

di elementi predittori della pervietà nel tempo dei CABG è stato oggetto di diversi studi, focalizzati soprattutto sulla presenza di fattori di rischio cardiovascolari o specifici marker genetici. Non vi sono invece dati riguardanti la caratterizzazione delle microvescicole circolanti (MVs), considerate biomarcatori di infiammazione e danno vascolare in diverse patologie cardiovascolari, né una valutazione generale di citochine infiammatorie plasmatiche.

Scopo del lavoro è stato quindi quello di verificare se la presenza di un particolare assetto di MVs o di uno specifico fenotipo proteico nel plasma, prima dell'intervento di bypass, fossero associati alla sua occlusione nell'arco di un anno.

Metodi. Sono stati analizzati i plasmi di 179 pazienti sottoposti ad un intervento di CABG. A tali soggetti il giorno prima dell'intervento è stato effettuato un prelievo di sangue da cui è stato preparato il plasma per la valutazione delle MVs circolanti mediante analisi citofluorimetrica. La caratterizzazione di 92 proteine plasmatiche è stata condotta con Proseek Multiplex CVDI assay. Dopo 12 mesi dalla procedura chirurgica la pervietà del bypass è stata valutata mediante TAC.

Risultati. L'occlusione del bypass dopo 12 mesi dall'intervento è stata riscontrata nel 25% dei pazienti in esame. L'analisi citofluorimetrica ha evidenziato come nel plasma di tali soggetti la percentuale di MVs di origine piastrinica (CD41^{pos}) e di quelle che esprimevano AnnexinV, CD62P e Tissue Factor era significativamente superiore rispetto a quella misurata nei pazienti con bypass pervi. Nello stesso gruppo di soggetti, l'analisi del proteoma plasmatico ha evidenziato la presenza di alterati livelli di Natriuretic peptides B, Stem Cell Factor, TIM-1 e Thrombomodulin rispetto ai soggetti con bypass pervio.

Conclusioni. I dati ottenuti suggeriscono come uno specifico assetto di MVs circolanti e/o proteine plasmatiche sia associato ad una prognosi negativa del CABG. La valutazione della presenza di tale fenotipo potrebbe quindi essere importante per l'identificazione dei pazienti ad elevato rischio di risteno che potrebbero trarre vantaggio da una terapia farmacologica personalizzata.

IL DEFICIT DI HDL IN TOPI GENETICAMENTE MODIFICATI COMPROMETTE LA MORFOLOGIA CUTANEA: UNO STUDIO STRUTTURALE E ULTRASTRUTTURALE

M. Busnelli¹, F. Arnaboldi², L. Cornaghi², S. Manzini¹, C. Parolini¹, F. Dellera¹, G.S. Ganzetti¹, C.R. Sirtori¹, E. Donetti², G. Chiesa¹

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; ²Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

I lipidi svolgono un ruolo fondamentale nel rendere la cute impermeabile alla perdita d'acqua corporea e nel contrastare le infezioni da parte di microrganismi patogeni. Tali lipidi vengono sia sintetizzati nell'epidermide, un sito attivo di sintesi di colesterolo, acidi grassi e ceramidi, sia veicolati alla cute attraverso le lipoproteine plasmatiche. Nell'uomo, diverse condizioni iperlipidemiche si associano a formazione di xantomi o xantelasmi, lesioni cutanee dovute a eccessiva deposizione di lipidi; tuttavia, lesioni xantomatose possono verificarsi anche in soggetti con normale trigliceridemia e colesterolemia LDL, ma con livelli drammaticamente ridotti di HDL. Scopo di questo lavoro è stato quello di valutare gli effetti sulla morfologia cutanea di un deficit di HDL, in modelli murini geneticamente modificati attraverso l'abolizione della sintesi di apolipoproteina A-I e apolipoproteina E.

A questo scopo, topi controllo (C57Bl/6), topi apoE knockout (EKO), topi apoA-I knockout (A-IKO) e topi apoA-I/apoE doppi

knockout (A-IKO/EKO) sono stati alimentati con dieta a basso contenuto di lipidi e colesterolo fino a 30 settimane di età.

La valutazione della cute mediante microscopia ottica ha mostrato che la morfologia cutanea di topi EKO, A-IKO e C57Bl/6 era comparabile e priva di segni patologici, mentre la cute di topi A-IKO/EKO mostrava un aumento dello spessore dermico insieme alla presenza di cellule schiumose e linfociti T nel derma reticolare. Una successiva analisi in microscopia elettronica ha inoltre evidenziato, nei topi A-IKO/EKO, un accumulo di cristalli di colesterolo extracellulari nel derma papillare e nel citoplasma delle cellule schiumose. La valutazione del contenuto cutaneo di lipidi ha confermato un aumento significativo nella quantità di colesterolo libero e di colesterolo esterificato nella cute di topi A-IKO/EKO rispetto a topi controllo, mentre le concentrazioni di trigliceridi e fosfolipidi erano comparabili tra i due genotipi.

In conclusione, topi A-IKO/EKO deficitari di HDL riproducono, per la prima volta, il fenotipo cutaneo riscontrato in pazienti severamente ipolipoproteinemici, e potranno quindi costituire un modello sperimentale per studiare i meccanismi coinvolti nello sviluppo di questa condizione patologica.

EFFETTO DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA SULL'ESPRESSIONE DI FATTORE TESSUTALE PIASTRINICO E SUL PROFILO PROTEOMICO PLASMATICO IN PAZIENTI CON PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE

P. Canzano¹, M. Brambilla¹, M. Brioschi¹, L. Rossetti¹, G.C. Marenzi¹, C. Banfi¹, G. Teruzzi¹, D. Trabattoni¹, M. De Metrio¹, A. Bartorelli¹, E. Tremoli^{1,2}, M. Camera^{1,2}

¹Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano; ²Dip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Introduzione. I pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) hanno una maggiore incidenza di malattia cardiovascolare (CAD). Un ruolo chiave nello sviluppo delle complicanze trombotiche è svolto dalle piastrine e dal Fattore Tessutale (TF), il principale attivatore della cascata coagulativa. Questa proteina è presente anche nelle piastrine e la sua espressione aumenta significativamente nei pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) rispetto ai pazienti con patologia coronarica stabile (SA). È noto che l'IRC causa cambiamenti nella reattività piastrinica e che, negli stadi più gravi, influenza l'espressione di proteine plasmatiche coinvolte nello sviluppo dell'aterosclerosi. Non sono però presenti dati sul contributo del TF piastrinico al maggiore rischio trombotico, né ci sono studi relativi al proteoma plasmatico di pazienti CAD con danno renale moderato.

Scopo. Comparare l'espressione di TF piastrinico e il profilo proteomico plasmatico in pazienti con SA e ACS IRC⁺.

Metodi. Sono stati arruolati 58 pazienti ACS/IRC⁺ e 164 ACS/IRC⁻, e 34 pazienti SA/IRC⁺ e 161 SA/IRC⁻. L'espressione di superficie e intracellulare di TF piastrinico è stata valutata mediante citofluorimetria in sangue intero; il profilo proteomico mediante elettroforesi bidimensionale (2-DE) ed ELISA.

Risultati. La percentuale di piastrine circolanti che esprimono TF in superficie è significativamente inferiore nei pazienti ACS/IRC⁺ rispetto ai pazienti ACS/IRC⁻ (3,65%±1,17 e 4,69%±0,8 rispettivamente, p<0,05). Questo si associa ad un'espressione intracellulare di TF significativamente inferiore nei pazienti ACS/IRC⁺ rispetto ai pazienti ACS/IRC⁻ (19,49%±4,04 e 27,53%±5,16, rispettivamente p<0,001). Un simile trend è presente anche nei pazienti SA/IRC⁺ rispetto ai pazienti SA/IRC⁻ (superficie: 1,97%±0,57 e 2,87%±0,44 rispettivamente,