

DIFFERENZE DI GENERE NELLA RIESPRESSIONE GENICA ASSOCIATA ALL'IPERTROFIA CARDIACA PATOLOGICA IN UN MODELLO SPERIMENTALE MURINOM. Patrizio¹, S. Maccari¹, T. Stati¹, E. Matteri², G. Marano¹¹ Centro di Atterimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ² Dipartimento di Neurobiologia e medicina molecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma

L'ipertrofia cardiaca ventricolare (LVH) è un aumento della massa muscolare cardiaca idiopatica o secondaria a svariate patologie cardiovascolari ed è gravata da importanti complicanze quali aritmie cardiache, ischemia, scompenso cardiaco e morte improvvisa.

Il rimodellamento cardiaco si associa all'incrementata espressione di alcuni geni come il peptide atriale natriuretico (ANP), la catena pesante della beta-miosina (beta-MHC) e l'alfa-actina scheletrica. Poiché l'incrementata espressione di questo set di geni viene attualmente considerata come parte di un complesso processo adattativo e cardioprotettivo, acquisire maggiori conoscenze sui meccanismi molecolari che ne regolano l'espressione può contribuire allo sviluppo di strategie terapeutiche volte a controllare la risposta ipertrofica patologica e il progressivo declino della funzione cardiaca.

Utilizzando un modello sperimentale costituito da topi C57Bl6 abbiamo voluto studiare l'influenza esercitata dagli ormoni sessuali sull'espressione della beta-MHC, sia in condizioni fisiologiche che di sovraccarico emodinamico, ottenuto mediante coartazione dell'aorta trasversale (TAC). In particolare, abbiamo osservato che nel ventricolo sinistro di topi femmine in età fertile, l'espressione di beta-MHC era 10 volte più alta rispetto ai maschi della stessa età, mentre nessuna differenza si osservava nel cuore di topi sessualmente immaturi (7 giorni) e anziani non più fertili (12 mesi) di entrambi i sessi. Inoltre nelle femmine ovariectomizzate l'espressione della beta-MHC risultava notevolmente ridotta rispetto a quella delle femmine di controllo e addirittura più bassa di quella dei maschi della stessa età. Poiché i recettori beta-adrenergici (beta-ARs) sono noti modulare i geni associati all'ipertrofia cardiaca, abbiamo voluto studiare il loro ruolo nella differente espressione di beta-MHC osservata tra topi di diverso sesso. Nelle femmine fertili l'espressione dei recettori beta1-ARs era inferiore del 40% rispetto a quella dei maschi di pari età, mentre sia negli animali di 7 giorni che nelle femmine ovariectomizzate non abbiamo osservato alcuna differenza significativa rispetto ai maschi di controllo. Inoltre, in topi knockout geneticamente privi dei recettori beta1- e beta2-ARs (DKO), l'espressione di beta-MHC nei maschi, raggiungeva valori comparabili a quelli delle femmine wild-type (wt). Infine, utilizzando i singoli KO per entrambi i beta-ARs, abbiamo trovato che nei topi maschi beta1KO l'espressione di beta-MHC aumenta a livelli paragonabili a quelli delle femmine wt, mentre nei maschi beta2KO non si osservava alcuna differenza rispetto ai maschi wt. In condizioni di sovraccarico emodinamico, abbiamo osservato che l'espressione di beta-MHC nelle femmine TAC risultava essere simile a quella delle femmine di controllo, mentre nei maschi TAC la beta-MHC aumentava, raggiungendo i livelli espressi nelle femmine. Questo incremento era associato ad una riduzione del 50% dell'espressione dei beta1ARs, mentre quella dei beta2 ARs non variava.

In conclusione i nostri risultati mostrano che il genere e la presenza di estrogeni influenzano l'espressione di beta-MHC, sia in condizioni fisiologiche che di sovraccarico emodinamico, attraverso la via di segnalazione beta1 adrenergica. L'incrementata espressione di beta-MHC potrebbe essere uno dei meccanismi alla base della cardioprotezione femminile.