FISIOPATOLOGIA

RUOLO DELLE CITOCHINE INFIAMMATORIE NELLA PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI

Role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis

VELIA CASSANO, VITO DE FILIPPIS, GIUSEPPE ARMENTARO, GIANDOMENICO SEVERINI, CARLO A. PASTURA, ANGELA SCIACQUA

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

SUMMARY

Atherosclerosis is a complex disease characterised by multiple factors, including shear stress, elevated plasma lipid concentrations, endothelial dysfunction and inflammatory molecules infiltration. These phenomena cause the formation of lesions that reduce the calibre of blood vessels and obstruct blood flow to distal areas. As atherosclerosis is one of the most widespread diseases in the world, the link between this disease and inflammatory cytokines has been well studied.

Inflammatory cytokines are proteins that act as mediators in numerous physiological processes, playing a crucial role in inflammatory mechanisms. This group of molecules is extremely varied and includes over one hundred secreted factors, which can be classified into different categories: interleukins (IL), tumour necrosis factors (TNF), interferons (IFN), transforming growth factors (TGF), colony-stimulating factors (CSF) and various chemokines. In this review, we will focus on cytokines that have an established role in atherosclerosis and are involved in the regulation of barrier tissue homeostasis.

Keywords: *Atherosclerosis, cytokines, inflammation, chemokines.*

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello globale, con una patogenesi complessa e multifattoriale. Un fattore chiave in questo processo è l'infiammazione, che gioca un ruolo centrale nello sviluppo e nella progressione delle malattie CV. In particolare, gli inflamosomi, complessi proteici multimerici, sono attivati in risposta a infezioni o danni tissutali e svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della risposta infiammatoria. Quando attivati, gli inflamosomi rilasciano citochine infiammatorie, che sono cruciali per l'attivazione del sistema immunitario e per l'infiammazione cronica associata alle malattie CV (1).

Indirizzo per la corrispondenza
Velia Cassano
velia.cassano@unicz.it

Bullet Points

- Breve trattazione della patogenesi dell'aterosclerosi.
- Descrizione delle citochine e loro ruolo nella patogenesi dell'aterosclerosi.
- Suddivisione delle citochine in base alla loro famiglia di appartenenza e funzione.

Negli ultimi dieci anni, numerosi studi hanno fornito prove sempre più solide riguardo all'importanza dell'attivazione degli inflamosomi nello sviluppo delle malattie CV, con un focus particolare su patologie come l'aterosclerosi e l'insufficienza cardiaca (2).

L'aterosclerosi, una malattia infiammatoria cronica caratterizzata dalla formazione di placche aterosclerotiche nelle pareti delle arterie, è strettamente legata all'attivazione di queste vie infiammatorie, che favoriscono il progressivo accumulo di lipidi e la disfunzione endoteliale. Inoltre, l'attivazione degli inflamosomi ha dimostrato di essere coinvolta nella regolazione delle risposte immunitarie innate e adattative, contribuendo alla progressione della malattia e alla formazione di complicanze CV gravi (3).

In questo contesto, la comprensione del ruolo degli inflamosomi nel determinare l'infiammazione cronica associata alle malattie CV è fondamentale per identificare nuovi potenziali target terapeutici.

Ruolo delle citochine infiammatorie nell'aterosclerosi

Le citochine sono proteine che agiscono come mediatori in numerosi processi fisiologici, giocando un ruolo cruciale nei meccanismi infiammatori. Questo gruppo di molecole è estremamente variegato e comprende oltre cento fattori, che possono essere classificati in diverse categorie: interleuchine (IL), fattori di necrosi tumorale (TNF), interferoni (IFN), fattori di crescita trasformanti (TGF), fattori stimolatori delle colonie (CSF) e varie chemochine. Le citochine vengono prodotte da diverse tipologie di cellule, tra cui linfociti T, monociti, macrofagi, piastrine, ma anche da cellule endoteliali (EC), cellule muscolari lisce (SMC) e adipociti, in risposta a stimoli infiammatori e altre sollecitazioni. Un aumento nella produzione di citochine pro-infiammatorie è associato alla progressione di diverse malattie, inclusa l'aterosclerosi (4).

Per lungo tempo, le citochine prodotte dalle cellule T helper sono state suddivise in due categorie: quelle prodotte dalle cellule T helper di tipo I (Th1) e quelle prodotte dalle cellule T helper di tipo II (Th2). Le citochine Th1 svolgono principalmente il ruolo di attivare i macrofagi e le cellule T, mentre quelle prodotte dalle cellule Th2 sono coinvolte nell'attivazione della risposta umorale (5).

Passiamo quindi in rassegna le diverse tipologie di citochine e il loro ruolo specifico nella patogenesi dell'aterosclerosi.

Citochine di tipo I

Le citochine di tipo I sono prodotte dalle cellule Th1 (cellule T CD4+) e includono interferone-gamma (IFN-γ) e fattore di necrosi tumorale-α (TNF-α) (6). La produzione di IFN-γ è significativamente aumentata nelle placche aterosclerotiche, dove viene prodotto dalle cellule Th1, dalle cellule T citotossiche (cellule CD8+) e dalle cellule natural killer (NK) (7). Si è osservato che l'IFN-γ svolge un ruolo patogenetico nell'aterosclerosi, stimolando la risposta infiammatoria attraverso l'attivazione di macrofagi, linfociti T, cellule NK, cellule B e cellule SMC (8).

Diversi studi hanno evidenziato che l'IFN-γ incrementa l'espressione del recettore scavenger-A (SR-A) sui macrofagi, facilitando l'accumulo di colesterolo LDL ossidato (oxLDL) e la successiva formazione di cellule schiumose (9).

È stato osservato che la rimozione genetica del recettore dell'IFN-γ ha significativamente ridotto l'infiammazione e incrementato la quan-

tità di collagene nella placca (10). Contemporaneamente, è stato dimostrato, che l'infusione di IFN-γ esogeno ha facilitato lo sviluppo dell'aterosclerosi (11). L'inibizione del segnale dell'IFN-γ, ottenuta mediante la somministrazione del recettore solubile mutante dell'IFN-γ (sIFNγR), ha ridotto l'infiammazione e contribuito alla stabilizzazione delle placche aterosclerotiche nei topi Apoe –/– (12).

Tumor necrosis factor-α (TNF-α)

Il TNF-α è una citochina pro-infiammatoria ed è stato identificato come un fattore cruciale nello sviluppo dell'aterosclerosi. La progressione dell'aterosclerosi è strettamente legata ad un aumento della produzione locale di TNF-α nella placca aterosclerotica (13). Esperimenti condotti su topi con doppia delezione dei geni TNF-α (Tnf-α–/–) e ApoE (Apoe–/–) hanno mostrato una significativa riduzione delle dimensioni delle placche nel seno aortico dei topi Tnf-α–/–Apoe–/– rispetto al gruppo di controllo Apoe–/–, grazie alla diminuzione dell'espressione delle molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1 e della proteina chemotattica per i monociti-1 (MCP-1) (14) . Pertanto, i risultati sperimentali provenienti da modelli animali e lo studio dell'aterosclerosi nell'uomo forniscono prove solide del ruolo patogenetico delle citochine di tipo I (IFN-γ e TNF-α).

Citochine di tipo II

Le citochine di tipo II sono prodotte dalle cellule Th2, dalle cellule linfocitarie innate (ILC) e dagli eosinofili. Sono stati analizzati anche i ruoli di alcune citochine simili a Th2, come IL-4, IL-5 e IL-13, nella patogenesi dell'aterosclerosi. Le prime ricerche suggerivano che le cellule Th2 fossero le principali responsabili della produzione di citochine di tipo II.

Sebbene inizialmente si ritenesse che le cellule Th2 avessero una funzione esclusivamente anti-infiammatoria, contrastando l'azione delle cellule Th1 nello sviluppo dell'aterosclerosi e di altre patologie vascolari, numerosi studi hanno rivelato un potenziale ruolo patogenetico delle citochine prodotte da queste cellule (15).

Interleuchina-4 (IL-4)

Alcuni studi hanno chiaramente evidenziato che IL-4, stimola l'infiammazione agendo sulle cellule endoteliali e incrementando l'espressione di mediatori pro-infiammatori, come citochine, chemochine e molecole di adesione ICAM-1 (16). È stato anche osservato che IL-4 provoca l'apoptosi delle cellule endoteliali attivando la via di segnalazione della caspasi-3, portando così alla disfunzione delle cellule endoteliali (17).

Interleuchina-5 (IL-5)/Interleuchina-13 (IL-13)

Le ricerche condotte su modelli murini indicano che IL-5 e IL-13 possiedono un effetto protettivo contro l'aterosclerosi. In effetti, i topi Il-5–/–Ldlr–/– hanno mostrato lesioni aterosclerotiche più gravi rispetto ai topi Ldlr–/– di controllo (18). È stato osservato che IL-5 favorisce la produzione di anticorpi IgM in grado di neutralizzare il colesterolo LDL ossidato (oxLDL), contribuendo così a ridurre la dimensione delle placche aterosclerotiche (18). Studi effettuati sul ruolo di IL-13 nell'aterosclerosi hanno mostrato che l'infusione di IL-13 ricombinante ha contribuito a stabilizzare la placca, aumentando il contenuto di collagene, riducendo il reclutamento di monociti mediato da VCAM-1 e diminuendo l'accumulo di macrofagi (19). È fondamentale sottolineare che l'assenza di IL-13 ha accelerato la progressione dell'aterosclerosi nei topi Ldlr–/–, senza però alterare i livelli di colesterolo nel sangue (19). Di conseguenza, l'IL-13 esercita un effetto protettivo nell'aterosclerosi, influenzando positivamente la struttura della placca.

Sia l'IL-13 che l'IL-4 operano attraverso la stessa via di segnalazione (IL-4Rα/IL-13Rα1 e STAT6) e, perciò, condividono funzioni simili, come la regolazione delle cellule β, dei monociti, delle cellule dendritiche e dei fibroblasti (20). Tuttavia, alcune delle loro funzioni sono diffe-

renti. Ad esempio, l'IL-13 attiva un percorso alternativo di trasduzione del segnale tramite il recettore IL-13Ra2, che si lega esclusivamente all'IL-13, e stimola la produzione del fattore di crescita TGFβ nei macrofagi, attraverso una via che non dipende da STAT-6, ma che è fondamentale per la sintesi del collagene in vivo (21).

Citochine della famiglia IL-17

La famiglia IL-17 comprende sei membri, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F (22). Nel contesto dell'aterosclerosi, l'IL-17A è il membro più studiato di questa famiglia di citochine, tuttavia, il suo ruolo rimane ancora discutibile (23). Molti studi hanno segnalato la presenza e l'accumulo di cellule produttrici di IL-17A durante la progressione dell'aterosclerosi. Tuttavia, gli studi genetici hanno rivelato risultati contraddittori. Diversi studi hanno riportato un ruolo pro-aterogeno dell'IL-17A, con una forte riduzione delle dimensioni delle lesioni aterosclerotiche nei topi IL-17a$^{-/-}$Apoe$^{-/-}$ e IL-17ra$^{-/-}$Apoe$^{-/-}$, dove l'effetto ateroprotettivo dell'ablazione di IL-17A era associato a un ridotto accumulo di macrofagi (24).

La discrepanza dei ruoli osservati dell'IL-17 e della segnalazione dell'IL-17 nell'aterosclerosi potrebbe essere potenzialmente spiegata dal ruolo unico dell'IL-17R in diversi tipi di cellule, invitando ad ulteriori indagini sui ruoli cellulo-specifici di questa citochina nel contesto dell'aterosclerosi.

Superfamiglia delle citochine Interleuchina-6 (IL-6)/Interleuchina-12 (IL-12)

Interleuchina-6 (IL-6)

Le citochine di questa super-famiglia sono molecole dimeriche che inviano segnali attraverso complessi recettoriali anch'essi dimerici (25). Il recettore dell'IL-6 è un complesso formato da IL-6R e gp130. Quando il ligando si lega, vengono attivati i fattori di trascrizione STAT1 e STAT3 (26). IL-6 può avere sia effetti pro-infiammatori che anti-infiammatori. In particolare, IL-6 può stimolare l'espressione dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1RA) e il rilascio del recettore solubile del TNF-α, che vanno a ridurre l'attività di IL-1 e TNF-α, rispettivamente (27). Si pensa che l'effetto di IL-6 nell'aterosclerosi vari in base alla fase della malattia, potendo avere sia un ruolo dannoso che protettivo (26,28). Studi precedenti hanno mostrato che l'infusione di IL-6 ricombinante porta a un raddoppio della dimensione delle lesioni aterosclerotiche nei topi Apoe –/–, indicando così un effetto pro-infiammatorio di questa citochina (29). Studi recenti hanno dimostrato che l'IL-6 agisce non solo attraverso il recettore di superficie cellulare tradizionale (IL-6R), ma anche mediante la sua forma solubile (sIL-6R). Il complesso formato da IL-6 e sIL-6R si lega a gp130, una proteina presente sulla superficie di quasi tutte le cellule dell'organismo, attivando una risposta infiammatoria. Questo meccanismo è stato denominato 'trans-signaling' (30). D'altra parte, gli effetti di rigenerazione dei tessuti e di azione anti-infiammatoria di questa citochina sono mediati dalla via di segnalazione tradizionale del recettore IL-6R. È stato osservato che la somministrazione di gp130 solubile (sgp130), che inibisce selettivamente il complesso IL-6/sIL-6R senza influenzare la segnalazione del recettore IL-6R classico, ha significativamente ridotto lo sviluppo dell'aterosclerosi nei topi Ldlr–/– (31).

Interluchina-12 (IL-12)/Interleuchina-23 (IL-23)

La correlazione positiva osservata tra malattie CV e i livelli di IL-12 e IL-23 nel sangue dei pazienti suggerisce che queste citochine possiedano una funzione che favorisce l'aterosclerosi (32). Diversi studi hanno evidenziato che IL-12 svolge un ruolo pro-aterogenico nei modelli animali, poiché le lesioni aterosclerotiche nei topi Il12–/–Apoe–/– erano significativamente più piccole rispetto a quelle osservate nel gruppo di controllo (33). Inoltre, l'uso di IL-12 ricombinante ha favorito la progressione

dell'aterosclerosi (34). Seppur il ruolo di IL-17A, una citochina stimolata da IL-23, sia ampiamente riconosciuto, gli effetti diretti di IL-23 nell'aterosclerosi devono ancora essere esplorati in modelli animali geneticamente modificati.

Interleuchina-27 (IL-27)/Interleuchina-35 (IL-35)

IL-27 è formato da due subunità, p28 ed Ebi3 (26), svolge un'azione anti-infiammatoria e ha effetti su vari tipi di cellule (35). IL-27 ha un effetto soppressivo sull'attivazione delle cellule T CD4+, come dimostrato dal fatto che nei topi privi del recettore per IL-27 si osserva un maggiore accumulo e attivazione delle cellule T CD4+ di tipo Th1 e Th17 nell'aorta, oltre a un aumento nella produzione di IL-17A e di chemochine regolate da IL-17A (come MCP-1), che porta a un successivo accumulo di diverse tipologie di cellule mieloidi (36). IL-27 impedisce l'accumulo di lipidi nei macrofagi, evitando così la formazione di cellule schiumose (37).

IL-35 è una proteina composta da due subunità, p35 ed Ebi3, si tratta di una citochina con effetto anti-infiammatorio, prodotta dalle cellule T regolatorie (Tregs) (38). IL-35 modula l'espressione delle citochine anti-infiammatorie, favorisce la formazione delle Tregs, ostacola la risposta delle cellule T CD4+ e riduce l'avanzamento di malattie infiammatorie e autoimmuni (39). Studi recenti hanno evidenziato che l'IL-35 riduce l'infiammazione acuta indotta da lipopolisaccaride (LPS) nella parete vascolare, inibendo l'espressione di VCAM-1 da parte delle cellule endoteliali, attraverso l'inibizione della via di segnalazione della proteina chinasi attivata da mitogeni (MAPK) (40). Di conseguenza, l'IL-27 e l'IL-35 possiedono marcate proprietà antiaterosclerotiche e potrebbero essere impiegati come trattamenti per l'aterosclerosi in futuro.

Citochine della famiglia Interleuchina-1 (IL-1)

La famiglia dell'IL-1 comprende 11 proteine, tra cui IL-1α, IL-1β, l'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1RA), IL-18, IL-33 e altre citochine meno esplorate (41).

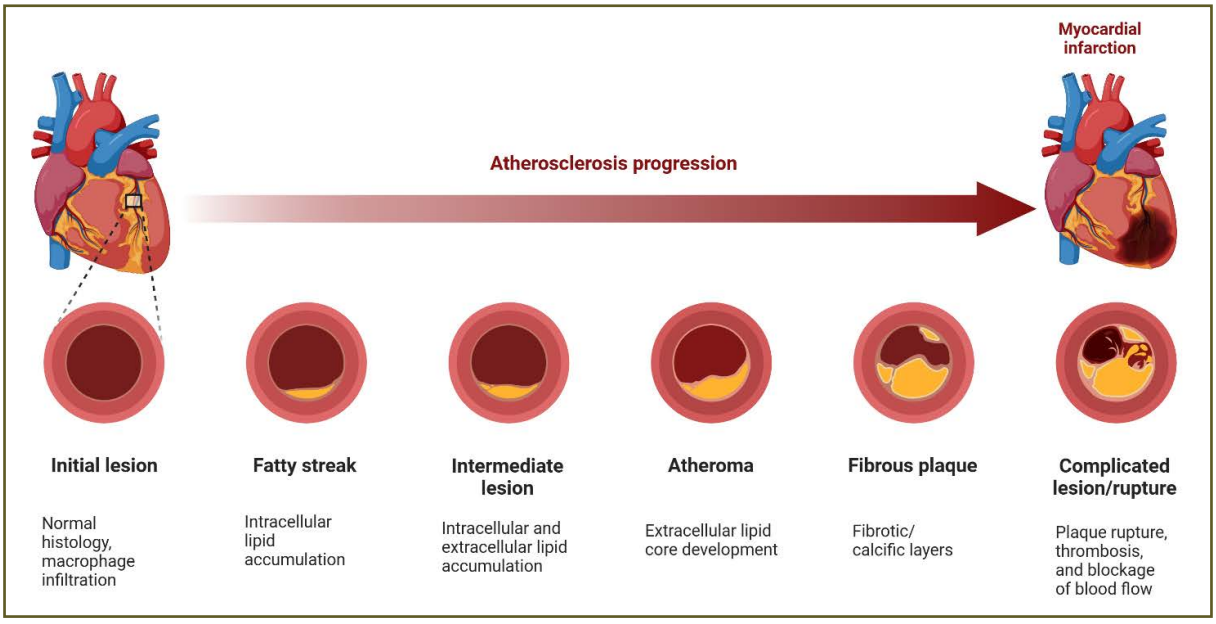

Figura 1 - Progressione aterosclerosi.

Interleuchina-1 (IL-1)

IL-1α e IL-1β sono citochine pro-infiammatorie prodotte dalle cellule della linea mieloide. La produzione di citochine della famiglia IL-1 e l'espressione dei loro recettori sono elevate nelle aorte affette da aterosclerosi (42). Studi su modelli murini hanno evidenziato le proprietà pro-aterogeniche di IL-1α e IL-1β, che partecipano all'aumento dell'espressione delle molecole di adesione da parte delle cellule endoteliali e all'attivazione dei macrofagi (42). La produzione di IL-1β nell'aterosclerosi è legata all'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, causata dalla distruzione dei lisosomi provocata dai cristalli di colesterolo accumulati nei macrofagi. Il complesso recettoriale, formato da CD36, TLR4 e TLR6, è necessario per il legame e l'internalizzazione delle lipoproteine modificate (oxLDL), oltre che per l'attivazione di NLRP3 e la successiva produzione di IL-1β. La rimozione di uno qualsiasi dei componenti del complesso CD36/TLR4/TLR6 riduce significativamente la produzione della forma attiva di IL-1β e riduce il carico di placche aterosclerotiche (43).

Interleuchina-18 (IL-18)

IL-18 è una citochina che promuove l'infiammazione; la sua produzione è aumentata nelle placche aterosclerotiche (44). È stato dimostrato che l'introduzione di IL-18 nei topi Apoe−/− favorisce l'accelerazione dell'aterosclerosi (45). Al contrario, la sovraespressione della proteina che lega IL-18, un inibitore naturale di IL-18, riduce significativamente la malattia (46). Si è ipotizzato che l'effetto pro-aterogenico di IL-18 sia mediato da IFN-γ, poiché la progressione dell'aterosclerosi è ridotta nei topi Apoe−/− privi di IFN-γ (45). Somministrando IL-18 ricombinante nei topi Apoe−/− si osserva un aumento della produzione di IFN-γ nelle lesioni, accelerando così la progressione della malattia (47).

Citochine della famiglia IL-10

La famiglia IL-10 è composta da nove membri, ovvero IL-10, i membri della sottofamiglia IL-20, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26, e le citochine IL-28A, IL-28B e IL-29, note anche come interferoni di tipo III (IFN) (48). L'IL-10 è una citochina immunoregolatrice prodotta principalmente da cellule immunitarie, tra cui cellule T, cellule B, cellule dendritiche (DC), macrofagi e cellule natural killer (NK). Il recettore dell'IL-10 è espresso nella maggior parte delle cellule ematopoietiche e in diverse cellule non ematopoietiche, come le cellule epiteliali del colon e i fibroblasti. L'espressione di IL-10 è stata rilevata nelle placche aterosclerotiche umane avanzate e la sua espressione è stata associata a una ridotta espressione di ossido nitrico sintasi (NOS) inducibile e alla morte cellulare (49). Gli studi sugli animali hanno dimostrato che i topi privi di IL-10 sviluppano un numero significativamente maggiore di placche aterosclerotiche, con un elevato accumulo di cellule T, espressione di IFN e ridotto contenuto di collagene nella lesione, in accordo con il suo ruolo di potente inibitore delle risposte infiammatorie (50). Studi più recenti hanno rivelato la specificità della fonte cellulare di IL-10, dimostrando l'importanza dell'IL-10 derivata dalle cellule T, ma non dalle cellule B, nel controllo della gravità dell'aterosclerosi (51).

Interleuchina-19 (IL-19)/Interleuchina-20 (IL-20)

IL-19 è principalmente prodotto da monociti, cellule endoteliali, fibroblasti e cellule T CD8+. Questa citochina regola lo sviluppo delle risposte immunitarie mediate dalle cellule Th2, controlla l'attività delle cellule muscolari lisce (SMC) e riduce l'ipertrofia della intima durante l'infiammazione della parete vascolare (52). Studi recenti hanno evidenziato che la mancanza di IL-19 provoca l'attivazione delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC) e aumenta la produzione di molecole pro-infiammatorie, come IL-1β, TNF-α e MCP-1. Oltre a stimolare l'attivazione delle VSMC, IL-19 regola anche l'attivazione delle cellule endoteliali, poiché nei

topi Il19–/– predisposti all'aterosclerosi è stata osservata una maggiore espressione delle molecole di adesione (53). In sintesi, questi dati suggeriscono che IL-19 agisca come un forte inibitore dello sviluppo dell'aterosclerosi, regolando la migrazione, la proliferazione delle VSMC e l'espressione di molecole pro-infiammatorie (54).

Il ruolo di IL-20 non è ancora del tutto chiaro. Questa citochina viene prodotta prevalentemente dalle cellule epiteliali e dagli adipociti (44). Sia IL-20 che il suo recettore IL-20R1/IL-20R2 sono presenti nelle placche aterosclerotiche umane. Nei modelli murini, l'iniezione di IL-20 ricombinante peggiora la malattia nei topi Apoe–/–, indicando un possibile ruolo patogenetico di questa citochina (55).

Transforming growth factor (TGF) ß

Sono state identificate tre isoforme di TGFβ: TGFβ1, TGFβ2 e TGFβ3. Tutte queste isoforme sono coinvolte nella regolazione di numerosi processi biologici, legandosi a tre tipi di recettori di superficie cellulare, classificati come tipo I, II e III. Ogni tipo di cellula nel nostro organismo, comprese quelle epiteliali, endoteliali, ematopoietiche e del tessuto connettivo, esprime TGFβ e il suo recettore (56). TGFβ regola la proliferazione e la differenziazione cellulare e, perciò, è fondamentale per lo sviluppo embrionale ed è essenziale per il mantenimento della normale struttura della parete dei vasi sanguigni (57). TGFβ ha anche un ruolo cruciale nella regolazione delle cellule del sistema immunitario, in quanto impedisce la proliferazione, l'attivazione e la differenziazione delle cellule Th1 e Th2.

Nell'aterosclerosi, TGFβ ha un effetto anti-infiammatorio e contrasta lo sviluppo dell'aterosclerosi (58). La neutralizzazione o la rimozione genetica di TGFβ favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi nei topi Apoe–/– e promuove il reclutamento di macrofagi e cellule T pro-infiammatorie nell'area infiammata. Inoltre, è stato osservato che TGFβ riduce la quantità di collagene nell'aorta (59).

Di conseguenza, TGFβ è una citochina chiave per prevenire l'aterosclerosi, poiché è fondamentale per la differenziazione delle Tregs, le quali a loro volta sopprimono l'attivazione delle cellule T.

Conclusioni

In conclusione, possiamo affermare che l'infiammazione gioca un ruolo cruciale in tutte le fasi dell'aterosclerosi, dalla formazione delle placche aterosclerotiche all'attrazione delle cellule immunitarie, fino alla possibile rottura delle stesse. L'infiammazione cronica nella parete dell'aorta è provocata da fattori come la dislipidemia e le risposte immunitarie sia innate che adattative, ed è mediata da diverse citochine che favoriscono l'infiammazione. Il bilanciamento tra citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie è fondamentale per determinare la stabilità della placca aterosclerotica.

Gli studi condotti su modelli animali di aterosclerosi e riportati in questo lavoro hanno dimostrato che l'inibizione delle citochine pro-infiammatorie rallenta lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi. Ad esempio, la terapia con anticorpi contro il TNF-α riduce il rischio di malattie cardiovascolari nei pazienti con artrite reumatoide. Tuttavia, gli sforzi per utilizzare citochine anti-infiammatorie come TGFβ e IL-10 in clinica non hanno avuto successo, in parte a causa di una comprensione ancora incompleta delle loro funzioni nell'aterosclerosi.

Perciò, la scoperta e lo studio di nuove citochine con effetti protettivi contro l'aterosclerosi potrebbero portare a nuovi approcci terapeutici. Da qui, una delle possibili strategie per il trattamento dell'aterosclerosi potrebbe essere quella di ridurre la risposta immunitaria infiammatoria, favorendo mediatori anti-infiammatori, al fine di stabilizzare le placche aterosclerotiche.

Glossario

IL = Interleuchina
TNF = Fattori di necrosi tumorale
IFN = interferoni
TGF = fattori di crescita trasformanti
CSF = fattori stimolatori delle colonie
TNF-α = Tumor necrosis factor-α
SMC = cellule muscolari lisce
NK = cellule natural killer

Questionario di auto-apprendimento

1. Esperimenti condotti su topi con doppia delezione dei geni TNF-α (Tnf-α–/–) e ApoE (Apoe–/–) hanno mostrato:
a) una significativa riduzione delle dimensioni delle placche nel seno aortico dei topi Tnf-α–/–Apoe–/– rispetto al gruppo controllo Apoe–/–
b) un signficativo aumento delle dimensioni delle placche nel seno aortico dei topi Tnf-α–/–Apoe–/– rispetto al gruppo controllo Apoe–/–
c) non sono state osservate variazioni della placca

2. L'interleuchina 27 (IL-27) svolge:
a) azione anti-infiammatoria
b) anzione pro-infiammatoria
c) nessuna corretta

3. L'inibizione del segnale dell'IFN-γ, ottenuta mediante la somministrazione del recettore solubile mutante dell'IFN-γ (sIFNγR) ha:
a) ridotto l'infiammazione e contribuito alla stabilizzazione delle placche aterosclerotiche nei topi Apoe –/–
b) aumentato l'infiammazione nei topi Apoe –/–
c) non sono stati fatti esperimenti su topi Apoe –/–

4. La somministrazione di IL-18 ricombinante nei topi Apoe–/– ha determinato:
a) Un aumento della produzione di IFN-γ nelle lesioni, accelerando così la progressione della malattia
b) Una riduzione della produzione di IFN-γ, arrestando la progressione della malattia
c) Un aumento di TNF-α

5. La neutralizzazione o la rimozione genetica di TGFβ:
a) Favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi nei topi Apoe–/– e promuove il reclutamento di macrofagi e cellule T pro-infiammatorie nell'area infiammata
b) Ha effetto anti-infiammatorio ed anti aterosclerotico nei topi Apoe–/–
c) Non sono stati effettuati studi riguarda la rimozione genetica di TGFβ

Risposte corrette:
1A, 2A, 3A, 4A, 5A

RIASSUNTO

L'aterosclerosi è una complessa malattia caratterizzata da molteplici fattori, che includono shear stress, elevate concentrazioni plasmatiche di lipidi, disfunzione endoteliale ed infiltrazione di molecole infiammatorie. Questi fenomeni causano la formazione di lesioni che riducono il calibro dei vasi sanguigni e ostacolano il flusso sanguigno verso le zone distali. Poiché l'aterosclerosi è una delle malattie più diffuse al mondo, il legame tra questa condizione e le citochine infiammatorie è stato ben studiato.

Le citochine infiammatorie sono proteine che agiscono come mediatori in numerosi processi fisiologici, giocando un ruolo cruciale nei meccanismi infiammatori. Questo gruppo di molecole è estremamente variegato e comprende oltre cento fattori secretati, che possono essere classificati in diverse categorie: interleuchine (IL), fattori di necrosi tumorale (TNF), interferoni (IFN), fattori di crescita trasformanti (TGF), fattori stimolatori delle colonie (CSF) e varie chemochine. In questa review ci focalizzeremo sulle citochine che hanno un ruolo consolidato nell'aterosclerosi e sono implicate nella regolazione dell'omeostasi del tessuto di barriera.

Parole chiave: *Aterosclerosi, citochine, infiammazione, chemochine.*

Bibliografia

1. Olsen MB, Gregersen I, Sandanger Ø, Yang K, Sokolova M, Halvorsen BE, Gullestad L, Broch K, Aukrust P, Louwe MC. Targeting the Inflammasome in Cardiovascular Disease. JACC Basic to Transl. Sci. 2022; 7: 84-98.
2. Kurilenko N, Fatkhullina AR, Mazitova A, Koltsova EK. Act Locally, Act Globally-Microbiota, Barriers, and Cytokines in Atherosclerosis. Cells. 2021; 10: 1-29.
3. Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. Int. J. Mol. Sci. 2024; 25.
4. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Recent Advances on the Role of Cytokines in Atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011; 31: 969-979. doi:10.1161/ATVBAHA.110.207415.
5. Mallat Z, Taleb S, Ait-Oufella H, Tedgui A. The Role of Adaptive T Cell Immunity in Atherosclerosis. J. Lipid Res. 2009; 50.
6. Ranjbaran H, Sokol SI, Gallo A, Eid RE, Iakimov AO, D'Alessio A, Kapoor JR, Akhtar S, Howes CJ, Aslan M et al. An Inflammatory Pathway of IFN-γ Production in Coronary Atherosclerosis. J. Immunol. 2007; 178: 592-604. doi:10.4049/jimmunol.178.1.592.
7. Young JL, Libby P, Schönbeck U. Cytokines in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Thromb. Haemost. 2002; 88: 554-567.
8. Harvey EJ, Ramji DP. Interferon-γ and Atherosclerosis: Pro- or Anti-Atherogenic? Cardiovasc. Res. 2005; 67: 11-20.
9. Wuttge DM, Zhou X, Sheikine Y, Wågsäter D, Stemme V, Hedin U, Stemme S, Hansson GK, Sirsjö A, Gabbiani G. CXCL16/SR-PSOX Is an Interferon-γ-Regulated Chemokine and Scavenger Receptor Expressed in Atherosclerotic Lesions. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004; 24: 750-755. doi:10.1161/01.ATV.0000124102.11472.36.
10. Gupta S, Pablo AM, Jiang XC, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-γ, Potentiates Atherosclerosis in ApoE Knock-out Mice. J. Clin. Invest. 1997; 99: 2752-2761. doi:10.1172/JCI119465.
11. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN-γ Deficiency Exerts Gender-Specific Effects on Atherogenesis in Apolipoprotein E−/− Mice. J. Interf. Cytokine Res. 2002; 22: 661-670. doi:10.1089/10799900260100141.
12. Koga M, Kai H, Yasukawa H, Yamamoto T, Kawai Y, Kato S, Kusaba K, Kai M, Egashira K, Kataoka Y, et al. Inhibition of Progression and Stabilization of Plaques by Postnatal Interferon-γ Function Blocking in ApoE-Knockout Mice. Circ. Res. 2007; 101: 348-356. doi:10.1161/CIRCRESAHA.106.147256.
13. Canault M, Peiretti F, Poggi M, Mueller C, Kopp F, Bonardo B, Bastelica D, Nicolay A, Alessi MC, Nalbone G. Progression of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice That Express Distinct Molecular Forms of TNF-Alpha. J. Pathol. 2008; 214: 574-583. doi:10.1002/path.2305.
14. Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, Saito K, Sekikawa K, Seishima M. Disruption of Tumor Necrosis Factor-α Gene Diminishes the Development of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. Atherosclerosis. 2005; 180: 11-17. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.016.
15. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. Biochem. 2016; 81: 1358-1370.
16. Thornhill MH, Kyan-Aung U, Haskard DO. IL-4 Increases Human Endothelial Cell Adhesiveness for T Cells but Not for Neutrophils. J. Immunol. 1990; 144: 3060-3065. doi:10.4049/jimmunol.144.8.3060.
17. Lee YW, Kühn H, Hennig B, Toborek M. IL-4 Induces Apoptosis of Endothelial Cells through the Caspase-3-Dependent Pathway. FEBS Lett. 2000; 485: 122-126. doi:10.1016/S0014-5793(00)02208-0.

18. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, Miller M, Broide D, Palinski W, Curtiss LK, Corr M, Witztum JL. IL-5 Links Adaptive and Natural Immunity Specific for Epitopes of Oxidized LDL and Protects from Atherosclerosis. J. Clin. Invest. 2004; 114: 427-437. doi:10.1172/JCI200420479.
19. Cardilo-Reis L, Gruber S, Schreier SM, Drechsler M, Papac-Milicevic N, Weber C, Wagner O, Stangl H, Soehnlein O, Binder CJ. Interleukin-13 Protects from Atherosclerosis and Modulates Plaque Composition by Skewing the Macrophage Phenotype. EMBO Mol. Med. 2012; 4: 1072-1086. doi:10.1002/emmm.201201374.
20. Kuperman D, Schleimer R. Interleukin-4, Interleukin-13, Signal Transducer and Activator of Transcription Factor 6, and Allergic Asthma. Curr. Mol. Med. 2008; 8: 384-392. doi:10.2174/156652408785161032.
21. Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani A. IL-13 Signaling through the IL-13α2 Receptor Is Involved in Induction of TGF-B1 Production and Fibrosis. Nat. Med. 2006; 12: 99-106. doi:10.1038/nm1332.
22. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. Immunity. 2019; 50: 892-906.
23. Ma T, Gao Q, Zhu F, Guo C, Wang Q, Gao F, Zhang L. Th17 Cells and IL-17 Are Involved in the Disruption of Vulnerable Plaques Triggered by Short-Term Combination Stimulation in Apolipoprotein E-Knockout Mice. Cell. Mol. Immunol. 2013; 10: 338-348. doi:10.1038/cmi.2013.4.
24. Butcher MJ, Gjurich BN, Phillips T, Galkina EV. The IL-17A/IL-17RA Axis Plays a Proatherogenic Role via the Regulation of Aortic Myeloid Cell Recruitment. Circ. Res. 2012; 110: 675-687. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.261784.
25. Jones LL, Vignali DAA. Molecular Interactions within the IL-6/IL-12 Cytokine/Receptor Superfamily. Immunol. Res. 2011; 51: 5-14. doi:10.1007/s12026-011-8209-y.
26. Garbers C, Hermanns HM, Schaper F, Müller-Newen G, Grötzinger J, Rose-John S, Scheller J. Plasticity and Cross-Talk of Interleukin 6-Type Cytokines. Cytokine Growth Factor Rev. 2012; 23: 85-97.
27. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK. IL-6 Is an Antiinflammatory Cytokine Required for Controlling Local or Systemic Acute Inflammatory Responses. J. Clin. Invest. 1998; 101: 311-320. doi:10.1172/JCI1368.
28. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The Varying Faces of IL-6: From Cardiac Protection to Cardiac Failure. Cytokine. 2015; 74: 62-68.
29. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 Exacerbates Early Atherosclerosis in Mice. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999; 19: 2364-2367. doi:10.1161/01.ATV.19.10.2364.
30. Rose-John S. Il-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Proinflammatory Activities of IL-6. Int. J. Biol. Sci. 2012; 8, 1237-1247.
31. Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, Annema W, Luchtefeld M, Hillmer A, Bavendiek U, Von Felden J, Divchev D, Kempf T, et al. Transsignaling of Interleukin-6 Crucially Contributes to Atherosclerosis in Mice. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2012; 32: 281-290. doi:10.1161/ATVBAHA.111.229435.
32. Abbas A, Gregersen I, Holm S, Daissormont I, Bjerkeli V, Krohg-Sørensen K, Skagen KR, Dahl TB, Russell D, Almås T, et al. Sinterleukin 23 Levels Are Increased in Carotid Atherosclerosis Possible Role for the Interleukin 23/Interleukin 17 Axis. Stroke. 2015; 46: 793-799. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006516.
33. Davenport P, Tipping PG. The Role of Interleukin-4 and Interleukin-12 in the Progression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. Am. J. Pathol. 2003; 163: 1117-1125. doi:10.1016/S0002-9440(10)63471-2.
34. Lee TS, Yen HC, Pan CC, Chau LY. The Role of Interleukin 12 in the Development of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999; 19: 734-742. doi:10.1161/01.ATV.19.3.734.
35. Yoshida H, Hunter CA. The Immunobiology of Interleukin-27. Annu. Rev. Immunol. 2015; 33: 417-443.
36. Koltsova EK, Kim G, Lloyd KM, Saris CJM, Von Vietinghoff S, Kronenberg M, Ley K. Interleukin-27 Receptor Limits Atherosclerosis in Ldlr-/- Mice. Circ. Res. 2012; 111: 1274-1285. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.277525.
37. Hirase T, Hara H, Miyazaki Y, Ide N, Nishimoto-Hazuku A, Fujimoto H, Saris CJM, Yoshida H, Node K. Interleukin 27 Inhibits Atherosclerosis via Immunoregulation of Macrophages in Mice. Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol. 2013; 305. doi:10.1152/ajpheart.00198.2013.
38. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, Cross R, Sehy D, Blumberg RS, Vignali DAA. The Inhibitory Cytokine IL-35 Contributes to Regulatory T-Cell Function. Nature. 2007; 450: 566-569. doi:10.1038/nature06306.
39. Collison LW, Delgoffe GM, Guy CS, Vignali KM, Chaturvedi V, Fairweather D, Satoskar AR, Garcia KC, Hunter CA, Drake CG, et al. The Composition and Signaling of the IL-35 Receptor Are Unconventional. Nat. Immunol. 2012; 13: 290-299. doi:10.1038/ni.2227.
40. Sha X, Meng S, Li X, Xi H, Maddaloni M, Pascual DW, Shan H, Jiang X, Wang H, Yang XF. Interleukin-35 Inhibits Endothelial Cell Activation by Suppressing MAPK-AP-1 Pathway. J. Biol. Chem. 2015; 290: 19307-19318. doi:10.1074/jbc.M115.663286.
41. Dinarello CA. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. Annu. Rev. Immunol. 2009; 27: 519-550.
42. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwaku-

ra Y, Asano M, Moriwaki H, Seishima M. Lack of Interleukin-1ß Decreases the Severity of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003; 23: 656-660. doi:10.1161/01.ATV.0000064374.15232.C3.
43. Sheedy FJ, Grebe A, Rayner KJ, Kalantari P, Ramkhelawon B, Carpenter SB, Becker CE, Ediriweera HN, Mullick AE, Golenbock DT, et al. CD36 Coordinates NLRP3 Inflammasome Activation by Facilitating Intracellular Nucleation of Soluble Ligands into Particulate Ligands in Sterile Inflammation. Nat. Immunol. 2013; 14: 812-820. doi:10.1038/ni.2639.
44. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Lesèche G, Chvatchko Y, Tedgui A. Expression of Interleukin-18 in Human Atherosclerotic Plaques and Relation to Plaque Instability. Circulation. 2001; 104: 1598-1603. doi:10.1161/hc3901.096721.
45. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 Enhances Atherosclerosis in Apolipoprotein E(-/-) Mice through Release of Interferon-Gamma. Circ. Res. 2002; 90. doi:10.1161/hh0202.105292.
46. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, Alouani S, Esposito B, Humbert Y, Chvatchko Y, Tedgui A. Interleukin-18/Interleukin-18 Binding Protein Signaling Modulates Atherosclerotic Lesion Development and Stability. Circ. Res. 2001; 89: doi:10.1161/hh1901.098735.
47. Tenger C, Sundborger A, Jawien J, Zhou X. IL-18 Accelerates Atherosclerosis Accompanied by Elevation of IFN-γ and CXCL16 Expression Independently of T Cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 25: 791-796. doi:10.1161/01.ATV.0000153516.02782.65.
48. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: From Basic Science to Clinical Translation. Immunity. 2019; 50: 871-891.
49. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggin E, Lesèche G, Tedgui A. Expression of Interleukin-10 in Advanced Human Atherosclerotic Plaques: Relation to Inducible Nitric Oxide Synthase Expression and Cell Death. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999; 19: 611-616. doi:10.1161/01.ATV.19.3.611.
50. Caligiuri G, Rudling M, Ollivier V, Jacob MP, Michel JB, Hansson GK, Nicoletti A. Interleukin- 10 Deficiency Increases Atherosclerosis, Thrombosis, and Low-Density Lipoproteins in Apolipoprotein E Knockout Mice. Mol. Med. 2003; 9: 10-17. doi:10.1007/bf03402102.
51. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, Soubrier F, Esposito B, Duez H, Fievet C, et al. Protective Role of Interleukin-10 in Atherosclerosis. Circ. Res. 1999; 85: doi:10.1161/01.res.85.8.e17.
52. Tian Y, Sommerville LJ, Cuneo A, Kelemen SE, Autieri MV. Expression and Suppressive Effects of Interleukin-19 on Vascular Smooth Muscle Cell Pathophysiology and Development of Intimal Hyperplasia. Am. J. Pathol. 2008; 173: 901-909. doi:10.2353/ajpath.2008.080163.
53. Ellison S, Gabunia K, Richards JM, Kelemen SE, England RN, Rudic D, Azuma YT, Munroy MA, Eguchi S, Autieri MV. IL-19 Reduces Ligation-Mediated Neointimal Hyperplasia by Reducing Vascular Smooth Muscle Cell Activation. Am. J. Pathol. 2014; 184: 2134-2143. doi:10.1016/j.ajpath.2014.04.001.
54. Gabunia K, Jain S, England RN, Autieri MV. Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-19 Inhibits Smooth Muscle Cell Migration and Activation of Cytoskeletal Regulators of VSMC Motility. Am. J. Physiol. - Cell Physiol. 2011; 300. doi:10.1152/ajpcell.00439.2010.
55. Chen, W.Y, Cheng, B.C, Jiang, M.J, Hsieh, M.Y, Chang MS. IL-20 Is Expressed in Atherosclerosis Plaques and Promotes Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006; 26: 2090-2095. doi:10.1161/01.ATV.0000232502.88144.6f.
56. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 1350-1358. doi:10.1056/nejm200005043421807.
57. Pepper MS. Transforming Growth Factor-Beta: Vasculogenesis, Angiogenesis, and Vessel Wall Integrity. Cytokine Growth Factor Rev. 1997; 8: 21-43.
58. Lutgens E, Daemen MJAP. Transforming Growth Factor-β: A Local or Systemic Mediator of Plaque Stability? Circ. Res. 2001; 89: 853-855.
59. Mallat Z, Gojova A, Marchiol-Fournigault C, Esposito B, Kamaté C, Merval R, Fradelizi D, Tedgui A. Inhibition of Transforming Growth Factor-β Signaling Accelerates Atherosclerosis and Induces an Unstable Plaque Phenotype in Mice. Circ. Res. 2001; 89: 930-934. doi:10.1161/hh2201.099415.