

## **IL TRATTAMENTO CON FENRETNIDE PEGGIORA L'ATEROSCLEROSI NONOSTANTE EFFETTI METABOLICI FAOREVOLI**

Stefano Manzini<sup>1</sup>, Marco Busnelli<sup>1</sup>, Cinzia Parolini<sup>1</sup>, Fabrizia Bonacina<sup>1</sup>, Silvia Stella Barbieri<sup>2</sup>, Leonardo Sandrini<sup>2</sup>, Francesca Arnaboldi<sup>3</sup>, Saverio Paltrinieri<sup>4</sup>, Eugenio Scanziani<sup>4</sup>, Giulia Chiesa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

<sup>2</sup>Istituto Cardiologico Monzino; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Veterinarie e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Milano

È noto che la fenretinide, un retinoide di derivazione sintetica studiato principalmente per la prevenzione e il trattamento del cancro, contribuisca alla riduzione della massa grassa e aumenti la tolleranza al glucosio. Questi effetti, combinati alla sua abilità di inibire la sintesi dei ceramidi, hanno fatto ipotizzare che fenretinide potesse avere effetti anti-aterosclerotici. Per testare questa ipotesi, topi apoE-KO (EKO) femmina di 9 settimane di età sono stati alimentati per 12 settimane con dieta Western, senza supplementazione (controllo), o supplementata con 0.1% w/w fenretinide (n=20 topi/gruppo). Topi C57BL/6J (WT) sono stati similmente arruolati per escludere effetti dipendenti dal genotipo (n=10). Peso e consumo di cibo e acqua sono stati monitorati lungo tutto il periodo di trattamento. Alla fine del trattamento sono stati dosati i lipidi plasmatici e il glucosio ematico (basale e curva di carico) in EKO. Al sacrificio, cuore e aorta sono stati campionati per valutare lo sviluppo di atherosclerosi. Fegato, milza, rene, cuore, polmone e tessuto adiposo bianco addominale sono stati valutati istologicamente.

Nei topi EKO, la somministrazione di fenretinide ha ridotto significativamente il peso, i livelli di glucosio ematico e i livelli di colesterolo, trigliceridi e fosfolipidi plasmatici. Nel fegato, il trattamento ha ridotto significativamente il contenuto di glicogeno e lipidi normalmente osservato a dieta Western. Inaspettatamente, l'assunzione di fenretinide ha causato un abnorme ingrossamento della milza, dove si è osservata una severa atrofia follicolare e un'aumentata ematopoiesi extramidollare. Quest'ultimo fenomeno era rilevabile anche nel fegato, dove altresì si è osservata eritrofagocitosi. Una pesante deposizione renale di emosiderina si è riscontrata nei reni degli animali trattati. Infine, lo sviluppo di atherosclerosi è risultato marcatamente aumentato in EKO trattati vs controllo a livello dell'arco aortico ( $34.6 \pm 7.3\%$  vs  $26.1 \pm 5.8\%$ , +33%), aorta toracica ( $14.2 \pm 4.9\%$  vs  $4.9 \pm 2.1\%$ , +190%) e addominale ( $7.4 \pm 3.3\%$  vs  $3.3 \pm 1.8\%$ , +124%). Calo ponderale e riduzione dell'adiposità viscerale si sono osservati anche in topi WT trattati con il farmaco, assieme ad un minore, ma presente, ingrossamento della milza.

In conclusione, è stato dimostrato come, nonostante i numerosi effetti metabolici positivi, il trattamento con fenretinide possa risultare in un aggravamento severo della patologia aterosclerotica.