LA MANCANZA DEI microRNA 143-145 È ASSOCIATA A UNA RIDOTTA PROGRESSIONE DELL'ATEROSCLEROSI IN ANIMALI LDL-R KNOCK OUT

Federica Sala[1], Fabio Zappella[1], Leonardo Elia[3], Gianluigi Condorelli[3,4,5], Alberico Luigi Catapano[1,4], Giuseppe Danilo Norata[1,2]

1 Università degli Studi di Milano (Italy); 2 Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (Italy); 3 Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (Italy); 4 IRCCS MultiMedica, Milano (Italy); 5 Università degli Studi Milano Bicocca, Milano (Italy)

I microRNA sono una classe di piccoli RNA endogeni non codificanti, di circa 22 nucleotidi, a singola catena, che regolano l'espressione genica a livello post-trascrizionale inducendo principalmente l'inibizione della traduzione, oppure promuovendo la degradazione dell'mRNA target. Nell'uomo sono stati rivelati oltre 900 differenti miRNA ,suggerendo un loro coinvolgimento in quasi tutti i processi biologici, inclusi proliferazione/differenziazione cellulare, apoptosi, controllo metabolico, risposta immunitaria. I microRNA 143-145 hanno un ruolo cruciale nella modulazione del fenotipo delle cellule muscolari vascolari lisce (VSMC) il cui switch fenotipico è associato a disturbi vascolari tra cui l'aterosclerosi. Al fine di studiare il ruolo di tali microRNA nello sviluppo dell'aterosclerosi, abbiamo generato una linea di topi knock-out (KO) per tali microRNA e aventi un background aterogenico quale la mancanza del recettore per le LDL (LDL-R); i topi sono stati quindi nutriti per 16 settimane con una dieta aterogena, ad alto contenuto in grassi e colesterolo. Dopo 4 mesi di dieta, i livelli plasmatici di lipidi quali colesterolo e trigliceridi dei topi doppi KO non sono risultati significativamente differenti rispetto agli animali controllo (LDL-R KO), escludendo la possibilità di un coinvolgimento di questi microRNA nella regolazione del metabolismo lipidico. Un'analisi morfometrica delle placche aterosclerotiche a livello della valvola tricuspide ha rivelato invece una diminuzione del 40% nell'estensione della placca dei topi doppi KO rispetto ai controlli mentre la composizione della placca in termini di nucleo necrotico e contenuto in collagene non ha mostrato alcuna differenza. Per approfondire i meccanismi alla base di questi risultati e capire la reale influenza di questi microRNA sullo sviluppo aterosclerotico, è ora in corso la valutazione dell'espressione genica di quelli che, in vitro, si sono dimostrati essere gli mRNA target dei microRNA 143-145.
In conclusione, si potrebbe ipotizzare che la mancanza di tale microRNA abbia un effetto ateroprotettivo in questo modello animale di aterosclerosi.