

Una dieta lipogenica priva di metionina e colina provoca l'accumulo epatico di acidi grassi saturi e tossici in un modello murino

Lorenzo Arnaboldi^{3,7}, Gizem Rizki^{1,2}, Bianca Gabrielli³, David Ginzinger⁴, Jim Yan^{1,2}, Gene Lee^{1,2}, Ray Ng^{1,2}, Sanjay Kakar⁵, David Maltby⁶, Jacquelyn J. Maher^{1,2}

Departments of 1Medicine, 5Pathology and 6Pharmaceutical Chemistry and the 2Liver Center, University of California, San Francisco
3Gladstone Institute of Cardiovascular and Neurological Disease, San Francisco, CA
4Genome Analysis Core Facility, Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco 7 Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia

Sebbene la steatosi epatica sia associata a vari fattori di rischio proaterogeni, quali ipertensione, diabete, dislipidemia ed insulino-resistenza, il meccanismo di una relazione diretta con l'aterosclerosi non è ancora stato descritto. E' noto come diete lipogeniche prive di metionina e colina possano provocare steatoepatite. Sebbene questo tipo di steatosi dietetica sia da correlarsi alla diminuita od impedita secrezione dei trigliceridi epatici, il meccanismo alla base della tossicità epatica è ancora ignoto. Obiettivo dello studio è stata l'identificazione dei fattori che influenzano la patogenesi della steatoepatite mediante dieta ad alto contenuto in saccarosio e priva di metionina e colina (MCD), in un modello murino. Dopo soli 21 giorni di dieta, i topi hanno esibito una significativa diminuzione nell'espressione di geni lipogenici epatici. In modo particolare, la soppressione del gene codificante per la stearyl-CoA desaturasi-1 (SCD-1) è stata pressochè totale. Il danno epatico si è conclamato nel gruppo di topi trattati con la dieta MCD in concomitanza con la caduta del mRNA della SCD-1 al di sotto della soglia di normalità, suggerendo un ruolo primario della SCD-1 nell'epatotossicità. La soppressione del gene per la SCD-1 è associata ad un considerevole aumento relativo di acidi grassi saturi a lunga catena (palmitato e stearato) epatici. Questi due lipidi, somministrati a colture primarie di epatociti, si sono rivelati profondamente citotossici. Dopo aver dimostrato come questa tossicità non fosse dipendente da fenomeni di beta ossidazione, abbiamo ipotizzato che il danno potesse essere ascrivibile alla conversione dei suddetti acidi grassi in ceramide. Contrariamente a questa ipotesi, la dieta MCD non ha portato ad alcun aumento epatico di ceramide, così come l'impiego concomitante di un inibitore della sintesi della ceramide non è stato in grado di prevenire il danno epatico. Riassumendo, la steatoepatite che si verifica in topi trattati con la dieta MCD è correlabile all'inibizione dell'espressione del gene codificante per la SCD-1 ed al conseguente accumulo di acidi grassi saturi a lunga catena. Pertanto, il nostro studio è di particolare importanza alla luce dell'intensa ricerca farmacologica mirata al trattamento dell'obesità e della steatosi epatica, mediante inibizione della SCD-1.