



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatrics

SIMPOSIO

APPROFONDIMENTI E ACQUISIZIONI RECENTI SULL'ATEROSCLEROSI

Ruolo delle acetiltransferasi e deacetilasi istoniche nell'aterosclerosi

Role of histone acetyltransferases and deacetylases in atherosclerosis

B. ILLI^{**}, C. CIRIELLI^{*}, F. SERINO^{*}, S. DAMIA^{*}, G. BANDIERA^{*}, M. CAPOGROSSI,
C. GAETANO

Laboratorio di Patologia Vascolare e ^{*}Dipartimento di Chirurgia e Patologia Vascolare, Istituto Dermatopatico "dell'Immacolata", Roma; ^{**}Laboratorio di Biologia Vascolare e Terapia Genica, Centro Cardiologico Fondazione "I. Monzino", Milano

Atherosclerosis is one of the principal reason of death in the industrialized world. Laminar blood flow alterations seem to contribute to the physio-pathological environment that leads to atherogenesis. We have already described how laminar blood flow regulates chromatin remodeling in human endothelial cells, modifying specific histone residues ¹. Recent observations suggest that laminar flow-dependent nitric oxide (NO) production could have a role in these phenomena stimulating the nuclear localization of class II HDACs in vascular cells, while inhibitors of nitric oxide production block this process. Western blot experiments performed on smooth muscle cells extracts, exposed to laminar flow and treated with NO inhibitors, show an enhancement in histone H3 acetylation when compared to control cells. These results indicate that NO plays an important role in chromatin remodeling. It is well known that alterations in NO production as well as blood flow turbulence are particularly relevant in atherogenic prone regions ². For this reason, the chromatin state of the cells that contribute to atherosclerotic plaques formation has been analyzed by immunohistochemistry. Our results show a significant enhancement in histone H3 acetylation and phosphorylation in smooth muscle cells in atherosclerotic regions compared to normal arteries. In conclusion, these data suggest that chromatin remodeling, mediated by blood flow alterations and NO production, may provide the molecular basis for the cellular activation associated to atherosclerosis.

Key words: Chromatin remodelling • Blood flow • Atherosclerosis

L'aterosclerosi è una delle cause principali di decesso nel mondo industrializzato. Alterazioni del flusso sanguigno laminare sembrano contribuire all'ambiente fisio-patologico che predispone all'aterogenesi. Abbiamo già descritto come il flusso laminare regola il rimodellamento della cromatina in cellule endoteliali umane modificando specifici residui istonici ¹. Recenti osservazioni suggeriscono che la produzione di ossido nitrico flusso laminare-dipendente potrebbe avere un ruolo in questi fenomeni stimolando la localizzazione nucleare delle istone deacetilasi di classe II in cellule vascolari mentre inibitori della produzione di ossido nitrico inibiscono questo processo. Esperimenti di western blot eseguiti su estratti di cellule muscolari lisce esposte a shear stress e trattate con inibitori della sintesi di ossido nitrico mostrano un aumento dell'acetilazione dell'istone H3 se paragonate alle cellule di controllo. Questi risul-

■ **Corrispondenza:** dott. Carlo Gaetano, Laboratorio di Patologia Vascolare, IDI-IRCCS, via Monti di Creta 104, 00167 Roma, Italy - Tel. +39 06 66462431 - Fax +39 06 66462430 - E-mail: gaetano@idi.it



tati indicano che l'ossido nitrico gioca un ruolo importante nel rimodellamento della cromatina. In letteratura è noto che alterazioni della produzione di ossido nitrico come turbolenze nel flusso sanguigno sono particolarmente evidenti in zone arteriose predisposte a lesioni aterogeniche². Per questo motivo lo stato della cromatina delle cellule che contribuiscono alla formazione di placche aterosclerotiche sono state analizzate con tecniche di immunistochemica. I risultati mostrano che si ha un significativo aumento nel-

l'acetilazione e nella fosforilazione dell'istone H3 nelle cellule muscolari lisce nelle regioni aterosclerotiche se paragonate ad arterie sane. In conclusione, questi risultati suggeriscono che il rimodellamento della cromatina mediato da alterazioni nel flusso e nella produzione di ossido nitrico può provvedere le basi molecolari per l'attivazione cellulare associata all'aterogenesi.

Parole chiave: Rimodellamento della cromatina
• Flusso sanguigno • Aterosclerosi

BIBLIOGRAFIA

¹ Illi B, Nanni S, Scopece A, Farsetti A, Biglioli P, Capogrossi MC, et al. *Shear stress-mediated chromatin remodeling*

provides molecular basis for flow-dependent regulation of gene expression. Circ Res 2003;93:155-61.

² Cooke JP. *Flow NO and atherogenesis.* Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:768-70.