

## **EFFETTI DI UN OLIGONUCLEOTIDE ANTISENSENTO INIBITORE DI ACAT2 SUL PROFILO LIPIDICO E LIPOPROTEICO NEL TOPO**

Alice Ossoli<sup>1</sup>, Matteo Pedrelli<sup>2</sup>, Monica Gomaschi<sup>1</sup>, Laura Calabresi<sup>1</sup>, Paolo Parini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

L'acil-coenzima A:colesterolo aciltransferasi (ACAT) è l'enzima responsabile dell'esterificazione del colesterolo intracellulare con acidi grassi saturi. Da studi condotti su topi knock-out è emerso che l'isoforma 2 di ACAT (ACAT2), espressa solo nell'intestino e nel fegato, è coinvolta nella progressione dell'aterosclerosi. Obiettivo del presente studio è chiarire gli effetti dell'inibizione di ACAT2 sul metabolismo lipidico e lipoproteico del topo.

Topi C57Bl/6 sono stati trattati per 8 settimane con soluzione salina, con un oligonucleotide antisenso specifico per l'isoforma epatica di ACAT2 (ASO ACAT2) o con un oligonucleotide di controllo. Il trattamento con ASO ACAT2 è stato ben tollerato e ha efficientemente ridotto l'espressione e l'attività di ACAT2 nel fegato. Il trattamento con ASO ACAT2 ha significativamente modificato il profilo e la composizione delle lipoproteine plasmatiche: il contenuto di esteri del colesterolo (CE) in VLDL e LDL è diminuito e si è osservata la comparsa di HDL grandi, di forma discoidale, composte principalmente da colesterolo non esterificato, fosfolipidi e apolipoproteina E. Nel fegato, l'inibizione di ACAT2 ha causato una riduzione del contenuto epatico di CE ed un aumento della sintesi degli acidi biliari e dell'efflusso di colesterolo ABCA1-mediato.

In conclusione, l'inibizione di ACAT2 ha causato una riduzione del contenuto di esteri del colesterolo aterogeni in VLDL e LDL e un aumento della quantità di HDL discoidali, altamente efficienti nel rimuovere il colesterolo dai tessuti periferici; questi risultati supportano lo sviluppo di inibitori selettivi per ACAT2 basati sulla strategia degli oligonucleotidi antisenso come approccio alternativo per la prevenzione e il trattamento dell'aterosclerosi.