

Aterosclerosi

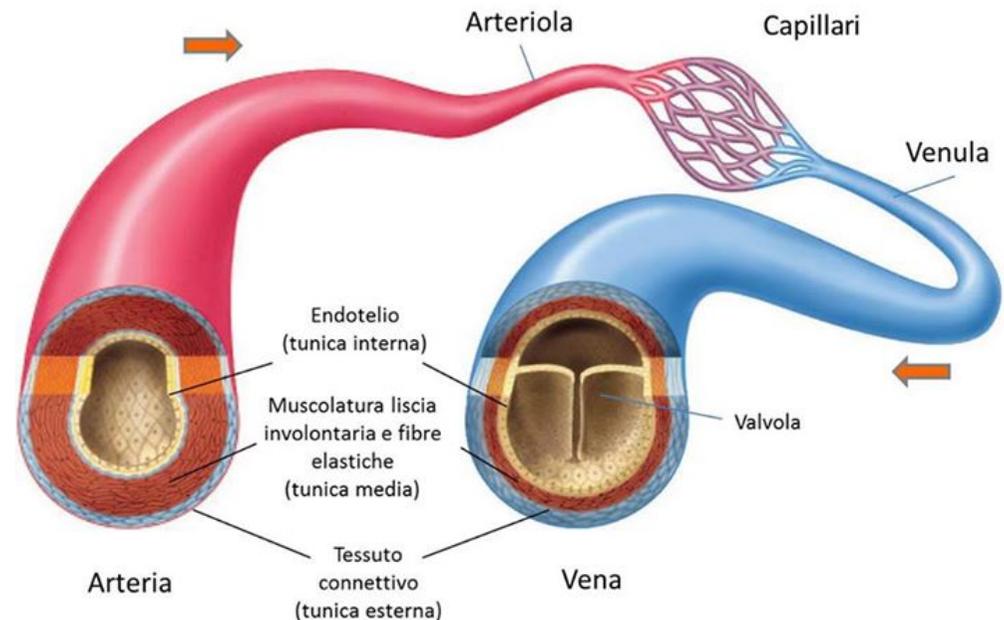
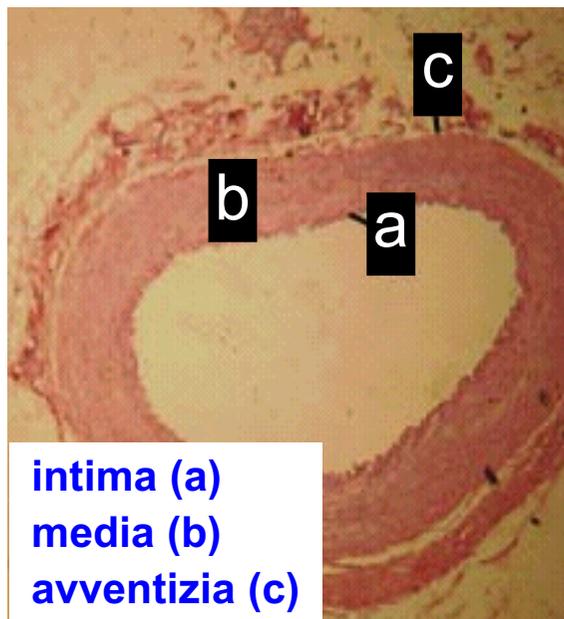


Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

Struttura dei vasi sanguigni

Strato	Arterie	Vene	Capillari
Tonaca intima	Unico strato di cellule endoteliali lamina elastica interna (arterie di grosso calibro)	Unico strato di cellule endoteliali valvole	Unico strato di cellule endoteliali
Tonaca media	Spessa cellule muscolari lisce e matrice extracellulare	Sottile cellule muscolari lisce e matrice extracellulare	Assente
Tonaca avventizia	Spessa tessuto connettivo fibroso e denso	Spessa ricca di tessuto connettivo	Sottile cellule avventizie e fibre collagene



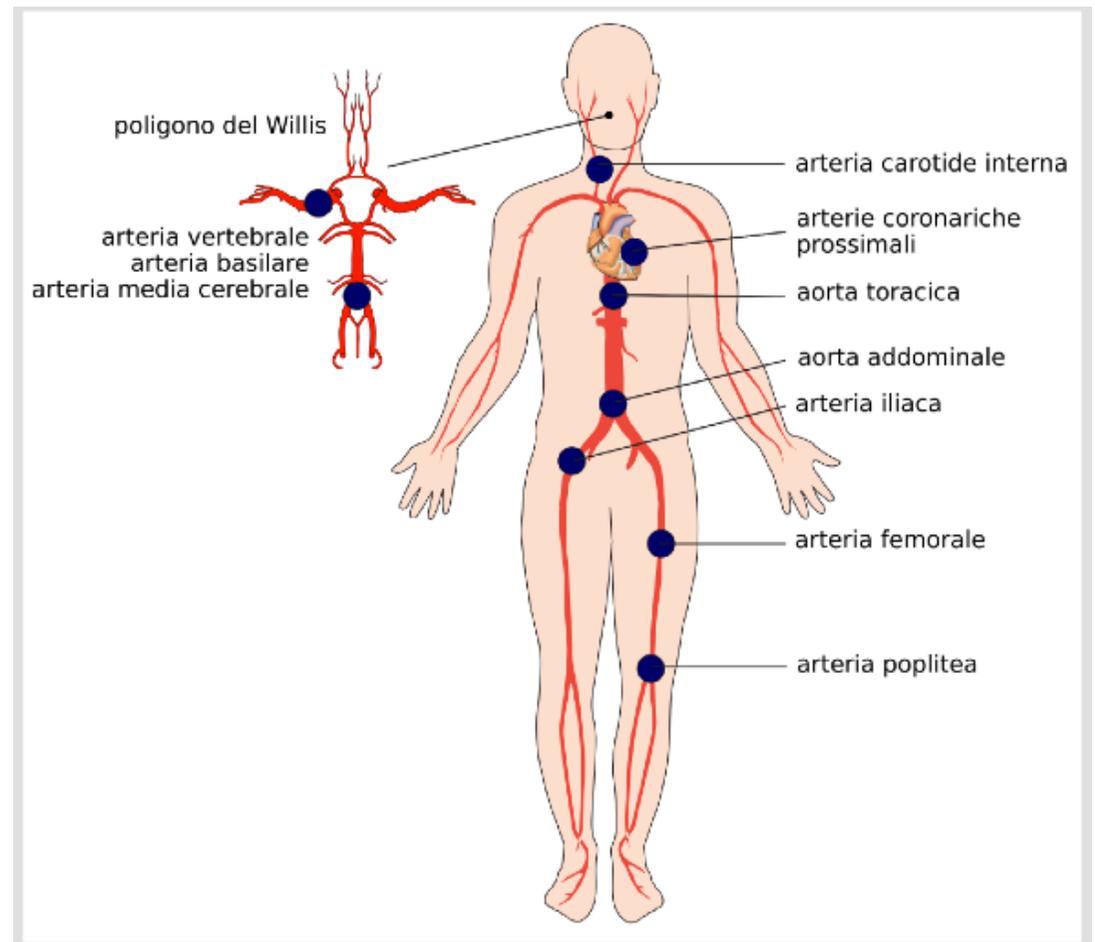
Aterosclerosi

dal greco athera = pappa, sclerosis = indurimento, aumento del connettivo

Malattia cronica e progressiva che colpisce le arterie di medio e grosso calibro (aorta, carotidi, vertebrali, coronarie, femorali), causando infiammazione e irrigidimento a causa del deposito di grassi e globuli bianchi nella loro parete.

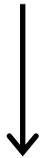
Caratteristiche:

- ❖ **Alterazioni:** degenerativa e produttiva
- ❖ **Sede:** placche (**ateromi**) localizzate nella tonaca intima
- ❖ **Composizione delle placche:** zona centrale necrotica ricca di lipidi (soprattutto colesterolo ed esteri del colesterolo), circondata da un cappuccio fibroso
- ❖ **Progressione:** crescita delle placche nel lume delle arterie
- ❖ **Conseguenze:** lesioni ischemiche dovute alla crescita delle placche, formazione di aneurismi o rottura della parete



Ostruzione Arteriosa del Flusso Sanguigno

ARTERIOSCLEROSI



Indurimento delle arterie



Ispessimento e perdita di elasticità

Aterosclerosi
(placche fibro-lipidiche nell'intima)

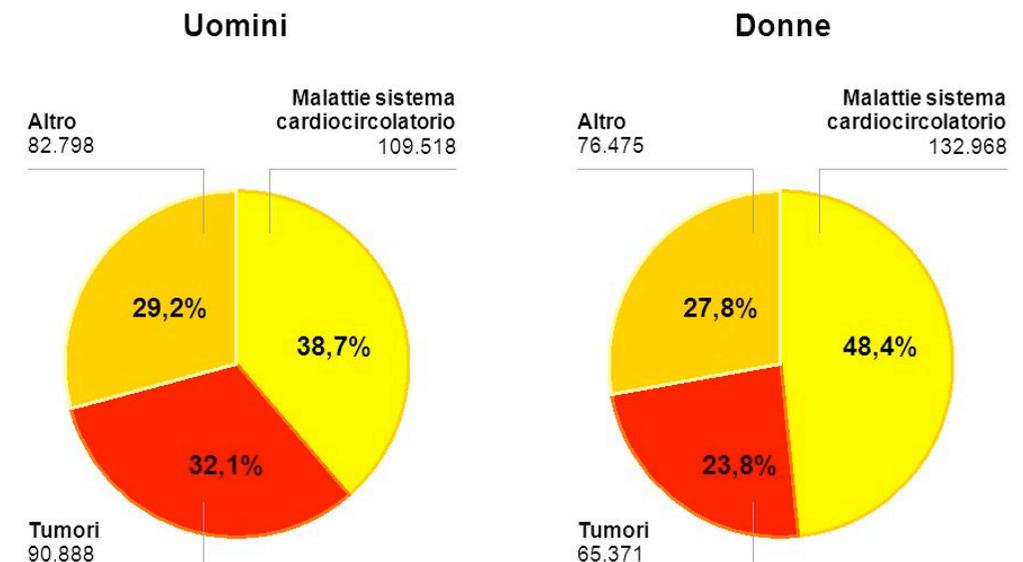
***Malattia di Mönckeberg o Sclerosi
Calcificante della Media***
(calcificazione della media delle arterie
muscolari)

Arteriolo-sclerosi
(ispessimento della parete delle piccole
arterie per ialinosi e/o iperplasia)

Aterosclerosi: epidemiologia

- ❖ **Prevalenza globale:** una delle principali cause di malattie cardiovascolari (MCV) in tutto il mondo.
- ❖ **Distribuzione geografica:** sua prevalenza (proporzione di individui in una popolazione affetti da una specifica condizione in un determinato momento) varia da regione a regione, con tassi più elevati in alcune aree caratterizzate da stili di vita non salutari e dieta ricca di grassi saturi.
- ❖ **Incidenza e mortalità:** contribuisce in modo significativo all'incidenza di ictus, infarti miocardici e altre malattie cardiovascolari, causando un'elevata morbilità e mortalità in tutto il mondo. È la causa di circa il 90% degli eventi coronarici e del 60% degli ictus ischemici.
- ❖ **Stratificazione demografica:** alcuni gruppi demografici (anziani e quelli con una storia familiare di malattie cardiovascolari) possono essere maggiormente a rischio di sviluppare aterosclerosi e le sue complicanze.
- ❖ **Impatto socio-economico:** le complicanze dell'aterosclerosi impongono un notevole onere economico sui sistemi sanitari e sulla società in generale, attraverso costi diretti e indiretti legati alle cure mediche, alla perdita di produttività e alla disabilità.

Principali cause di morte in Italia

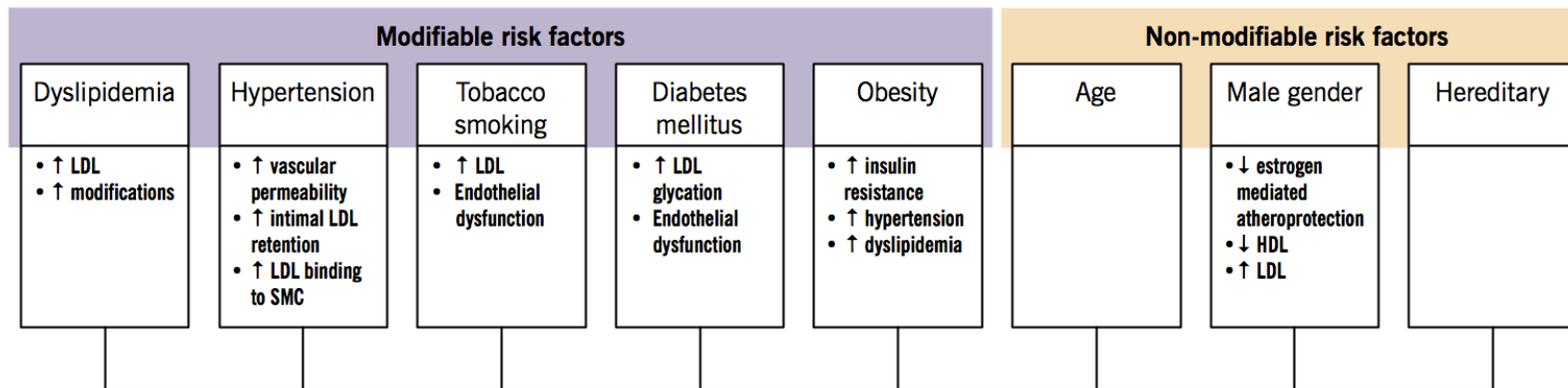


Aterosclerosi: Eziologia e Fattori di Rischio

- ❖ **Eziologia:** **MULTIFATTORIALE** => Diversi fattori patogenetici contribuiscono allo sviluppo della placca aterosclerotica.

ATHEROSCLEROSIS | Risk factors and complications of atherosclerosis

<http://www.pathophys.org/atherosclerosis/>



Modificabili:

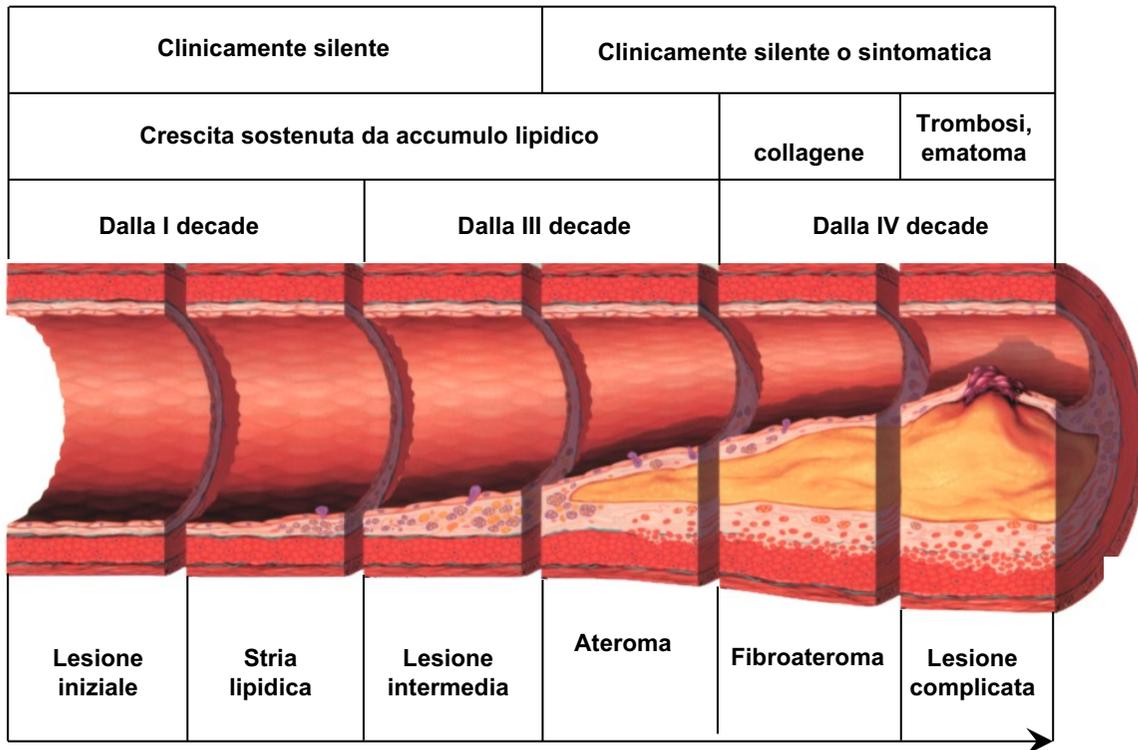
- Dislipedemie
- Fumo
- Ipertensione arteriosa
- Diabete mellito
- Dieta occidentale
- Eccesso di peso
- Sedentarietà
- Stress

Non modificabili:

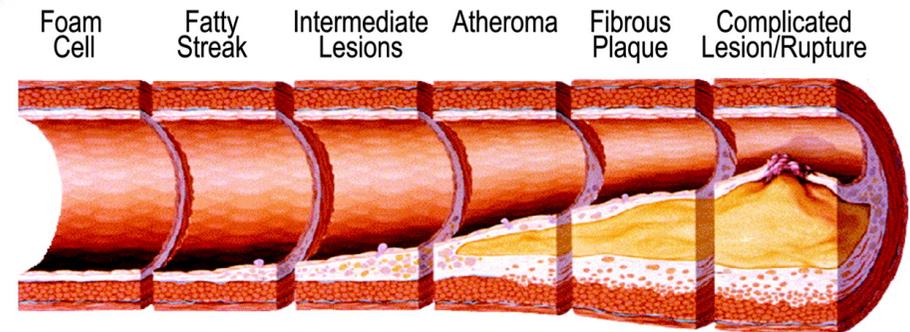
- Età
- Sesso (maschi > femmine)
- Predisposizione Familiare

Aterosclerosi: malattia infettiva?

- Associazione epidemiologica controversa tra infezioni da *Chlamydia pneumoniae* (G-, intracellulare) ed aterosclerosi
- Presenza di *Chlamydia* nelle placche aterosclerotiche coronariche e carotidee



Evoluzione dell'Aterosclerosi



1° & Messenger Inflamm. Cyto/Chemokines		Cellular Adhesion Molecules	Plaque Destabilization		Plaque Rupture
IL-1	IL-6*	sICAM	IL-18*	MPO*	PAPP-A*
TNF- α	IL-18*	sVCAM	oxLDL*	MMPs *	sCD40L*
	MCP-1*	sSelectins	Lp-PLA ₂ *	MCP-1*	
			GPx-1*	PIGF*	

Acute Phase Reactants
 CRP*, sPLA₂*, SAA, Fibrinogen, WBCC

Aterosclerosi: sintomi

- ❖ Spesso è asintomatica nelle fasi iniziali.
- ❖ Sintomi possono comparire quando le **placche aterosclerotiche restringono significativamente il flusso sanguigno** o quando si verifica un **evento acuto** (rottura di una placca).
- ❖ Sintomi variano a seconda dell'arteria colpita e possono includere:
 - **Dolore toracico** (angina pectoris)
 - **Dispnea** (affanno)
 - **Stanchezza**
 - **Intorpidimento o debolezza a un arto**
 - **Confusione o difficoltà a parlare** (ictus)
 - **Dolore alle gambe durante la deambulazione** (claudicatio intermittens)

SYMPTOMS OF ATHEROSCLEROSIS

Health Advice

Breathing problem

Sudden weakness

Sudden headaches

Unexplained falls

Dizziness & trouble walking

Apollo HOSPITALS

The infographic features a central illustration of a man in a white shirt and orange pants holding his chest with a red sphere, indicating chest pain. To the right, six circular icons with dashed borders represent different symptoms: a person coughing (Breathing problem), a person bending over (Sudden weakness), a person holding their head (Sudden headaches), a person falling (Unexplained falls), a person stumbling (Dizziness & trouble walking), and a person walking (Unexplained falls). The background is dark blue with a light blue circle around the man. The Apollo Hospitals logo is in the bottom left corner.

Eziopatogenesi dell'Aterosclerosi

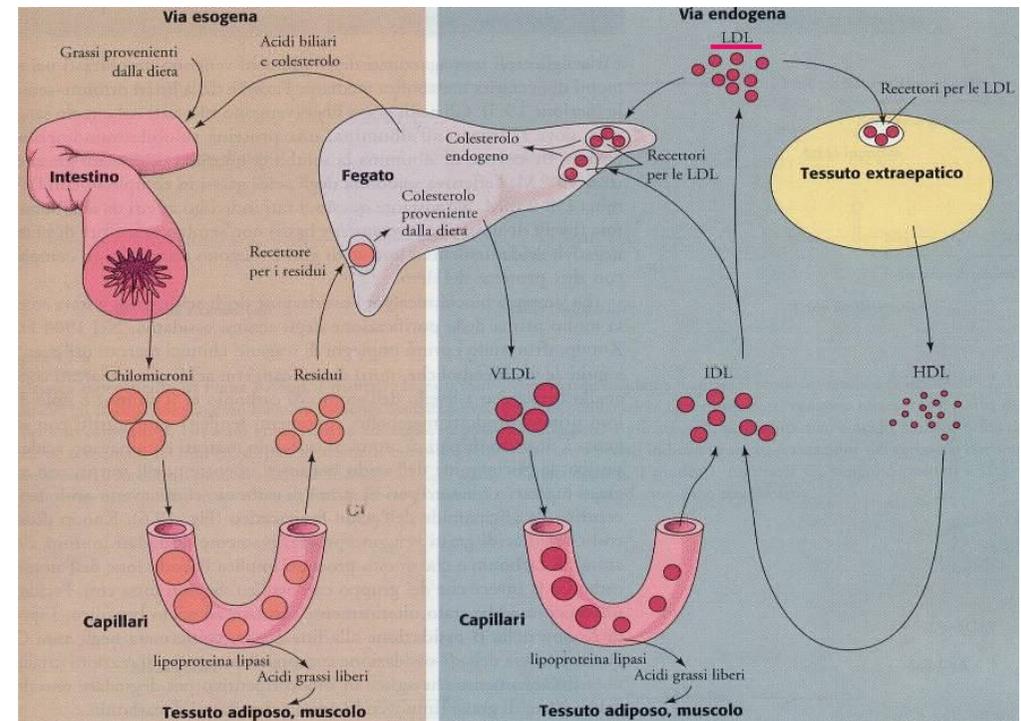
Metabolismo del colesterolo

Sintesi del colesterolo

- ❖ Il colesterolo viene sintetizzato nel fegato e in altri tessuti dell'organismo a partire dall'acetil-CoA.
- ❖ La sintesi del colesterolo è regolata da diversi fattori, tra cui la disponibilità di substrati, l'attività degli enzimi chiave e la domanda di colesterolo da parte dei tessuti.

Trasporto del colesterolo

- ❖ Il colesterolo è insolubile in acqua e quindi viene trasportato nel sangue legato a lipoproteine.
- ❖ Principali lipoproteine:
 - **Chilomicroni**: trasportano il colesterolo esogeno (introdotto con la dieta) dal tratto intestinale al fegato.
 - **VLDL (lipoproteine a bassissima densità)**: trasportano il colesterolo dal fegato ai tessuti periferici.
 - **LDL (lipoproteine a bassa densità)**: spesso chiamato "colesterolo cattivo". Trasportano il colesterolo dal fegato ai tessuti del corpo.
 - **HDL (lipoproteine ad alta densità)**: spesso chiamato "colesterolo buono", trasportano il colesterolo dal sangue periferico al fegato per l'escrezione.



Meccanismi Patogenetici all'origine dell'Aterosclerosi

FATTORI MECCANICI

Danno/Disfunzione all'endotelio

Lesioni allo strato interno dell'arteria (endotelio) favoriscono l'aterosclerosi. Questo può essere causato da:

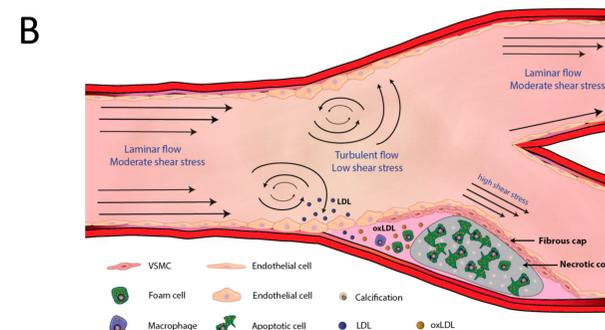
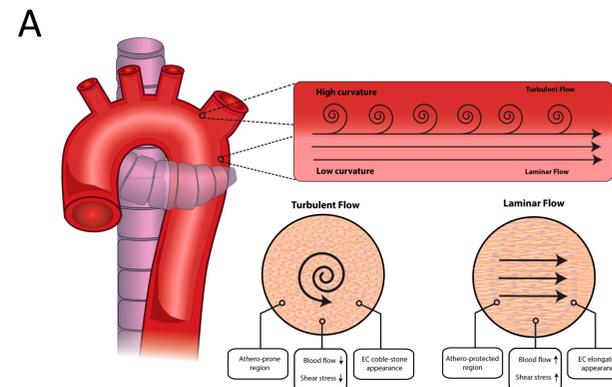
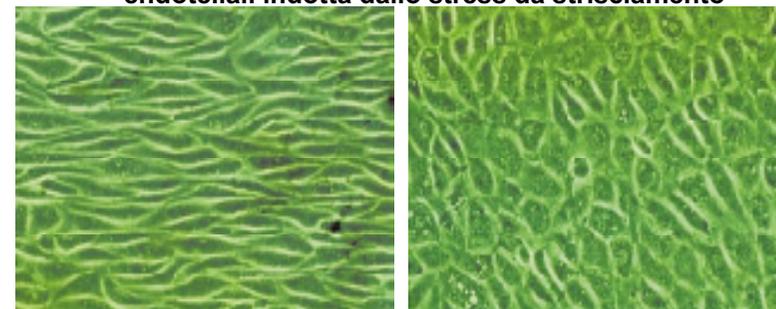
- Fumo di sigaretta
- Ipertensione arteriosa
- Colesterolo alto
- Diabete mellito
- Infezioni
- Stress

Localizzazione

Placche aterosclerotiche si formano preferenzialmente in zone di:

- Biforcazioni arteriose
- Curve dei vasi
- Flusso sanguigno turbolento
- Accumulo di lipidi: LDL ossidato si accumula nella matrice subendoteliale, contribuendo alla formazione della placca.
- Iperomocisteinemia (alti livelli di omocisteina) può danneggiare l'endotelio e renderlo più permeabile all'LDL.

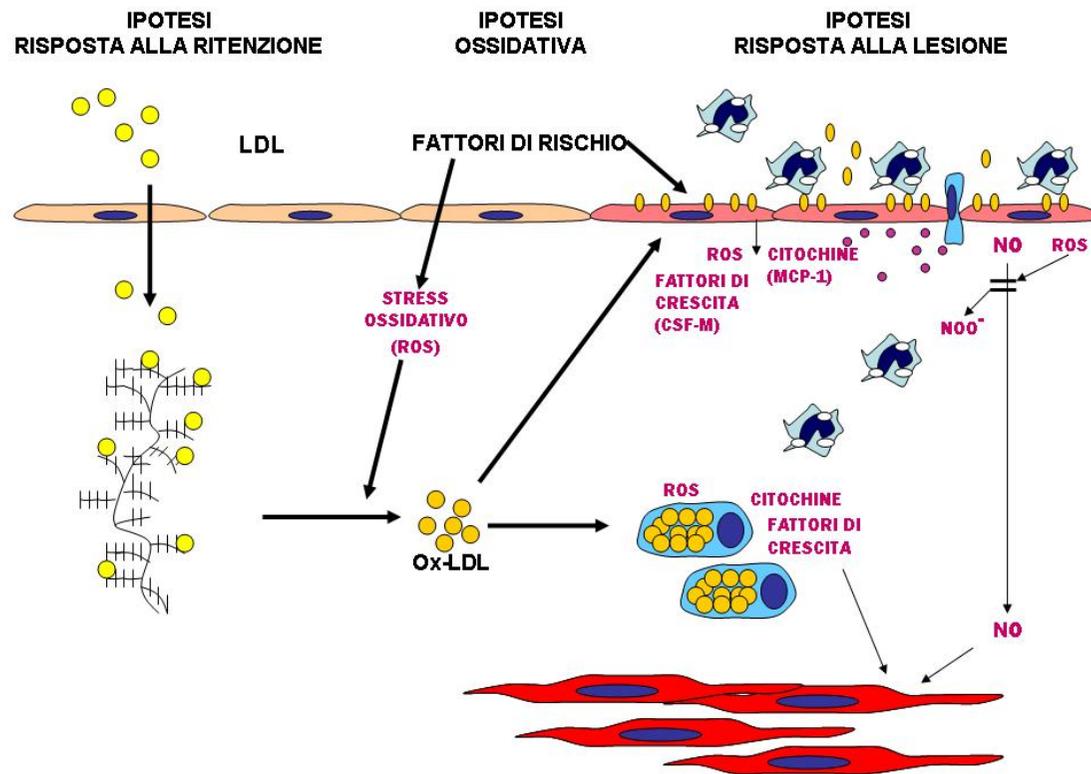
Trasformazione della morfologia delle cellule endoteliali indotta dallo stress da strisciamento



Meccanismi Patogenetici all'origine dell'Aterosclerosi

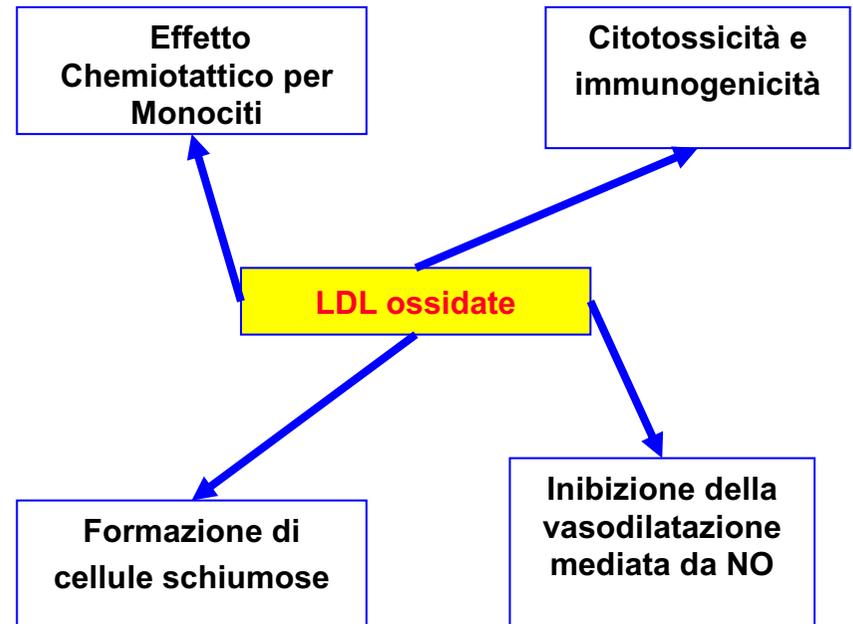
FATTORI BIOCHIMICO-UMORALI

- ❖ **Ipercolesterolemia:** alti livelli di LDL e IDL nel sangue ("dislipidemia") sono il principale fattore di rischio per l'aterosclerosi.
- ❖ **LDL ossidate:** particolarmente dannose e contribuiscono all'infiammazione e alla formazione della placca.
- ❖ **Infiammazione:** risposta infiammatoria cronica nella parete arteriosa gioca un ruolo chiave nell'aterosclerosi.



Fasi Aterosclerosi

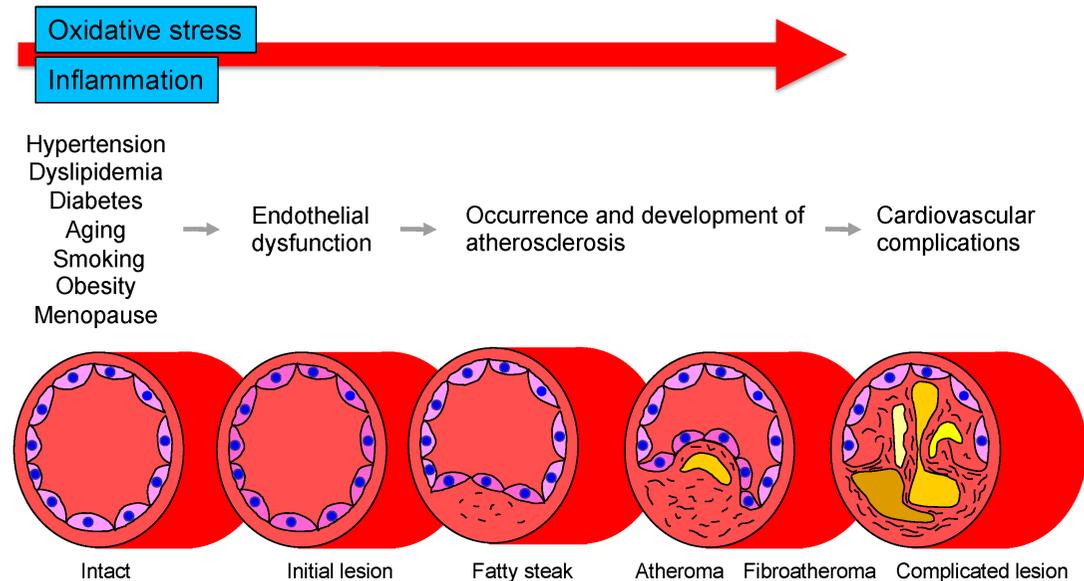
Effetti LDL ossidate nella placca



Fasi Aterosclerosi

Fase 1: Danno/Disfunzione Endoteliale

- ❖ Il processo inizia con un danno cronico all'endotelio (tonaca intima dell'arteria).
- ❖ **Danno/Disfunzione** possono essere causati da diversi fattori, tra cui:
 - Iperlipidemia (colesterolo alto)
 - Iperensione arteriosa
 - Fumo di sigaretta
 - Risposta immunitaria alterata
- ❖ Endotelio danneggiato perde la sua funzione di barriera e diventa più permeabile. Questo permette alle **LDL di infiltrarsi nella parete arteriosa**.
- ❖ **Aumento della permeabilità** è mediato da diverse molecole, tra cui:
 - NO (ossido nitrico)
 - Prostacicline
 - PDGF (Platelet Derived Growth Factor)
 - Angiotensina II
 - Endotelina



Fasi Aterosclerosi

Fase 2: Migrazione e Attivazione Macrofagi + SMC

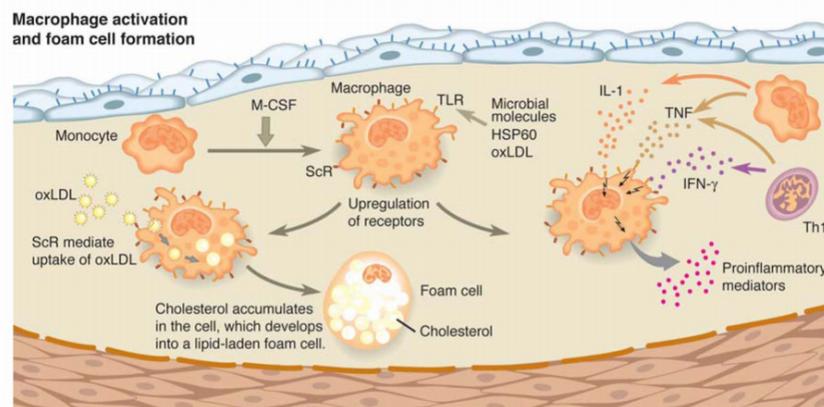
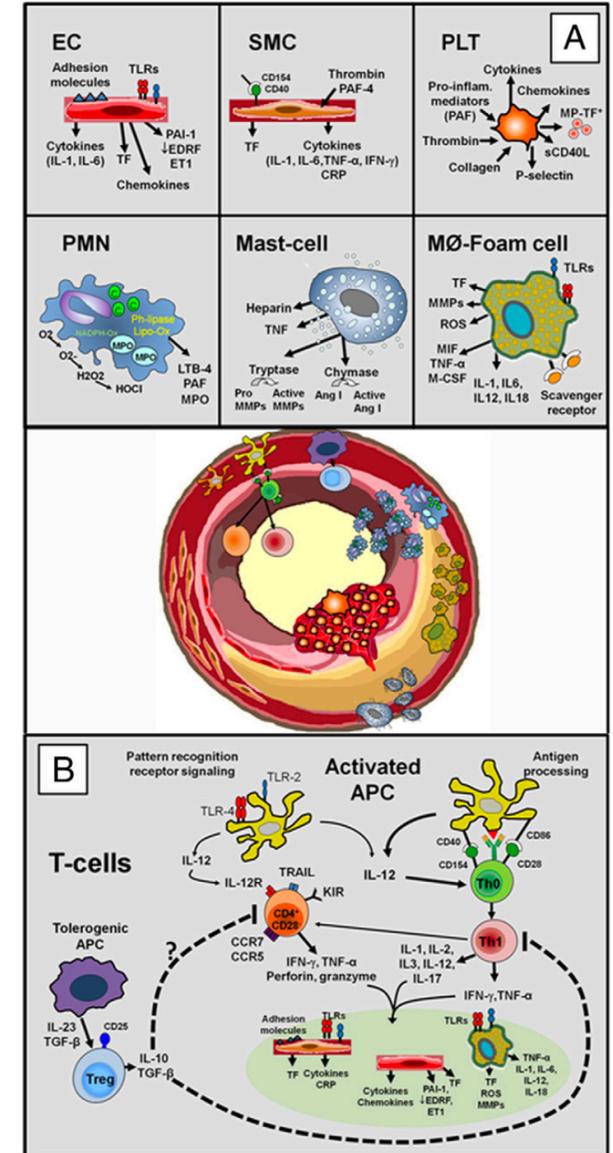
- ❖ **LDL ossidate** (LDLox) nella parete arteriosa attivano una serie di eventi infiammatori.

Migrazione dei macrofagi:

- LDLox richiamano & attivano i macrofagi.
- Macrofagi fagocitano LDL ossidate e si trasformano in "**cellule schiumose**" cariche di lipidi.
- Cellule schiumose si accumulano nella tonaca intima, formando la "**stria lipidica**", la lesione aterosclerotica precoce.

Attivazione delle cellule muscolari lisce (SMC):

- ❖ Cellule schiumose rilasciano citochine e altri fattori infiammatori **PDGF** (Platelet Derived Growth Factor), **FGF-2** e **TGF- β** .
- ❖ SMC proliferano e migrano dalla tonaca media verso la tonaca intima sotto stimolo delle citochine e dei fattori di crescita.



Fasi Aterosclerosi

Fase 3: Migrazione e Attivazione Linfociti

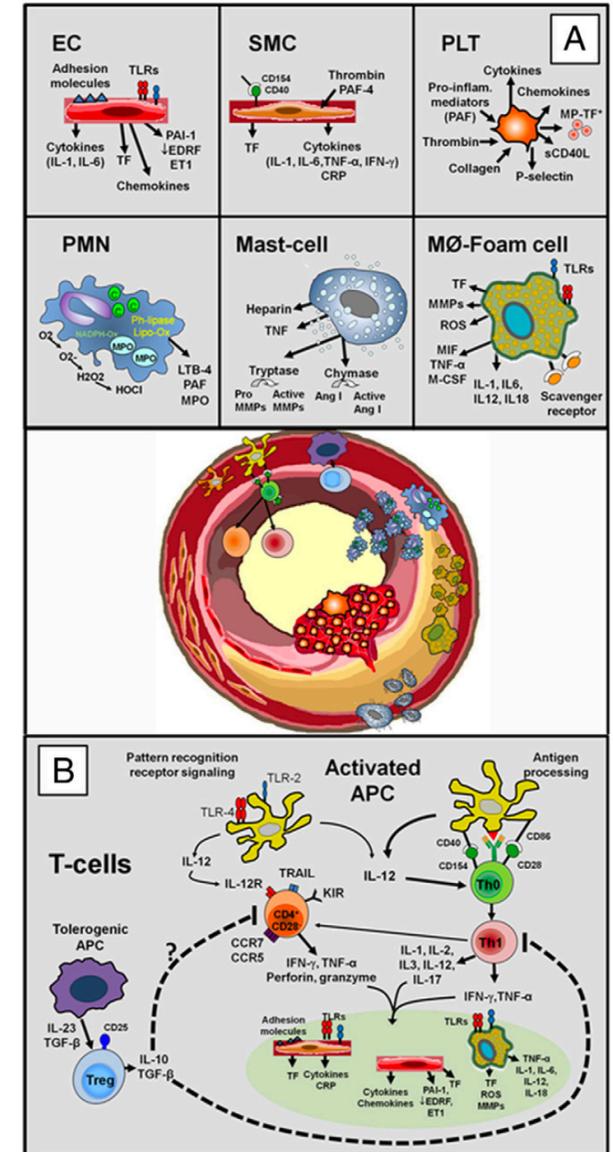
Linfociti T (in particolare i Th1 e i Th17) svolgono un ruolo complesso nella patogenesi dell'aterosclerosi, contribuendo all'infiammazione cronica, all'attivazione delle cellule immunitarie e alla progressione della placca aterosclerotica.

1. Attivazione della risposta immunitaria:

- ❖ Linfociti T: riconoscono le LDLox e altri antigeni presenti nella placca aterosclerotica.
- ❖ Attivazione porta al rilascio di citochine infiammatorie (IFN- γ , IL-2 e TNF- α), che amplificano la risposta immunitaria e attraggono altre cellule immunitarie nel sito della lesione.

2. Promozione dell'infiammazione cronica:

- ❖ Citochine infiammatorie rilasciate dai linfociti T attivano i macrofagi e le cellule muscolari lisce, contribuendo alla loro proliferazione e alla produzione di mediatori infiammatori.
- ❖ Infiammazione cronica nella parete arteriosa è un fattore chiave per la progressione dell'aterosclerosi e per la formazione della placca.



Fasi Aterosclerosi

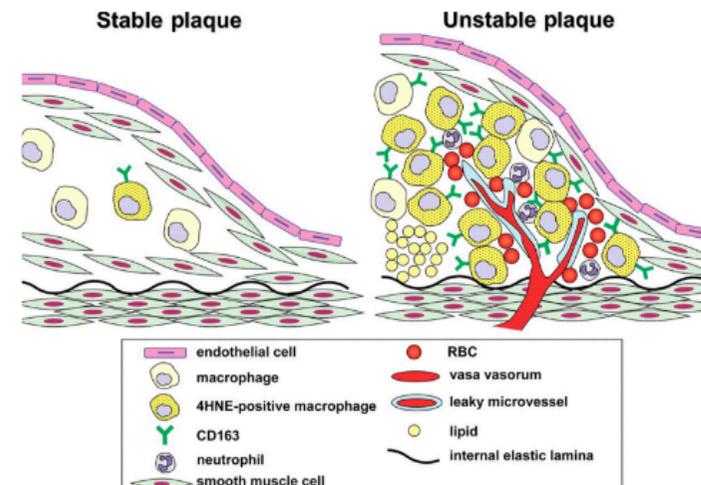
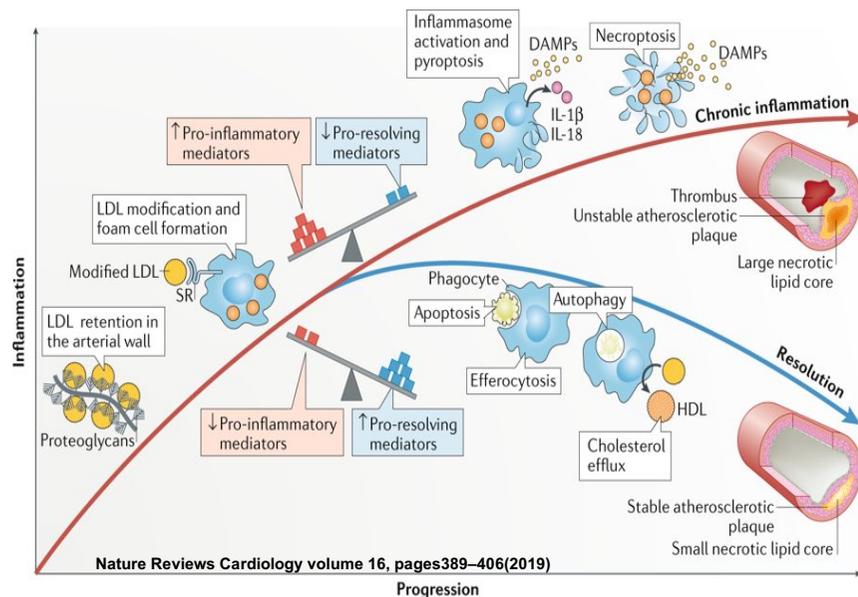
Fase 4: evoluzione della placca

Indebolimento della parete arteriosa

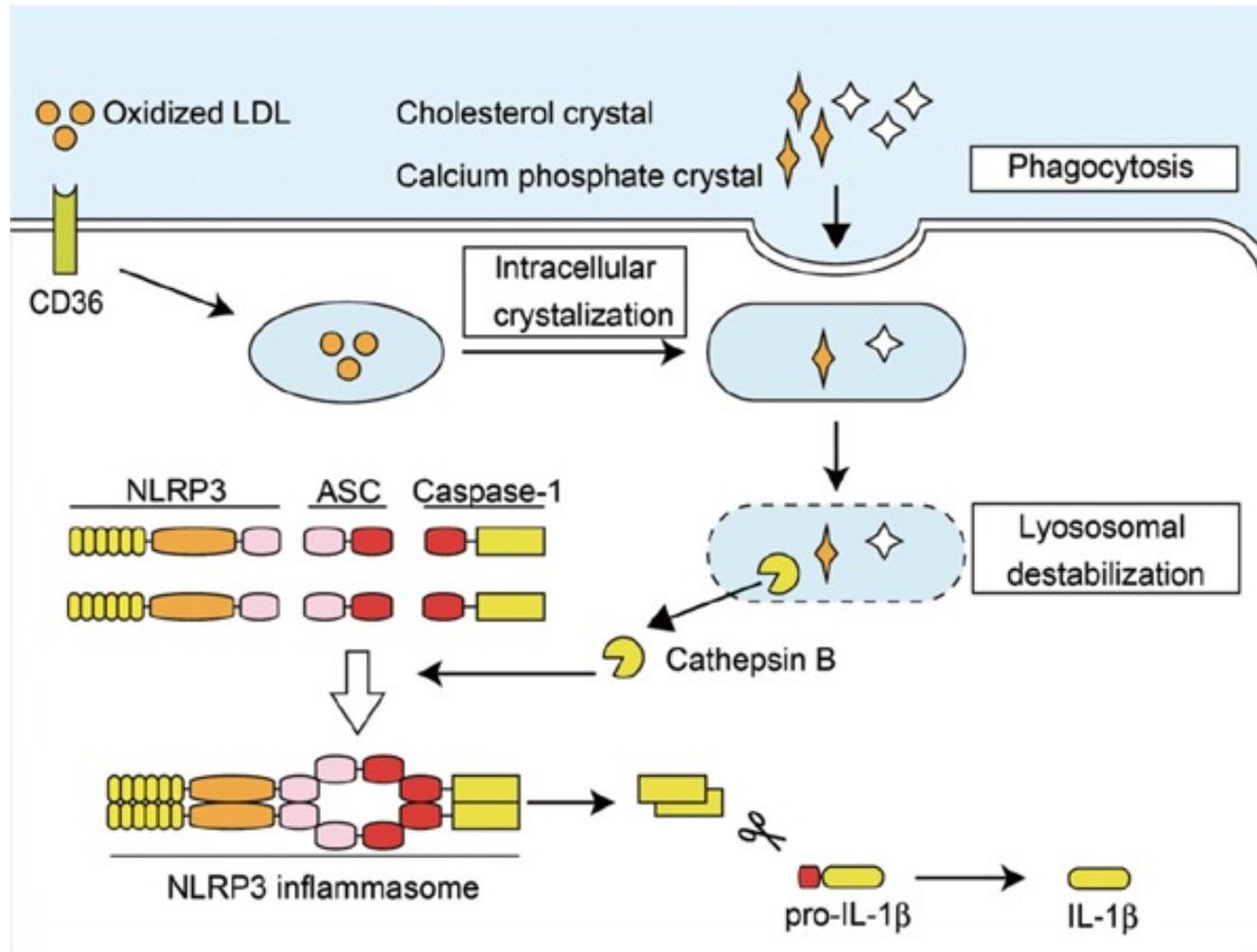
- ❖ Cellule infiammatorie, attraverso la produzione di **metalloproteinasi**, possono degradare la matrice extracellulare della parete arteriosa, rendendola più fragile e suscettibile a rottura.
- ❖ La rottura della placca aterosclerotica è un evento critico che può portare alla formazione di trombi e ad eventi cardiovascolari gravi come infarto del miocardio e ictus.

Modulazione della risposta immunitaria

- ❖ I **linfociti T regolatori (Treg)** svolgono un ruolo opposto ai Th1 e Th17, cercando di sopprimere l'infiammazione e di limitare la progressione della placca.
- ❖ Equilibrio tra linfociti T pro-infiammatori e Treg è fondamentale per determinare l'andamento dell'aterosclerosi.



Atherosclerosis: Inflammasome ed infiammazione vascolare



Aterosclerosi: Inflammasoma ed infiammazione vascolare

Attivazione dell'inflammasoma NLRP3:

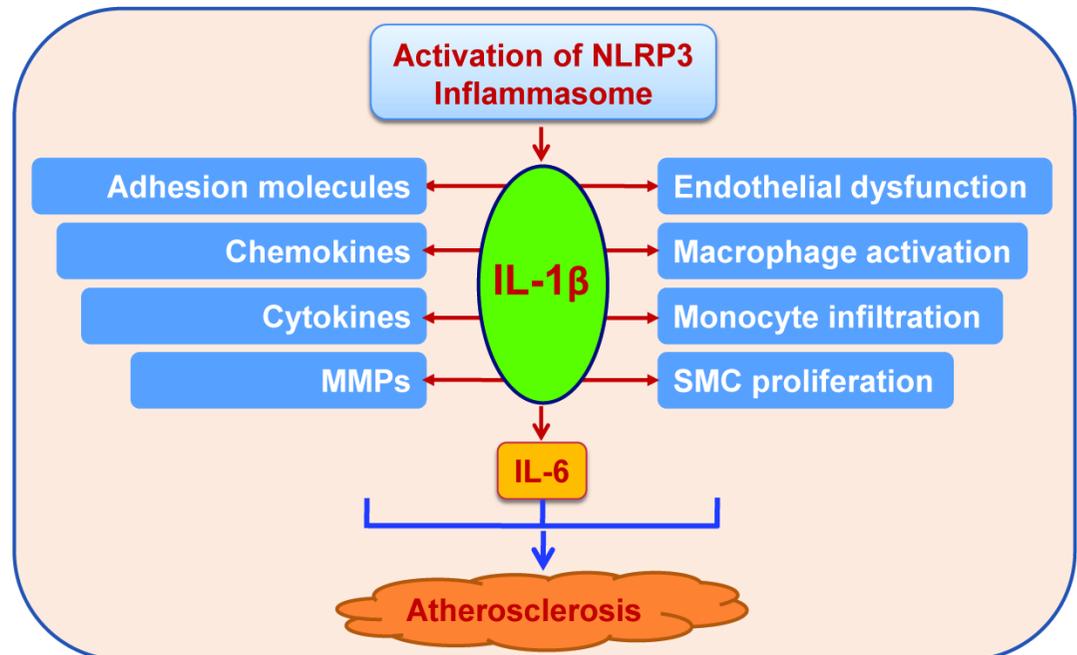
- ❖ Inflammasoma **NLRP3** viene attivato da diversi stimoli legati all'aterosclerosi, tra cui la coattivazione da **cristalli di colesterolo, l'ipossia e il flusso sanguigno disturbato**.
- ❖ Fagocitosi dei cristalli => rottura dei lisosomi + fuoriuscita di **catepsina B**, che attiva gli inflammasomi.

Produzione di citochine pro-infiammatorie:

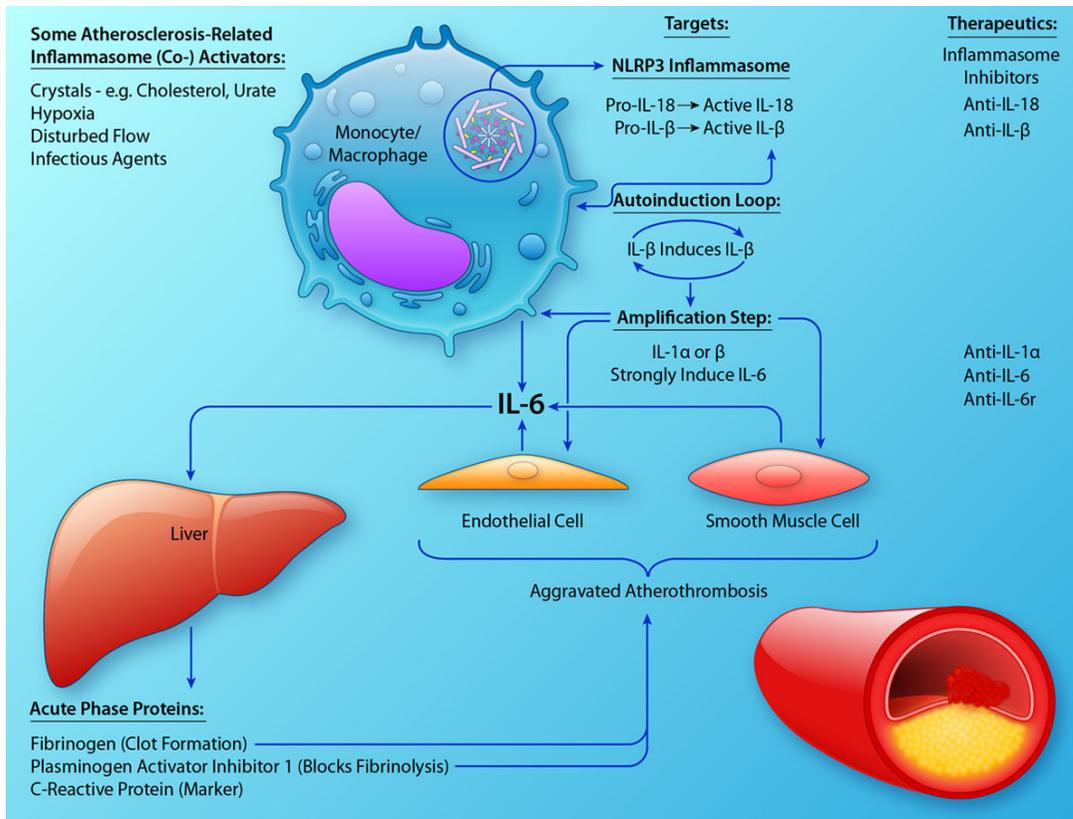
- ❖ Inflammasoma attivato attiva la caspasi-1, che a sua volta converte le forme pro-IL-1 β e pro-IL-18 nelle loro forme mature pro-infiammatorie.
- ❖ **IL-1 β , una volta rilasciata, può indurre la produzione di IL-6, il principale mediatore della risposta infiammatoria nella fase acuta.**

Ruolo delle proteine della fase acuta nell'aterotrombosi:

- ❖ **Proteine della fase acuta** (fibrinogeno e l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno) svolgono un ruolo causale nell'aterotrombosi.
- ❖ Queste proteine possono contribuire alla formazione di coaguli e alla progressione dell'aterosclerosi, aumentando il rischio di eventi cardiovascolari.



Inflammation as a therapeutic target



<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310958>

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019;39:538–545

Ruolo dell'inflammation nell'aterosclerosi:

- ❖ Aterosclerosi è supportata da una lieve inflammation cronica, quindi terapie antinfiammatorie economiche, non tossiche e potenzialmente a lungo termine possono essere utili.

Studi clinici:

- ❖ Studio JUPITER: **statine**, oltre al loro noto effetto ipolipemizzante, riducono lievemente la proteina C reattiva ad alta sensibilità (PCRhs), che è un indicatore di inflammation.
- ❖ Studio CANTOS: **canakinumab**, anticorpo monoclonale **anti-IL1β**, è in grado di ridurre il rischio cardiovascolare in soggetti a rischio.
- ❖ In studio **inibitori dell'inflammasoma NLRP3**.

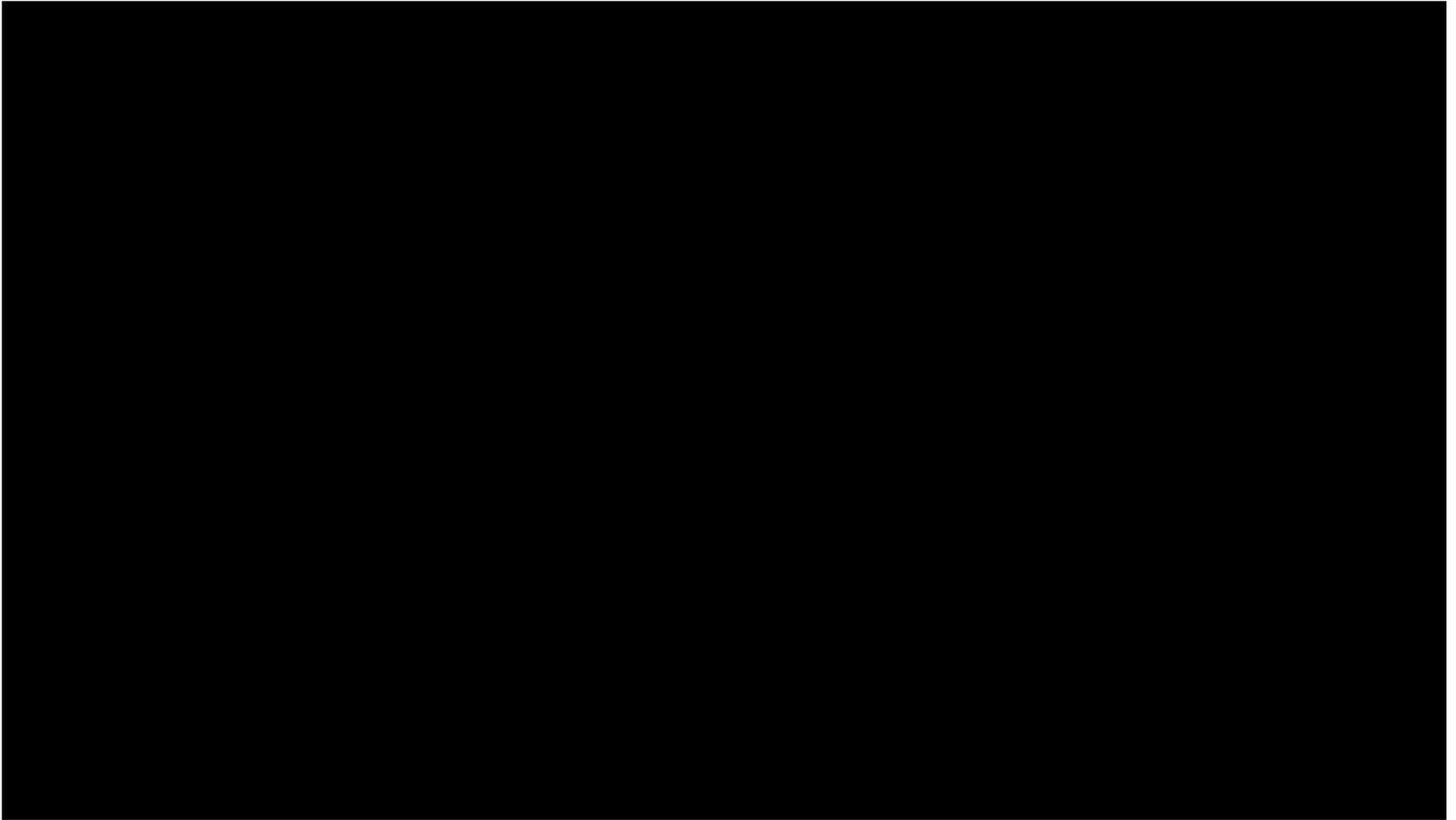
Colchicina:

- ❖ Utilizzata nel trattamento della gotta, inibisce le proteine del citoscheletro, soprattutto dei neutrofili, e il complesso proteico NLRP3, fornendo un effetto antinfiammatorio.
- ❖ Studio LO.DO.CO. dimostra che la **colchicina a basse dosi riduce** gli eventi cardiovascolari in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica.

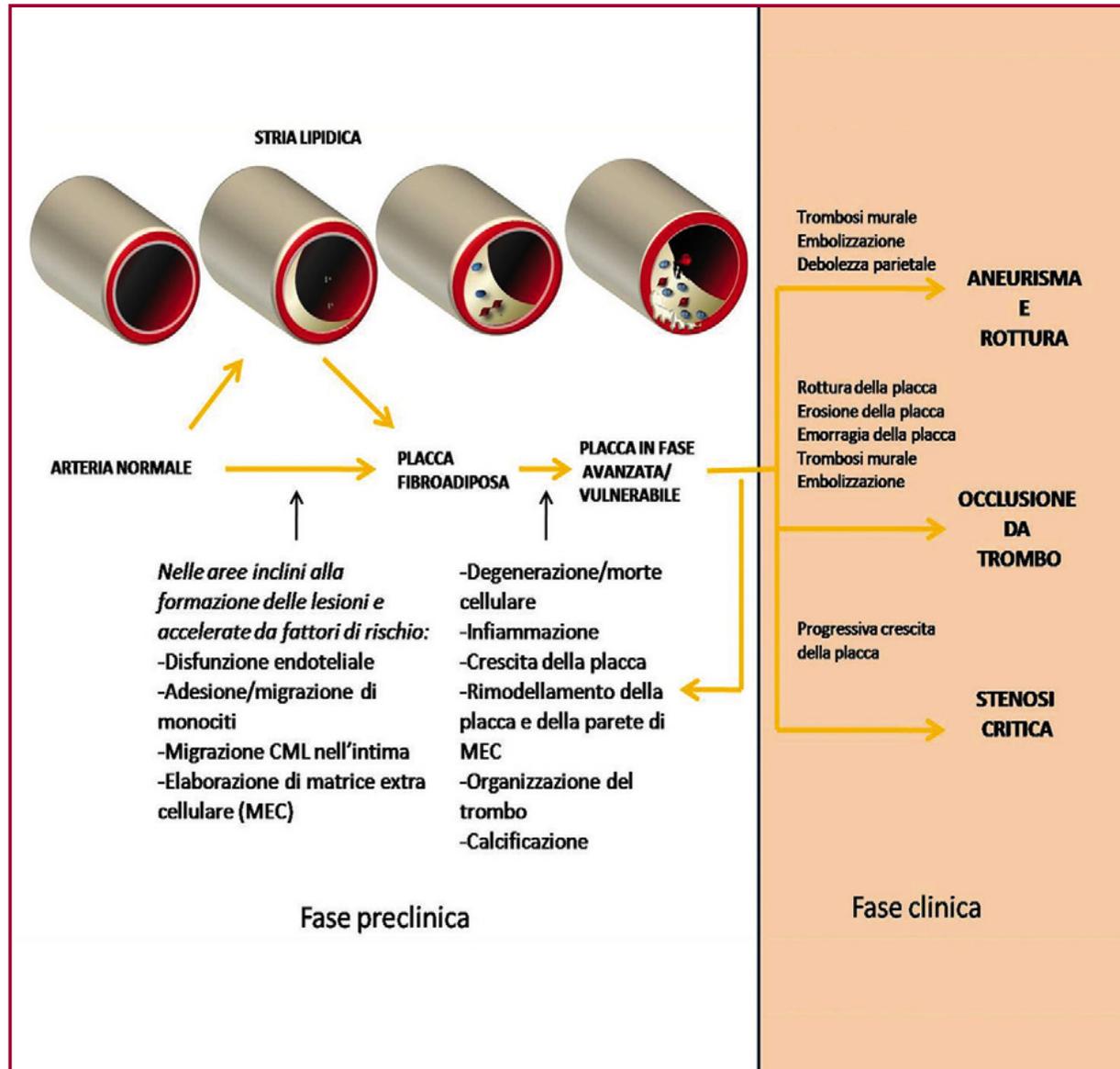
Blocco dell'IL-6:

- ❖ **mAb tocilizumab**, utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide, è stato valutato come agente ateroprotettivo, ma gli studi sono ancora in corso e i risultati sono inconcludenti.

<https://youtu.be/xGhF8iq3xNE?si=H0L1VEvLzqPy8GDR>



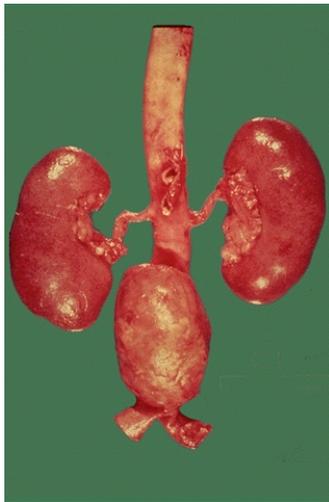
Evoluzione delle placche aterosclerotiche



Complicazioni dell' aterosclerosi

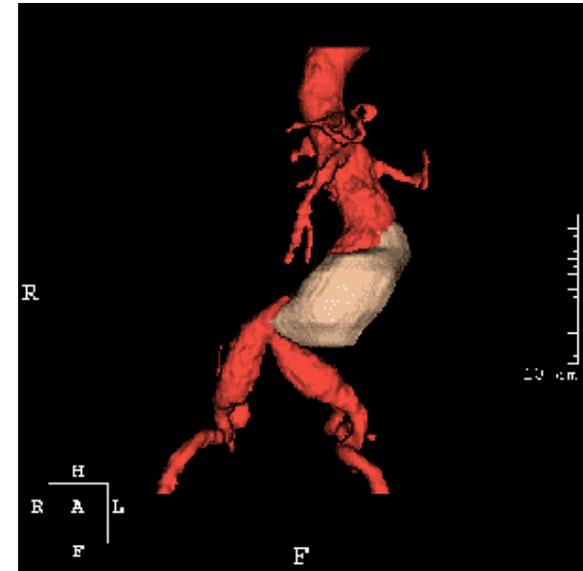
Aneurisma:

- Dilatazione patologica permanente che interessa la parete di un'arteria
- Il tratto di parete vasale colpito da aneurisma risulta indebolito e può dilatarsi fino a rompersi, determinando emorragia.
- Le cause più frequenti che promuovono la formazione di un aneurisma sono l'aterosclerosi e l'ipertensione



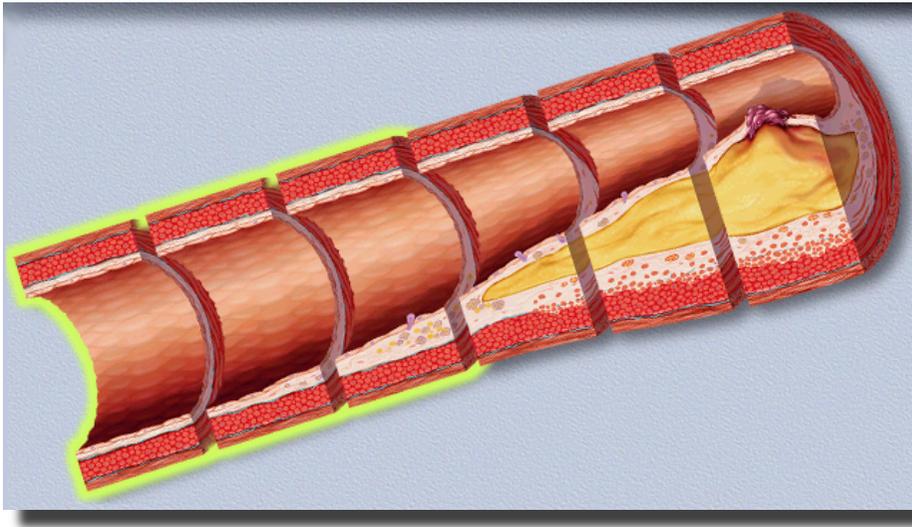
An atherosclerotic aortic aneurysm typically occurs in the abdominal portion below the renal arteries, as shown here. Aortic aneurysms that get bigger than 6 or 7 cm are likely to rupture.

Ricostruzione a. addominale



Conseguenze dell' aterosclerosi

- ❖ **Stenosi** (dal gr. στένωσις "restringimento"): restringimento di un vaso
- ❖ **Ischemia** (dal gr. ισχαιμία, isch-: riduzione, -emia: sangue): totale o parziale assenza di afflusso di sangue in un organo. carenza di sangue in una parte, dovuta ad una costrizione funzionale o ad una reale ostruzione di un vaso sanguigno



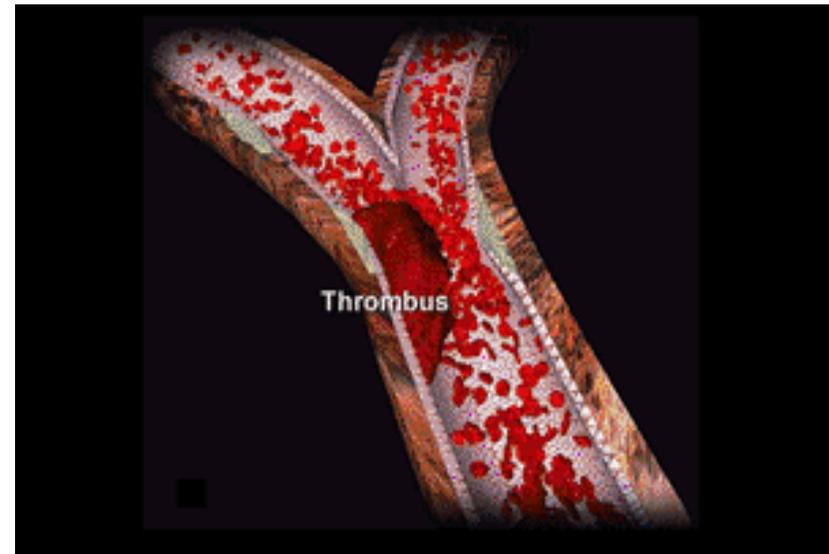
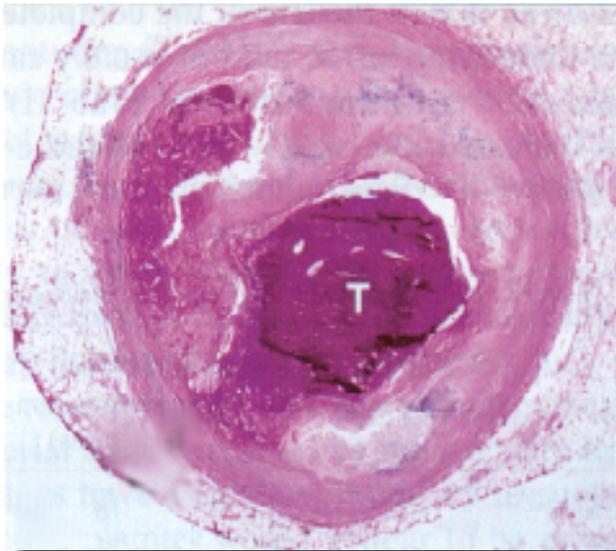
Conseguenze dell'aterosclerosi

Trombo dal gr. thrómbos "grumo di sangue"

Aggregazione dei fattori del sangue, principalmente di piastrine e fibrina, che inglobano gli elementi cellulari, che frequentemente provoca un'ostruzione vascolare al punto della sua formazione

Embolo dal gr. ἔμβολος "ciò che si inserisce"

Coagulo o altro tappo proveniente da un altro vaso e spinto in un vaso più piccolo che ne risulta ostruito



Conseguenze "temporanee" dell'aterosclerosi

Angina pectoris

Dolore toracico parossistico con sensazione di soffocamento e di morte imminente, dovuto nella maggior parte dei casi ad anossia miocardica e determinato da sforzi o da eccitazioni

T.I.A. (transient ischemic attacks)

Brevi attacchi (da alcuni minuti ad alcune ore) di disfunzione cerebrale di origine vascolare, senza deficit neurologico persistente. Si associano più spesso a malattie vascolari occlusive, specie nel territorio di distribuzione della carotide e della basilare

<https://youtu.be/nrZLkQwxWgg?si=Zfzinfy-zoqc7Zla>



Conseguenze "permanenti" dell'aterosclerosi

Ictus cerebrale

Condizione ad inizio improvviso, causata da una lesione vascolare acuta del cervello, quale una emorragia, una trombosi, un'embolia o la rottura di un aneurisma, che può essere caratterizzata da emiplegia o emiparesi, vertigini, stordimento, afasia e disartria; spesso è seguito da un danno neurologico permanente

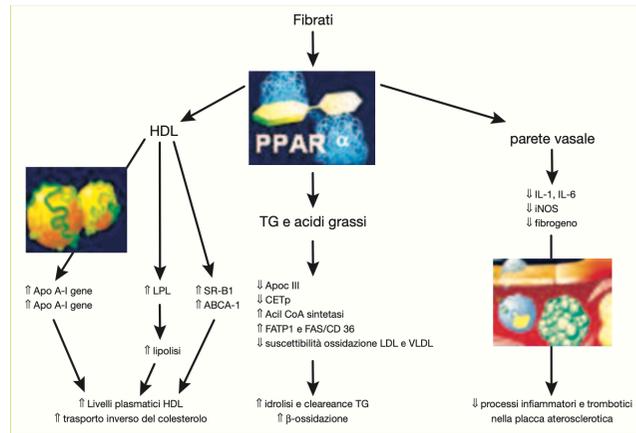
Infarto

Area di necrosi coagulativa in un tessuto dovuta ad una ischemia locale che avviene per l'ostacolo alla circolazione in quell'area (per un trombo o per un embolo).

Terapie farmacologiche

Fibrati:

- Stimolano il catabolismo delle VLDL e riducono la sintesi di VLDL a livello epatico.
- Favoriscono l'eliminazione biliare del colesterolo e inibiscono l'attività dell'HMG-CoA reduttasi.
- Attivano la sintesi di Apo A1, aumentando leggermente i livelli di HDL.



Fitosteroli:

- Molecole simili al colesterolo presenti nelle piante che inibiscono l'assorbimento intestinale di colesterolo, facilitando la sua eliminazione.

Ezetimibe (SCH 58235):

- Inibitore dell'assorbimento del colesterolo intestinale, utilizzato sia come monoterapia che in combinazione con statine per il trattamento dell'ipercolesterolemia.

Inibitori dell'ACAT (Acyl-coenzima A: colesterol-aciltransferasi):

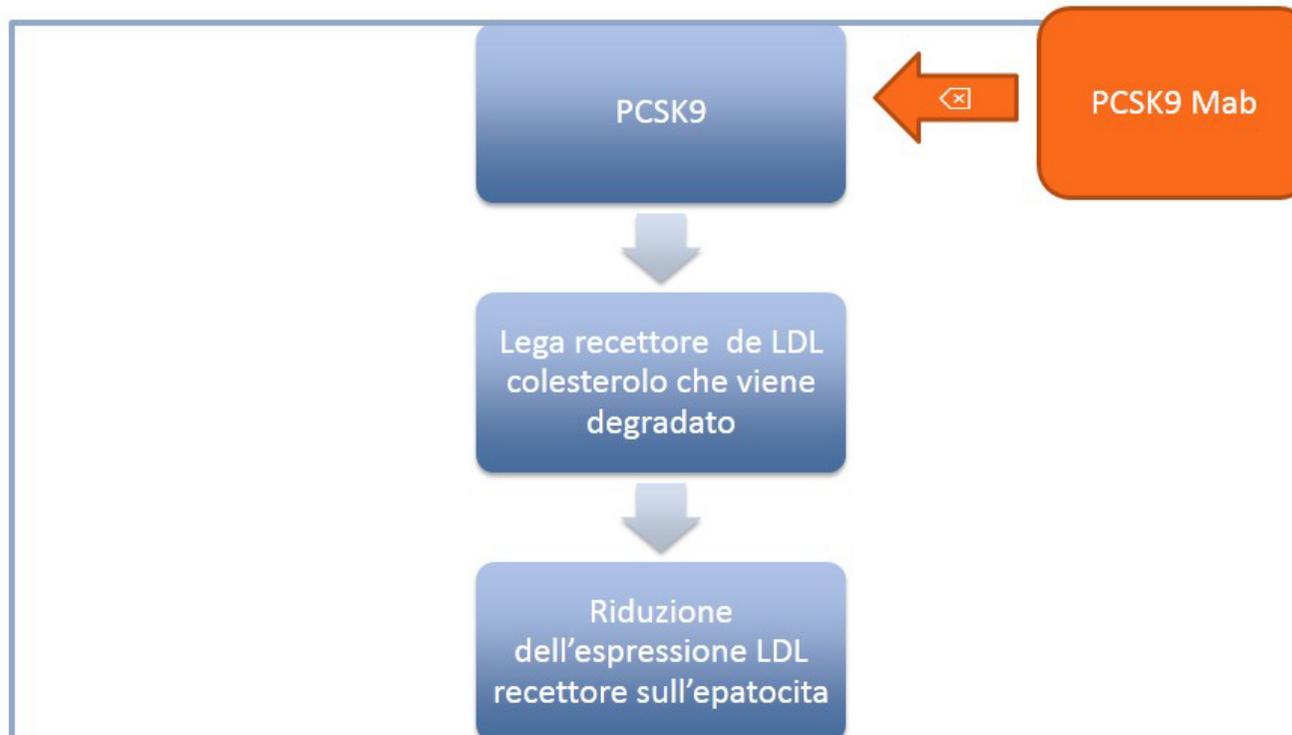
- Riducono gli esteri del colesterolo e la presenza di macrofagi nelle lesioni aterosclerotiche.
- In vitro, riducono la formazione di cellule schiumose e la secrezione di lipoproteine contenenti ApoB da parte del fegato.

Terapie farmacologiche innovative

❖ Inibitori PCSK9:

- Questi farmaci riducono i livelli di colesterolo LDL bloccando l'enzima PCSK9, che **normalmente degrada i recettori del colesterolo LDL** sulla superficie delle cellule epatiche.
- **mAb inibitori PCSK9**, come **Alirocumab** ed **Evolocumab**, sono somministrati tramite iniezione e possono abbassare il colesterolo LDL in modo significativo.

Figura 2: azione degli anticorpi anti PCSK9 (PCSK9 Mab), l'anticorpo monoclonale blocca la proteina PCSK9 e inibisce il legame tra il recettore e LDL colesterolo, bloccando la degradazione del recettore LDL colesterolo

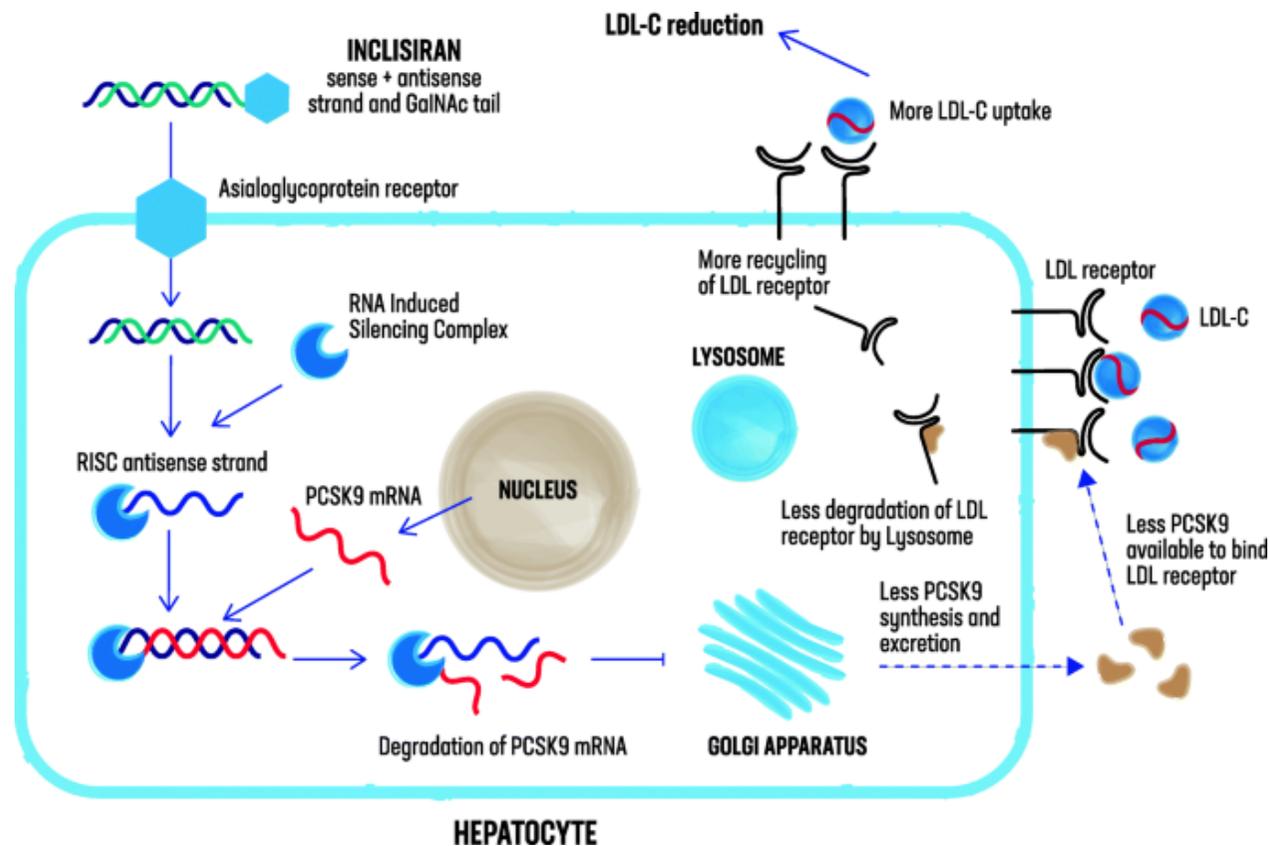


Terapie farmacologiche innovative

❖ Terapia con RNA interferente (RNAi):

- I farmaci basati sulla tecnologia dell'RNA interferente, come **inclisiran**, agiscono **bloccando la produzione di PCSK9 nel fegato**.

- L'inclisiran viene somministrato tramite iniezione e ha dimostrato di ridurre in modo significativo i livelli di colesterolo LDL.



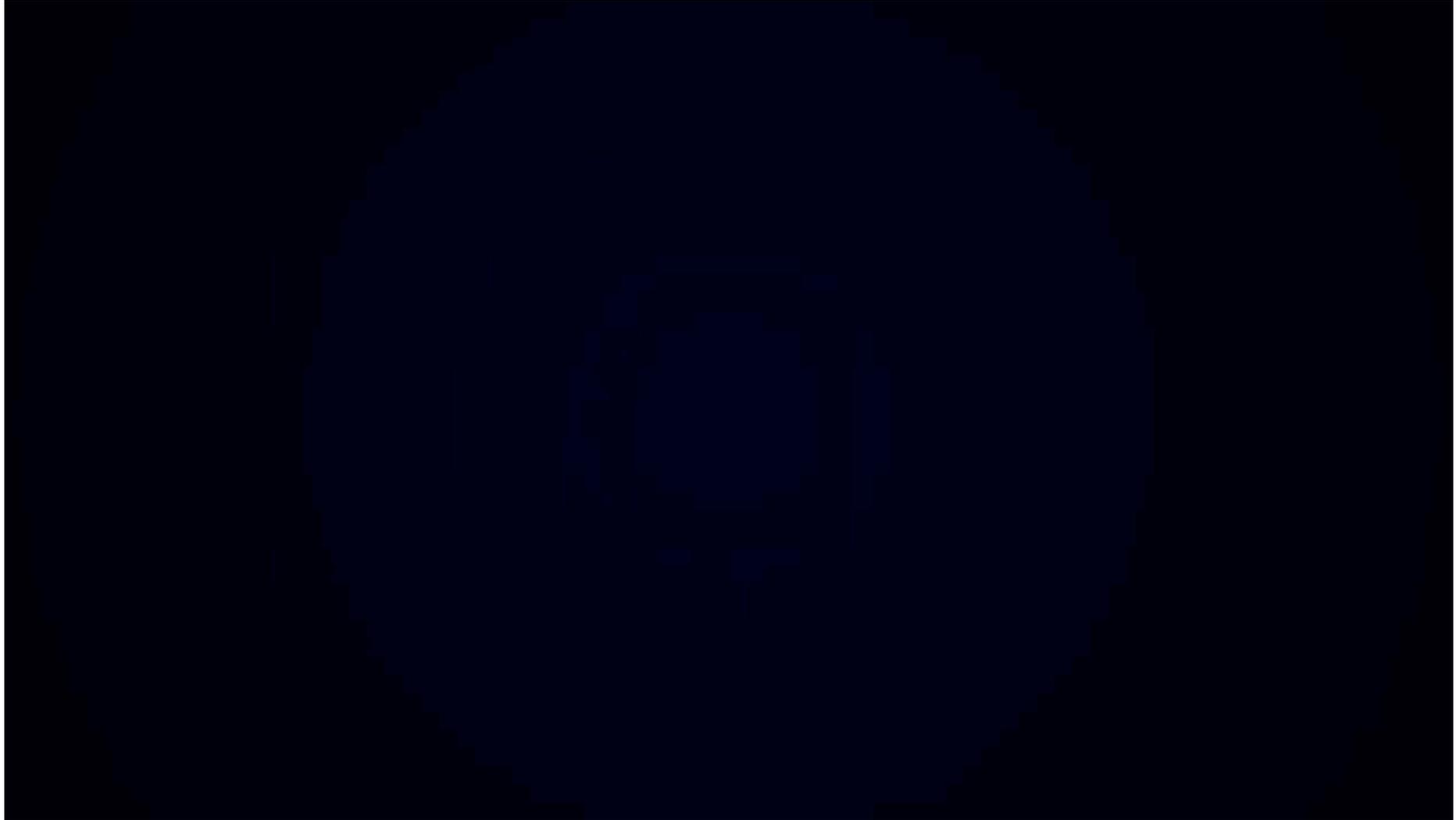
Terapie farmacologiche innovative

Farmaci anti-infiammatori:

- ❖ **Statine**: oltre al loro effetto ipolipemizzante, le statine hanno dimostrato di avere effetti anti-infiammatori riducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e stabilizzando le placche aterosclerotiche.
- ❖ **Anti-infiammatori non steroidei (Inibitori selettivi della COX-2)**: FANS possono avere effetti benefici sulla riduzione dell'infiammazione sistemica e sull'attenuazione della risposta infiammatoria nelle placche aterosclerotiche.
- ❖ **Farmaci biologici**: gli inibitori del TNF-alfa, sono stati studiati per il loro potenziale effetto anti-infiammatorio nell'aterosclerosi, anche se i risultati sono ancora in fase di valutazione.
- ❖ **Antagonisti dei recettori dell'interleuchina-1 (Canakinumab)**: studi clinici hanno dimostrato che l'uso di antagonisti dei recettori dell'IL-1 riduce il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con infarto miocardico acuto, suggerendo un ruolo dell'IL-1 nell'infiammazione dell'aterosclerosi.

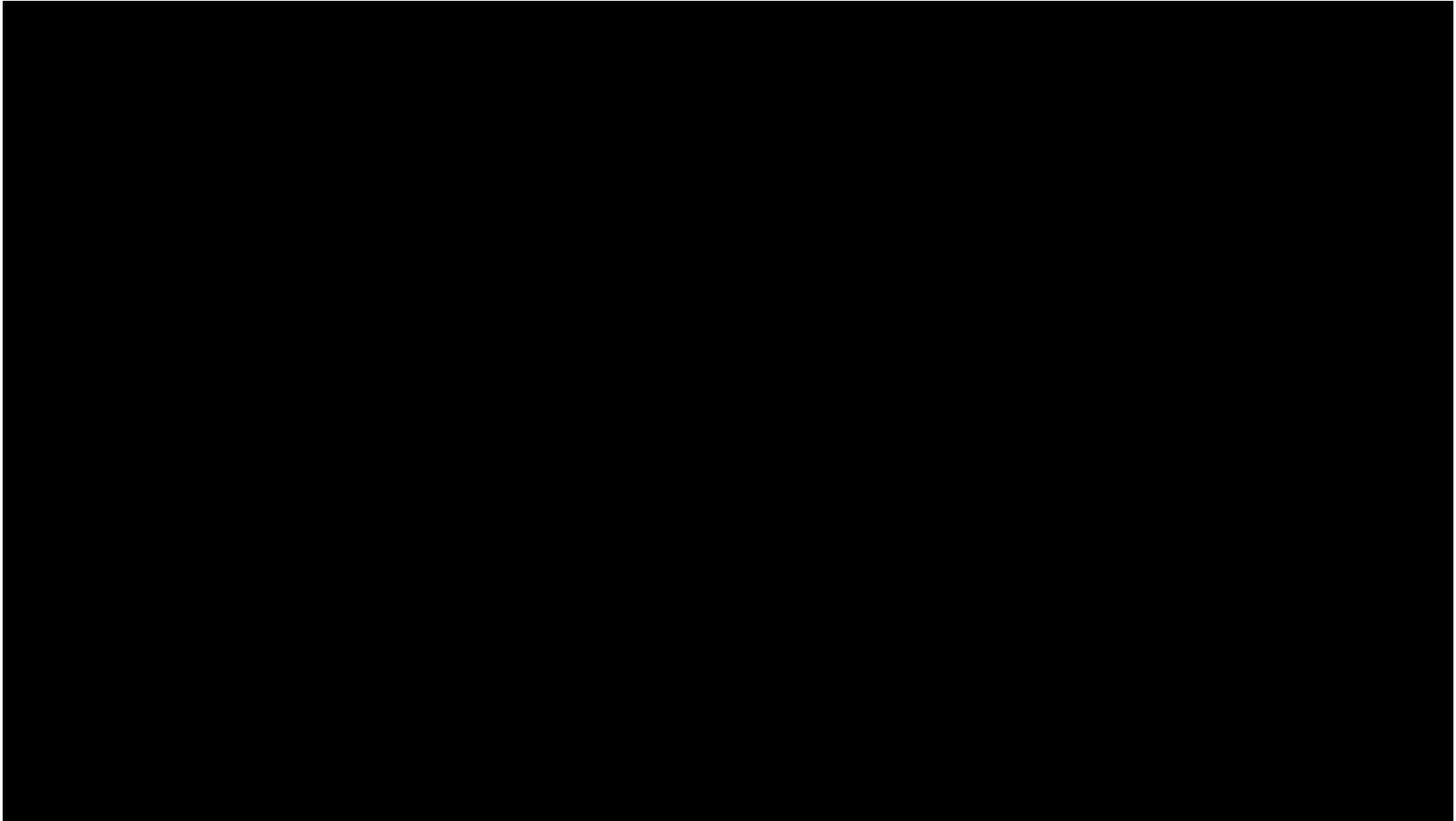
Colesterolo alto: inibitori di PCSK9 (mAbs) per i pazienti che non rispondono alle terapie

<https://youtu.be/8jMT3IZzWW8?si=KxJj4qtD2nF1y8cG>



Lotta al colesterolo, come funziona e per quali pazienti è indicato l'innovativo farmaco Inclisiran

https://youtu.be/_H-dgq5h6FA?si=IOVw-MjST_wQ1jbd



Terapie farmacologiche innovative

Farmaci anti-aggreganti piastrinici

- ❖ **Aspirina (acido acetilsalicilico):** farmaco anti-aggregante piastrinico più comunemente usato. Agisce inibendo l'enzima COX-1, riducendo così la produzione di trombossano A₂, un potente aggregante piastrinico. Viene utilizzata nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio, inclusi quelli con aterosclerosi.
- ❖ **Clopidogrel e altri inibitori del P2Y12:** inibiscono il recettore P2Y12 sulla superficie piastrinica, riducendo l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP (adenosina difosfato). Sono spesso prescritti insieme all'aspirina dopo eventi cardiovascolari come l'infarto miocardico o l'ictus.
- ❖ **Ticagrelor e Prasugrel:** altri inibitori più recenti del recettore P2Y12, noti per la loro maggiore potenza e rapidità d'azione rispetto al clopidogrel.

Antiaggreganti e pratica clinica

