

## AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

### Il Diabete n. 2/2021

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia21o2e>

## A human liver chimeric mouse model for non-alcoholic fatty liver disease ● Caratterizzazione di un nuovo modello sperimentale per lo studio della NAFLD

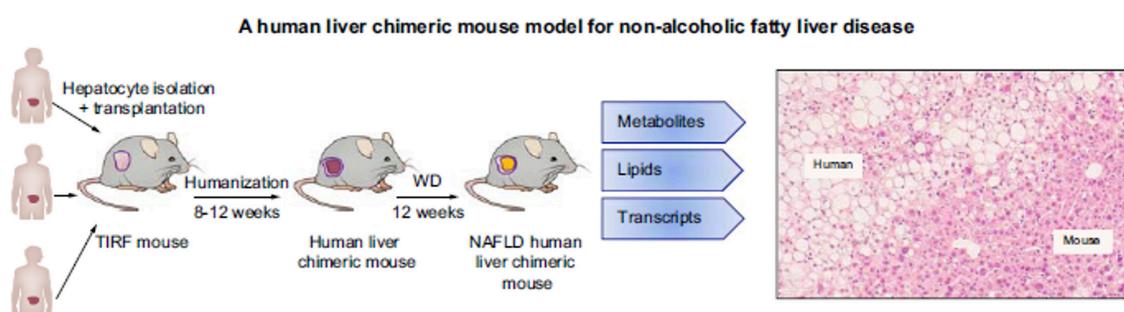
Beatrice Bissig-Choisat, Michele Alves-Bezerra, Barry Zorman, Scott A. Ochsner, Mercedes Barzi, Xavier Legras, Diane Yang, Małgorzata Borowiak, Adam M. Dean, Robert B. York, N. Thao N. Galvan, John Goss, William R. Lagor, David D. Moore, David E. Cohen, Neil J. McKenna, Pavel Sumazin, Karl-Dimiter Bissig

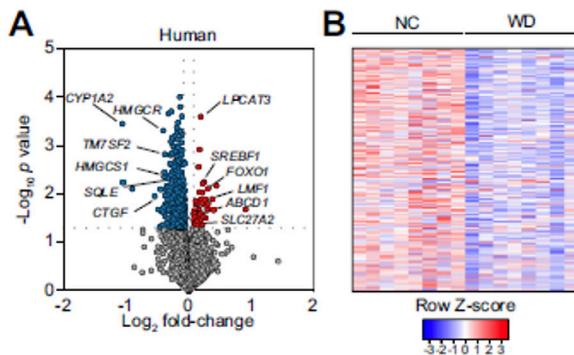
JHEP Reports 2021

Nonostante la ricerca, sia di base che clinica, nel campo della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) sia estremamente attiva, come emerge chiaramente dai contributi raccolti in questo numero monografico, non esiste allo stato attuale un modello animale che riproduca in modo pienamente soddisfacente tutte le caratteristiche della patologia umana. In questo studio, gli Autori hanno generato un topo chimerico, cercando di ottenere un buon modello di NAFLD in vivo. A tale scopo, come schematizzato in figura 1, hanno inizialmente generato un animale transgenico immunodeficiente nel quale hanno impiantato epatociti umani, isolati da donatori sani.

Topi immunodeficienti TIRF sono stati sottoposti a trapianto di epatociti umani e dopo 8-12 settimane hanno iniziato ad assumere una dieta ad elevato contenuto di grassi e zuccheri semplici (WD) per altre 12 settimane.

**Figura 1** ◆ Rappresentazione schematica della generazione del modello chimerico di NAFLD



**Figura 2** ◆ Risultati dell'analisi del profilo trascrizionale

Il modello così generato è stato poi sottoposto ad una dieta ad elevato contenuto di lipidi e di zuccheri semplici (Western Diet, WD) per 12 settimane. Durante il periodo di trattamento, gli animali che assumevano WD non hanno preso più peso o mostrato alterazioni degli enzimi epatici o della glicemia rispetto ad animali di controllo nutriti con una dieta standard (NC). I livelli di colesterolo mostravano invece un aumento significativo. Per valutare il numero di hepatociti umani presenti, sono stati valutati i livelli circolanti di albumina umana, utilizzando un saggio specie-specifico; tali livelli si riducevano da 4,8 mg/ml a 2,2 mg/ml negli animali del gruppo WD ad indicare che la dieta ad elevato contenuto di grassi e zuccheri era associata a distruzione degli hepatociti di origine umana. L'analisi immunoistochimica delle biopsie epatiche, ottenute al termine del trattamento, mostrava inoltre presenza di depositi lipidici negli hepatociti umani, mentre quelli murini mantenevano una morfologia normale. Per confermare a livello molecolare la corrispondenza tra il modello murino e le caratteristiche metaboliche della patologia umana, i ricercatori hanno condotto inoltre un'analisi metabolomica dei sieri degli animali chimerici sottoposti o meno a WD. La WD causava un aumento dei livelli di 48 metaboliti, tra cui colesterolo, 4-cholesteneone (un intermedio della sintesi degli acidi biliari) e alfa-tocoferolo. Per 59 metaboliti analizzati si riscontrava invece una significativa riduzione negli animali del gruppo WD; tra questi metaboliti erano compresi gli acidi grassi polinsaturi (PUFA). Tali variazioni risultano sovrapponibili a quelle osservate nel siero di pazienti con NAFLD. L'esame del profilo trascrizionale degli hepatociti chimerici mostrava inoltre come i geni espressi dagli hepatociti umani fossero significativamente differenti rispetto a quelli presenti negli hepatociti murini, la WD causava inoltre alterazioni trascrizionali evidenti negli hepatociti umani (Fig. 2).

Nel pannello B sono riassunte le differenze osservate tra gli hepatociti di animali a dieta normale (NC) e quelli di animali a dieta con elevato contenuto di lipidi e zuccheri semplici (WD), mentre nel pannello A sono riportati i trascritti per i quali si osservavano le variazioni maggiormente significative.

Alcune delle alterazioni maggiormente significative si osservavano a livello del pathway biosintetico del colesterolo; anche tali alterazioni risultano perfettamente sovrapponibili con quelle caratteristiche della NAFLD umana.

Il topo chimerico generato in questo studio sembra quindi presentare caratteristiche ottimali per poter essere utilizzato quale modello sperimentale nello studio della NAFLD. Oltre ai limiti tecnici legati alla complessità del modello, è necessario però porre attenzione al fatto che i topi sottoposti a WD non sviluppavano obesità o alterazioni del profilo lipidico; nonostante anche nell'uomo i casi di NAFLD in soggetti normopeso non siano infrequent, la patologia si sviluppa però comunemente in individui affetti da sindrome metabolica, che presentano obesità e dislipidemia e questa differenza potrebbe quindi limitare la validità dei risultati ottenuti, a maggior ragione in considerazione del fatto che non sono chiare le ragioni alla base del mancato aumento di peso corporeo nel modello sperimentale.

Nonostante questo importante limite, il modello generato da Bissig-Choisat e colleghi potrà sicuramente rappresentare un importante strumento per lo studio dei meccanismi patogenetici delle NAFLD e per condurre studi preclinici sull'efficacia di possibili trattamenti di tale patologia.