

RUOLO IMMUNOMETABOLICO DELL'APOLIPOPROTEINA E: FOCUS SUL METABOLISMO DEL COLESTEROLO NELLE CELLULE DENDRITICHE

Bonacina F¹, Coe D², Wang G², Longhi MP², Baragetti A^{1,3}, Moregola A¹, Garlaschelli K³, Uboldi P¹, Pellegatta F³, Grigore L³, Da Dalt L¹, Annoni A⁴, Gregori S⁴, Xiao Q², Caruso D¹, Mitro N¹, Catapano AL^{1,5}, Marelli-Berg FM², Norata GD^{1,3}

¹Dipartimento di scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli studi di Milano, Milano; ²William Harvey Research Institute, Queen Mary University, London, UK; ³Centro SISA, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italy; ⁴San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, 20132, Italy; ⁵IRCSS Multimedica, Milano.

L'attivazione del sistema immunitario ricopre un ruolo sempre più rilevante nella fisiopatologia delle malattie cardio-metaboliche. Rimane tuttora da chiarire se tale attivazione sia la conseguenza della dislipidemia o di un'alterazione del metabolismo lipidico intracellulare. Scopo progetto Cariplo 0524-2015 è studiare il ruolo dell'apolipoproteina E (apoE), una proteina a ponte tra il metabolismo lipidico sistemico e cellulare, sulla risposta immunitaria.

Rispetto a WT, topi apoE KO presentano un incremento della risposta immunitaria come dimostrato da un'espansione di linfociti ad attività effettrice TEM(CD4+CD44+CD62L-, p<0,05), valutato tramite analisi citofluorimetrica della milza. Tale fenotipo si osserva sia in condizioni basali che dopo un saggio di allotrapianto di cute, evento associato anche ad un rigetto più veloce (p<0.05) nei topi apoE KO. Inoltre, lo stesso modello di allotrapianto, eseguito in topi WT e apoE KO sottoposti a trapianto di midollo osseo da donatori WT o apoE KO, ha dimostrato che l'aumentata attivazione immunitaria sia il risultato della mancanza di apoE a livello mieloide (p<0,05) e sia indipendente dall'ipercolesterolemia. Tra le cellule di origine mieloide, oltre ai macrofagi, apoE viene espressa dalle cellule dendritiche (DCs) e la sua mancanza si associa ad un'aumentata abilità delle DCs di indurre la proliferazione di linfociti T (p<0.01). Tale fenomeno è stato associato ad un aumento di colesterolo in membrana (p<0.01) che favorisce la co-localizzazione del complesso maggiore di istocompatibilità II (MHCII, p<0.01), responsabile dell'attivazione linfocitaria.

Nell'uomo, i portatori dell'isoforma ApoE4, caratterizzati da ipercolesterolemia, presentano livelli significativamente aumentati di CD4+TEM rispetto ai portatori dell'isoforma ApoE2 ed E3 (analisi citofluorimetriche su soggetti appartenenti allo studio PLIC). Esperimenti di co-cultura tra linfociti CD4+ e DCs derivate da monociti isolati da sangue intero, mostrano un aumento della polarizzazione dei linfociti verso i TEM nei carrier dell'isoforma ApoE4, fenotipo corretto dall'incubazione di queste cellule con la forma wild type apoE3.

Complessivamente, questi dati suggeriscono che apoE controlli in maniera autocrina l'abbondanza di colesterolo nelle DCs e influenzi di conseguenza la localizzazione del complesso MHCII, agendo quindi da modulatore della risposta immunitaria adattativa.

Myeloid apolipoprotein E controls dendritic cell antigen presentation and T cell activation.
Nat Commun.2018;9:3083