

## **La durata della deprivazione estrogenica modula la funzionalità dell'aorta di ratto in risposta a trattamenti farmacologici**

Paola Sanvito, Chiara Bolego, Valeria Pelosi, Andrea Cignarella, Christian Pinna

Dipartimento di Scienze farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Il  $17\beta$ -estradiolo esercita vari effetti protettivi a livello vascolare, tra cui il rilassamento endotelio-dipendente attraverso la regolazione genomica e non genomica della NO sintasi endoteliale (eNOS). La vasodilatazione rapida indotta dall'estradiolo è mediata dall'isoforma recettoriale  $ER\alpha$  ed è modulata dai livelli plasmatici di estrogeni. È stato ipotizzato che il tempo di inizio del trattamento estrogenico dopo la menopausa sia importante per riprodurre alcuni degli effetti cardiovascolari del  $17\beta$ -estradiolo. Pertanto, questo studio si è riproposto di determinare gli effetti rapidi dell'agonista  $ER\alpha$ -selettivo PPT su preparati di aorta di ratti trattati per 5 giorni con estrogeno o placebo a diversi tempi dall'ovariectomia (1, 4 o 8 mesi) e valutare l'espressione di eNOS e della sua forma attiva fosforilata (peNOS) nei rispettivi lisati endoteliali. Sia il PPT che il  $17\beta$ -estradiolo hanno indotto un rilassamento rapido di circa il 23% nei preparati precontratti di aorta dei ratti trattati con estrogeno dopo 1 e 4 mesi dall'ovariectomia, mentre non hanno avuto alcun effetto sui tessuti degli animali trattati con placebo. Dopo 8 mesi dall'ovariectomia, né il PPT né il  $17\beta$ -estradiolo hanno indotto vasodilatazione nei due gruppi di animali. L'acetilcolina ha indotto un rilassamento completo nei tessuti dei ratti ovariectomizzati da 1 e 4 mesi, ma tale effetto è risultato significativamente attenuato e solo parzialmente ripristinato dal trattamento estrogenico dopo 8 mesi dall'ovariectomia. La proteina eNOS è stata rilevata tramite immunoistochimica in tutti i gruppi sperimentali. Tuttavia, l'espressione di eNOS, valutata tramite Western blotting, è risultata più elevata nei lisati endoteliali di aorta dei ratti trattati con estrogeno. Anche l'espressione della peNOS è aumentata in seguito a trattamento estrogenico dopo 1 e 4 mesi, ma non dopo 8 mesi dall'ovariectomia. Questi risultati evidenziano come la durata della deprivazione estrogenica influenzi le risposte vascolari, suggerendo che un intervento tempestivo con agenti estrogenici potrebbe preservare la funzionalità dell'endotelio.