

## **LE LIPOPROTEINE RICCHE IN TRIGLICERIDI DA SOGGETTI IPERTRIGLICERIDEMICI INDUCONO UNA RISPOSTA PRO-INFIAMMATORIA IN CELLULE ENDOTELIALI: MECCANISMI MOLECOLARI COINVOLTI.**

Norata GD\*, Eriksson P§, Grigore L\*, Raselli S\*, Seccomandi P\*, Hamsten A§, Maggi FM\*, Catapano AL\*.

\*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano; §King Gustaf V Research Institute, Department of Medicine, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden

Elevati livelli di lipoproteine ricche in trigliceridi (TGRL) rappresentano un importante fattore di rischio cardiovascolare e promuovono la disfunzione endoteliale. In questo lavoro abbiamo valutato gli effetti delle TGRL di soggetti normo (N-TGRL) (n=23) e ipertrigliceridemici (H-TGRL) (n=30) sulla funzione endoteliale, focalizzando la nostra attenzione sulla modulazione dell'espressione genica endoteliale e sui meccanismi molecolari coinvolti. Cellule endoteliali umane sono state incubate con N-TGRL o H-TGRL, l'analisi di western blotting o protein/DNA array ha mostrato che le H-TGRL attivano principalmente p38MAPK, CREB and NF- $\kappa$ B. L'RNA è stato processato ed l'analisi con cDNA microarray. H-TGRL hanno indotto prevalentemente l'espressione di diverse molecole di adesione come VCAM-1, ELAM-1, P-selectin, PECAM-1 e di altri geni coinvolti nella risposta infiammatoria come MCP-1, IL-6, PAI-1 e ADAMTs1. Questo profilo di espressione è risultato essere caratteristico delle H-TGRL infatti le N-TGRL hanno modulato solamente l'espressione di VCAM-1, PECAM-1 e PAI-1. Queste osservazioni sono state confermate con real-time PCR quantitativa e studi di immunofluorescenza. L'analisi bioinformatica e studi di chromatin-immunoprecipitation hanno confermato un ruolo fondamentale di NF- $\kappa$ B e CREB negli effetti osservati.

I nostri dati confermano il coinvolgimento delle TGRL di soggetti ipertrigliceridemici nella disfunzione endoteliale attraverso l'attivazione di una risposta pro-trombotica e pro-infiammatoria, e forniscono nuove osservazioni sui meccanismi molecolari e sui geni coinvolti in queste risposte.