

Articolo n. 2

Adipose tissue endothelial cells from obese human subjects: Differences among depots in angiogenic, metabolic, and inflammatory gene expression and cellular senescence.

Le cellule endoteliali del tessuto adiposo isolate da soggetti obesi mostrano differenze fra i diversi depositi di tessuto adiposo in riferimento all'espressione genica di marcatori angiogenici, metabolici, infiammatori e della senescenza cellulare.

Diabetes, Aug 16 [Epub ahead of print] 2010

Villaret A, Galitzky J, Decaunes P, Estève D, Marques MA, Sengenès C, Chiotasso P, Tchkonja T, Lafontan M, Kirkland JL, Bouloumié A

Riassunto

In base alla sua sede corporea, il tessuto adiposo presenta una diversa capacità di accumulare gli acidi grassi liberi, di rendersi suscettibile agli effetti dell'ipossia e di sviluppare un processo infiammatorio, contribuendo, così, alle complicanze metaboliche e cardiovascolari legate all'obesità. Questo studio ha l'obiettivo di definire le proprietà delle cellule endoteliali (EC) isolate da biopsie di tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale (SAT e VAT) prelevate in parallelo da soggetti adulti obesi.

L'architettura e le proprietà della rete capillare del tessuto adiposo sono state analizzate utilizzando tecniche di immunostochimica e citofluorimetria. Le cellule endoteliali CD34⁺/CD31⁺ sono state isolate mediante immunoselezione/deplezione. L'espressione delle chemochine, delle molecole di adesione, dei recettori per i fattori angiogenici, così come dei geni lipogenici e di quelli legati alla senescenza cellulare è stata valutata mediante real-time PCR. Le dimensioni degli adipociti e l'espressione di geni dipendenti dall'ipossia sono state determinate negli adipociti di entrambi i depositi di tessuti adiposo.

L'espressione genica dei geni correlati all'ipossia è risultata maggiore negli adipociti isolati dal VAT piuttosto che dal SAT. Gli adipociti viscerali erano più piccoli rispetto agli adipociti del SAT. La vascolarizzazione e il numero delle cellule endoteliali erano superiori nel VAT rispetto al SAT. Le cellule endoteliali del VAT presentavano una angiogenesi e uno stato infiammatorio più evidenti, con una riduzione dell'espressione dei geni correlati alla regolazione metabolica, tra cui la lipasi endoteliale, la GPIHBP (glycosylphosphatidylinositolanchored high density lipoprotein binding protein)1 e PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)- γ . Le cellule endoteliali del VAT mostravano un aumento dell'espressione dei marcatori legati alla senescenza cellulare (IGFBP3 e γ -H2AX) e una riduzione dell'espressione di SIRT1. L'esposizione delle cellule endoteliali al mezzo condizionato degli adipociti del VAT determinava una maggiore senescenza cellulare rispetto all'esposizione al mezzo condizionato del SAT e una riduzione della senescenza cellulare in presenza di anticorpi neutralizzanti il VEGF (vascular endothelial growth factor) A.

Le cellule endoteliali del VAT hanno manifestato un marcato stato angiogenico e pro-infiammatorio rispetto alle cellule endoteliali del SAT. Questo fenotipo potrebbe essere collegato alla prematura senescenza delle cellule endoteliali nel VAT, contribuendo all'ipossia e all'infiammazione caratteristiche del VAT.

Commento

La diversa localizzazione del tessuto adiposo (sottocutaneo e viscerale) si accompagna a differenze in termini di funzione, produzione di adipochine e grado di infiammazione. Gli adipociti del VAT mostrano una ridotta capacità di lipogenesi e una marcata capacità di lipolisi rispetto a quelli del SAT. Inoltre, il VAT contiene più cellule infiammatorie rispetto al SAT. In questo studio, in maniera analoga a quanto emerso in precedenti lavori, è stata osservata una marcata ipertrofia degli adipociti del SAT rispetto a quelli del VAT in soggetti obesi. Rispetto agli adipociti isolati dal SAT, gli adipociti isolati dal VAT presentavano un incremento dell'espressione dei geni correlati all'ipossia, quali l'HIF (*hypoxia-inducible factor*)-1 α , il VEGF A e il GLUT1. L'espressione del VEGF A e del GLUT1 era

strettamente legata a quella di HIF-1 α . I risultati di questo lavoro indicano che i processi correlati all'ipossia sono maggiormente attivati nel VAT piuttosto che nel SAT e non correlano con l'ipertrofia degli adipociti in soggetti obesi. Inoltre, l'analisi quantitativa mediante microscopia confocale e citofluorimetria ha mostrato una maggiore vascolarizzazione del VAT rispetto al SAT. Pertanto, l'ipossia del VAT non sembra essere una conseguenza della rarefazione dei capillari.

Il trattamento delle cellule endoteliali isolate dal SAT di donne sane non obese con mezzo di coltura proveniente da adipociti viscerali di soggetti obesi produceva uno stimolo della proliferazione cellulare, rispetto al mezzo di coltura proveniente da adipociti del SAT degli stessi soggetti. Questo suggerisce che il microambiente del VAT è pro-angiogenico rispetto a quello del SAT e questo dato è in accordo con l'osservazione della maggiore densità capillare del VAT rispetto al SAT. Inoltre, le cellule endoteliali del VAT di soggetti obesi mostrano uno stato attivo marcatamente pro-infiammatorio e angiogenico, con incremento dell'espressione delle chemochine, delle molecole di adesione e dei recettori dei fattori angiogenici. Questo fenotipo potrebbe contribuire alla maggiore abbondanza delle cellule pro-infiammatorie nel VAT piuttosto che nel SAT. La lipasi endoteliale e GPIHBP1 sono geni metabolici specifici delle cellule endoteliali. Insieme con PPAR- γ (il principale regolatore di GPIHBP1), questi geni sono down-regolati nel VAT rispetto al SAT. Un recente studio, condotto in un modello animale di obesità indotta dalla dieta, ha evidenziato il ruolo chiave di PPAR- γ nella modulazione della funzione delle cellule endoteliali e nelle alterazioni metaboliche associate all'obesità.

Il fenotipo pro-angiogenico e pro-infiammatorio potrebbe correlare con una prematura senescenza delle cellule endoteliali. Inoltre, si potrebbe ipotizzare che il microambiente angiogenico cronico del VAT promuove la prematura senescenza delle cellule endoteliali, conducendo alla disfunzione endoteliale. La senescenza cellulare in altri tipi cellulari si associa a un fenotipo secretorio anch'esso senescente, con incremento della produzione di citochine pro-infiammatorie, chemochine e fattori angiogenici. Sarà importante definire in futuro il differente profilo secretorio delle cellule endoteliali senescenti originate dal VAT e dal SAT e determinare se tale fenotipo sia coinvolto nell'accumulo di cellule infiammatorie nel tessuto adiposo.

I soggetti di questo studio erano obesi e, quindi, non è chiaro se le variazioni nelle caratteristiche delle cellule endoteliali in relazione alla sede del tessuto adiposo siano presenti anche nei soggetti magri o si manifestino solo come conseguenza dell'obesità. Dato che la senescenza cellulare aumenta nell'obesità e dato che l'obesità si associa alla senescenza delle cellule endoteliali aortiche, si potrebbe speculare che l'obesità potrebbe indurre la senescenza delle cellule endoteliali del VAT a un livello maggiore rispetto a quello delle cellule del SAT. Se studi futuri condotti sulle cellule endoteliali del VAT isolate da soggetti magri e obesi valideranno questa ipotesi, interventi terapeutici in grado di limitare l'accumulo di cellule endoteliali senescenti o il loro stato pro-infiammatorio potrebbero ridurre il grado di infiammazione presente nell'obesità, con importanti conseguenze sulla prevenzione delle sue complicanze.

