

FOCUS

INTERAZIONE TRA INNERVAZIONE ARTERIOSA E DISLIPIDEMIA NELLA PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI

Cross-talk between arterial innervation and dyslipidemia in the pathogenesis of atherosclerosis

MARCO BUSNELLI, STEFANO MANZINI, CINZIA PAROLINI, GIULIA CHIESA

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

SUMMARY

A relationship between sympathetic neurotransmission and hypercholesterolemia has been established. The adventitia hosts sympathetic nerve endings that, once ablated, cause hypercholesterolemia and promote atherosclerosis. On the other side, hypercholesterolemia can inhibit sympathetic neurotransmission. Novel transcriptomic approaches and ultrastructural analyses of the arterial vessel will be able to clarify the molecular bases of the cross-talk between sympathetic nervous system and lipid metabolism.

Key words: *Atherosclerosis, Arterial Wall, Adventitia, Sympathetic Nervous System, Catecholamines, Dyslipidemia.*

A partire dai lavori pionieristici di Anitschkow e colleghi, decenni di studi hanno chiarito che le placche aterosclerotiche si sviluppano a partire da un accumulo subendoteliale di lipidi e cellule infiammatorie; pertanto grande enfasi è

stata posta nello studio della progressione di placca soprattutto a livello della tonaca intima, lo strato più interno della parete arteriosa.

Tuttavia, è opinione ormai consolidata che anche l'avventizia, la tonaca più esterna dell'arteria, abbia un ruolo rilevante nello sviluppo delle placche aterosclerotiche. Ritenuta in precedenza un elemento strutturale pressoché inerte, l'avventizia ha invece un ruolo fondamentale nell'accumulo e nell'interazione tra elementi cel-

Indirizzo per la corrispondenza

Marco Busnelli
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
E-mail: marco.busnelli@unimi.it

lulari e umorali coinvolti nella fisiopatologia vascolare (1).

Il rimodellamento avventiziale precede quello della tonaca intima e della media durante lo sviluppo della placca aterosclerotica. Le cellule residenti nell'avventizia (cellule dendritiche, macrofagi, mastociti, fibroblasti, cellule endoteliali e periciti) sono spesso le prime a essere attivate e riprogrammate per modificare la struttura della parete arteriosa (1). In corrispondenza di placche aterosclerotiche avanzate, ad esempio, i leucociti presenti nell'avventizia si possono aggregare in strutture definite organi linfoidi terziari aortici (Aortic Tertiary Lymphoid Organs, ATLOs), dove i linfociti B e le cellule dendritiche costituiscono follicoli circondati da linfociti T para-follicolari. Queste strutture immunitarie fungono da centri nei quali avviene la selezione e maturazione dei linfociti B, con conseguente produzione anticorpale, stimolata da antigeni presenti nella placca aterosclerotica (2).

È interessante notare che, in aggiunta a elementi strutturali e della risposta immunitaria, la tonaca avventizia contiene anche un plesso costituito dalle ramificazioni nervose appartenenti al sistema simpatico.

Come noto, il sistema nervoso simpatico fa parte del sistema nervoso autonomo e controlla funzioni corporee involontarie quali circolazione, respirazione, temperatura corporea, sudorazione, digestione e metabolismo. Per fare questo, neuroni postgangliari simpatici innervano la muscolatura viscerale, vascolare e cardiaca in tutto l'organismo. In particolare, nella parete arteriosa il plesso di nervi simpatici si localizza al bordo tra avventizia e media, dove fibre noradrenergiche entrano in contatto con le cellule muscolari lisce. Al passaggio di potenziali d'azione, le varicosità terminali di queste fibre nervose

simpatiche sono in grado di rilasciare noradrenalina, neuropeptide Y e ATP (3).

Il ruolo del sistema nervoso simpatico nel regolare il tono vascolare è ormai stato stabilito con certezza: il rilascio di neurotrasmettitori dalle varicosità simpatiche induce vasocostrizione nelle arterie di resistenza, riducendo la perfusione dei tessuti periferici.

Ad esempio, l'azione del sistema simpatico sulle arterie e arteriole che irrorano la cute ne causa la vasocostrizione in seguito ad esposizione al freddo, al fine di limitare la dispersione di calore e mantenere la temperatura corporea.

L'uso di modelli sperimentali ha consentito di stabilire che lo sviluppo della parete arteriosa e la sua innervazione da parte del sistema nervoso simpatico avvengono in modo quasi concomitante e sono in grado di influenzarsi reciprocamente. Dapprima gli assoni dei neuroni simpatici si allineano e corrono lungo le arterie, in seguito viene promossa la formazione del plesso di terminazioni nervose tra le tonache della parete arteriosa mediante segnali molecolari prodotti dalle arterie stesse, che attraggono gli assoni verso le cellule muscolari lisce.

D'altro canto è stato dimostrato che le catecolamine rilasciate dalle varicosità simpatiche sono in grado di contribuire alla formazione di nuovi vasi arteriosi così come alla formazione di arterie collaterali in seguito ad ischemia indotta sperimentalmente nelle zampe posteriori di roditori. Questo effetto sembra essere determinato da un'azione trofica sulle cellule muscolari lisce e da una mobilitazione delle cellule ematopoietiche dal midollo osseo che contribuiscono alla rivascularizzazione.

Evidenze recenti hanno inoltre dimostrato che l'innervazione simpatica è a sua volta necessaria per determinare il differenziamento in senso arterioso delle

cellule endoteliali; a riprova di questo, la perdita di innervazione simpatica induce una parziale perdita del differenziamento arterioso durante lo sviluppo embrionale e le cellule endoteliali assumono un profilo di espressione proprio delle cellule dell'endotelio venoso.

Questo processo sembra essere mediato dalla interazione tra la noradrenalina secreta dalle varicosità simpatiche che circondano il vaso arterioso e i recettori adrenergici α_1 e α_2 espressi sulla superficie delle cellule endoteliali (4).

Pertanto è ormai assodato che esiste una relazione vicendevole tra il corretto sviluppo arterioso e l'innervazione simpatica. Ma cosa si conosce a proposito della relazione tra innervazione simpatica delle arterie e insorgenza di aterosclerosi?

Studi eseguiti nell'arco degli ultimi quarant'anni, impiegando diversi modelli animali, hanno fornito evidenze che la mancanza di trasmissione simpatica conduce ad un accumulo di colesterolo nelle cellule della parete arteriosa. In un lavoro pionieristico, Fronek e colleghi hanno dimostrato che aorte di conigli simpatectomizzati alimentati con una dieta ad alto contenuto di colesterolo sono maggiormente suscettibili all'accumulo di colesterolo rispetto a quelle di conigli in cui l'innervazione simpatica viene mantenuta (5).

Utilizzando il medesimo approccio sperimentale, Kacem e colleghi hanno in seguito dimostrato che la simpatectomia aumenta i livelli circolanti di colesterolo totale ed esacerba lo sviluppo di aterosclerosi in conigli ipercolesterolemici (6). Lo stesso gruppo di ricerca ha inoltre dimostrato che tanto l'ipercolesterolemia quanto la simpatectomia stimolano le cellule muscolari lisce e i fibroblasti verso un fenotipo pro-aterogeno.

In aggiunta a questo, studi eseguiti nel ratto (un modello animale che non svilup-

pa placche aterosclerotiche pur in presenza di elevati livelli di colesterolo circolante) hanno dimostrato che, associando all'ipercolesterolemia indotta dieteticamente una simpatectomia, è possibile innalzare significativamente i livelli di colesterolo totale e LDL-colesterolo circolanti, fino a determinare un accumulo marcato di LDL nella parete arteriosa, con conseguente ispessimento intimale. Sembra quindi chiaro che una ridotta innervazione simpatica della parete arteriosa predisponga maggiormente allo sviluppo di aterosclerosi. Tuttavia, i modelli appena descritti sono stati ottenuti causando una simpatectomia chirurgica o farmacologica; esiste un fattore fisiopatologico predisponente in grado di ridurre l'attività del sistema nervoso simpatico a livello della parete arteriosa?

Diversi risultati sperimentali indicano che la dislipidemia, indotta sia dieteticamente sia geneticamente, abbia effetto inibitorio sulla neurotransmissione simpatica perivascolare (7).

Nei conigli è stato osservato che una dieta ad alto contenuto di colesterolo causa una ridotta contrattilità dell'arteria auricolare rispetto a quanto avviene in conigli alimentati con una dieta priva di colesterolo, e questa ridotta contrattilità è conseguente a un diminuito rilascio di noradrenalina endogena (8). Allo stesso modo, il confronto tra conigli Watanabe (spontaneamente iperlipidemici) e conigli normolipidemici, ha mostrato una ridotta risposta contrattile dell'arteria mesenterica in presenza di ipercolesterolemia, anche in questo caso associata ad un ridotto rilascio di noradrenalina.

A dimostrazione del fatto che la mancata risposta contrattile fosse riconducibile ad un ridotto rilascio di neurotransmettore endogeno, la somministrazione di adrenalina esogena a conigli ipercolesterolemici ha ricondotto ad una contrattilità arteriosa

nella norma. Inoltre, sempre utilizzando come modello il coniglio, è stato dimostrato che la formazione di placche aterosclerotiche indotta da dieta causa una inibizione nella sintesi di noradrenalina da terminali nervosi simpatici nell'aorta.

Il coniglio non è comunque l'unico modello sperimentale ad avere mostrato risultati di questo tipo. Benché si tratti di un modello particolare e al giorno d'oggi non usato con frequenza, il confronto tra le aorte ottenute da piccioni di razza White Carneau, dislipidemiche e predisposti allo sviluppo di aterosclerosi, e le aorte di piccioni Show Racer, normolipidemiche e resistenti allo sviluppo di aterosclerosi, ha mostrato che l'aterosclerosi si associa a ridotti indici di attività simpatica (9).

L'insieme di queste osservazioni sperimentali indica chiaramente che esiste una stretta relazione tra i livelli di colesterolo plasmatico e l'attività del sistema nervoso

simpatico a livello arterioso e che tale relazione possa svolgere un ruolo rilevante nello sviluppo della patologia aterosclerotica. Tuttavia, i meccanismi molecolari alla base di questa interazione non sono ancora stati esplorati.

In particolare, alcuni punti richiedono di essere chiariti:

- come la neurotrasmissione simpatica è influenzata dalla dislipidemia: perdita dei terminali nervosi simpatici, disfunzione sinaptica o altro?
- come la diminuita attività simpatica influenza lo sviluppo di aterosclerosi: quali mediatori sono coinvolti?

Studi in grado di rispondere a queste domande potranno aprire un nuovo ambito di ricerca, in grado di spiegare come la dislipidemia, oltre a promuovere la deposizione subendoteliale di lipidi e cellule infiammatorie, sia in grado di influenzare struttura e funzionalità dei vasi arteriosi.

RIASSUNTO

È nota da tempo una relazione tra neurotrasmissione simpatica e ipercolesterolemia. La tonaca avventizia ospita ramificazioni del sistema simpatico, la cui ablazione può aumentare i livelli plasmatici di colesterolo e favorire l'aterosclerosi. A sua volta, l'ipercolesterolemia è in grado di inibire la neurotrasmissione simpatica. Nuovi approcci di trascrittomici e analisi ultrastrutturali dei vasi arteriosi potranno chiarire le basi molecolari dell'interazione tra sistema nervoso simpatico e metabolismo lipidico.

Parole chiave: *Aterosclerosi, parete arteriosa, tonaca avventizia, sistema nervoso simpatico, catecolamine, dislipidemia.*

Bibliografia

1. Stenmark KR, Yeager ME, El Kasmi KC, Nozik-Grayck E, Gerasimovskaya EV, Li M, Riddle SR, Frid MG. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function. *Annu Rev Physiol.* 2013; 75: 23-47.
2. Gräbner R, Lötzer K, Döpping S, Hildner M, Radke D, Beer M, Spanbroek R, Lippert B, Reardon CA, Getz GS, Fu YX, Hehlhans T, Mebius RE, van der Wall M, Kruspe D, Englert C, Lovas A, Hu D, Randolph GJ, Weih F, Habenicht AJ. Lymphotoxin beta receptor signaling promotes tertiary lymphoid organogenesis in the aorta adventitia of aged ApoE^{-/-} mice. *J Exp Med.* 2009; 206: 233-248.
3. Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR. *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition).* 2012: 187-191.
4. Pardanaud L, Pibouin-Fragner L, Dubrac A, Mathivet T, English I, Brunet I, Simons M, Eichmann A. Sympathetic Innervation Promotes Arterial Fate by Enhancing Endothelial ERK Activity. *Circ Res.* 2016; 119: 607-620.

5. Fronck K, Turner JD. Combined effect of cholesterol feeding and sympathectomy on the lipid content in rabbit aortas. *Atherosclerosis*. 1980; 37: 521-528.
6. Kacem K, Sercombe C, Hammami M, Vicaut E, Sercombe R. Sympathectomy causes aggravated lesions and dedifferentiation in large rabbit atherosclerotic arteries without involving nitric oxide. *J Vasc Res*. 2006; 43: 289-305.
7. Panek RL, Dixon WR, Rutledge CO. Modification of sympathetic neuronal function in the rat tail artery by dietary lipid treatment. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985; 233: 578-583.
8. Maggi CA, Manzini S, Grimaldi G, Evangelista S, Meli A. High-cholesterol diet induces altered responsiveness of rabbit arterial smooth muscle to noradrenaline. *Pharmacology*. 1985; 30: 273-280.
9. Genetic difference in the sympathetic nervous activity and susceptibility to atherosclerosis in pigeon. Fronck K, Alexander N. *Atherosclerosis*. 1981; 39: 25-33.