

PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 (PCSK9) NEL METABOLISMO CARDIACO

L. Da Dalt¹, G. Balzarotti¹, M. Audano¹, N. Mitro¹, A.L. Catapano^{1,2}, G.D. Norata^{1,2}

1 Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano, Milano, Italia;

2 Centro SISA, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italia;

Introduzione: La Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) è una glicoproteina rilasciata in circolo principalmente dal fegato che interagisce e regola l'omeostasi dei recettori della famiglia LDL e CD36.

La mancanza di PCSK9 porta quindi a una ridotta degradazione dei recettori della famiglia delle LDL, che presenti in numero maggiore nella membrana cellulare, mediano un accumulo di metaboliti tossici (acidi grassi a lunga catena, diacilgliceroli, triacilgliceroli e ceramidi) nei cardiomiociti, portando a lipotossicità cardiaca.

Scopo: Lo scopo di questo lavoro è quello di studiare il ruolo di PCSK9 nella fisiologia cardiaca con particolare attenzione al metabolismo mitocondriale ed alla funzionalità cardiaca.

Metodi: Analisi di metabolomica e analisi della respirazione mitocondriale su cuori di topi WT, PCSK9 KO e Albumincre-PCSK9 KO condizionale (un modello privo di espressione epatica di PCSK9) a dieta SFD (Standard Fat Diet – 10% grassi) per 20 settimane. Su questi campioni è stata effettuata anche la quantificazione di proteine mitocondriali tramite Western Blot.

Risultati: La mancanza di PCSK9 porta ad un accumulo di acidi grassi legati agli shuttle della carnitina (C8; $0,066 \pm 0,047$ Vs $0,195 \pm 0,035$ e C12; $0,021 \pm 0,018$ Vs $0,11 \pm 0,069$ pg/ug di proteina, $p < 0,05$), indicando una possibile riduzione della beta-ossidazione. Topi PCSK9 KO e Albcre-PCSK9 KO mostrano ridotti livelli di glucosio 6-P, ribosio-5P e erythrose-4P, associati ad aumentato flusso glicolitico. Un'analisi degli intermedi del ciclo di Krebs ha mostrato riduzione di intermedi negli animali PCSK9 KO (Citrato; $6,111 \pm 2,429$ Vs $3,593 \pm 1,103$, $\#945$; -chetoglutarato; $105,205 \pm 42,056$ Vs $59,657 \pm 23,939$, $p < 0,05$). L'analisi WB dei lisati cellulari dei cuori dei PCSK9 KO ha mostrato una ridotta espressione di proteine chiave della catena di trasporto degli elettroni (complessi 1, 2 e 3), che è risultata associata ad alterato consumo di ossigeno legato alla respirazione cellulare.

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che la mancanza di PCSK9 si associa ad uno switch metabolico cardiaco da beta ossidazione a glicolisi e pongono le basi per approfondire il quadro di funzionalità cardiaca nei deficit di PCSK9.