

## ARTICOLO N. 2

## Fatty acid synthesis configures the plasma membrane for inflammation in diabetes – *La sintesi degli acidi grassi configura la membrana plasmatica per l'infiammazione nel diabete*

Wei X, Song H, Yin L, Rizzo MG, Sidhu R, Covey DF, Ory DS, Semenkovich CF.

*Nature*, 2016; 539(7628): 294-298.

I grassi introdotti con l'alimentazione sono responsabili dell'insulino-resistenza mediata dall'infiammazione cronica. L'inattivazione di proteine infiammatorie prodotte dai macrofagi migliora il diabete indotto dalla dieta, ma i meccanismi responsabili dell'insorgenza del diabete in questo tipo di diete non è chiaro.

I lipidi contenuti nelle membrane influenzano la risposta del sistema immunitario innato che media l'infiammazione cronica indotta da una dieta ad alto contenuto di grassi; inoltre i lipidi alterano la funzione cellulare modificando la composizione dei fosfolipidi di membrana.

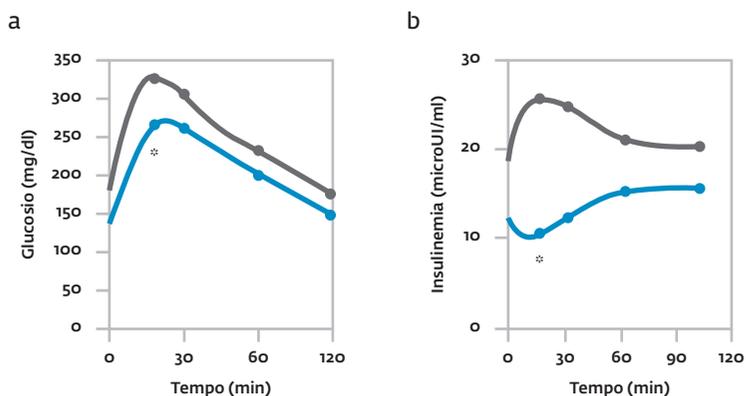
La sintesi endogena degli acidi grassi è mediata dall'enzima acido grasso sintetasi (FAS). È stato ipotizzato che la delezione di FAS nei macrofagi sia in grado di prevenire l'insulino-resistenza indotta dalla dieta, il reclutamento dei macrofagi nel tessuto adiposo e l'infiammazione cronica. In questo studio viene dimostrato che se i macrofagi non riescono a sintetizzare gli acidi grassi all'interno delle cellule per mancanza di FAS, le membrane esterne di quelle stesse cellule non possono rispondere ai grassi esterni impedendo così a queste cellule di contribuire all'infiammazione. A tal fine gli Autori hanno utilizzato topi geneticamente modificati e privi di FAS nelle cellule immunitarie e incapaci di sintetizzare grassi, ed hanno osservato che questi topi non sviluppavano infiammazione e diabete anche quando trattati con una dieta ricca di grassi.

Questi topi in corso di dieta normale mostravano una tolleranza glucidica nei limiti; quando alimentati con una dieta ad alto contenuto in grassi la tolleranza glucidica migliorava; inoltre risultavano più insulino-sensibili con livelli di insulinemia minori rispetto ai controlli (Fig. 2), e con un peso ed una composizione corporea stabili. Attraverso lo studio del segnale intracellulare dell'insulina si è osservato che nel tessuto adiposo e nel fegato di questi topi la fosforilazione di Akt in risposta alla stimolazione insulinica era aumentata rispetto ai controlli indicando così una condizione di aumentata insulino-sensibilità. I livelli di espressione di geni pro-infiammatori e i livelli di fosforilazione della stress-chinasi JNK, proteina che promuove l'insulino-resistenza associata all'obesità, erano invece ridotti nel tessuto adiposo in questo modello sperimentale trattato con dieta ad alto contenuto in grassi rispetto ai topi di controllo. Questi risultati suggeriscono che FAS nei macrofagi promuove l'insulino-resistenza indotta dalla dieta.

I livelli di FAS aumentavano quando i macrofagi isolati dal midollo osseo di topi controllo venivano esposti a dosi elevate di palmitato o di lipopolisaccaridi indicando che la sintesi endogena degli acidi grassi si associava con l'attivazione dei macrofagi.

L'acido grasso sintetasi è importante in quanto permette alla membrana plasmatica di conservare il colesterolo che è richiesto per la propagazione dei segnali infiammatori. Il deficit di FAS altera la composizione e la funzione delle membrane in particolare facendo venire meno il traffico della GTPasi Rho, meccanismo richiesto per diverse funzioni cellulari tra cui l'avvio della migrazione e l'attivazione degli stessi macrofagi. L'espressione di una GTPasi Rho costitutivamente attiva ripristinava infatti il segnale infiammatorio. Il palmitato esogeno veniva ripartito in pool differenti dai lipidi endogeni e non ripristinava il segnale infiammatorio. Al contrario, il colesterolo esogeno ripristinava il segnale in questi topi privi di FAS a livello dei macrofagi attivando JNK senza una significativa alterazione della stessa proteina negli animali di controllo. Analogamente, la stimolazione con l'enantiomero del colesterolo induceva l'attivazione di JNK in assenza di FAS suggerendo l'importanza dell'interazione dello sterolo con i lipidi della membrana piuttosto che con le proteine. Anche l'aggiunta di un alchino, un composto organico a catena aperta con una catena laterale modificata, induceva la fosforilazione di JNK. Al contrario il coprostanolo, uno sterolo non planare, non faceva

**Figura 2** ♦ Livelli di glicemia (a) ed insulinemia (b) in corso di OGTT eseguito dopo 3 mesi di dieta ad alto contenuto in grassi in topi controllo (linea grigia) e in topi privi di FAS (linea blu). \*p < 0,05%.



questo. Questi risultati suggeriscono che il colesterolo esogeno, così come altri steroli planari, interagiscono con l'ambiente fosfolipidico privo di FAS per ripristinare le perturbazioni indotte dall'assenza di FAS nella membrana. Tutti questi risultati mostrano che la produzione endogena di acidi grassi nei macrofagi è necessaria per sviluppare l'insulino-resistenza indotta dai grassi esogeni attraverso la creazione di un ambiente recettivo a livello della membrana plasmatica necessario per attivare le vie di segnale colesterolo-dipendenti. Questi risultati possono avere profonde implicazioni cliniche se si considera che l'alterazione del contenuto lipidico delle membrane cellulari e quindi l'infiammazione cronica può aiutare a prevenire il diabete e le sue complicanze. Tuttavia non bisogna dimenticare che l'infiammazione ha anche un ruolo positivo, come ad esempio la rimozione degli agenti patogeni contagiosi dall'organismo e la guarigione delle ferite. Sarà pertanto necessario trovare un giusto equilibrio affinché la modulazione dell'infiammazione possa essere utilizzata come possibile meccanismo per la prevenzione del diabete e delle sue complicanze.