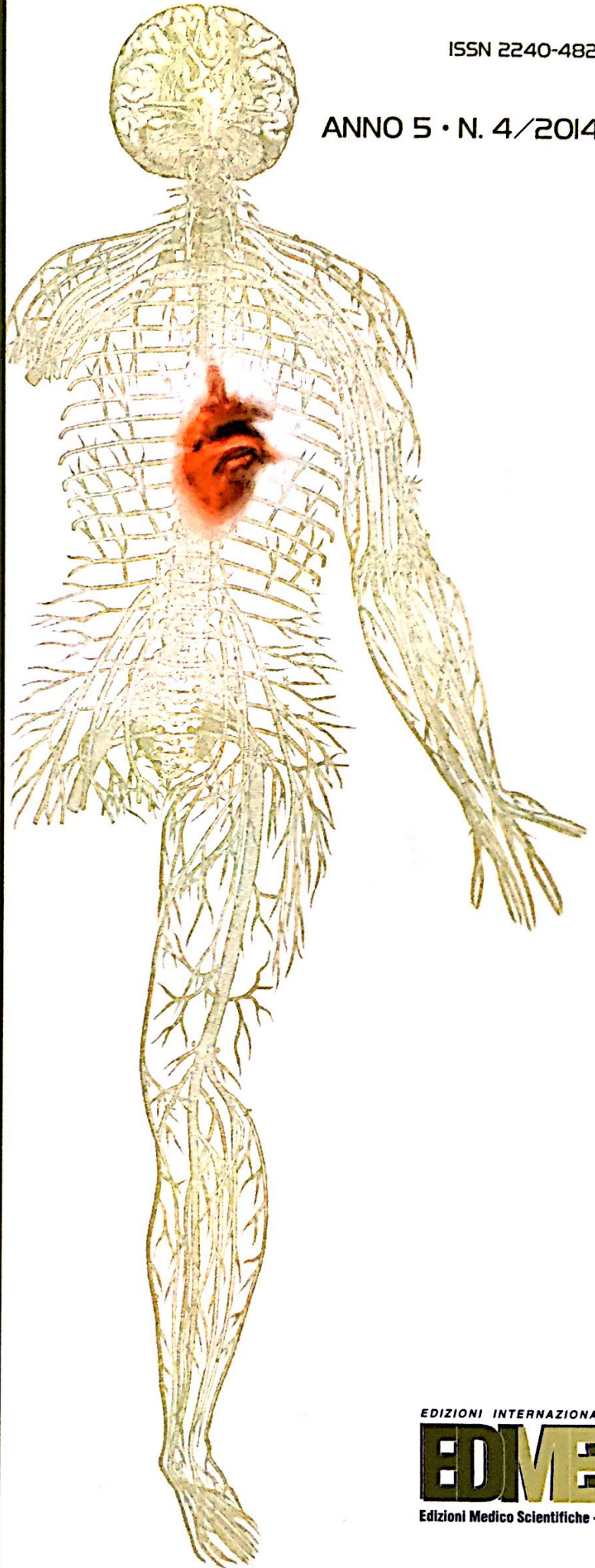


GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI

ISSN 2240-4821

ANNO 5 • N. 4/2014



EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

IMPAIRED HDL CHOLESTEROL EFFLUX CAPACITY DURING DEVELOPMENT OF PACING-INDUCED HEART FAILURE IN MINIPIG

M.P. Adorni¹, F. Bigazzi², M. Puntoni¹, F. Sbrana², V. Lionetti^{2,3}, B. Dal Pino², F. Bernini¹, F.A. Recchia^{3,5}, E. Favari¹, T. Sampietro²
¹Department of Pharmacy, University of Parma;
²Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa;
³Laboratory of Medical Science, Institute of Life Sciences, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa; ⁴CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa; ⁵Department of Physiology, Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA, USA
 E-mail: mariapia.adorni@unipr.it

Introduction and aim. Recent studies suggest high-density lipoproteins (HDL) and apolipoprotein A-I (apoA-I) may lead to heart failure (HF) despite normal coronary arteries. We tested whether low HDL cholesterol (HDLc) and pro-inflammatory state combination occurs during progressive decay of left ventricular (LV) function in a swine model of dilated cardiomyopathy (DCM). In the same animal model we also evaluated serum HDL cholesterol efflux capacity (CEC), a metric of HDL functionality.

Methods. HF was induced in 13 chronically instrumented minipigs by pacing the LV free wall at 180 beats/min for 3 weeks. Blood samples were collected:

1. prior device implantation (baseline);
2. at ten days after surgery (pacing off);
3. in failing animals. Serum CEC from macrophage was assessed for all the above time points.

Results. LV ejection fraction was $34.5 \pm 2.3\%$ and LV end-diastolic pressure was 19.3 ± 5.0 mmHg after 3 weeks of sustained LV pacing (all $p < 0.05$ vs. pacing off). Total circulating level of HDLc and apoA-I was dramatically decreased in HF pigs (24.5 ± 8.0 vs 12.4 ± 5.7 mg/dl, $p < 0.0001$ and 20.9 ± 9.3 vs 11.8 ± 5.5 mg/dl, $p < 0.005$ respectively) despite normal total serum cholesterol and triglycerides level. Conversely, plasma ceruloplasmin, an inflammatory mediator, was significantly increased (24.7 ± 20.8 vs 83.9 ± 54.6 mg/dl, $p < 0.005$) in HF animals. Serum total CEC from macrophages was significantly reduced at pacing off condition ($p < 0.05$ vs. baseline) and no further changes occurred in failing animals. Both aqueous diffusion and SR-BI CEC significantly reduced at three weeks of pacing activation compared to pacing off condition (from $6.35 \pm 0.53\%$ to $5.22 \pm 0.27\%$, $p < 0.005$ and from $3.95 \pm 0.30\%$ to $3.03 \pm 0.32\%$, $p < 0.001$, respectively). No changes in ABCA1 CEC were observed after induction of heart failure.

Conclusions. Sustained LV pacing induces progressive reduction in the total level of serum HDLc and plasma apoA-I. In addition HDL function modifications with respect to cholesterol metabolism in HF were observed possibly linked to an active inflammatory status.

LA LIPIDOMICA DELLA NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: ANALISI DELLA CINETICA DELL'ACIDO PALMITICO MEDIANTE L'USO DI UN ISOTOPO STABILE IN UN MODELLO IN VITRO

I. Altieri¹, S. Indelicato², O. Palesano¹, R. Spina¹, G. Misiano¹, V. Valenti¹, V. Ingrassia, F. Fayer¹, A.B. Cefalù¹, C.M. Barbagallo, D. Noto¹, F. Di Gaudio², M.R. Averna¹
¹Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DI.BI.MI.S), Università di Palermo;
²Laboratorio di Controllo Qualità e Rischio Chimico (CQRC), AOUP "Paolo Giaccone" di Palermo
 E-mail: idalt85@gmail.com

La NAFLD è una patologia caratterizzata dall'accumulo epatico di lipidi, in gran parte rappresentato da trigliceridi (TG). Tale patologia evolve in una percentuale limitata dei casi verso la "non alcoholic steatohepatitis" (NASH) e poi in cirrosi post-NASH. La NAFLD colpisce in elevata prevalenza i soggetti obesi insulino-resistenti, pur essendo presente in soggetti magri insulino-sensibili. L'attivazione di un complesso network di segnali intracellulari nella IR è alla base delle complesse modifiche cellulari che portano e conseguono alla NAFLD.

Tra i meccanismi che conducono alla NAFLD vanno menzionati la produzione di ceramidi e sfingomieline; tali composti sono correlati allo sviluppo di IR ma anche a fenomeni ossidativi ed apoptotici che sono alla base della evoluzione verso la NASH. Anche i diacilgliceroli (DAG), oltre a rappresentare un tappa intermedia nella sintesi dei TG, svolgono il ruolo di secondi messaggeri.

In questo lavoro abbiamo studiato le modifiche del profilo lipidico in cellule epatiche HepG2 rese insulino resistenti mediante somministrazione di elevate quantità di glucosio. Abbiamo utilizzato la tecnica della stable isotope assisted (SIA) lipidomics, mediante la somministrazione di acido palmitico (D5) contenente 5 deuteri (2H).

Abbiamo seguito nel tempo l'incorporazione dell'acido palmitico-D5 all'interno di sfingolipidi, sintetizzati a partire dall'acido palmitico, e negli altri lipidi contenenti acido palmitico (digliceridi, TG, fosfatidilcoline ed altri lipidi). Nei giorni precedenti l'esperimento le cellule sono state condizionate con acido palmitico ed addizionate di acido palmitico-D5 per 96 ore.

I lisati cellulari i campioni sono stati addizionati di standard interni, estratti e analizzati tramite LC/MS in un sistema Thermo Q Exactive plus. Alla fine della procedura, circa 200 composti sembrano avere integrato palmitato-D5 nelle 96 ore dell'esperimento (rapporto M+5/M+ in crescita nelle 96 ore). Dopo filtraggio degli isotopi naturali e degli artefatti metodologici, circa 80 composti sono stati considerati per l'analisi.

I composti sono stati suddivisi inizialmente mediante l'area sotto la curva di arricchimento di palmitato marcato e sono stati analizzati in dettaglio quelli che mostravano un comportamento differenziale tra le cellule IR e quelle controllo. I dati degli sfingolipidi sono stati infine analizzati in un modello compartimentale che ha permesso di chiarire le cinetiche di incorporazione del palmitato negli sfingolipidi in condizione di IR. I dati presentati potrebbero migliorare la conoscenza dei meccanismi che determinano lo sviluppo di NAFLD in condizione di IR.