

INFLUENZA DELL'OXLDL SUL FENOTIPO DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

Arnaboldi Lorenzo², Stadiotti Ilaria¹, Brambilla Silvia¹, Cattaneo Fabio¹, Corsini Alberto², Pompilio Giulio¹, Tondo Claudio¹, Sommariva Elena¹

¹Centro Cardiologico Monzino, Vascular Biology and Regenerative Medicine Lab

²Università degli Studi di Milano; DISFeB

La Cardiomiopatia Aritmogena (ACM), malattia genetica caratterizzata da sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare, si manifesta con tachicardie ventricolari e morte improvvisa anche in soggetti giovani e atletici. Sono stati identificati diversi geni causativi, tra cui PKP2, ma penetranza ed espressività variabili suggeriscono il coinvolgimento di altri fattori genetici, epigenetici ed ambientali.

In una casistica di 16 pazienti ACM consecutivi ricoverati al Centro Cardiologico Monzino abbiamo osservato aumenti nel colesterolo totale (211.3 ± 8.0 vs 185.0 ± 6.8 ; $p=0.020$), LDL (133.4 ± 30.8 vs 111.1 ± 20.7 ; $p=0.031$) e oxLDL (217.1 ± 88.5 vs 106.9 ± 36.6) plasmatici, rispetto a controlli sani paragonabili per sesso ed età. Si ipotizza quindi che lievi dislipidemie e stress ossidativo, indotto anche dall'esercizio fisico, possano essere cofattori dell'ACM.

Utilizzando cellule stromali mesenchimali cardiache (C-MSC) come modello in vitro di ACM (Sommariva et al., Eur Heart J, under revision) abbiamo dimostrato che un acido grasso ossidato, il 13HODE, che si ritrova anche nelle LDL, favorisce l'accumulo lipidico specificamente in C-MSC ACM ($n=3$; 259.8 ± 42.5 vs 135.5 ± 24.4 ; $p=0.019$), mentre l'attività antiossidante della N-acetilcisteina lo inibisce (21.3 ± 6.9 vs 105.3 ± 77.3 ; $p=0.007$). Il 13HODE è un noto attivatore di PPAR γ (Itoh et al., Nature structural & molecular biology 2008), uno dei principali regolatori dell'adipogenesi. Un'attivazione trascrizionale di PPAR γ nelle cellule ACM ($n=5$; 5.0 ± 1.3 vs 1.4 ± 0.7 ; $p=0.044$) è stata osservata in parallelo a quella di CD36 (116.0 ± 67.8 vs 1.8 ± 0.5 ; $p=0.042$), recettore delle oxLDL, la cui espressione è PPAR γ -dipendente (Nicholson and Hajjar. Vascular pharmacology 2004).

Anche se il modello murino di ACM PKP2-KO non accumula adipociti nel cuore (Cerrone et al., Cardiovasc Res 2012) probabilmente per un meccanismo intrinseco di protezione, le loro C-MSC però sono predisposte in vitro all'accumulo lipidico maggiore rispetto ai controlli ($22.8\% \pm 2.5\%$ vs $12.7\% \pm 3.1\%$; $p=0.015$). Somministrando ai topi ACM ($n=5$) una dieta ad alto contenuto di grassi, (riportata aumentare le LDL circolanti; Sung et al., BMC complementary and alternative medicine 2014) abbiamo osservato una sostituzione fibro-adiposa in vivo.

Possiamo quindi ipotizzare che una mutazione nei geni ACM sia necessaria ma non sufficiente per la manifestazione severa della patologia e che elevati LDL plasmatiche e stress ossidativo siano cofattori della patogenesi. Analisi di lipidomica sono in corso per comprendere tali meccanismi.