

Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues

– I miRNA circolanti prodotti dal tessuto adiposo regolano l'espressione genica in altri tessuti

Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, Konishi M, Sakaguchi M, Wolfrum C, Rao TN, Winnay JN, Garcia-Martin R, Grinspoon SK, Gorden P, Kahn CR.

Nature. 2017 Feb 23;542:450-455.

I microRNA sono piccole sequenze di RNA non codificanti costituiti da 19-22 nucleotidi: sono attivi nella regolazione dell'espressione genica a livello trascrizionale e post-trascrizionale e sono coinvolti in molti processi cellulari. Si trovano in circolo ma anche nei tessuti; molti sono localizzati negli esosomi. In diverse patologie come alcuni tumori, il diabete mellito, l'obesità e le malattie cardiovascolari sono state riscontrate quantità aumentate di specifici miRNA. I miRNA svolgono ruoli importanti nella differenziazione e funzione di molte cellule inclusi gli adipociti. La loro quantità nel tessuto adiposo bianco si riduce con l'avanzare dell'età: ciò sembrerebbe causato da una riduzione dell'enzima Dicer, proteina di 200 kDa importante nella processazione dei miRNA. Per la stessa ragione, una riduzione dei livelli di miRNA si osserva anche nei pazienti affetti da lipodistrofia associata ad infezione da HIV.

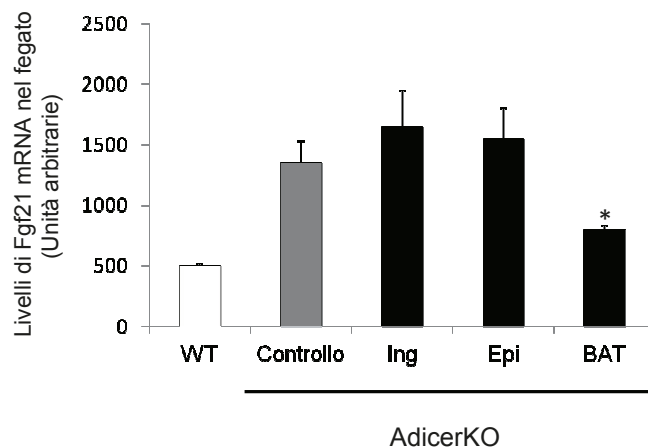
Il tessuto adiposo è il sito principale di immagazzinamento dell'energia e ha un ruolo cardine nella regolazione del metabolismo attraverso il rilascio di adipochine. In questo lavoro è stato dimostrato che i topi privi dell'enzima Dicer nel tessuto adiposo (AdicerKO), così come i pazienti con lipodistrofia, hanno una importante riduzione nei livelli circolanti di miRNA esosomiali.

Per verificare l'ipotesi che il tessuto adiposo sia un'importante fonte di miRNA circolanti, gli Autori hanno trapiantato il tessuto adiposo di topi di controllo in topi AdicerKO. Il profilo dei microRNA del tessuto adiposo rispettivamente bianco inguinale, epididimale intra-addominale e del tessuto adiposo bruno ottenuto da topi controllo donatori ha mostrato caratteristiche differenti e specifiche in base alla sede, in analogia con quanto riportato in studi precedenti. Nei topi AdicerKO rispetto ai topi di controllo i livelli di miRNA esosomiali circolanti erano marcatamente ridotti. Al contrario, i topi AdicerKO sottoposti a trapianto di tessuto adiposo da topi di controllo mostravano un incremento dei livelli circolanti dei miRNA esosomiali. Nei topi AdicerKO, il trapianto di tessuto adiposo era in grado di ripristinare i livelli della maggior parte dei 177 miRNA esosomiali circolanti, indicando che il tessuto adiposo è la principale fonte di miRNA esosomiali e che i differenti depositi di tessuto adiposo contribuiscono a differenti livelli.

I topi AdicerKO presentavano, inoltre, una alterata tolleranza ai carboidrati rispetto ai topi di controllo. Questa migliorava dopo trapianto di tessuto adiposo bianco sia inguinale che epididimale ma soprattutto dopo trapianto di tessuto adiposo bruno. I topi AdicerKO presentavano anche una marcata insulino-resistenza che veniva corretta soprattutto dopo trapianto del tessuto adiposo bruno, sebbene il risultato non raggiungesse la significatività statistica. I livelli sierici di IL-6 e adiponectina erano ridotti nei topi AdicerKO e non venivano ripristinati dal trapianto.

Gli Autori dello studio hanno quindi dimostrato che nei topi AdicerKO il trapianto sia del tessuto adiposo bruno che del tessuto adiposo bianco – ma specialmente del bruno – ripristina i livelli di numerosi miRNA circolanti migliorando la tolleranza al glucosio. Hanno inoltre osservato, come mostrato nella Figura 1, che soprattutto il trapianto del tessu-

Figura 1 ♦ Livelli di espressione dell'mRNA dell'Fgf21 nel fegato in topi di controllo e in topi privi dell'enzima Dicer (AdicerKO) prima e dopo trapianto di tessuto adiposo bianco sia inguinale (Ing) che epididimale (Epi) e di tessuto adiposo bruno (BAT)



to adiposo bruno riduce i livelli epatici dell'mRNA dell'FGF21 ma anche quelli circolanti che sono aumentati nei topi AdicerKO. Questi risultati lasciano ipotizzare così che il trapianto del tessuto adiposo bruno fornisce alcuni fattori che possono direttamente o indirettamente regolare l'espressione dell'FGF21 nel fegato. Questa regolazione genica può essere riprodotta dalla somministrazione di esosomi sierici derivati da topi normali, ma non da topi AdicerKO. In conclusione, il tessuto adiposo costituisce una fonte importante di miRNA esosomiali circolanti che possono regolare l'espressione genica in tessuti distanti e agire come una forma di adipochina mai descritta in precedenza.