

Si chiama PPAR γ Δ 5 ed è la forma ‘difettosa’ di una proteina preziosa per il metabolismo, la PPAR γ . Il suo ruolo di ‘disturbatore’ del corretto funzionamento del tessuto adiposo è stato rivelato da una ricerca condotta da un gruppo di ricerca del CNR di Napoli, in collaborazione con l’Università Federico II di Napoli e le Università di Lipsia e di Cambridge

La scoperta rappresenta un importante passo avanti per capire perché le persone in sovrappeso/obese siano più predisposte a sviluppare diabete di tipo 2 e alterazioni del metabolismo.

Berlino, 5 ottobre 2018. Una proteina ‘difettosa’ blocca la maturazione delle staminali in cellule del tessuto adiposo mature, il cui ‘lavoro’ principale è quello di accumulare grasso come deposito energetico. Posto che i grassi introdotti con la dieta, da qualche parte devono andare a depositarsi nell’organismo, questa ‘immaturità’ delle cellule adipose fa sì, che i grassi restino in circolo (esponendo al rischio di aterosclerosi e quindi di ictus e infarti) o si vadano a depositare in altri organi, quali il fegato e i muscoli. Questo provoca l’inceppamento di questi organi che diventano ‘sordi’ al messaggio dell’insulina. Si produce cioè uno stato di insulino-resistenza che è prodromico allo sviluppo di diabete di tipo 2. Contemporaneamente, a livello del tessuto adiposo, i pochi adipociti ‘maturi’ diventano sempre più grandi e carichi di grassi, il che impedisce loro di rispondere all’insulina. Inoltre questi adipociti *oversize* inviano dei ‘razzi di segnalazione’ (segnali infiammatori) al sistema immunitario, il quale risponde inviando a sua volta dei segnali infiammatori che, non solo non risolvono la situazione, ma creano un ambiente cronicamente ‘infiammato’ che peggiora l’insulino-resistenza.

“L’obiettivo di questo studio – afferma la dottoressa **Marianna Aprile**, assegnista di ricerca dell’Istituto IGB-CNR di Napoli - è stato quello di chiarire il ruolo della variante proteica PPAR γ Δ 5 (la proteina che mette i bastoni tra le ruote al tessuto adiposo) nell’insorgenza delle disfunzioni del tessuto adiposo e delle complicazioni metaboliche ad esso associate. Come modello di studio sono state utilizzate cellule mesenchimali staminali ‘immortalizzate’. Queste cellule indifferenziate sono capaci di trasformarsi in adipociti in seguito ad appropriata stimolazione con ormoni, vitamine e farmaci, consentendo di riprodurre in laboratorio alcuni processi alla base della formazione del tessuto adiposo umano. Parallelamente, in collaborazione con il Dipartimento di Medicina dell’Università di Lipsia (professor **Matthias Bluher**

), sono state selezionate circa 100 biopsie di tessuto adiposo sottocutaneo di pazienti obesi (con diagnosi di diabete, ridotta tolleranza al glucosio oppure normoglicemici) appartenenti a una delle più ampie e meglio caratterizzate coorti europee di pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica (circa 3700 pazienti). Inoltre, è stato possibile selezionare pazienti normoglicemici e non obesi, utilizzati come controlli”.

Risultati. Inducendo in laboratorio un aumento della proteina ‘difettosa’ PPAR γ Δ 5 nelle cellule mesenchimali staminali è stato possibile studiare i suoi effetti. In particolare, esaminando la capacità di maturazione di queste cellule (mediante l'accumulo delle gocce lipidiche e mediante l'analisi di specifici marcatori di differenziamento), è stato possibile determinare che questa forma ‘mozza’ della proteina PPAR γ inibisce la maturazione da cellula staminale indifferenziata, ad adipocita maturo. Studi condotti sull'uomo hanno evidenziato che nel tessuto adiposo sottocutaneo di pazienti in sovrappeso/obesi con diabete di tipo 2, è presente un notevole aumento dei livelli di PPAR γ Δ 5 rispetto alla forma normale (PPAR γ). Questa alterazione non è invece presente nei soggetti con normale tolleranza al glucosio. Inoltre, è stato osservato che, più si aumenta il peso, più si sbilancia il rapporto proteina ‘mozza’/proteina normale (PPAR γ Δ 5/PPAR γ) a favore della proteina ‘inceppa-grasso’.

Contributo dello studio e ricadute pratiche. Questo studio ha rivelato l'esistenza di una nuova forma ‘anomala’ della proteina PPAR γ , nel tessuto adiposo umano. Come visto, la PPAR γ Δ 5 non solo non è in grado di svolgere le funzioni della proteina normale (cioè di attivare i geni chiave nel metabolismo lipidico) ma interferisce anche con la normale attività della proteina PPAR γ , che è il ‘direttore d’orchestra’ del metabolismo dei grassi. Pertanto, poiché l’espressione dell’alter ego ‘cattivo’ di questa proteina (la PPAR γ Δ 5) è più elevata nel tessuto adiposo dei pazienti obesi, questa potrebbe contribuire al cattivo funzionamento del tessuto adiposo che va ad inceppare anche il metabolismo degli zuccheri e la risposta all’insulina. I risultati di questo studio aprono dunque nuovi scenari nella comprensione dei meccanismi responsabili delle disfunzioni del tessuto adiposo e nuovi possibili approcci terapeutici basati sulla regolazione dell’attività di PPAR γ . Da questo studio emerge inoltre anche un messaggio di cautela rispetto all’utilizzo dei glitazoni (farmaci che attivano il PPAR γ); il loro utilizzo nei pazienti obesi, che esprimono elevati livelli della variante difettosa di questa proteina (la PPAR γ Δ 5) potrebbero infatti avere risultati non prevedibili.

“Questo studio – conclude il dottor **Valerio Costa**, Ricercatore dell’IGB-CNR - ha aggiunto un importante tassello alla comprensione delle funzioni di PPAR γ , proteina chiave del metabolismo, e del suo ruolo nelle disfunzioni del tessuto adiposo correlate ad insulino-resistenza e diabete di tipo 2. L’identificazione e la caratterizzazione di una nuova forma difettosa della proteina PPAR γ – analoga a quella presente nei pazienti con gravi lipodistrofie e insulino-resistenza - apre nuovi scenari nella comprensione del metabolismo, con possibili ricadute terapeutiche. I risultati di questo studio forniscono inoltre interessanti dati

preliminari per la valutazione dei cosiddetti effetti indesiderati di terapie farmacologiche basate sulla stimolazione di PPAR γ ".

Le disfunzioni a carico del tessuto adiposo sono frequentemente accompagnate da uno stato patologico caratterizzato da una ridotta capacità dei cosiddetti tessuti insulino-sensibili (principalmente muscolo scheletrico e fegato) di rispondere all'azione dell'insulina secreta dal pancreas. Tale stato di insulino-resistenza precede l'insorgenza del diabete di tipo II. La proteina PPAR γ (codificata dal gene PPARG), bersaglio farmacologico di farmaci insulino-sensibilizzanti (come ad esempio i tiazolidinedioni), svolge un ruolo cruciale nell'attivazione di geni essenziali sia per la formazione degli adipociti (cellule del tessuto adiposo) sia per il mantenimento di una corretta risposta all'insulina. Un cattivo funzionamento di questa proteina è frequentemente associato alla riduzione del numero e/o al ridotto funzionamento degli adipociti. In loro assenza, i grassi assunti con la dieta si accumulano in altri tessuti, principalmente nel fegato, determinando l'insorgenza di lipotossicità. Il presente studio ha dimostrato l'esistenza nel tessuto adiposo umano della proteina PPAR $\gamma\Delta 5$, una forma tronca di PPAR γ che, non essendo più capace di attivare i geni coinvolti nel metabolismo lipidico, interferisce con la sua attività fisiologica e contribuisce all'insorgenza di disfunzioni metaboliche nel tessuto adiposo.

Studio sulle disfunzioni del tessuto adiposo in pazienti obesi con diabete di tipo II: identificazione di una nuova isoforma tronca del gene *PPARG* che mima gli effetti delle mutazioni dominanti negative

Autori: Marianna Aprile¹, Simona Cataldi¹, Matthias Blüher², Alfredo Ciccodicola¹, Valerio Costa¹

¹*Istituto di Genetica e Biofisica "A. Buzzati-Traverso" (IGB-CNR), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli, Italia*

²Dipartimento di Medicina, Università di Lipsia, Lipsia, Germania

Uff.st. SID@gmail.com

Maria Rita Montebelli

Andrea Sermonti