

LE HDL ATTENUANO L'ATTIVAZIONE ENDOTELIALE INIBENDO LA SINTESI DI IL-6 INDOTTA DA TNFalpha

M. Gomaraschi, N. Basilico*, F. Sisto*, D. Taramelli*, S. Eligini, S. Colli, C. R. Sirtori, G. Franceschini e L. Calabresi

Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e *Istituto di Microbiologia, Università degli Studi di Milano

La disfunzione endoteliale è ad oggi considerata un evento fondamentale nello sviluppo dell'aterosclerosi e tale disfunzione presenta una rilevante componente infiammatoria. Note le capacità anti-infiammatorie delle HDL, nel presente studio è stato valutato l'effetto delle HDL sulla sintesi endoteliale di IL-6 in vitro ed in vivo. Cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVECs) sono state trattate con HDL (0.5-2.0 mg di proteina/ml) ed in seguito stimulate con TNFalpha. Il trattamento con HDL ha causato una riduzione concentrazione-dipendente della produzione di IL-6 indotta da TNFalpha: alla concentrazione massima le HDL riducono la concentrazione di IL-6 nel surnatante del 58.5±1.5%. La stimolazione con TNFalpha induce un aumento marcato dei livelli di mRNA per IL-6, che viene pressochè annullato dalle HDL. L'effetto inibitorio delle HDL è legato ad una diminuzione della fosforilazione della p38MAPKinasi. HDL sintetiche preparate da apoA-I purificata e fosfatidilcolina (POPC) sono anch'esse in grado di inibire la produzione di IL-6 indotta da TNFalpha in modo paragonabile alle HDL plasmatiche, mentre i componenti singoli sono inefficaci. Per valutare se l'effetto inibitorio delle HDL sulla produzione endoteliale di IL-6 in vitro potesse avere un significato clinico, la concentrazione plasmatica di IL-6 è stata misurata in soggetti con HDL basse, nella norma o elevate. La mediana della concentrazione plasmatica di IL-6 è significativamente più elevata nei soggetti con HDL basse (2.54 pg/ml) rispetto ai soggetti con HDL nella norma o elevate (1.31 pg/ml e 1.47 pg/ml, rispettivamente). Tale differenza permane anche dopo aggiustamento per sesso, età, BMI, fumo, pressione sanguigna, glicemia ed altri parametri lipidici. Il colesterolo HDL risulta essere il predittore indipendente più forte della concentrazione plasmatica di IL-6 (F=25.38, P<0.001). Inibendo la sintesi di IL-6 e diminuendone la concentrazione plasmatica, le HDL potrebbero limitare gli effetti pro-aterogeni degli stati infiammatori di tipo acuto o cronico, di cui IL-6 è un mediatore centrale.