sempre per un periodo di un'ora iniziando 5 minuti prima della fine dell'ischemia e per i successivi 55 minuti di riperfusione. L'ETC-216 si e' dimostrato in grado di ridurre significativamente l'area infartuata ($p < 0.0005$) e la microscopia elettronica ha confermato i risultati precedentemente osservati nello studio *ex vivo*. Tutto ciò suggerisce come l'ETC-216 sia in grado di limitare il danno da ischemia e riperfusione.