

1. pubblicati in lingua inglese;
2. di fase 2 o fase 3;
3. che confrontassero il trattamento con anticorpi anti-PCSK9 rispetto a un controllo;
4. che riportassero gli effetti sul colesterolo LDL;
5. con trattamenti di durata ≥ 8 settimane.

Come endpoint primario è stata considerata la differenza media (MD) tra la variazione dei livelli di LDL prima e dopo il trattamento nel gruppo di pazienti trattati con anticorpi anti-PCSK9 e nel gruppo di controllo.

Risultati. Sono stati selezionati 29 RCT. I pazienti inclusi erano 15.838, di cui 9.469 nei bracci di trattamento con anti-PCSK9 e 6369 nei bracci di controllo. Complessivamente, gli mAbs anti-PCSK9 si sono dimostrati notevolmente efficaci nella riduzione del colesterolo LDL, con MD pari a -52,82 (IC 95% da -56,36 a -49,27). La stima relativa a alirocumab era di -51,71 (da -58,72 a -44,69); quella a evolocumab era di -54,95 (da -59,09 a -50,81). Le stime aggregate in funzione dei differenti dosaggi dei farmaci hanno mostrato una relazione dose effetto solo per alirocumab: da MD -41,55 (da -54,74 a -28,37) per alirocumab 75 mg a -59,81 (da -66,35 a -53,27) per alirocumab 150 mg. Relativamente agli studi che hanno confrontato gli inibitori di PCSK9 con un trattamento attivo (ezetimibe), si è osservata una MD di -38,49 (da -42,64 a -34,32), in particolare di -39,45 (da -51,37 a -27,52) per alirocumab e di -37,84 (da -39,86 a -35,82) per evolocumab.

Conclusioni. Questa metanalisi aggiornata con gli ultimi trial pubblicati conferma l'evidenza emersa dagli studi clinici e dalle metanalisi precedenti di una importante capacità dei diversi mAbs anti-PCSK9 finora studiati di ridurre i livelli di colesterolo LDL, anche rispetto al trattamento con ezetimibe.

NEUROTRASMISSIONE SIMPATICA NELLO SVILUPPO DELL'ATEROSCLEROSI: UN BERSAGLIO NON RICONOSCIUTO DELLA DISLIPIDEMIA?

S. Manzini¹, M. Busnelli¹, D.S. Horner², M. Chiara², G.S. Ganzetti¹, F. Dellera¹, C. Parolini¹, G. Chiesa¹

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; ²Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano

Obiettivi. Con l'obiettivo di scoprire nuovi geni/*pathway* coinvolti nell'aterosclerosi indotta da dislipidemia, è stata condotta un'analisi trascrittomiche su aorte di linee transgeniche caratterizzate da diversi profili lipidici/lipoproteici e diversa suscettibilità all'aterosclerosi.

Metodi. Sono stati impiegati topi *wild-type* C57BL/6, apoE-*knockout* (EKO), apoE/apoA-I-*knockout* (EKO/A-IKO) e apoE/apoA-I-*knockout* esprimenti apoA-I umana (EKO/A-IKO/HA-I), alimentati a dieta chow o dieta Western a partire da 8 settimane di età. Dopo 22 settimane di dieta è stato analizzato il profilo delle lipoproteine plasmatiche mediante FPLC e l'aterosclerosi aortica attraverso l'analisi en-face. L'intero profilo di espressione genica dell'aorta (trascrittomiche) è stata ottenuta mediante sequenziamento *high-throughput*.

Risultati. A dieta chow, si è osservato uno sviluppo di placca solo nell'arco aortico di topi EKO (alte VLDL/LDL, basse HDL) e EKO/A-IKO (alte VLDL/LDL, HDL assenti). L'iper-

lipidemia e la formazione di placca negli archi aortici di topi EKO e EKO/A-IKO sono state incrementate dalla dieta Western, risultando solo in un modesto sviluppo di aterosclerosi in topi EKO/A-IKO/HA-I (alte VLDL/LDL e alte HDL).

Su un totale di 23K+ geni, circa il 10% è stato identificato come differenzialmente espresso (DE) in almeno una condizione (genetica o dietetica). Nei genotipi atero-proni, la dieta Western è risultata, rispetto alla dieta chow, in una ridotta espressione di geni chiave per la sintesi di catecolamine e di proteine di struttura delle vescicole sinaptiche. L'espressione degli stessi geni è risultata diminuita nei topi EKO/A-IKO rispetto a EKO/A-IKO/HA-I in entrambe le condizioni dietetiche.

Conclusioni. I risultati suggeriscono che le condizioni di dislipidemia, che predispongono allo sviluppo di aterosclerosi (iperlipidemia, basse HDL) possono interferire sull'attività simpatica diminuendo l'espressione di geni coinvolti nella sintesi di neurotrasmettitori e di proteine strutturali vescicolari.

NELLE CELLULE HEPG2 L'ESPRESSIONE DI PCSK9 È REGOLATA DALLE ADIPOCHINE LEPTINA E RESISTINA

M. Botta¹, N. Ferri², E. Giorgio¹, C. Macchi¹, A. Corsini¹, P. Magni¹, M. Ruscica¹

¹Università degli Studi di Milano; ²Università degli Studi di Padova

Scopo. Evidenze cliniche, genetiche e sperimentali indicano come la "proprotein convertase subtilisin/kexin 9" (PCSK9) possa essere sia causa che effetto della sindrome metabolica (MetS). Recentemente il nostro gruppo ha dimostrato come la proteina PCSK9 sia regolata dalla citochina pro-infiammatoria TNF-alpha in modo SOCS-3 dipendente (Ruscica et al., JBC, 2016). Basandoci su tale evidenza, scopo del presente lavoro è stato quello di esplorare se le adipochine leptina e resistina avessero qualche effetto sull'espressione di PCSK9 e sulla de novo lipogenesi.

Metodi. Le cellule di carcinoma epatico (HepG2) e le cellule HepG2 sovra-esprimenti in modo stabile PCSK9 (HepG2PCSK9) sono state utilizzate come modello in vitro. Inoltre sono state utilizzate tecniche di qPCR, Western blot, ELISA, luciferasi reporter assays, e siRNA verso STAT3.

Results. Le cellule HepG2 esprimono il recettore della leptina ObRb e il recettore della resistina CAP-1. Tale espressione non viene modificata dalla sovraespressione di PCSK9. Un trattamento di 48 ore con leptina (dose, 100 ng/mL) e con resistina (dose, 50 ng/mL) ha determinato un aumento statisticamente significativo dell'espressione genica di PCSK9 (rispettivamente di 2,0 e 3,5 volte). In modo simile, l'espressione genica di JAK/STAT e dei alcuni geni coinvolti nella de novo lipogenesi (SREBP-1, FAS e SCD-1) sono risultati aumentati dopo trattamento con leptina e resistina. L'attivazione di PCSK9, di SREBP-1, FAS e SCD-1 dopo trattamento con leptina e resistina è stata inibita dall'utilizzo dei siRNA per STAT3. Inoltre, l'attività del promotore di PCSK9 è aumentata dopo 24 e 48 ore di trattamento con leptina (100 ng/mL). Quest'ultima è in grado anche di aumentare il rilascio di PCSK9 nel medium delle cellule HepG2 (+15%).

Conclusioni. Le adipochine leptina e resistina attivano sia l'espressione di PCSK9 che quella di alcuni geni coinvolti nella de novo lipogenesi in modo STAT3 dipendente.