

IDabstract

49

Speaker

Asteria

Carmela

under40



ARGOMENTO

Nutrizione e chirurgia bariatrica

TITOLO DEL LAVORO

Valutazione dell'espressione di regolatori epigenetici nel tessuto adiposo di soggetti obesi candidati a chirurgia bariatrica

AUTORI

Carmela Asteria (1), Simona Pedrotti (2), Davide Gabellini (2), Giorgia Scichilone (1), Cecilia Lucia Andrea Giassi (1), Alessandro Giovanelli (1)

(1) Istituto Nazionale per la Cura dell'Obesità, INCO, IRCCS Policlinico San Donato, Piazza Malan 2, San Donato Milanese

(2) Unità di ricerca, Espressione Genica e Distrofia Muscolare, Divisione di Medicina Rigenerativa, Cellule Staminali e Terapia Genica, IRCCS San Raffaele, Via Olgettina 60, Milano.

RELATORE

INTRODUZIONE

L'obesità è una patologia complessa, multifattoriale e recidivante. Globalmente su circa 2 miliardi di adulti sovrappeso, oltre 600 milioni sono obesi.

Le cause dell'attuale epidemia di obesità rimangono poco conosciute. La sola componente genetica non è sufficiente a motivare l'attuale pandemia, ma cambiamenti nelle influenze ambientali potrebbero giocare un ruolo fondamentale nella determinazione dell'obesità. Infatti, l'esposizione ad ambiente obesigeno durante lo sviluppo può portare ad un aumento di peso nel corso della vita. I processi epigenetici, che regolano l'espressione genica e che mostrano plasticità in funzione dell'esposizione all'ambiente, sono i primi candidati che favoriscono l'incremento ponderale. Numerosi dati epidemiologici nell'uomo e nei modelli animali suggeriscono una componente epigenetica dell'obesità.

Pedrotti e collaboratori (Sci. Adv. 2019) hanno dimostrato che le proteine Suv420h1 e Suv420h2 regolano il metabolismo e il peso corporeo. Suv420h1 e Suv420h2 sono due istone metiltrasferasi che catalizzano la di e tri metilazione della lisina 20 dell'istone H4 reprimendo così l'espressione dei geni target. Topi mancanti le due proteine nel grasso bruno hanno un aumentato metabolismo e sono resistenti all'obesità indotta da dieta. In particolare, è stato dimostrato come le proteine Suv420h controllano il metabolismo, inibendo direttamente l'espressione di PPAR γ , regolatore chiave del metabolismo glicemico, dell'adipogenesi e della biosintesi dei lipidi.

Il presente studio si propone di approfondire i risultati di studi preclinici effettuati sul topo, analizzando campioni di tessuto adiposo umano. L'obiettivo è di valutare l'espressione di regolatori epigenetici implicati nell'obesità, confrontando soggetti obesi senza comorbidità associate, soggetti obesi affetti da obesità nel contesto di sindrome metabolica e soggetti sani normopeso.

METODI

Lo studio è stato condotto su 40 pazienti obesi candidati a chirurgia bariatrica (BMI \geq 35kg/m² con comorbidità o BMI \geq 40kg/m²) aventi un'età media pari a 45 \pm 11,9 anni. Sono stati arruolati 20 maschi (BMI: 45 \pm 6,5 kg/m²) e 20 femmine (BMI: 42,6 \pm 4,8 kg/m²), a loro volta suddivisi in 10 soggetti senza comorbidità associate e 10 soggetti con almeno 3 dei 5 criteri diagnostici per la Sindrome Metabolica descritti nel NCEP ATPIII. 13 pazienti sono stati sottoposti a bypass gastrico (Roux-en Y Gastric Bypass; RYGBP) e 27 sottoposti a Sleeve Gastrectomy (SG). Il gruppo di controllo è composto da 20 soggetti sani normopeso sottoposti a chirurgia addominale (colecistectomia o ernioplastica), suddivisi in 10 maschi e 10 femmine.

Durante l'intervento di chirurgia bariatrica sono stati prelevati, per ciascun paziente, 6 campioni di tessuto adiposo bianco: 3 di tipo viscerale a livello omentale e 3 di tipo sottocutaneo a livello addominale. I campioni sono stati conservati a -20°C e analizzati presso il laboratorio dell'Unità di ricerca, Espressione Genica e Distrofia Muscolare, Divisione di Medicina Rigenerativa, Cellule Staminali e Terapia Genica, IRCCS San Raffaele. Sono state condotte analisi di espressione genica solamente sulle biopsie di

tessuto adiposo bianco viscerale (sono in corso le analisi delle biopsie del tessuto adiposo sottocutaneo). È stato estratto l'RNA dai campioni utilizzando un kit commerciale. Successivamente l'RNA è stato retrotrascritto per generare cDNA ed analizzare i livelli di espressione di SUV420H1, SUV420H2 e PPAR- γ tramite PCR quantitativa.

Le analisi statistiche effettuate sono: il fold change test, atto a valutare quante volte varia in positivo e in negativo il target genetico ricercato nel gruppo di pazienti affetti da obesità rispetto al gruppo di controllo, e il t-test, per definire un grado di significatività statistica (significatività statistica per p-value < 0,05).

RISULTATI

Nelle femmine obese semplici e complicate abbiamo trovato un aumento nell'espressione di SUV420H1 rispettivamente pari a 1,2 (p-value: 0,03) e 1,12 (p-value: 0,1) in relazione ai controlli. Per quanto riguarda SUV420H2, nei medesimi soggetti, abbiamo trovato un aumento pari a 1,5 (p-value: 0,04) e 1,23 (p-value: 0,2) rispetto ai controlli.

Invece, i valori di PPAR- γ nelle femmine obese semplici e complicate, mostrano una riduzione di espressione pari a 0,8 (p-value: 0,19) e 0,58 (p-value: 0,01) rispetto ai controlli.

Nei soggetti di sesso maschile si è riscontrata una riduzione nei livelli di espressione sia di SUV420H1 che di SUV420H2, rispetto ai controlli (SUV420H1: OS: 0,68, p-value:0,01; OC: 0,89, p-value:0,43; SUV420H2: OS: 0,62, p-value:0,05; 0,71, p-value:0,17). Per quanto concerne PPAR- γ , nei maschi obesi semplici l'espressione di questa proteina è 0,40 (p-value: 0,00002), mentre nei complicati è pari a 1,01 (p-value: 0,96).

DISCUSSIONE

I nostri dati hanno mostrato un aumento dell'espressione degli enzimi SUV420H nelle biopsie viscerali prelevate dalle pazienti femmine e una concomitante diminuzione dell'espressione di PPAR- γ , in accordo con quanto dimostrato nel modello murino. Al contrario, nei soggetti maschi, non abbiamo trovato una correlazione tra espressione delle proteine SUV420H e quella di PPAR- γ . La mancanza di correlazione tra l'espressione delle proteine SUV420H e quella di PPAR-gamma nei pazienti maschi, suggerisce una diversa regolazione del metabolismo esercitata da SUV420H nei soggetti di sesso maschile e femminile, che potrebbe dipendere, in prima ipotesi, dall'influenza degli ormoni sessuali.

BIBLIOGRAFIA

Simona Pedrotti, Roberta Caccia, Davide Gabellini et al. The Suv420h histone methyltransferases regulate PPAR- γ and energy expenditure in response to environmental stimuli. Sci. Adv. 2019; 5. DOI: 10.1126/sciadv.aav1472.

Revisore

Non assegnato

Accettazione

Non ancora definito

Note