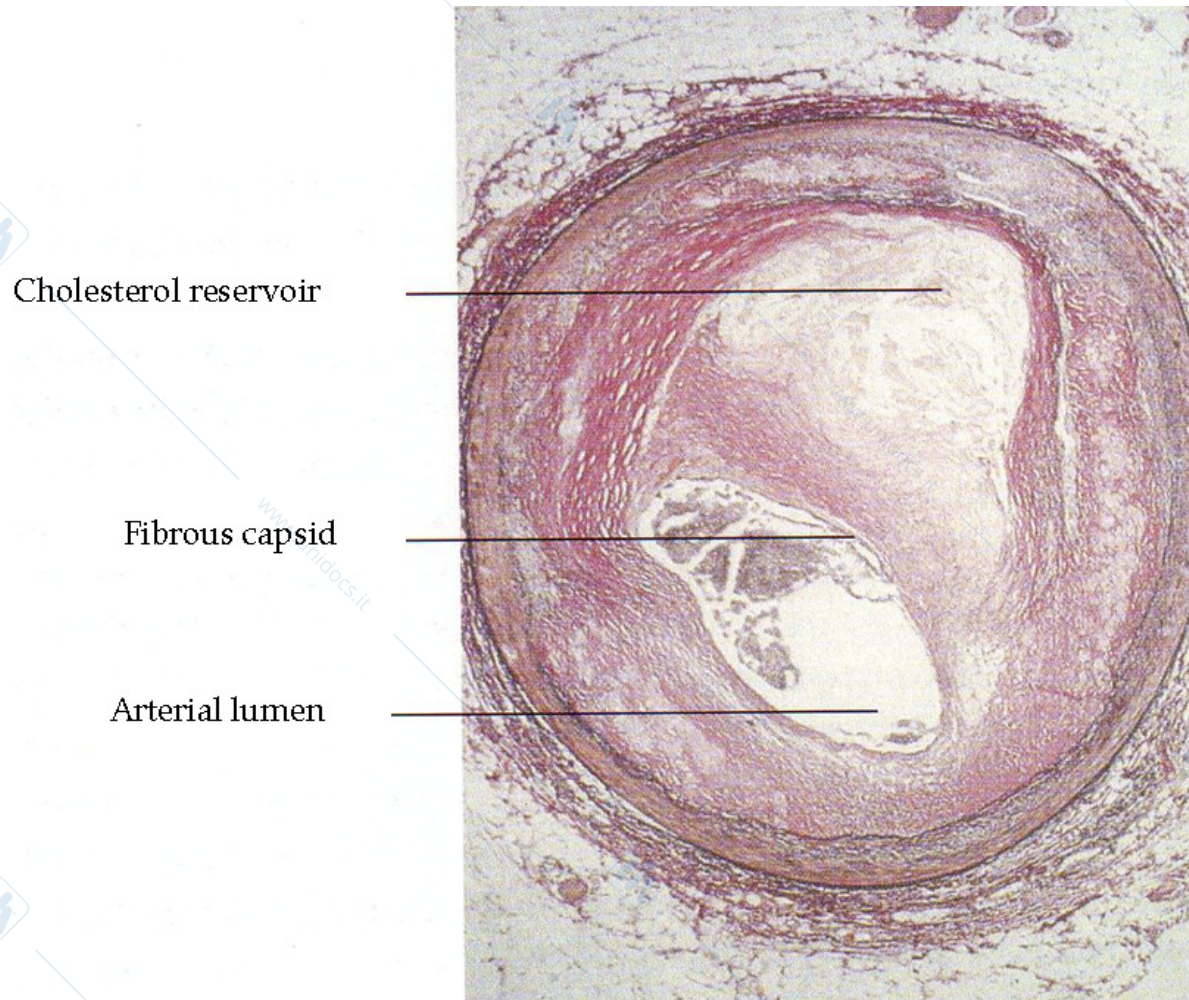
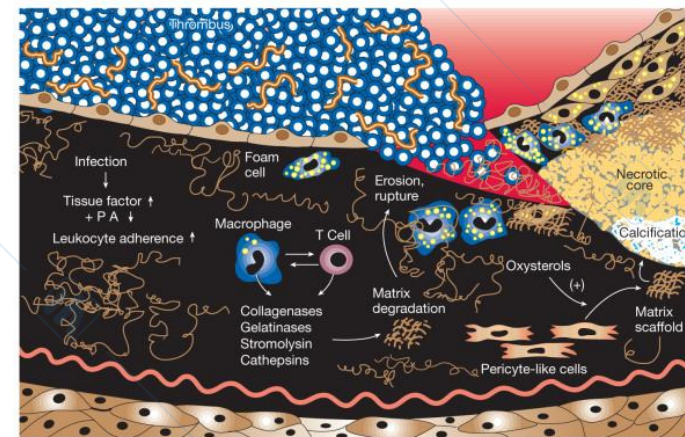
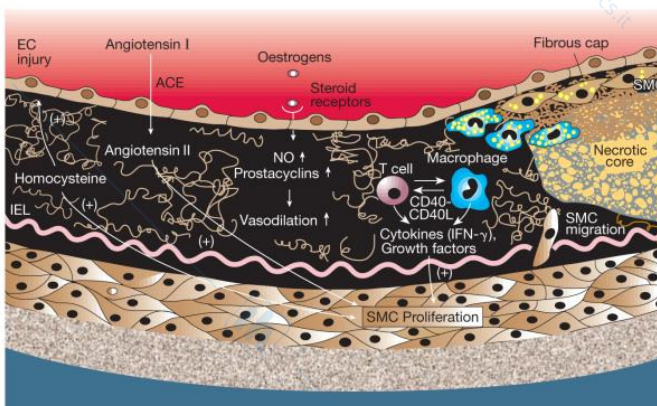
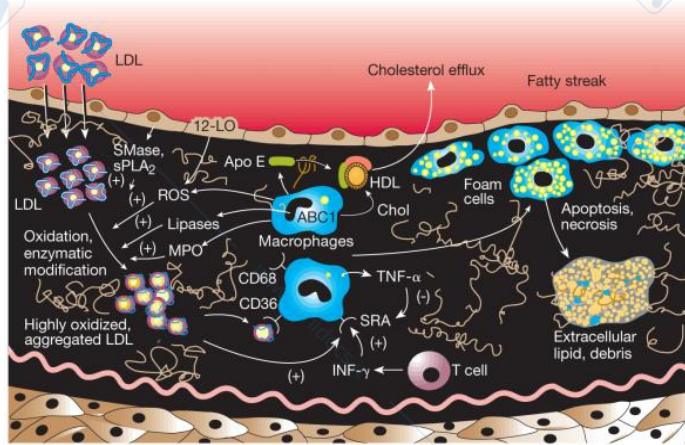
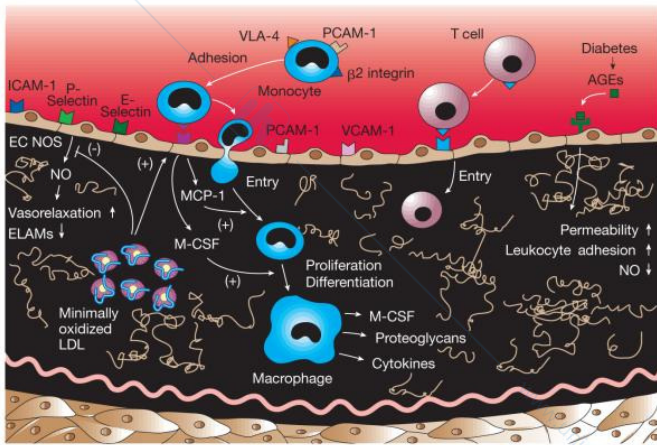
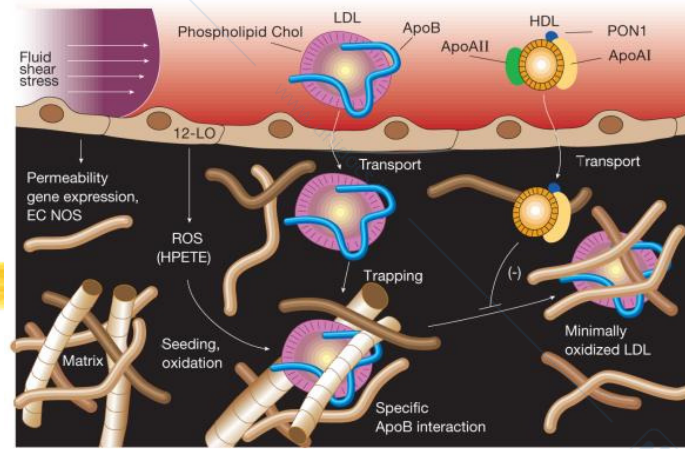
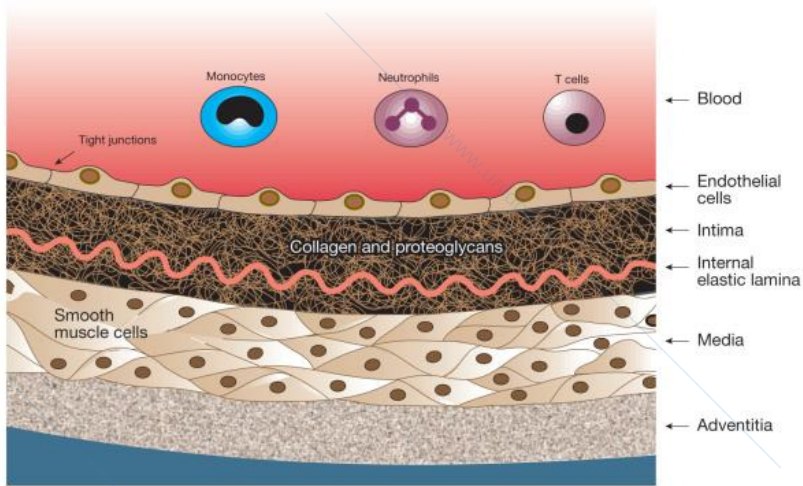


# Aterosclerosi: Malattia da accumulo intracellulare di lipidi ????



# Componenti infiammatorie ed immunitarie nella placca

- Presenza di cellule del sistema immunitario (linfociti T e B) nelle lesioni
- Foam cells ed endotelio attivato producono IL-1, IL-6, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, CCL2.
- Espressione di TLRs nella placca
- Evidenze di produzione nella placca di anticorpi diretti contro proteine della membrana esterna di batteri gram- e cross-reattivi con componenti delle CML
- Mutazioni che determinano immunodeficienza o riduzione delle risposte infiammatorie sono associate a riduzione della ATS.

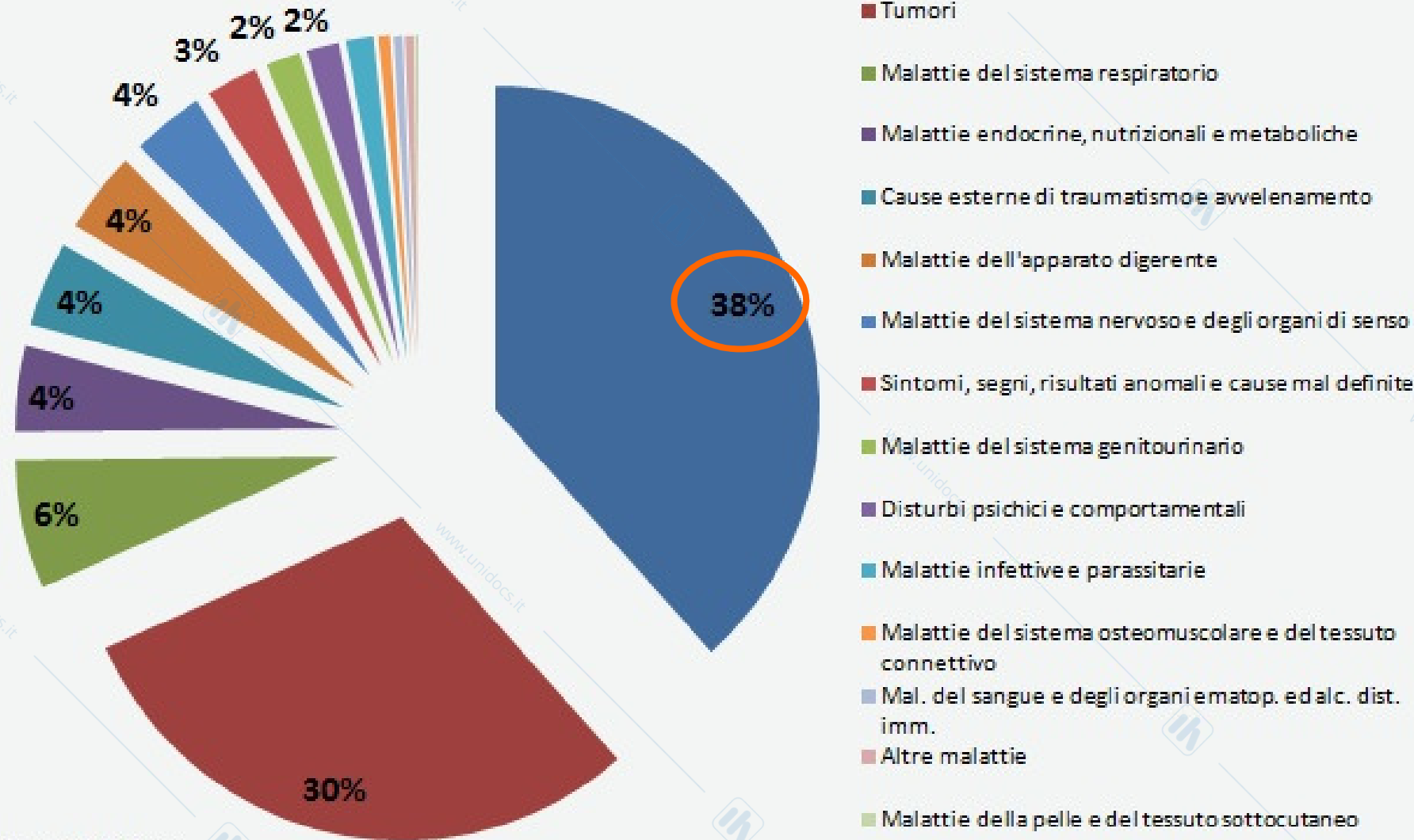


# Aterosclerosi (ATS): malattia infiammatoria cronica

- ❑ malattia ischemica cardiaca
- ❑ ictus
- ❑ gangrena degli arti

responsabili di **circa il 40% della mortalità annua nei paesi occidentali.**

# Cause principali di morte



Italia 2007; Istat.

# Aterosclerosi (ATS)

**Pubmed: atherosclerosis:  
119018 articoli su riviste scientifiche**

<https://www.youtube.com/watch?v=EmB95sPHlkc>

<https://www.youtube.com/watch?v=zfAqC1oPbkw>

# Aterosclerosi (ATS)

- o **Malattia infiammatoria cronica delle arterie di medio e grosso calibro**
- o Caratterizzata da progressivo accumulo nella tonaca intima di cellule infiammatorie, cellule muscolari lisce, lipidi e tessuto connettivo.
- o Classica lesione aterosclerotica: **placca lipidica fibro-infiammatoria (ateroma o placca ateromasica)**
- o La formazione della placca è un processo dinamico che richiede solitamente diverse decadi.
- o Patogenesi multifattoriale: importanza di specifici fattori, genetici o ambientali, può variare nei diversi soggetti colpiti.

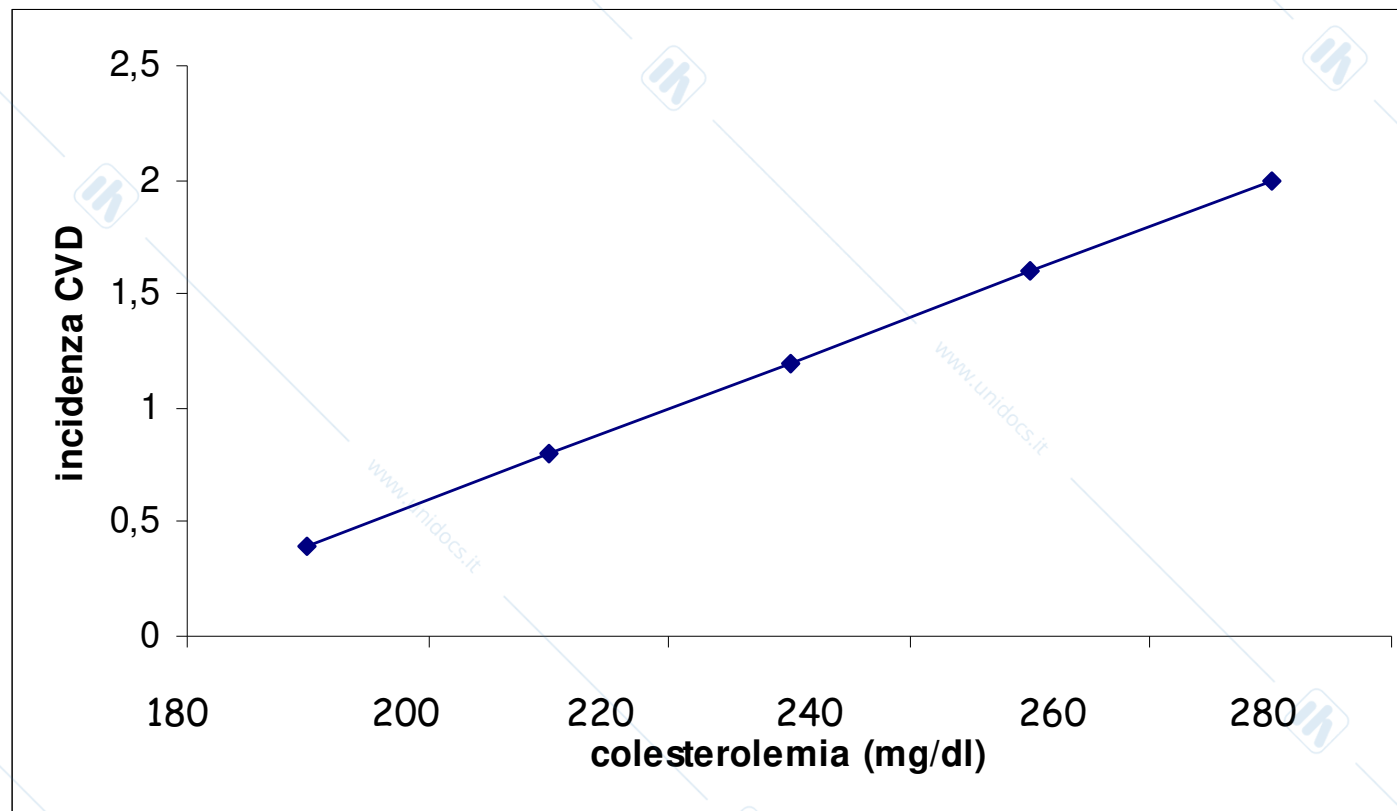
# Eziopatogenesi

- o **Diverse ipotesi** proposte per spiegare l'origine delle placche ateromasiche:
  - A. Insudazione**
  - B. Reazione al danno/disfunzione endoteliale**
  - C. Accumulo di cellule nell'intima**
  - D. Emodinamica**
  - E. Infezioni**
- o Nessuna riesce da sola a spiegare variabilità tra individui e comparsa di lesioni in sedi specifiche.
- o Rimane da definire quale possa essere il processo più importante nella fase iniziale e/o nella fase di progressione

## A. Ipotesi della insudazione

- o Tesi convenzionale, sostiene che l'evento critico consiste nell'**accumulo localizzato di lipidi nella parete vascolare**.
- o I lipidi presenti nelle lesioni derivano dalle **lipoproteine plasmatiche**, ciò in accordo con il ruolo della iperlipidemia come fattore di rischio
- o Individua la fonte dei lipidi presenti nella placca, ma non chiarisce la modalità di penetrazione/deposizione nella parete vascolare
- o La deposizione di lipidi appare condizione necessaria ma non sufficiente per l'insorgenza di aterosclerosi

# Rapporto tra colesterolemia ed incidenza di cardiopatia ischemica



# Caratteristiche delle lipoproteine plasmatiche

	chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Subtypes				1, 2, 3	2, 3
Diameter (nm)	500	43	27	27, 26.6, 26	9.5, 6.5
Composition (% total mass)					
protein	2%	10%	18%	25%	55%
TG	85%	50%	26%	10%	4%
C	1%	7%	12%	8%	2%
CE	3%	13%	22%	37%	15%
PL	9%	20%	22%	20%	24%
Apoprotein content	C-III, C-II, C-I, B-48, E, A-I, A-II	B-100, C-III, E, C-II, C-I, A-I, A-II	B-100, B-48, E	B-100	A-I, A-II, D, C-III, C-I, E
Funzione principale	Trasporto trigliceridi esogeni	Trasporto trigliceridi endogeni	Trasporto colesterolo ai tessuti	Trasporto colesterolo ai tessuti	Trasporto colesterolo dai tessuti al fegato
Origine	intestino	fegato	Metabolismo delle VLDL		fegato

# Lipidi biologicamente attivi

## LDL: Low Density Lipoprotein

- o richieste per la formazione della placca
- o I recettori cellulari sono solitamente associati a proteine G
- o Le forme ossidate e glicate vengono captate da specifici recettori (recettori scavenger/RAGE)
- o Contribuiscono a danno/disfunzione endoteliale

## HDL: High Density Lipoprotein

- o Riducono le dimensioni della placca
- o Hanno azione anti-infiammatoria

# A. Ipotesi della insudazione

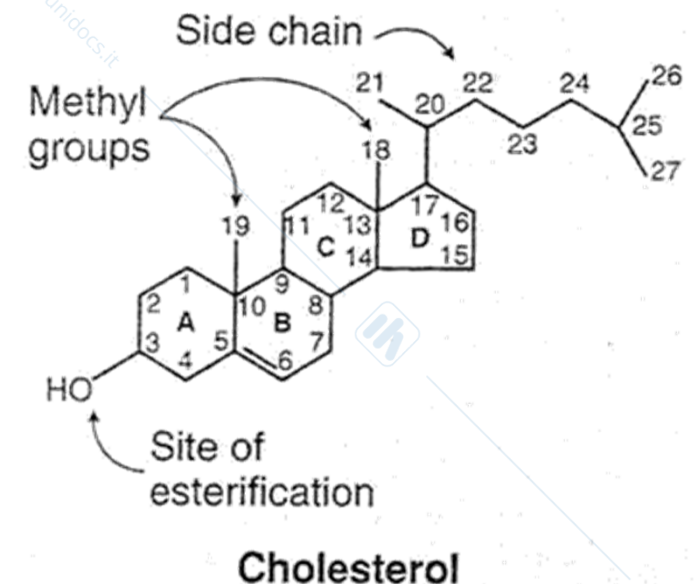
- o Le lipoproteine contenenti Apo-B100, in particolare le LDL rappresentano i lipidi plasmatici più strettamente associati alla ATS accelerata
- o Il diametro delle LDL (25 nm) non permette loro di attraversare le giunzioni serrate delle cellule endoteliali.
- o Come possono accumularsi nell'intima?
  1. Le cellule endoteliali posseggono recettori per LDL native e per LDL modificate (ossidate, glicate).
  2. Le LDL possono essere inglobate dai monociti circolanti ed essere trasportate nella parete vascolare con la trasmigrazione attraverso le cellule endoteliali

# Colesterolo: struttura e funzioni

- **Steroide con 27 atomi di C**
- Il nome proviene dal greco chole (bile) e stereos (solido). La sua presenza era già stata riscontrata nei calcoli della cistifellea già nel XVIII secolo.
- Lipide puramente animale: le piante contengono sostanze lipidiche strutturalmente simili (fitosterine)

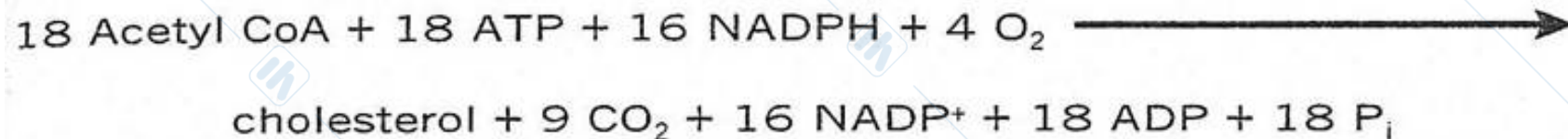
## Funzioni biologiche

- Componente delle membrane cellulari
- Precursore di:
  - Acidi biliari
  - Vitamina D
  - Ormoni steroidei



# Sorgenti del colesterolo epatico

1. **colesterolo dietetico** (dai 300 ai 450 mg/giorno) trasportato dai residui chilomicronici (remnants)
2. **colesterolo dai tessuti extra-epatici (<10%)**
  - ❑ Trasporto dai tessuti periferici via HDL
  - ❑ IDL e LDL che ritornano al fegato
3. **sintesi de novo** mediante 26 passaggi; l'enzima chiave che regola la sintesi è l'idrossi-metilglutaril CoA riduttasi (HMGCR)
  - ❑ Sorgente primaria: fegato (~1g/d)
  - ❑ Sorgenti secondarie: surrene, ovaie, testicoli

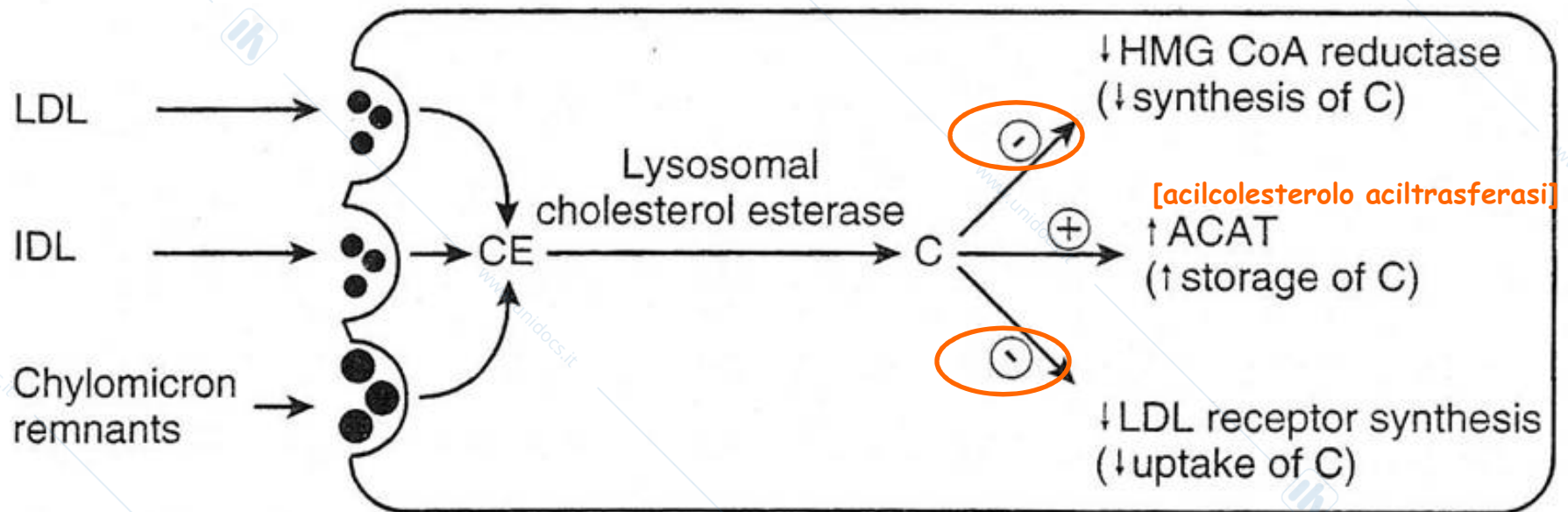


# Destino del colesterolo epatico

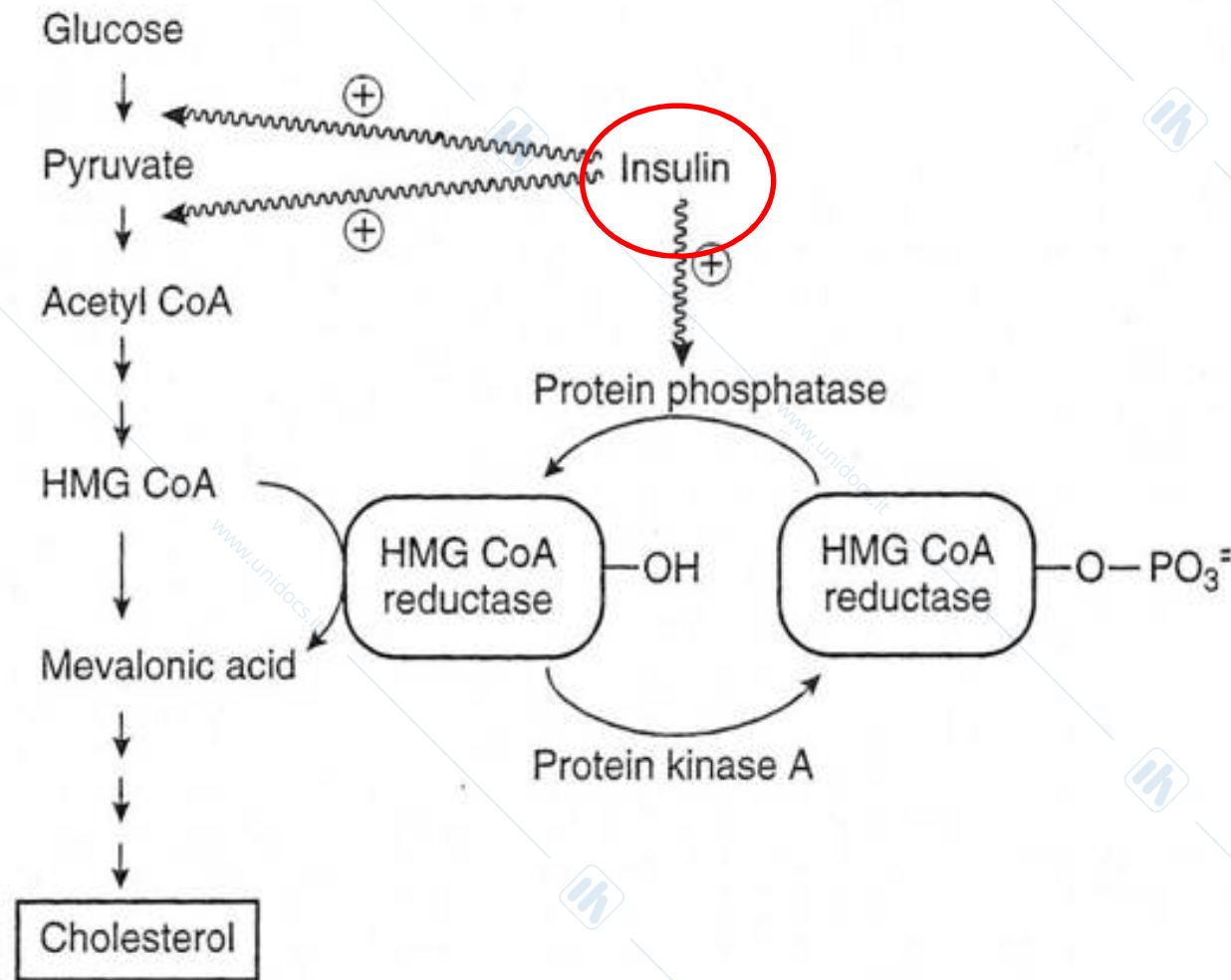
- Incorporazione nelle **VLDL** -> **IDL**  
→ Trasporto ai tessuti extraepatici
- Escrezione diretta con la **bile**  
I calcoli biliari spesso sono precipitati di colesterolo dovuti alla sua sovraturazione in caso di obesità, stasi biliare, infezioni
- Sintesi di **acidi biliari** e loro secrezione nella bile

# Regolazione della sintesi di colesterolo

Il colesterolo intracellulare controlla il metabolismo del colesterolo stesso:



# Regolazione della sintesi del colesterolo da parte dell'insulina



## "COLESTEROLO CATTIVO"



### LDL: Low Density Lipoprotein

Attraversano la parete arteriosa e si accumulano nella placca ateromasica

Valori plasmatici devono essere inferiori a 130 mg/dL

## "COLESTEROLO BUONO"



### HDL: High Density Lipoprotein

Contribuiscono a rimuovere il colesterolo dalla placca ateromasica svolgendo un'azione protettiva

Valori plasmatici devono essere superiori a 35 mg/dL



# Livelli consigliabili di colesterolo e lipoproteine

## Colesterolo totale

<200 mg/dl Valore desiderabile

200-240 mg/dl valore moderatamente elevato che richiede correzione con la dieta

>240 mg/dl valore elevato

## Lipoproteine

LDL: <130 mg/dl; devono essere più bassi se sono presenti altri fattori di rischio.

HDL: >50 mg/dl per le donne, 40 mg/dl per gli uomini. Valori inferiori a 35 mg/dl sono associati ad aumentato rischio di ATS.

## Rapporto colesterolo totale/HDL

Consigliabile compreso tra 3 e 4

Es. colesterolo totale 240:HDL 60= 4 (accettabile)

colesterolo totale 240:HDL 30= 8 (non accettabile)

# Le dislipidemie

- Alterazione della quantità di lipidi normalmente presenti nel sangue.
- Generalmente si tratta di **iperlipoproteinemie**
- Forme ereditarie nelle quali la manifestazione della malattia è indipendente da fattori esterni
- Forme più comuni, anche familiari, nelle quali la malattia si manifesta in concomitanza a fattori esterni (eccessiva assunzione di grassi con la dieta) o complicanza di una patologia (dislipidemie secondarie).
- L'ipercolesterolemia, ad esempio, può essere il risultato di una aumentata conversione delle VLDL in LDL, oppure di un difetto nella rimozione delle LDL

# Mutazioni del recettore per le LDL (ipercolesterolemia familiare, tipo IIa)

Assenza o riduzione  
dei recettori per le  
LDL → ridotta velocità  
di rimozione delle LDL  
dal plasma

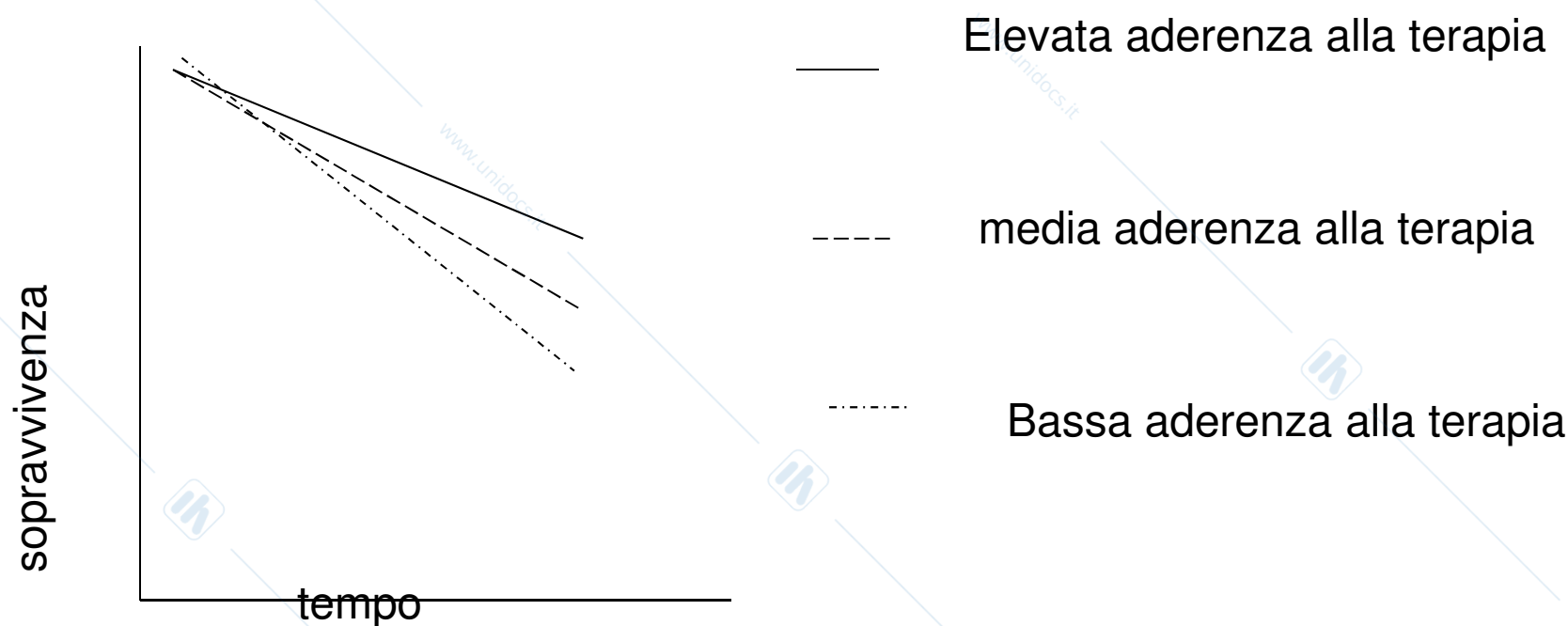
Aumentati livelli  
plasmatici di LDL e  
colesterolo,  
deposizione di  
colesterolo nella  
cornea, tendini  
(xantomi) e arterie  
(ateromi).

## Mutazioni del recettore per le LDL (ipercolesterolemia familiare, tipo IIa)

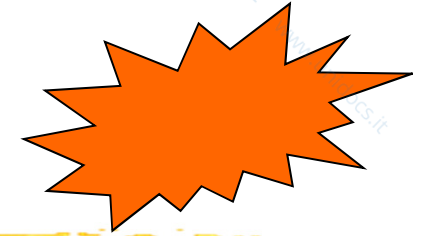
- Aumentata sintesi di colesterolo endogeno per la mancata inibizione del colesterolo-LDL sull'enzima HMGCoA reduttasi.
- **Inibitori dell'enzima HMGCoA reduttasi (es. statine) riducono significativamente la colesterolemia.**
- Eterozigoti: moderata ipercolesterolemia (350-550 mg/dl), sviluppano xantomi e ATS coronarica dopo i 30 anni
- Omozigoti: severa ipercolesterolemia (650-1000 mg/dl), xantomi entro i primi 4 anni di vita; malattia coronarica inizia nella giovinezza e porta a morte per IMA prima dei 20 anni.

# Terapia con statine

- Nei soggetti ad alto rischio (infartuati, diabetici) l'obiettivo è ridurre le LDL < 100 mg/dl (direttiva europea) o 70-80 mg/dl (direttiva USA)
- La terapia deve essere cronica e continuativa, altrimenti si perdono i risultati ottenuti e l'effetto cumulativo



## B. Ipotesi del danno o disfunzione endoteliale



- ⌘ Secondo questa teoria un danno dovuto a sostanze endogene (es. lipidi bioattivi), esogene (es. fumo di sigaretta) o una disfunzione endoteliale (es. da infiammazione), provocherebbero compromissione della integrità della barriera endoteliale ed attivazione di molecole di adesione così da promuovere l'**infiltrazione di monociti-macrofagi nel sottoendotelio**.
- ⌘ Seguirebbe il rilascio di fattori di crescita che provocherebbero la **proliferazione delle cellule muscolari lisce (CML)**

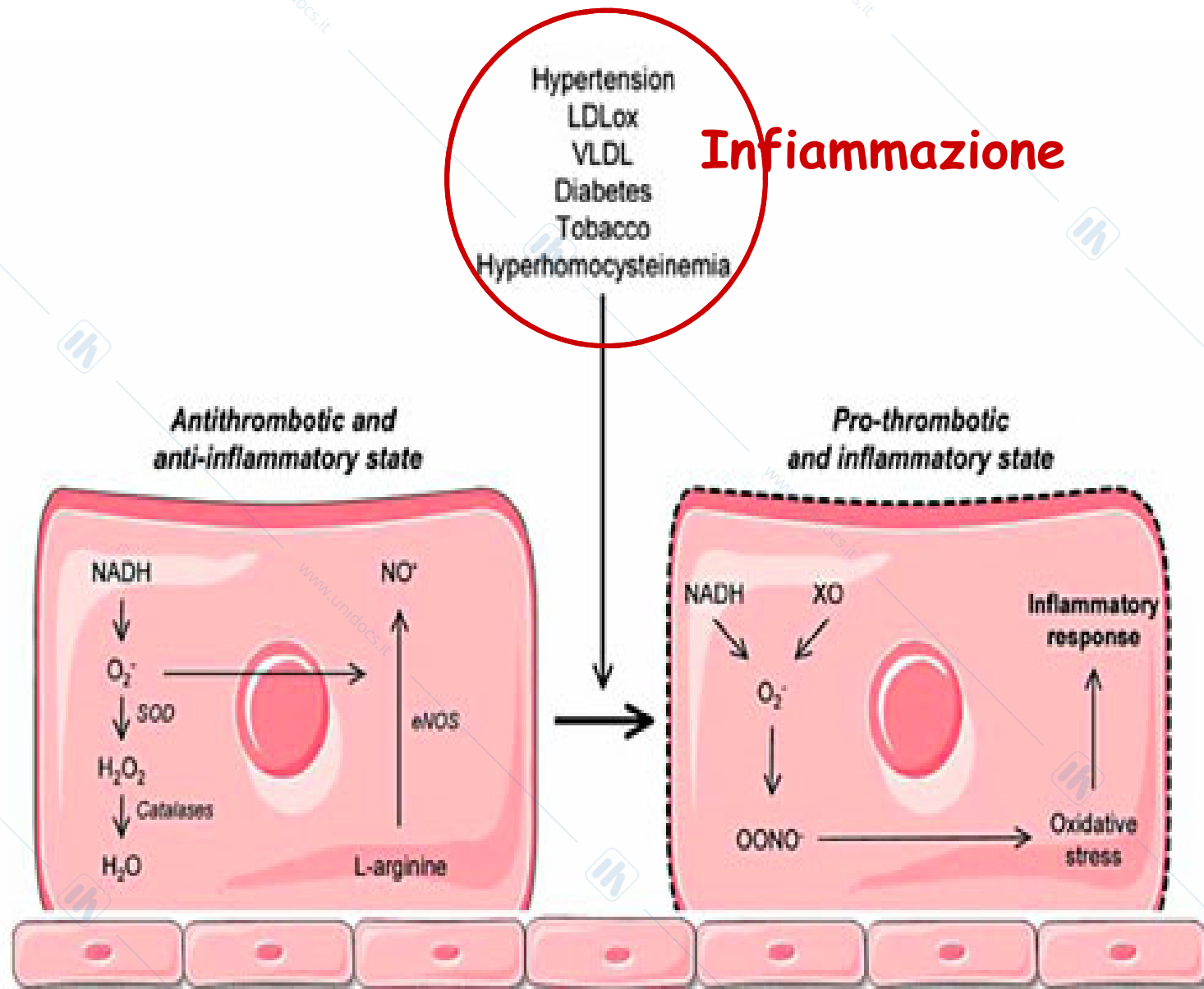
## B. Ipotesi del danno/disfunzione endoteliale

- L'endotelio vascolare è un vero e proprio organo capace di modulare il tono vasale e l'entità del flusso ematico in risposta a stimoli umorali, nervosi e meccanici
- In condizioni fisiologiche l'endotelio ha un ruolo negli interscambi plasma-liquidi interstiziali.
- L'endotelio contribuisce inoltre ad angiogenesi, permeabilità vasale, regolazione dell'infiammazione e dell'attivazione piastrinica

## B. Ipotesi del danno/disfunzione endoteliale

- I fattori anti-trombotici prodotti dall'endotelio sono monossido di azoto (NO), prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ )
- I fattori pro-trombotici endoteliali comprendono endotelina-1 (ET-1), angiotensina II (ATII), trombossano  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ ) e specie reattive dell'ossigeno (ROS)

# La disfunzione endoteliale



## B. Ipotesi del danno/disfunzione endoteliale

Danno e/o disfunzione endoteliale provocano

- compromissione della integrità della barriera endoteliale
- Rilascio di mediatori pro-infiammatori
- attivazione di molecole di adesione
- infiltrazione di monociti/macrofagi nel sottoendotelio
- rilascio di fattori di crescita (es. PDGF, FGF, TGF- $\beta$ , endotelina) per le cellule muscolari lisce (CML)

## C. Ipotesi dell'accumulo di cellule nell'intima e della neoformazione intimale

- o La localizzazione degli ateromi è stata messa in relazione all'accumulo locale di **CML nell'intima normale**, spesso alle biforcazioni di alcuni vasi arteriosi, in particolare aorta addominale e coronarie.
- o Accumuli di **CML nell'intima** sono stati osservati nell'infanzia (più frequenti nel sesso maschile) e la loro distribuzione richiama quella delle lesioni aterosclerotiche nell'adulto.

## C. Ipotesi dell'accumulo di cellule nell'intima e della neoformazione intimale

- o L'accumulo cellulare intimale può rappresentare o una lesione precoce dell'aterosclerosi, o un suo precursore.
- o Tutti gli esseri umani potrebbero essere suscettibili alla ATS;
- o altri fattori come iperlipidemia o ipertensione sarebbero critici per la progressione della malattia ad uno stadio clinicamente significativo

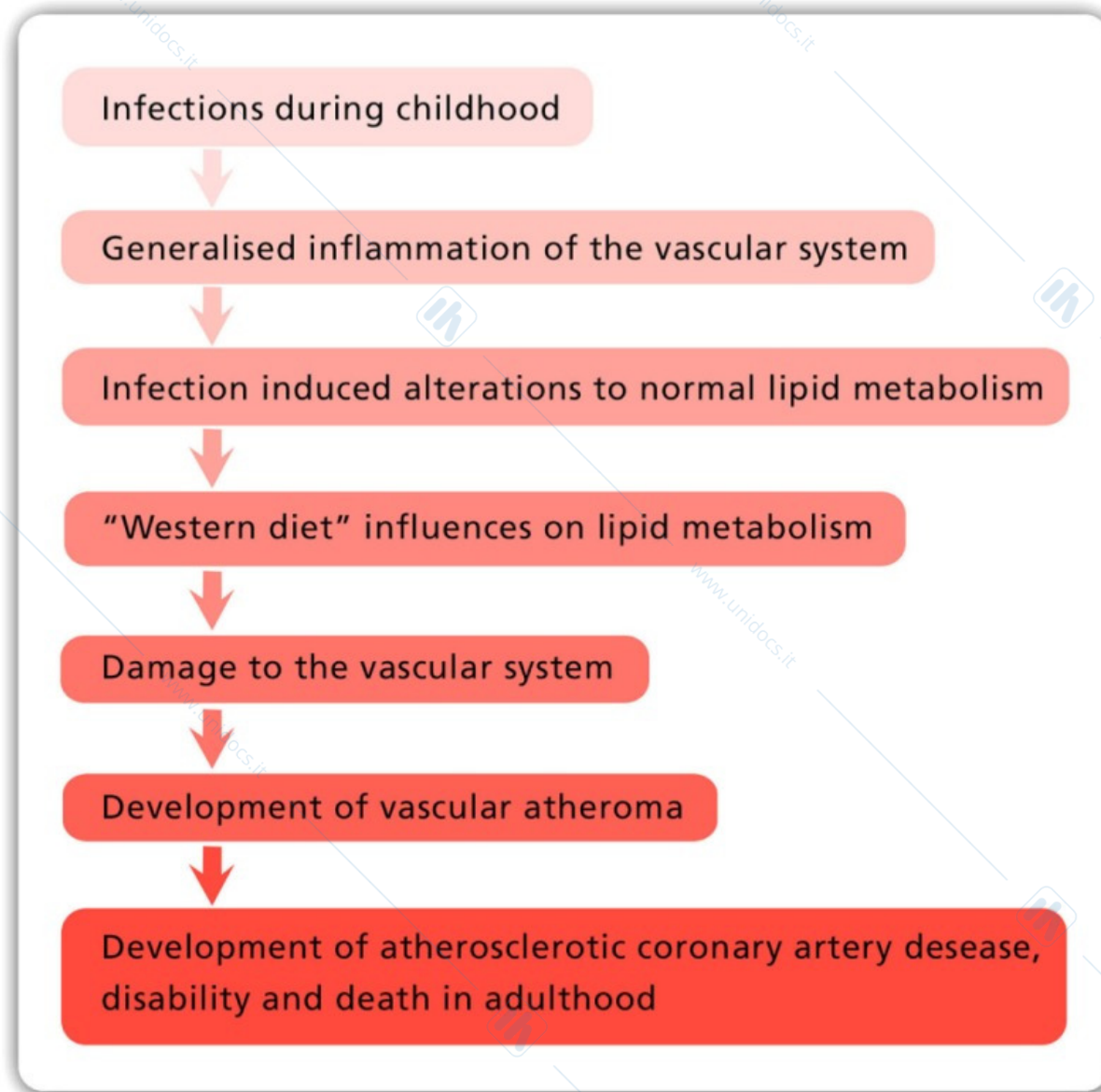
## D. Ipotesi emodinamica

- o La distribuzione delle lesioni nei vasi di grosso calibro, insieme alle differenze di localizzazione e di frequenza delle lesioni nei diversi letti ematici, suggeriscono un ruolo dei fattori emodinamici nella aterogenesi.
- o Nell'uomo, le lesioni tendono a presentarsi nelle sedi dove le sollecitazioni alle biforcazioni sono basse ma il flusso è rapido.
- o Si può pensare che le sollecitazioni alle biforcazioni possano aggravare il danno endoteliale ed accelerare lo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche
- o Forze emodinamiche inducono l'espressione genica di numerosi fattori che promuovono l'ATS, quali FGF, TF, PA ed endotelina

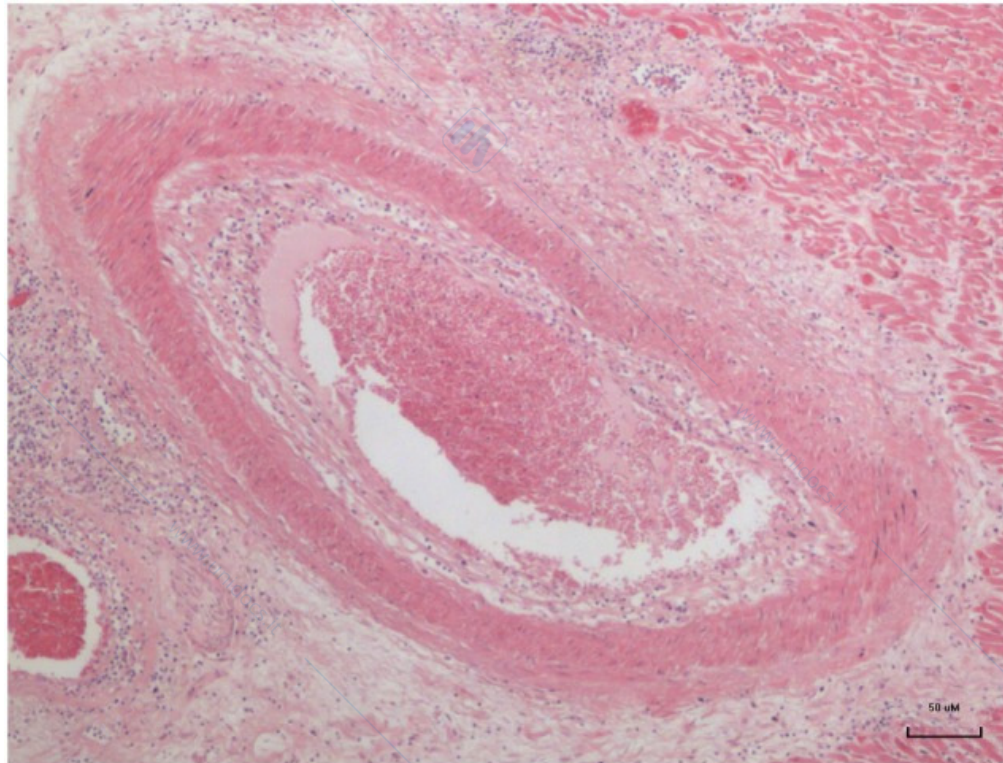
## E. Ipotesi delle infezioni

- ⌘ **Infezioni da diversi patogeni** Chlamydia pneumoniae, CMV, HCV, EBV, HPV, HIV, enterobacteriaceae, ..... potrebbero rappresentare l'evento iniziale nella formazione della placca
- ⌘ I patogeni sarebbero responsabili di **danno /disfunzione endoteliale e dei conseguenti fenomeni infiammatori**
- ⌘ Alcuni patogeni influenzano il **metabolismo lipidico**
- ⌘ Molti patogeni possono vivere nel sistema vascolare per decenni e causare l'ateroma
- ⌘ L'ATS potrebbe iniziare nell'infanzia in conseguenza delle infezioni infantili

# E. Ipotesi delle infezioni

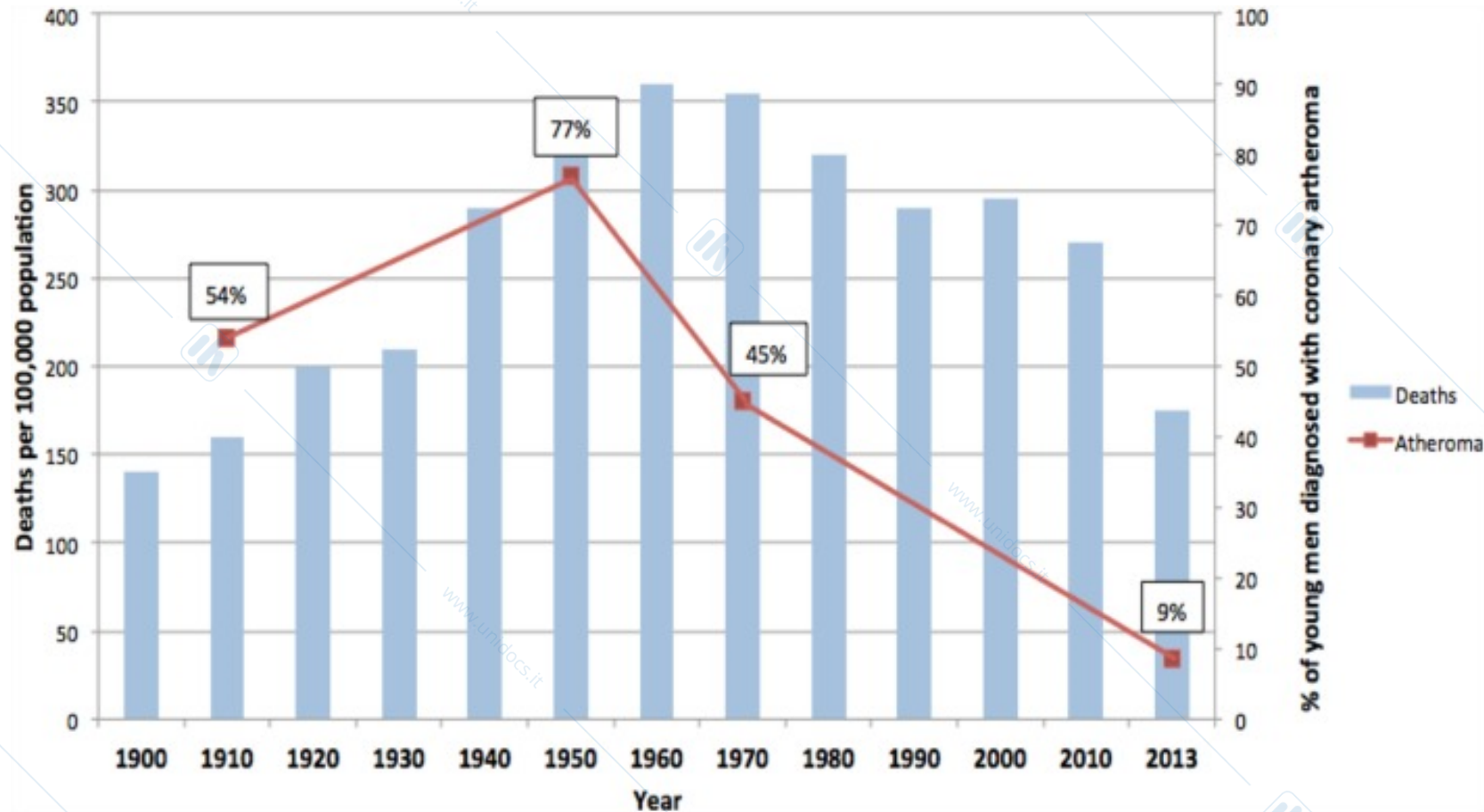


# E. Ipotesi delle infezioni



**Advanced atheroma in the coronary artery of a 17-year-old girl**

# E. Ipotesi delle infezioni



Deaths due to coronary artery disease USA (blue columns). Coronary atheroma prevalence (red line). 100-year trends

# Ipotesi unificante

- La sequenza di eventi nello sviluppo della ATS può avere inizio nella vita fetale con formazione di ammassi di cellule nell'intima, o appena dopo la nascita con comparsa di **strie lipidiche**.
- La lesione, che inizialmente non ha alcun significato clinico, impiega circa 20-30 anni per svilupparsi.
- Una volta formatasi può dare origine a lesioni complicate con insorgenza di eventi acuti gravi
- Nello sviluppo della lesione si possono schematizzare tre fasi:
  - Fase di iniziazione-progressione
  - Fase di adattamento
  - Fase clinica

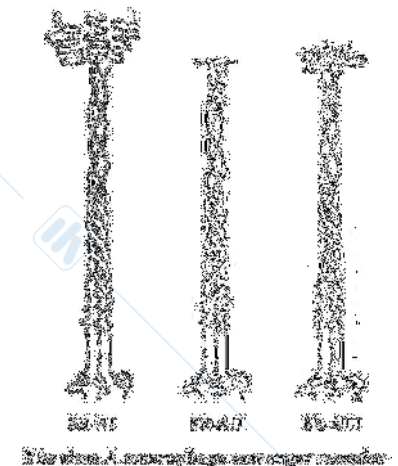
# 1. Iniziazione della placca

1. La lesione intimale si svilupperebbe inizialmente
  - ❑ sedi predisposte
  - ❑ alterazioni funzionali dell'endotelio su base tossica, infettiva, infiammatoria
  - ❑ accumulo di CML sottoendoteliali (es. alle biforcazioni delle arterie).
2. Seguirebbe accumulo di lipidi (LDL-C) e loro successive modificazioni (es. ossidazione) nell'intima → ox-LDL
3. I lipidi plasmatici bioattivi (LDL, ox-LDL) provocano ulteriore danno/disfunzione endoteliale → rilascio di MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) e aumento delle molecole di adesione per i monociti → accumulo di monociti/macrofagi e di un ridotto numero di linfociti

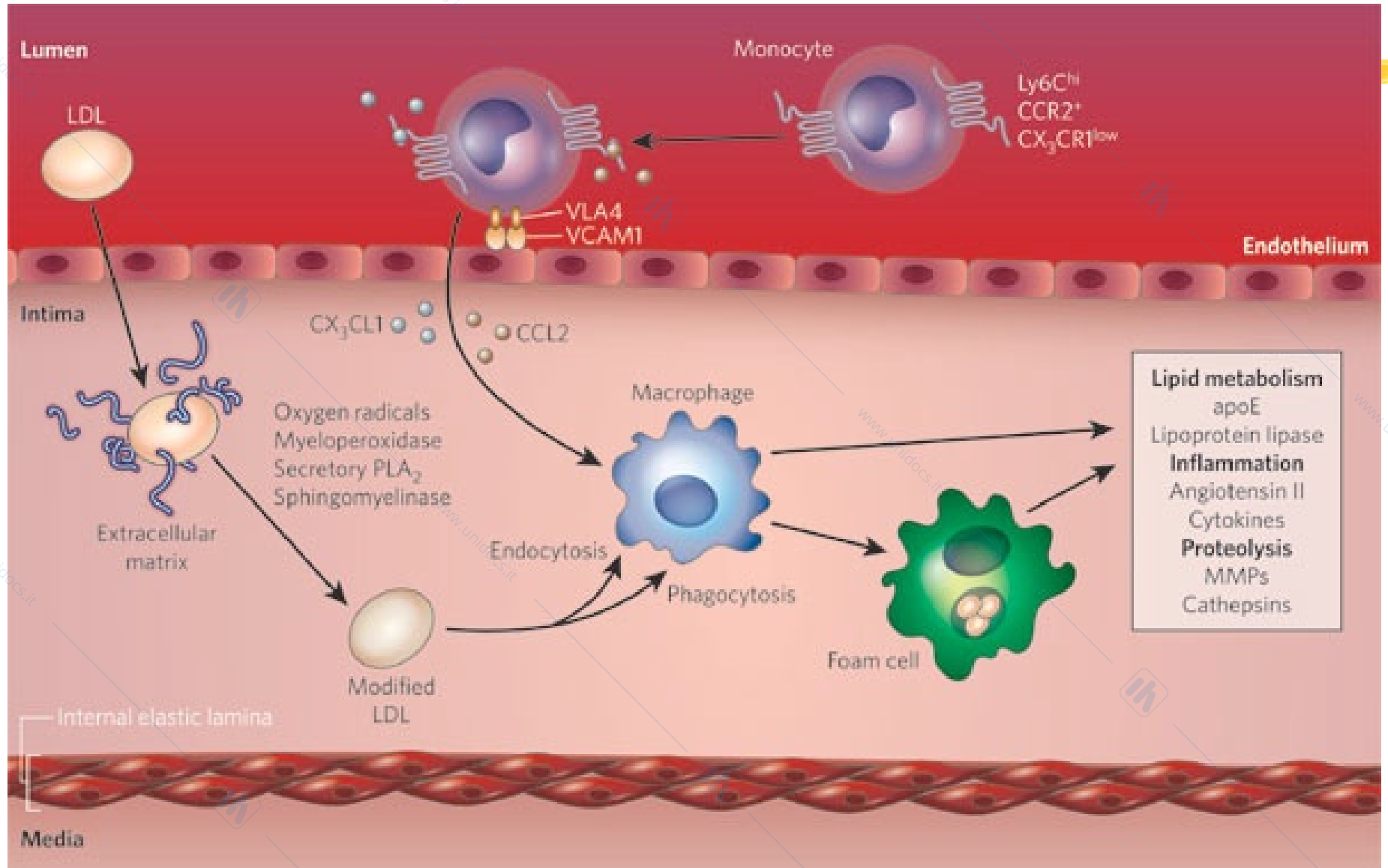
# Formazione delle foam cells (cellule schiumose)

4. I macrofagi legano ox-LDL attraverso scavenger receptors → attivazione cellulare e fagocitosi delle LDL
5. Nel citoplasma il colesterolo fagocitato viene esterificato (CE) andando a formare goccioline → generazione delle foam cells (cellule schiumose)
6. Le foam cells hanno azione pro-infiammatoria: producono specie reattive di  $O_2$  (ROS), prostaglandine (PG), NO, fattori di crescita (GF), enzimi proteolitici (MMP)
7. Le foam cells sono indice dell'inizio della formazione della placca

Scavenger receptors



# Formazione delle foam cells



# Progressione della lesione



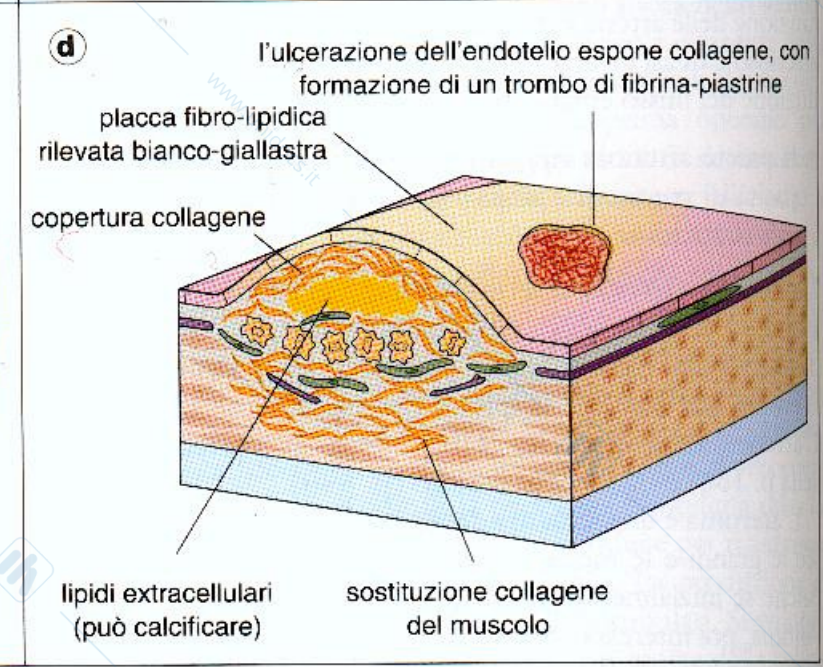
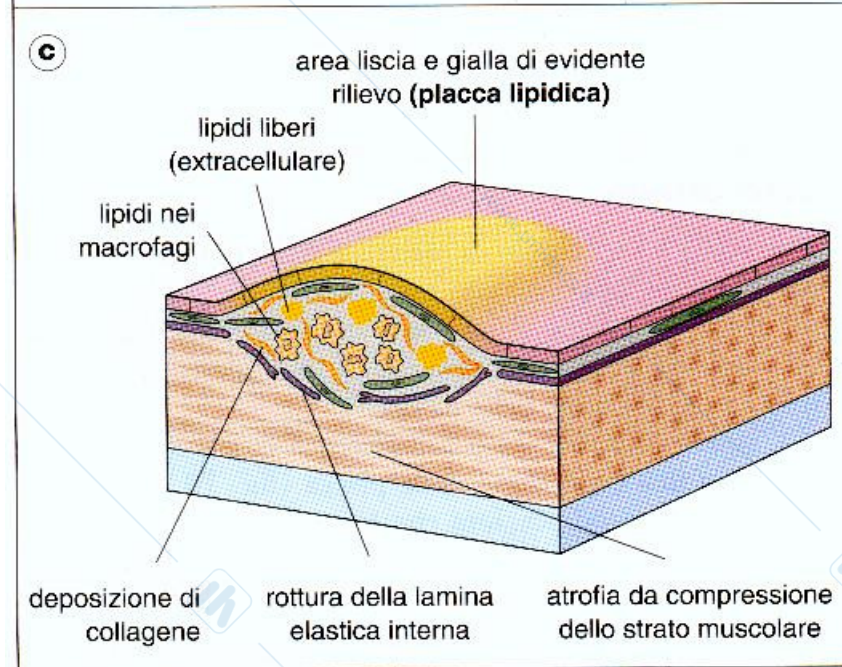
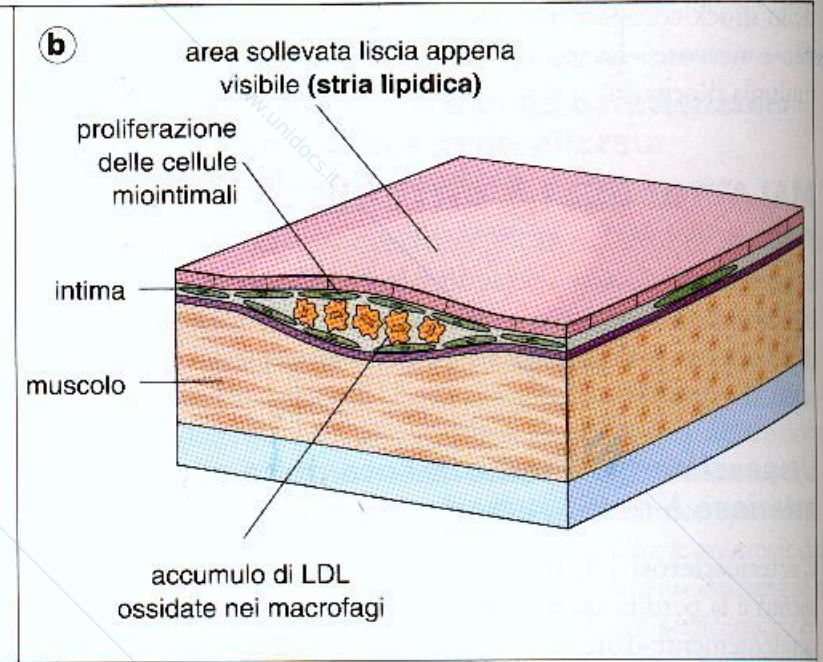
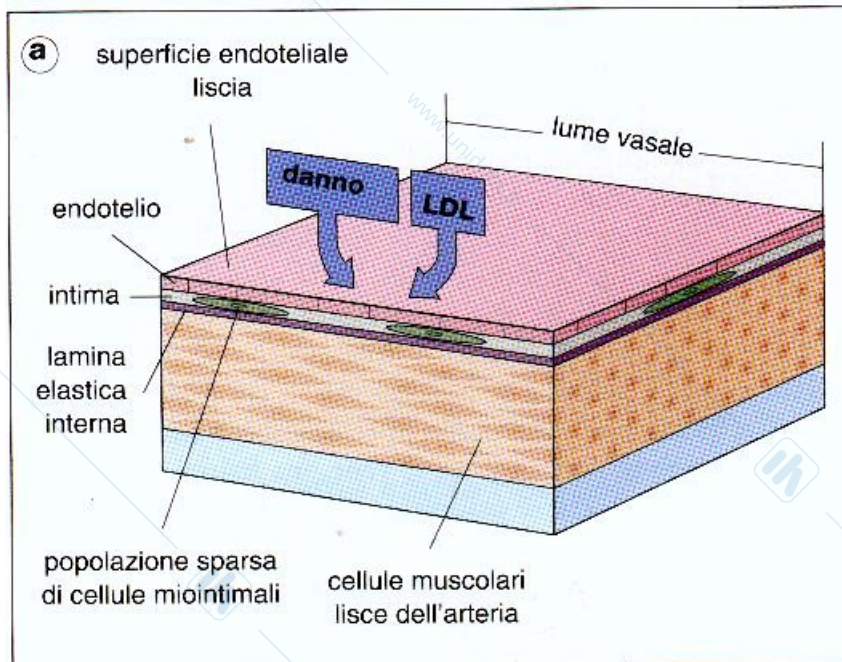
8. Migrazione delle CML dalla tonaca media verso l'intima e loro proliferazione in risposta ai fattori di crescita
9. Anche le CML internalizzano lipidi divenendo a loro volta *foam cells*
10. Le CML producono proteine di matrice che vanno a costituire una **capsula fibrosa**
11. Viene attivata la **neoangiogenesi** per permettere un adeguato rifornimento ematico alla placca ingrandita

# Progressione della lesione

12. Rilascio da parte dei macrofagi di enzimi proteolitici (MMP) che, insieme allo scarso apporto di nutrienti alle parti più profonde della placca, contribuiscono alla **necrosi**
13. Le foam cells necrotiche **liberano lipidi** che si diffondono nel mezzo extracellulare (**core lipidico**)
14. I lipidi liberi possono andare incontro a processi di calcificazione per deposizione di sali di calcio (**calcificazione della placca**)

# Effetto protettivo delle HDL

- Le HDL (in particolare la ApoA-I) hanno effetto protettivo nei confronti della formazione della placca:
  - promuovono l'efflusso di colesterolo dalla placca per il suo trasporto al fegato (trasporto inverso del colesterolo)
  - hanno azione anti-infiammatoria sia in vitro che in vivo anche per espressione di proteine anti-ossidanti (paraoxonasi, PON1)



## 2. Fase di adattamento

- o Quando il lume vasale è stato invaso dalla placca, la parete arteriosa va incontro ad un **rimodellamento** per mantenere le dimensioni del lume (es. dilatazione) e per permetterne la resistenza al processo aterosclerotico
- o Se la placca ha invaso la metà del lume del vaso, il rimodellamento di compenso non riesce a mantenere la pervietà e l'arteria risulta ristretta (**stenosi**)

### 3. Fase clinica

- o La **progressione** della placca ateromasica continua anche dopo l'invasione del lume.
- o La crescita della placca può provocare situazioni gravi di **stenosi o occlusione del lume vasale**.
- o **Complicazioni della placca: ulcerazioni, fissurazioni, calcificazioni e formazione di aneurismi**

### 3. Fase clinica

- o Le placche che causano **stenosi di grado inferiore al 50%** sono le **più prone alla rottura**.
- o Possibili cause di **rottura della placca**:
  1. sollecitazioni emodinamiche alle biforcazioni,
  2. attività infiammatoria nella placca stessa,
  3. digestione della matrice da parte delle MMP.
- o La **rottura della placca** provoca trombosi e conseguente occlusione → evento acuto (es. infarto acuto del miocardio, IMA)

# Struttura e possibili complicanze di una placca ateromasi

