

giorno hanno dimostrato di produrre una perdita di peso simile (-3,2 kg con liraglutide e -2,9 kg con exenatide), mentre in questo lavoro il calo ponderale ottenuto con la stessa dose di liraglutide appare maggiore (-5,5 kg). Probabilmente, l'assenza della malattia diabetica nei soggetti studiati in questo trial li rende più responsivi agli agonisti del GLP-1 rispetto a quelli che hanno già il diabete. È noto infatti che gli obesi diabetici sono più resistenti nei confronti della perdita di peso rispetto agli obesi che non hanno il diabete.

Resta da stabilire se l'impiego di un farmaco iniettabile sottocute a lungo termine possa rappresentare una opzione terapeutica per la gestione clinica dell'obesità. Attualmente questi farmaci sono approvati solo per il trattamento del DMT2 in pazienti che non praticano terapia insulinica. Una limitazione all'uso di questi peptidi per il trattamento dell'obesità è la necessità della somministrazione per via sottocutanea che potrebbe ridurre la *compliance* del paziente.

Tuttavia, le nozioni sul meccanismo d'azione del GLP-1 e le evidenze che derivano da questo trial rappresentano un motivo di ottimismo sulla possibilità di sfruttare gli agonisti del recettore del GLP-1 nel trattamento dell'obesità.

Articolo n. 2

Non-CpG methylation of the PGC-1 α promoter through DNMT3B controls mitochondrial density.

La metilazione non-CpG del promotore di PGC-1 α controlla la densità mitocondriale attraverso DNMT3B.

Cell Metab 2009 Sep; 10(3): 189-198.

Barrès R, Osler ME, Yan J, Rune A, Fritz T, Caidahl K, Krook A, Zierath JR.

Riassunto

La variazione epigenetica attraverso la metilazione del DNA è coinvolta nelle alterazioni metaboliche. Analizzando la metilazione dei promotori dell'intero genoma nei muscoli ottenuti da soggetti con normale tolleranza glucidica (NGT) o con DMT2 è stato riscontrato che nei soggetti diabetici si ha una ipermetilazione del co-attivatore 1- α (PGC-1 α) di peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR). I livelli di metilazione erano correlati negativamente con quelli di mRNA di PGC-1 α e con il DNA mitocondriale (mtDNA). Il sequenziamento dopo bisolfito ha mostrato che la proporzione maggiore della metilazione della citosina nel promotore di PGC-1 α riguardava zone del DNA non-CpG (zone ricche in sequenze di citosina-guanina ripetute). La metilazione del DNA aumentava in seguito a esposizione al tumor necrosis factor (TNF)- α o agli acidi grassi liberi, ma non dopo stimolo con insulina o in presenza di iperglicemia. In cellule muscolari scheletriche umane il silenziamento selettivo della DNA metiltransferasi (DNMT)3B, ma non quello della DNMT1 o della DNMT3A, preveniva la metilazione di PGC- α indotta dal palmitato e la riduzione dei livelli di mtDNA e di mRNA di PGC- α . Quindi, la ipermetilazione di PGC- α comporta una diminuzione dei livelli di espressione di questo fattore trascrizionale e, di conseguenza, del contenuto di mitocondri nei pazienti con DMT2. La ipermetilazione di PGC- α appare mediata dall'attivazione di DNMT3B ad opera degli acidi grassi.

Commento

La disfunzione mitocondriale è stata implicata nell'alterazione dell'ossidazione degli acidi grassi e nell'accumulo dell'eccesso di lipidi nel muscolo scheletrico. In questo lavoro viene fornita l'evidenza che il promotore di PGC-1 α va incontro a modificazioni epigenetiche nel muscolo scheletrico di pazienti con DMT2. Il PGC-1 α è un importan-

te regolatore della biogenesi e della funzione mitocondriale. L'ipermetilazione del *promoter* PGC-1 α è associata alla diminuita espressione di PGC-1 α e si traduce nella riduzione del contenuto mitocondriale nei pazienti con DMT2. La diminuzione dei livelli di espressione di PGC-1 α nei soggetti con DMT2 è stata riportata precedentemente, in linea con la nozione che la capacità ossidativa mitocondriale è anch'essa ridotta nel DMT2. In questo studio viene individuato un importante collegamento tra l'ipermetilazione del promotore di PGC-1 α e la diminuita densità mitocondriale, fornendo un meccanismo in grado di spiegare la disfunzione mitocondriale nel diabete. Il promotore di PGC-1 α è anche ipermetilato nel muscolo scheletrico di soggetti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT), a suggerire che questo potrebbe essere un evento precoce nella patogenesi dell'insulino-resistenza del DMT2. La riduzione dei livelli di espressione di PGC-1 α nel muscolo scheletrico è stata osservata in alcuni, ma non in tutti i soggetti non diabetici con familiarità positiva per DMT2, anche in presenza di alterazioni mitocondriali. È quindi possibile che fattori aggiuntivi rispetto alla familiarità possano contribuire alla riduzione del contenuto mitocondriale in soggetti non diabetici con familiarità positiva e in pazienti con DMT2. Per esempio, le variazioni nei livelli di espressione di PGC-1 α e la funzione mitocondriale potrebbero essere anche correlate a modificazioni nel livello di attività fisica o nello stato nutrizionale.

Non è chiaro se la metilazione del promotore di PGC-1 α sia un evento precoce nella patogenesi dell'insulino-resistenza nel DMT2 o una conseguenza più generalizzata correlata casualmente alle caratteristiche dell'IGT e del DMT2. Il sovraccarico lipidico può alterare la capacità ossidativa del muscolo scheletrico e incrementare il contenuto intramuscolare dei trigliceridi, sottolineando così l'importanza dei fattori nutrizionali nello sviluppo dell'insulino-resistenza del DMT2. L'ipermetilazione del *promoter* di PGC-1 α in seguito a esposizione agli acidi grassi liberi è compatibile con precedenti evidenze di una stretta relazione tra i livelli dell'mRNA di PGC-1 α in colture di miotubi e i livelli circolanti di acidi grassi nel donatore e suggerisce fortemente che gli acidi grassi possono essere responsabili della modificazione epigenetica che regola l'espressione dell'mRNA di PGC-1 α . È stato anche osservato che l'ipermetilazione del *promoter* di PGC-1 α si realizza in presenza di TNF- α , una citochina che va incontro a un aumento dei livelli nel DMT2.

Diverse linee di evidenza sostengono un ruolo per i processi epigenetici nella regolazione della malattia metabolica, suggerendo uno stretto legame tra ambiente e geni. Le variazioni nei livelli di metilazione del DNA si associano ad alterazioni nell'espressione di geni coinvolti nella funzione mitocondriale. Inoltre, nello studio sulle biopsie di muscolo scheletrico si evidenziano numerosi geni con stato di differente metilazione nel muscolo scheletrico dei diabetici tipo 2 rispetto ai volontari NGT. Tra questi, vi sono alcuni geni coinvolti in processi metabolici primari e nella funzione mitocondriale. Studi futuri saranno richiesti per comprendere la complessità delle interazioni ambiente-geneti in condizioni di salute e di malattia. La metilazione del DNA potrebbe rappresentare un meccanismo in grado di legare i fattori ambientali con la predisposizione a sviluppare il DMT2.

