

**La protezione dell'endotelio vascolare mediata dall'estrogeno richiede Notch1**

**Abstract:** Le donne prima della menopausa beneficiano della protezione del sistema cardiovascolare rispetto a donne già in menopausa e a uomini della stessa età. Gli estrogeni proteggono dall'apoptosi delle cellule endoteliali, una delle principali caratteristiche della disfunzione endoteliale, che porta a disordini cardiovascolari. I meccanismi molecolari sottesi a tale azione protettiva non sono ancora completamente conosciuti. La citochina pro-infiammatoria TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) determina sia apoptosi delle cellule endoteliali, che de-regolazione del *pathway* di Notch, principale regolatore della sopravvivenza delle cellule endoteliali. In uno studio precedente, abbiamo evidenziato che, in cellule endoteliali umane, il trattamento con 17 $\beta$ -estradiolo (E2) è in grado di attivare il *signaling* di Notch. Sulla base dell'osservazione che E2 e TNF $\alpha$  hanno effetti opposti sia sull'apoptosi endoteliale che sul *pathway* di Notch, lo scopo di questo lavoro era quello di stabilire se, in condizioni infiammatorie, il *pathway* di Notch è coinvolto nella protezione dall'apoptosi endoteliale mediata da E2. Inoltre, abbiamo valutato il ruolo dei recettori estrogenici (ER)  $\alpha$  e/o  $\beta$  nell'azione mediata da E2. Cellule endoteliali umane da vena di cordone ombelicale (HUVEC) sono state trattate con E2 e/o TNF $\alpha$  ed è stato valutato l'effetto sia sull'apoptosi che sui componenti del *pathway* di Notch. Abbiamo evidenziato che l'apoptosi indotta da TNF $\alpha$  è contrastata dal trattamento con E2. Inoltre, non si evidenzia alcun effetto protettivo da parte di E2 quando Notch1 è inibito, mentre l'ectopica over-espressione di Notch1 riduce l'apoptosi indotta da TNF $\alpha$ . Inoltre, il TNF $\alpha$  riduce i livelli di Notch1 attivo, che sono parzialmente ristabiliti dal trattamento con E2. Abbiamo visto, poi, che la fosforilazione di Akt, mediata da TNF $\alpha$ , avviene in presenza di Notch1 e il trattamento con E2 è in grado di esacerbare questo effetto. Inoltre, trattando le cellule con il siRNA diretto contro ER $\beta$  o con PHTPP (antagonista di ER $\beta$ ) o con PPT (agonista di ER $\alpha$ ) si ha l'abolizione dell'effetto protettivo mediato da E2 sull'apoptosi e sui livelli di Notch1 attivo; al contrario, il trattamento con il siRNA diretto contro ER $\alpha$  o con DPN (agonista di ER $\beta$ ) non inibisce l'azione di E2 sull'apoptosi e sui livelli di Notch1. Riassumendo, i dati riportati mostrano che E2, attraverso un meccanismo che coinvolge ER $\beta$ , richiede la presenza di Notch1 attivo per proteggere l'endotelio vascolare. Tali evidenze potrebbero essere rilevanti per valutare l'efficacia e l'applicabilità del trattamento ormonale sostitutivo, poiché indicano che in soggetti con un alterato Notch *signaling*, dovuto a condizioni patologiche, la terapia ormonale potrebbe non fornire una efficace protezione dell'endotelio.