

# **LA LDL-AFERESI (LDL-A) RIDUCE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MODULANDO LE PATHWAY COINVOLTE NELLA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA ATEROSCLEROTICA.**

S. Simone, A. Chieti, N. Campobasso, M. Strippoli, G. Piscopo, P. Pontrelli, M. Accetturo, G. Grandaliano\*, F. Rascio\*, L. Gesualdo, G. Pertosa

UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento Emergenza e Trapianti di Organi (DETO), Univ. degli Studi Bari "Aldo Moro".\*UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Univ. di Foggia.

## **INTRODUZIONE**

La LDL-A rappresenta un trattamento alternativo a quello farmacologico nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare (IF) resistente alla terapia convenzionale. Studi clinici recenti suggeriscono che la LDL-A può ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari e migliorare il microcircolo, ma i meccanismi molecolari alla base di tale miglioramento non sono ancora completamente noti. Scopo dello studio è stato quello di identificare, attraverso un approccio high-throughput, le differenze nel profilo di espressione genica dei linfomonociti periferici (LMP) di pazienti sottoposti a trattamento con LDL-A. I risultati sono stati validati mediante real time PCR.

## **METODI**

Il profilo di espressione genica è stato valutato nei LMP isolati da 8 pazienti con IF, prima e dopo trattamento con LDL-A, mediante microarray (Agilent Technologies). I dati ottenuti sono stati valutati mediante analisi statistica (T test per dati appaiati) e funzionale delle pathway (Ingenuity Pathway Analysis, IPA). L'espressione dei geni di maggiore interesse è stata validata in real time PCR in una coorte indipendente di pazienti.

## **RISULTATI**

I geni risultati differentemente espressi nei LMP, isolati prima e dopo LDL-A, erano 83 [fold-change (FC)  $\geq 2,0$ ]. Tali geni si dispongono funzionalmente in 10 networks relativi alla modulazione da parte della LDL-A delle pathway della: 1. Signaling dell'aterosclerosi; 2. Signaling dell'Interleuchina 6; 3. Signaling dell'Interleuchina 17; 4. Diapedesi ed adesione leucocitaria; 5. Cross-talk tra immunità innata e adattativa; 6. Signaling delle cellule natural killer. Alcune citochine proinfiammatorie, coinvolte nello sviluppo e progressione del processo aterosclerotico, sono risultate significativamente down-regolate a fine trattamento aferetico. I geni maggiormente down-regolati al termine dell'aferesi erano note citochine pro-infiammatorie, coinvolte nello sviluppo e progressione del processo aterosclerotico: l'interleuchina 1 (FC=-2.97), l'Interleuchina 6 (FC=-2.07), l'Interleuchina 8 (FC=-3.56) ed MCP1 (FC=-2.13). Inoltre un altro importante gene down-regolato a seguito del trattamento aferetico è AREG (FC=-3.5), pro-fibrogenico e solitamente over-espresso in condizioni di infiammazione. I livelli di espressione di tali geni è stata confermata mediante real time PCR in una coorte indipendente di pazienti (18 PRE e POST AFERESI).

## **CONCLUSIONI**

I dati dello studio suggeriscono che il trattamento con LDL-A può contribuire a ridurre il rischio cardiovascolare attraverso la modulazione di differenti pathway coinvolte nella progressione del processo dell'aterosclerosi e nella disfunzione endoteliale. Questa osservazione potrebbe aprire nuove prospettive nella prevenzione del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da IF resistente alla terapia convenzionale.