

## **L' EFFETTO PROTETTIVO DELLA ROSUVASTATINA IN UN MODELLO ANIMALE DI ISCHEMIA CEREBRALE È MEDIATO DALLA MODULAZIONE DEI PROCESSI INFIAMMATORI**

Elena Nobili, Paolo Gelosa, Elisabetta Gianazza, Anita Gianella, Rodolfo Paoletti, Elena Tremoli, Luigi Sironi.

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

I ratti del ceppo spontaneously hypertensive rats stroke-prone (SHR-SP) rappresentano un modello animale di ipertensione che sviluppa spontaneamente lesioni cerebrali e renali. Queste anomalie sono precedute dall'instaurarsi di una condizione infiammatoria sistemica testimoniata dall'accumulo, nel siero e nelle urine, di proteine di fase acuta. Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto della rosuvastatina nello sviluppo dei processi infiammatori associati all'insorgenza delle anomalie cerebrali. A tal fine ratti SHR-SP maschi venivano sottoposti a dieta ipersalina, e trattati giornalmente con il veicolo o con rosuvastatina alla dose di 1 e 10 mg/kg/die. Il danno cerebrale, valutato con tecniche di risonanza magnetica, si sviluppava dopo  $40 \pm 5$  giorni di dieta ipersalina negli animali trattati con il solo veicolo e dopo  $52 \pm 5$  giorni in quelli trattati con rosuvastatina 1 mg/kg/die. Dopo 100 giorni di trattamento nessun danno era visibile nel 30% dei ratti trattati con la dose più alta di farmaco. L'escrezione urinaria delle proteine di fase acuta aumentava nel tempo negli animali trattati con il veicolo mentre rimaneva trascurabile negli animali trattati con il farmaco. Il trattamento con rosuvastatina riduceva, rispetto agli animali trattati con il solo veicolo, l'espressione genica di MCP-1, TGF- $\beta$ 1, IL-1  $\beta$  e TNF- $\alpha$  a livello renale e aumentava l'mRNA dell'enzima eNOS nell'aorta. Inoltre, analisi di immunistochemica rivelavano che il trattamento farmacologico riduceva l'espressione, da parte dell'endotelio, della molecola di adesione P-selectina a livello dei vasi cerebrali. Questi effetti erano indipendenti dai cambiamenti dei livelli di colesterolo o di altri parametri fisiologici quali la pressione sanguigna. Abbiamo inoltre valutato nel nostro sistema sperimentale l'effetto del trattamento con una statina lipofila, la simvastatina. Sorprendentemente, i dati ottenuti mostravano che la simvastatina, alle dosi di 2-20 mg/kg/die, non esercitava alcun effetto protettivo nei ratti SHR-SP. In conclusione la rosuvastatina esercita, nel nostro modello animale, un effetto benefico sull'insorgenza del danno cerebrale attenuando i processi infiammatori e migliorando la funzionalità endoteliale.