

Modulazione di PTX3 durante l'aterogenesi: il ruolo delle HDL

Marchesi P1, Norata GD1,2, Fazia M3, Cipollone F3, Mezzetti A3 Chiesa G1, Garlanda C4 Mantovani A4 ,Catapano AL1,2.

1Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia. 2Centro SISA per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italia. 3Università G. D'Annunzio, Chieti, Italia. 4Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Italia.

Introduzione: La presenza di pentraxina 3 (PTX3), un membro della famiglia delle pentraxine, proteine di fase acuta, sintetizzate e secrete durante una risposta infiammatoria, è stata recentemente osservata nelle lesioni aterosclerotiche umane. In particolare è stato dimostrato che viene prodotta da cellule endoteliali, macrofagi e cellule muscolari lisce. Tuttavia il suo ruolo nelle patologie cardiovascolari non è chiaro. Scopo della nostra ricerca è stato quello di studiare la modulazione e il ruolo di PTX3 nell'aterosclerosi.

Risultati: Cellule endoteliali umane (HUVECs) sono state incubate con HDL (200 mg/mL). L'analisi mediante real time Q-PCR ha evidenziato che le HDL inducono l'espressione di PTX3 (2.79 volte). Attraverso l'uso di inibitori specifici, è stato evidenziato che le vie di PI3k/Akt e di PKC sono responsabili dell'aumentata espressione di PTX3 indotta dalle HDL. In vivo, è stato osservato che topi transgenici privi dell'apolipoproteina A-I murina, ma overesprimenti Apo AI umana (hAI) mostrano un'aumentata espressione di mRNA PTX3 a livello dell'aorta (3.44 volte) rispetto a topi privi di Apo AI. L'espressione di PTX3 risulta inoltre essere significativamente maggiore in placche carotidiche di soggetti asintomatici (5.63 volte), rispetto a soggetti sintomatici. Per studiare l'effetto della mancanza di PTX3 sulla progressione dell'aterosclerosi in topi ApoE ^{-/-}, abbiamo sviluppato topi doppi KO (ApoE ^{-/-}, PTX3 ^{-/-}). Questi topi, in seguito a dieta aterogena, mostrano un aumento della lesione aterosclerotica a livello aortico (+37%) rispetto ai topi ApoE ^{-/-} e l'espressione genica a livello vascolare mostra l'aumento della presenza di SMC e la modulazione di molecole coinvolte nel rimodellamento della matrice extracellulare. Conclusione: I risultati del nostro studio suggeriscono per la prima volta che PTX3, a differenza delle altre proteine di fase acuta, potrebbe svolgere un ruolo protettivo nello sviluppo e nella progressione delle patologie cardiovascolari quali l'aterosclerosi.