

Identificazione di nuovi geni ateroprotettivi regolati dalle HDL3 in cellule endoteliali umane.

Callegari E¹, Norata GD¹, Per Eriksson², Hung Fan³, Giulia Chiesa¹, Catapano AL¹

1Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia;
2King Gustaf V Research Institute, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden;
3Institute for Biological Science, Ottawa, Canada

Introduzione: L'Aterosclerosi è una patologia infiammatoria cronica della parete vascolare. Numerosi studi epidemiologici hanno correlato elevati livelli di HDL plasmatiche con una minore insorgenza di patologie cardiovascolari. Accanto al trasporto inverso del colesterolo dai tessuti periferici verso il fegato, le HDL possiedono altre proprietà anti aterosclerotiche, modulando l'espressione di geni ateroprotettivi a livello dell'endotelio vascolare tra cui enos, Cox-2 e TGF β 2.

Risultati: Cellule endoteliali umane (HUVECs) sono state incubate con HDL3 (200 μ g/mL) e l'mRNA è stato analizzato mediante cDNA array pathway specifici (GEArray Q Series human neurotrophin and receptors). L'analisi tra il pannello di geni espressi ha evidenziato che le HDL3, modulano l'espressione di BDNF, una neurotrofina con proprietà angiogenetiche. Il risultato è stato successivamente confermato mediante real time PCR (2.29 ± 0.59) e saggio ELISA (609.63 ± 281.57 pg/ml). Attraverso l'uso di inibitori selettivi, è stato evidenziato che le vie intracellulari di PI3k/Akt e della Calmodulina chinasi 2 (CamK2) sono principalmente coinvolte nell'induzione trascrizionale e trasduzionale di BDNF da parte delle HDL3. Tuttavia trasfezioni transienti con il promotore del BDNF hanno escluso il coinvolgimento di CREB nella risposta HDL3 mediata. In vivo, è stato osservato che l'espressione di mRNA del BDNF è aumentata nei topi over esprimenti l'Apo A-I umana (hApo A-I) (1.60 ± 0.18) rispetto ai topi Apo A-I^{-/-}. Anche l'espressione trascrizionale del TrkB, recettore del BDNF, è incrementata in vitro dopo trattamento con HDL3 ed in vivo nei topi hApo A-I (2.42 ± 0.40). Infine confrontando placche di carotidi umane di soggetti asintomatici e sintomatici per eventi cardiovascolari, è stata osservata una maggiore espressione proteica di BDNF nei soggetti asintomatici, suggerendone un ruolo protettivo.

Conclusione: Nel seguente studio è stata evidenziata la capacità delle HDL3 di regolare in vitro/vivo il BDNF, una neurotrofina ad azione pleiotropica espressa ad alti livelli anche in tessuti non neuronali. Capire che correlazione possa esistere tra l'aumentata sintesi di BDNF e la patologia aterosclerotica rimane oggetto futuro d'indagine.