

Articolo n. 2/il Diabete n. 2/Giugno 2007

## L'eliminazione dei recettori per l'adiponectina AdipoR1 e AdipoR2 comporta la perdita del legame per l'adiponectina e delle sue azioni metaboliche

*Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions*

*Nature Medicine* 13(3): 332–339, 2007.

Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T.

### Riassunto

**Premessa.** L'adiponectina svolge un ruolo centrale come adipochina anti-diabetica e anti-aterosclerotica. AdipoR1 e AdipoR2 sono recettori per l'adiponectina e la loro riduzione nell'obesità sembra essere correlata con la riduzione della sensibilità all'adiponectina. In questo lavoro si dimostra che l'espressione mediata da adenovirus di AdipoR1 e di AdipoR2 nel fegato di topi *Lepr<sup>-/-</sup>* incrementa, rispettivamente, l'attivazione della proteina chinasi AMP-dipendente (AMPK) e le vie di segnale mediate dall'attivazione del recettore PPAR $\alpha$ . L'attivazione di AMPK riduce la gluconeogenesi e l'espressione dei recettori aumenta l'ossidazione degli acidi grassi conducendo ad un miglioramento del diabete. Al contrario, la distruzione mirata di AdipoR1 comporta il blocco dell'attivazione di AMPK indotta dall'adiponectina, mentre la distruzione di AdipoR2 provoca una ridotta attività delle vie di segnale mediate da PPAR $\alpha$ . Il simultaneo annullamento di AdipoR1 e AdipoR2 abolisce sia il legame sia l'attività dell'adiponectina, aumentando i livelli di trigliceridi nei tessuti, l'infiammazione e lo stress ossidativo e conducendo ad uno stato di insulino-resistenza e marcata intolleranza al glucosio. Pertanto, AdipoR1 e AdipoR2 rappresentano i recettori predominanti per l'adiponectina in vivo e svolgono ruoli importanti nella regolazione del metabolismo glicidico e lipidico, nell'infiammazione e nello stress ossidativo in vivo.

### Commento

L'adiponectina (anche conosciuta come Acrp30) è un ormone secreto dagli adipociti che funge da importante adipochina anti-diabetica e anti-aterosclerotica. I livelli plasmatici di adiponectina sono ridotti nell'obesità, nell'insulino-resistenza e nel diabete tipo 2. La riduzione dell'adiponectina è implicata nello sviluppo dell'insulino-resistenza presente nell'obesità che può essere corretta dall'incremento dei livelli di adiponectina. Il miglioramento della sensibilità insulinica mediata dall'adiponectina sembra realizzarsi attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e la stimolazione dell'ossidazione degli acidi grassi che coinvolgono l'attivazione di AMPK e del recettore PPAR $\alpha$ . L'adiponectina, inoltre, ha proprietà anti-aterosclerotiche in quanto, ad esempio, ha dimostrato di possedere attività antinfiammatoria nelle cellule endoteliali e nei macrofagi. In questo lavoro, gli autori dimostrano che l'aumento dei livelli di espressione di AdipoR1 o AdipoR2 nel fegato del topo migliora l'insulino-resistenza legata all'obesità e al diabete. Al contrario, la simultanea eliminazione di AdipoR1 e AdipoR2 annulla il legame specifico dell'adiponectina e il suo effetto ipoglicemizzante, provocando una condizione di intolleranza ai carboidrati e di insulino-resistenza. L'organo preso in esame è stato il fegato in quanto esso rappresenta il principale responsabile della mediazione degli effetti metabolici generati dall'adiponectina. L'aumento dei livelli di espressione di AdipoR1 o di AdipoR2 nel fegato può correggere l'insulino-resistenza ed il diabete nel modello murino *db/db* (*Lepr<sup>-/-</sup>*) caratterizzato da obesità e diabete mellito tipo 2. Questi risultati suggeriscono che la *down-regulation* di AdipoR1 e AdipoR2 nell'obesità è coinvolta nello sviluppo dell'insulino-resistenza e del diabete.

Sono state evidenziate differenze funzionali fra AdipoR1 e AdipoR2 nelle vie di segnale mediate dall'adiponectina. AdipoR1 è più strettamente associato all'attivazione di AMPK che regola l'inibizione della gluconeogenesi. Al contrario, AdipoR2 attiva le vie di segnale mediate da PPAR $\alpha$  che stimolano il dispendio energetico ed inibiscono

l'infiammazione e lo stress ossidativo. L'ossidazione degli acidi grassi può essere mediata sia da AdipoR1 sia da AdipoR2 attraverso l'attivazione delle vie mediate rispettivamente da AMPK e PPAR $\alpha$ . Quindi, entrambe le vie possono aumentare la sensibilità insulinica mediante meccanismi di segnale intracellulare differenti. Le differenze funzionali fra AdipoR1 e AdipoR2 potrebbero dipendere da proteine intracellulari che legano in maniera specifica AdipoR2 o AdipoR1 e che, ad oggi, non sono state ancora identificate.

Poiché nel topo privo sia di AdipoR1 sia di AdipoR2 venivano annullati il legame dell'adiponectina e le azioni di questa adipochina, AdipoR1 e AdipoR2 rappresentano i principali recettori per l'adiponectina e mediano le sue azioni *in vivo*. Anche se la T-caderina, espressa nel fegato, è in grado di legare l'adiponectina, i risultati di questo studio suggeriscono che la T-caderina probabilmente non è un recettore fisiologicamente rilevante *in vivo*.

La delezione specifica di AdipoR1 o di AdipoR2 determina insulino-resistenza, mentre la delezione combinata comporta una marcata intolleranza al glucosio e insulino-resistenza. Questi risultati forniscono la prima prova diretta che AdipoR1 e AdipoR2 effettivamente svolgono ruoli fisiologici importanti nella regolazione della sensibilità insulinica *in vivo*. L'osservazione che la doppia delezione AdipoR1/R2 nel topo comporta livelli di insulino-resistenza e intolleranza al glucosio più elevati rispetto alla delezione del gene dell'adiponectina, suggerisce l'ipotesi che ci possano essere altre sostanze in grado di legarsi ad AdipoR1/R2 oltre all'adiponectina, ovvero che AdipoR1 e/o AdipoR2 possano avere attività basali costitutive, indipendenti dal legame dell'adiponectina. In conclusione, AdipoR1 e AdipoR2 sono fondamentali e implicati nella regolazione del metabolismo glucosio e dei lipidi, nella infiammazione e nello stress ossidativo. Questo studio suggerisce che l'agonismo di AdipoR1/R2 o strategie che aumentano i livelli di questi recettori potrebbero rappresentare approcci razionali a nuove modalità di trattamento dell'insulino-resistenza e del diabete tipo 2 legato all'obesità.

