

Dalla letteratura

A cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi “Aldo Moro”, Bari

Articoli selezionati e commentati:

Il Diabete n. 1/2013

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi “Aldo Moro”, Bari

Articolo n. 1

Ablation of TRIP-Br₂, a regulator of fat lipolysis, thermogenesis and oxidative metabolism, prevents diet-induced obesity and insulin resistance.

L’ablazione di TRIP-Br₂, un regolatore della lipolisi, della termogenesi e del metabolismo ossidativo previene l’obesità e l’insulino-resistenza indotta dalla dieta.

Nat Med 2013; 19(2): 217–226.

Liew CW, Boucher J, Cheong JK, Vernochet C, Koh HJ, Mallol C, Townsend K, Langin D, Kawamori D, Hu J, Tseng YH, Hellerstein MK, Farmer SR, Goodyear L, Doria A, Blüher M, Hsu SI, Kulkarni RN.

Riassunto

L’obesità si sviluppa a seguito dell’alterazione dell’omeostasi energetica che favorisce l’accumulo di grasso. In questo studio viene descritto un nuovo gene in grado di regolare la trascrizione “SERTA domain containing 2” (TRIP-Br₂, anche chiamata SERTAD2) che sembra giocare un ruolo fondamentale nel modulare l’accumulo di grasso e il metabolismo energetico.

Topi in cui è stato silenziato il gene TRIP-Br₂ erano resistenti all’obesità e allo sviluppo di insulino-resistenza a essa associata. Gli adipociti isolati da topi knock-out per TRIP-Br₂ mostravano un livello di lipolisi maggiore secondaria all’induzione dell’espressione della lipasi ormone-sensibile e dei recettori β₃ adrenergici (Adrb₃). Topi knock-out per TRIP-Br₂ presentavano anche una spesa energetica più elevata rispetto ai controlli a causa dell’aumento della termogenesi e del metabolismo ossidativo. Per la prima volta questi risultati dimostrano che un co-regolatore trascrizionale del ciclo cellulare, TRIP-Br₂, è capace di controllare l’accumulo di grasso attraverso la modulazione

simultanea della lipolisi, della termogenesi e del metabolismo ossidativo. Questi risultati, insieme all'osservazione che l'espressione di TRIP-Br₂ è aumentata nel tessuto adiposo viscerale dell'uomo, suggeriscono che TRIP-Br₂ potrebbe rappresentare un nuovo target terapeutico per la prevenzione e cura dell'obesità, dell'insulino-resistenza e dell'iperlipidemia.

Commento

Negli ultimi anni, a causa dell'incremento dell'incidenza di obesità, gli adipociti sono stati oggetto di un'intensa attività di ricerca. Essi svolgono un ruolo cardine in differenti processi tra cui la regolazione della glicemia e dell'omeostasi energetica.

L'individuazione di molecole regolatrici che possono fungere da target terapeutici per migliorare l'omeostasi glicemica ed energetica costituisce un obiettivo di primaria importanza. Co-regolatori della trascrizione sono stati chiaramente identificati per il loro ruolo dominante nell'omeostasi metabolica ed energetica. Nonostante siano stati individuati numerosi co-attivatori e co-repressori (per esempio PGC1 e RIP140), la maggior parte dei co-regolatori ha mostrato un ruolo di primo piano nella espansione del tessuto adiposo e nella differenziazione degli adipociti, principalmente attraverso la modulazione del fattore di trascrizione *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- γ .

In questo studio è stato identificato un nuovo co-regolatore trascrizionale, denominato TRIP-Br₂, in grado di modulare l'accumulo di grasso attraverso la regolazione simultanea di più processi metabolici tra cui la lipolisi, la termogenesi e il metabolismo ossidativo. Questi processi conducono, in ultima analisi, all'attivazione del *turnover* degli acidi grassi negli adipociti. TRIP-Br₂ sembra essere funzionalmente differente dagli altri co-regolatori trascrizionali che regolano l'adipogenesi, la lipogenesi e la differenziazione degli adipociti. TRIP-Br₂, infatti, media questo fenotipo metabolico attraverso la regolazione trascrizionale della lipasi ormono-sensibile e l'espressione del recettore β_3 adrenergico.

In questo studio è stato dimostrato che la lipolisi stimolata dagli agonisti β adrenergici era marcatamente aumentata *in vivo* in topi privi di TRIP-Br₂, così come *ex vivo* in adipociti isolati da questi topi. L'espressione della lipasi ormono-sensibile e dei recettori β_3 adrenergici era indotta nel tessuto adiposo dei topi privi del gene in questione e questo suggerisce che l'induzione della lipolisi è il risultato di un incremento dell'espressione di proteine chiave nella via lipolitica attivata dai recettori β adrenergici. L'induzione della lipolisi è sostenuta dalla dimostrazione della presenza di adipociti più piccoli e con ridotto accumulo di lipidi nel tessuto adiposo bianco e bruno degli animali da esperimento sottoposti a dieta ad alto contenuto in grassi. Inoltre, nei topi privi di TRIP-Br₂ non si osservava un aumento significativo della concentrazione sierica degli acidi grassi non esterificati (NEFA). È probabile che questo dato rifletta l'attivazione di meccanismi alternativi, quali una migliore ossidazione degli acidi grassi negli stessi adipociti. Infatti, l'incremento del consumo di ossigeno e della produzione di calore nei topi *knock-out* per TRIP-Br₂ indica un aumento della spesa energetica *in vivo*. Questo fenotipo di dispendio energetico è compatibile con l'induzione dell'espressione di geni che regolano la termogenesi e l'ossidazione degli acidi grassi, sia nel tessuto adiposo bianco sia in quello bruno.

Nel complesso, viene suggerita l'ipotesi che gli acidi grassi liberati dall'attivazione della lipolisi vengano rapidamente utilizzati come substrato energetico nel processo della β -ossidazione e per aumentare la termogenesi, fenomeni che contribuiscono a spiegare il fenotipo magro dei topi privi di TRIP-Br₂. Infine, in topi privi di TRIP-Br₂, nonostante l'incremento della lipolisi, è stato osservato un minor grado di infiammazione del tessuto adiposo. Questo risultato supporta l'ipotesi che gli acidi grassi liberi generati dalla lipolisi vengano potenzialmente utilizzati *in situ* negli adipociti piuttosto che rilasciati in circolo.

I regolatori del ciclo cellulare sono stati sempre più implicati nel controllo del metabolismo energetico. Questo lavoro fornisce l'evidenza che E2F1-DP1 e E2F4-DP1 formano complessi di trascrizione con TRIP-Br₂ e questi regolano le vie lipolitiche e β -ossidative attraverso i recettori β_3 adrenergici.

In conclusione, la dimostrazione che il silenziamento di TRIP-Br₂ comporta una resistenza allo sviluppo di obesità indotta dalla dieta ad alto contenuto in grassi e il fenotipo magro che ne consegue, rende questo gene un potenziale target terapeutico per il trattamento dell'obesità e delle malattie metaboliche a essa correlate.