

## **Infezione e aterosclerosi: il trattamento con simvastatina riduce l'infezione da parte di Cocksackievirus B e l'espressione di marcatori pro-infiammatori in cellule endoteliali umane**

Elena Ferioli\*, PierGiulio Conaldi\*\*, Giuseppe Armocida\*

\*Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università dell'Insubria, Varese;

\*\*ISMETT, Palermo.

I processi infiammatori svolgono un ruolo di rilievo nella genesi e nella progressione delle lesioni croniche cardiovascolari di natura sia aterosclerotica sia trombotica ed è noto che le alterazioni endoteliali giocano un ruolo centrale in tali processi patologici. In tale ottica deve essere rivalutato il coinvolgimento da tempo ipotizzato degli agenti microbici nella patogenesi dell'aterosclerosi.

Recentemente è stata evidenziata una possibile correlazione tra aterosclerosi, infarto del miocardio e Cocksackievirus B (CVBs), agenti virali appartenenti alla famiglia dei Picornaviridae, coinvolti nella eziologia di processi patologici di tipo cronico degenerativo e di cui abbiamo da tempo dimostrato la capacità di infettare le cellule endoteliali (ECs). Lo studio è stato effettuato su un modello di infezione in vitro di cellule endoteliali vascolari umane immortalizzate (HUVEC e HAEC) il cui fenotipo è stato caratterizzato sulla base dell'espressione di antigeni endotelio-specifici.

Gli effetti dell'infezione sono stati indagati mediante DNA microarray specifici per pathways funzionali endoteliali e confermati mediante RT-PCR semiquantitative, test immunoenzimatici e citofluorimetria.

I risultati dimostrano che il ceppo cardiotropico CVB3 stimola nelle ECs un'aumentata espressione delle citochine pro-infiammatorie IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8. L'incremento è maggiore nelle ECs arteriose, nelle quali si osserva inoltre up regolazione di IL-18, IFN- $\gamma$ , INF- $\beta$ 1, MCP-1 e in particolare di CRP e COX-2, un enzima chiave nelle fasi precoci del processo infiammatorio.

Abbiamo investigato se la simvastatina potesse avere effetti sul tasso di infezione delle ECs e in particolare se questa statina potesse interferire con l'attivazione pro-infiammatoria indotta da CVB3.

I nostri risultati dimostrano che il trattamento delle ECs con simvastatina (0,2-0,5  $\mu$ M) riduce del 70% la produzione di particelle virali e down regola la produzione dei marcatori pro-infiammatori (IL-6, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , INF-b1 e CRP) in infezioni sia di tipo croniche che acute.

Questi risultati, oltre a confermare le proprietà anti infiammatorie delle statine, identificano un nuovo target farmacologico nel trattamento della progressione aterosclerotica durante processi infettivi.