

IL TRATTAMENTO CON RUPATADINA IN TOPI KNOCKOUT PER APOLIPOPROTEINA E È ASSOCIATO A UN PEGGIORAMENTO DELL'ATEROSCLEROSI E A UN ALTERATO RECLUTAMENTO DEI LINFOCITI T

Elsa Franchi¹, Marco Busnelli¹, Stefano Manzini¹, Alice Colombo¹, Fabrizia Bonacina¹, Giuseppe D. Norata¹, Silvia Castiglioni¹, Christos Andronis², Eftychia Lekka², Eugenio Scanziani^{3,4}, Giulia Chiesa¹

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; ²Biovista, 34 Rodopoleos Street, 16777 Atene, Grecia; ³Mouse and Animal Pathology Laboratory (MAPLab), Fondazione UniMi, Milano, Italia; ⁴Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione e antagonista del fattore di attivazione delle piastrine, in grado di ridurre il reclutamento di macrofagi e granulociti e di inibire l'aggregazione piastrinica. L'insieme di questi effetti suggerisce che il trattamento con rupatadina potrebbe rappresentare un approccio innovativo nel trattamento dell'aterosclerosi.

Per valutare questa ipotesi, topi femmina di 9 settimane di età, knockout per apolipoproteina E (n=15 per gruppo), sono stati alimentati con una dieta Western (controllo) o con dieta Western contenente rupatadina (0.017% p/p) per 12 settimane.

Il trattamento non ha influenzato l'assunzione di cibo/acqua, né ha avuto effetti sul peso corporeo o su quello degli organi valutati. I principali parametri istologici di fegato, rene, polmone e milza non sono stati modificati dal trattamento farmacologico.

I livelli di colesterolo e trigliceridi plasmatici erano paragonabili tra i due gruppi, ma, inaspettatamente, il trattamento con rupatadina ha determinato un maggiore sviluppo di placca nel seno aortico. Tra i due gruppi erano tuttavia paragonabili l'area del core necrotico, la quantità di matrice extracellulare, l'area occupata da lipidi neutri e la quantità di macrofagi. Indipendentemente dal trattamento, non è stata rilevata la presenza di mastociti all'interno delle placche, e quantità comparabili di mastociti erano presenti nel parenchima cardiaco dei due gruppi. Inaspettatamente, nei topi trattati si è osservato un aumento dei linfociti T infiltranti la placca (+70%) e il miocardio attorno al seno aortico (+80%).

A partire da quest'ultima osservazione, l'effetto della rupatadina sui linfociti T è stato valutato anche in vitro: il trattamento non ha influenzato la proliferazione cellulare né la polarizzazione CD4/CD8. Al contrario, la rupatadina ha promosso la polarizzazione Th1 e Th2 dei linfociti CD4+. I linfociti Th1 hanno note azioni pro-aterogene, mentre l'impatto dei Th2 sull'aterosclerosi è ancora controverso.

In conclusione, i risultati del presente lavoro mostrano, per la prima volta, che il trattamento con rupatadina in topi knockout per apolipoproteina E alimentati con dieta a elevato contenuto lipidico determina un peggioramento nello sviluppo di aterosclerosi associato a un'umentata attivazione linfocitaria.