

ACCUMULO DI PRE β -HDL NEL DEFICIT GENETICO DI LCAT: MECCANISMO DI DANNO RENALE IN CELLULE TUBULARI E PODOCITI

Arianna Strazzella¹, Alice Ossoli¹, Massimiliano Ruscica², Chiara Macchi², Laura Calabresi¹

¹Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

²Dipartimento di scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Il deficit genetico di LCAT è una malattia rara causata da mutazioni nel gene *LCAT*, che codifica per l'unico enzima umano in grado di esterificare il colesterolo nel plasma e di consentire la maturazione delle HDL. Il profilo lipidico dei soggetti affetti è caratterizzato da concentrazioni ridotte di HDL-C e il profilo lipoproteico risulta alterato, con comparsa di LpX e accumulo di HDL piccole, native e discoidali, chiamate pre β -HDL. Il ruolo di queste ultime nello sviluppo della malattia renale, che rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità nei soggetti affetti, è ancora sconosciuto, e, pertanto, lo scopo del lavoro è stato quello di valutare l'impatto di queste particelle nell'insorgenza del danno renale.

Metodi: Le lipoproteine sono state separate per ultracentrifugazione dal plasma di portatori omozigoti e soggetti controllo o sintetizzate e usate per incubare podociti e cellule tubulari. La produzione di specie reattive dell'ossigeno, l'espressione della podocina e l'espressione dei complessi mitocondriali sono stati valutati.

Risultati: L'incubazione di podociti e cellule tubulari con le HDL isolate dai portatori omozigoti induce un significativo aumento della produzione di ROS (+53,2%, $p < 0.05$ vs HDL controllo; +28,57%, $p < 0.05$ vs HDL controllo rispettivamente). Il risultato è stato confermato incubando le cellule renali con pre β HDL sintetiche, comparabili per forma e dimensione alle particelle endogene (podociti 39,5% $p < 0.01$ vs HDL controllo; tubulari 34% $p < 0.05$ vs HDL controllo), e tale aumento risulta in linea con l'incremento dell'espressione proteica dei complessi mitocondriali coinvolti nella fosforilazione ossidativa valutata nel tubulo (Complesso I +315,6% $p = 0.02$ vs HDL controllo; Complesso II +168,9% $p = 0.02$ vs HDL controllo; Complesso III +222,9% $p = 0.021$ vs HDL controllo; Complesso IV +160,8% $p < 0.01$ vs HDL controllo; Complesso V +188,7% $p < 0.01$ vs HDL controllo). Infine, l'espressione genica della podocina nelle cellule podocitarie risulta ridotta significativamente sia previa incubazione con HDL che con la frazione contenente LDL e LpX dei soggetti omozigoti (- 56% $p < 0.05$ vs HDL controllo; -72,3% $p < 0.05$ vs HDL controllo, rispettivamente).

Conclusione: L'accumulo di pre β -HDL nel deficit di LCAT è coinvolto nella patogenesi del danno renale, compromettendo l'integrità delle cellule podocitarie e incrementando lo stress ossidativo sia nei podociti che nelle cellule tubulari.