



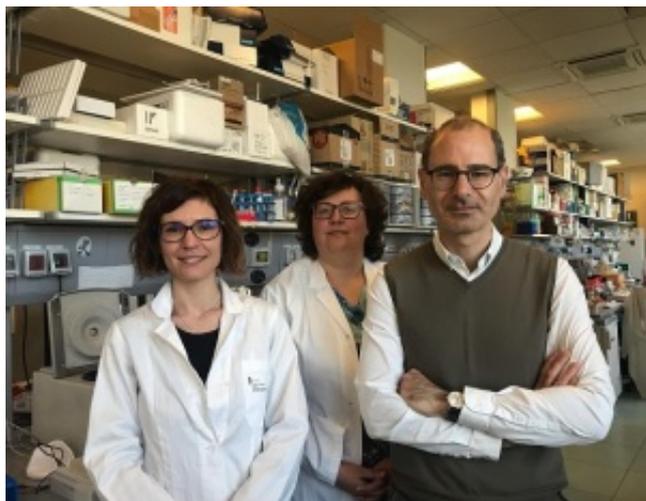
OSPEDALE SAN RAFFAELE
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO



Milano, 18 aprile 2019 - Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, oltre 600 milioni di persone al mondo soffrono di obesità – una vera e propria pandemia globale – e hanno per questo un maggiore rischio di sviluppare patologie come il diabete, l'ipertensione o il cancro. La genetica spiega solo una frazione dei casi: la malattia è infatti per lo più dovuta a stili di vita poco sani, come la sedentarietà o una dieta ipercalorica; è ancora poco chiaro tuttavia come questi stili di vita influenzino cellule e tessuti a livello molecolare, dando origine alla condizione patologica.

Simona Pedrotti, del gruppo di ricerca guidato da Davide Gabellini all'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, ha scoperto il ruolo di una coppia di enzimi nel regolare il metabolismo dell'organismo in risposta alla modificazione dell'ambiente esterno, come il cambio della dieta assunta o della temperatura a cui l'organismo è esposto.

Nello studio, pubblicato su *Science Advances*, i ricercatori hanno dimostrato in laboratorio che spegnendo l'attività di questi enzimi nelle cellule di grasso dei topi si osserva un maggiore consumo di energia, una migliore tolleranza al glucosio e la riduzione del tessuto adiposo. La scoperta apre la strada a possibili nuovi approcci terapeutici per l'obesità.



Cosa sappiamo

Esistono due tipi di grasso nel nostro organismo ed entrambi hanno un ruolo chiave nei processi metabolici. Il più noto è il grasso bianco – al quale ci riferiamo tipicamente quando parliamo di grasso. Funziona come un deposito di energia e aumenta se assumiamo più calorie di quelle che bruciamo. Quando la sua presenza supera una certa soglia aumentano i rischi per la nostra salute e si può arrivare a una diagnosi clinica di obesità.

Il secondo tipo di grasso è il grasso bruno, che è invece invisibile dall'esterno: si trova nascosto in alcuni punti del nostro corpo – vicino alle carotidi, ad esempio, o tra le scapole. Al contrario del primo, il grasso bruno ci aiuta a stare in forma: chi ha più grasso bruno – o ce l'ha più attivo – ha anche meno grasso bianco. Questo perché il grasso bruno consuma molta energia e lo fa soprattutto per produrre calore quando ci troviamo a basse temperature, un ruolo chiave per aiutarci a sopravvivere.

Entrambi questi tessuti, come gli altri organi coinvolti nei processi metabolici, sono il risultato di un processo evolutivo durato milioni di anni e avvenuto in un ambiente molto diverso da quello odierno: per quasi tutta la nostra storia l'apporto calorico disponibile è stato scarso e discontinuo, l'attività fisica richiesta per sopravvivere intensa e la temperatura ambientale molto variabile.

Ecco perché lo stile di vita contemporaneo – dieta ipercalorica, sedentarietà e riscaldamento – altera in modo sistematico il nostro metabolismo. Ma come avviene tutto questo? Cosa traduce il cambio nello stile di vita in modifiche del metabolismo a livello di cellule e tessuti?

La scoperta

Nello studio pubblicato su *Science Advances* un gruppo di ricercatori dell'IRCCS Ospedale San Raffaele ha identificato per la prima volta il ruolo di una coppia di enzimi (chiamati Suv420h1 e Suv420h2) nel regolare l'attività del grasso bruno. I due enzimi hanno in particolare il ruolo di frenare il metabolismo di questo tessuto e lo fanno in risposta a cambi della temperatura o della dieta.

Nei modelli sperimentali in cui questi enzimi vengono silenziati, o bloccati attraverso l'uso di farmaci, i ricercatori hanno infatti osservato un aumento della respirazione mitocondriale – il consumo di energia –

una migliore tolleranza agli zuccheri e una riduzione del tessuto adiposo bianco.

“Le cellule di grasso bruno in cui questi enzimi vengono silenziati non solo si attivano per dare il loro contributo al consumo di energia dissipando calore attraverso la respirazione dei mitocondri - spiega Simona Pedrotti - Ma rilasciano una serie di ormoni con cui mettono in moto tutto l'organismo. Tra le altre cose spingono alcune cellule di grasso bianco a comportarsi come cellule di grasso bruno, amplificando così il consumo di energia”.

I risultati, seppur ancora preliminari e ottenuti su modelli animali, suggeriscono che questi enzimi potrebbero costituire in futuro dei target terapeutici per l'obesità, capaci – se opportunamente disattivati – di favorire l'accelerazione del metabolismo.

“È importante però ricordare che si tratta di enzimi che svolgono funzioni diverse, e spesso fondamentali, in tessuti diversi. Esistono già dei composti in grado di interferire con la loro attività, ma per evitare gravi effetti secondari bisogna trovare il modo di veicolare questi composti in modo mirato ai tessuti che ci interessano, come il grasso bruno, risparmiando gli altri”, afferma Davide Gabellini.

La ricerca è stata possibile grazie a un bando competitivo dell'Italian Epigenomics Flagship Project (EPIGEN), finanziato dal Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca Italiano (MIUR) e dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR).