

C, mentre la combinazione con gli anticorpi monoclonali anti-CD3 è stata in grado di determinare una maggiore remissione clinica del diabete rispetto ai topi a cui venivano somministrati gli anticorpi monoclonali anti-CD3 in monoterapia. Saranno necessari altri studi in cui poter utilizzare combinazioni di farmaci immunomodulanti. L'uso di uno schema terapeutico immunomodulante più complesso richiederà tuttavia un'attenzione maggiore verso l'insorgenza di eventuali effetti collaterali. In conclusione, né il canakinumab né l'anakinra rallentavano il declino della funzione  $\beta$ -cellulare nei due trial; tuttavia i farmaci erano generalmente ben tollerati senza comparsa di gravi effetti collaterali. Sulla base dei dati preclinici in topi NOD è ipotizzabile che protocolli di terapia immunomodulante combinata possano rivelarsi più efficaci nei diabetici tipo 1 di recente insorgenza o in studi di prevenzione in individui in una fase precedente all'esordio clinico del DMT1.

## Articolo n. 2

### **Baf60c drives glycolytic metabolism in the muscle and improves systemic glucose homeostasis through Deptor-mediated Akt activation.**

*Baf60c controlla il metabolismo glicolitico nel muscolo e migliora l'omeostasi glicemica attraverso l'attivazione di Akt mediata dalla proteina Deptor.*

*Nat Med 2013 May; 19(5): 640-645.*

Meng ZX, Li S, Wang L, Ko HJ, Lee Y, Jung DY, Okutsu M, Yan Z, Kim JK, Lin JD.

#### **Riassunto**

*Nei diabetici tipo 2 lo switch dal metabolismo ossidativo a quello glicolitico è stato associato a insulino-resistenza a livello del muscolo scheletrico. A causa delle scarse conoscenze dei meccanismi che regolano i processi metabolici e contrattili delle fibre a contrazione rapida glicolitiche, resta ancora dibattuto se questo switch metabolico sia deleterio o adattativo. In questo lavoro gli autori dimostrano che Baf60c (anche denominata Smarcd3), cofattore trascrizionale presente nei muscoli a contrazione rapida, promuove la conversione dalle fibre muscolari ossidative a quelle glicolitiche attraverso la proteina Deptor che media l'attivazione della proteina del segnale intracellulare Akt. L'aumento muscolo-specifico dei livelli di espressione di Baf60c nel topo transgenico attiva i cambiamenti molecolari, metabolici e contrattili del muscolo glicolitico. Inoltre, Baf60c è necessario per mantenere la capacità glicolitica del muscolo scheletrico adulto in vivo. L'espressione di Baf60c è significativamente inferiore nel muscolo scheletrico di topi obesi rispetto ai magri. L'attivazione della glicolisi muscolare nei topi transgenici per Baf60c protegge i topi dall'insulino-resistenza causata dalla dieta e dallo sviluppo di alterata tolleranza ai carboidrati. Gli esperimenti condotti per indagare il meccanismo d'azione di questa proteina hanno rivelato che la proteina Deptor è indotta dal complesso trascrizionale Baf60c-Six4 e promuove l'attivazione di Akt e il metabolismo glicolitico. Questo lavoro definisce un meccanismo fondamentale delle fibre a contrazione rapida glicolitiche e spiega che in presenza di diabete la transizione dal metabolismo ossidativo a quello glicolitico nel muscolo scheletrico è potenzialmente adattativa e benefica.*

#### **Commento**

Le manipolazioni genetiche e farmacologiche in grado di incrementare il metabolismo ossidativo mitocondriale migliorano l'omeostasi metabolica sia nell'uomo sia in modelli sperimentali animali di insulino-resistenza. Data la forte associazione tra il metabolismo ossidativo nelle fibre muscolari scheletriche e l'insulino-sensibilità, perché l'attivazione della glicolisi muscolare è capace di migliorare le alterazioni metaboliche causate dalla dieta a elevato contenuto di grassi? È probabile pertanto, che il passaggio dal metabolismo miofibrillare ossidativo a quello glicoli-

tico sia una risposta adattativa. L'allenamento di resistenza, infatti, migliora i profili metabolici nei pazienti diabetici attraverso l'induzione della crescita e della funzione delle fibre muscolari glicolitiche. Nei roditori l'inibizione del segnale della miostatina aumenta il metabolismo muscolare glicolitico e ha effetti benefici sull'omeostasi glicemica. Così, un inadeguato incremento adattativo della capacità muscolare glicolitica potrebbe esacerbare l'insulino-resistenza, mentre l'attivazione di questo meccanismo adattativo potrebbe alleviare l'alterazione dell'omeostasi metabolica indotta dalla dieta.

In questo lavoro gli autori hanno valutato il ruolo del fattore trascrizionale Baf60c nello *switch* dal metabolismo ossidativo a quello glicolitico. La conferma del ruolo della proteina Baf60c nel metabolismo glicolitico è stata ottenuta mediante la creazione di topi transgenici per Baf60c: questi topi presentavano un'aumentata concentrazione di  $\alpha$ -glicerofosfato deidrogenasi, *marker* del metabolismo glicolitico, rispetto ai topi controllo. Inoltre, gli approcci finalizzati a valutare la tolleranza al glucosio e la sensibilità all'insulina hanno dimostrato che topi transgenici per Baf60c sono protetti dagli effetti deleteri indotti da una dieta ricca di grassi sulla tolleranza glucidica e sull'insulino-sensibilità. In particolare, rispetto ai topi controllo, i topi transgenici per Baf60c mostravano un migliore *uptake* del glucosio durante *clamp* euglicemico iperinsulinemico. La produzione epatica di glucosio era invece simile nei due gruppi.

È interessante notare come l'espressione di Baf60c sia inferiore nel muscolo scheletrico di topi obesi: questo potrebbe essere la conseguenza di segnali proinfiammatori. Pertanto, lo *switch* dal metabolismo ossidativo a quello glicolitico in presenza di diabete rappresenta un meccanismo compensatorio positivo; Baf60c realizzerebbe questo *switch* mediante l'attivazione di Akt che, a sua volta, agirebbe sulla proteina Deptor. Questi studi definiscono un nuovo meccanismo di regolazione delle risposte metaboliche a livello del muscolo scheletrico, che sembra avere un ruolo fondamentale nella regolazione della insulino-sensibilità in risposta a variazioni dell'apporto nutrizionale e della qualità dei nutrienti.

