

ALTERATA DEPOSIZIONE DI LIPIDI E AUMENTATO STATO INFIAMMATORIO IN TOPI NORMOCOLESTEROLEMICI CON DEFICIT DI HDL

Alice Colombo¹, Marco Busnelli¹, Stefano Manzini¹, Elsa Franchi¹, Francesca Arnaboldi², Elena Donetti², Eugenio Scanziani^{3,4}, Giuseppe Danilo Norata^{1,5}, Giulia Chiesa¹.

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia. ²Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia. ³Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia. ⁴Mouse and Animal Pathology Laboratory (MAPLab), Fondazione UniMi, Milano, Italia. ⁵Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italia.

Le lipoproteine ad alta densità (HDL) e la loro componente proteica principale, apolipoproteina A-I, rivestono un ruolo fondamentale nel regolare l'omeostasi del metabolismo del colesterolo e l'attivazione del sistema immunitario. Nel presente studio, è stato valutato come una manipolazione genetica dei livelli di HDL/apoA-I potesse impattare sulla deposizione lipidica nella cute, negli organi linfoidi e nelle coronarie di topi alimentati con una dieta standard per roditori.

Topi privi di apolipoproteina E (EKO), topi privi di apolipoproteina E e apolipoproteina A-I (DKO), topi DKO sovraespressanti l'isoforma umana di apoA-I (DKO/hA-I) e topi C57Bl/6 di controllo (WT) sono stati alimentati con una dieta chow fino a 30 settimane di età. Sono stati dosati i lipidi plasmatici, lo sviluppo di aterosclerosi è stato valutato nel seno aortico e nelle coronarie, l'ultrastruttura della cute è stata investigata mediante microscopia elettronica. Il sangue e gli organi linfoidi sono stati valutati mediante analisi istologiche/citofluorimetriche.

I topi DKO erano caratterizzati da una pressoché totale assenza di HDL e da livelli di colesterolo totale nel plasma paragonabili a quelli dei topi WT.

Solo i topi DKO hanno mostrato una alterazione del derma subpapillare, con deposito di cristalli di colesterolo e cellule schiumose. La deposizione di lipidi neutri era aumentata nel derma ispessito dei topi DKO rispetto agli altri genotipi. Segni di severa infiammazione erano presenti nei linfonodi drenanti la cute dei topi DKO. Inoltre, la deposizione di lipidi neutri nel parenchima linfonodale era estremamente ridotta nei topi WT, EKO e DKO/hA-I, mentre era estremamente elevata nei topi DKO.

Una aumentata presenza di linfociti T CD4⁺ effector memory era osservabile in sangue, milza e linfonodi drenanti la cute di topi DKO.

Un significativo peggioramento dello sviluppo di aterosclerosi era presente nel seno aortico e nelle coronarie di topi DKO rispetto ai topi EKO. La sovraespressione di apolipoproteina A-I umana, nel background DKO, è stata in grado di prevenire il fenotipo cutaneo, ridurre lo stato infiammatorio e rallentare marcatamente la progressione dell'aterosclerosi.

In conclusione, la mancanza di HDL, pur in assenza di iperlipidemia, si associa a severe modificazioni della morfologia cutanea, aumentata insorgenza di aterosclerosi e alterata attivazione del sistema immunitario.