

Effetto degli inibitori delle istone deacetilasi sul metabolismo energetico

Elise Gers, Andrea Galmozzi, Cristina Godio, Emma De Fabiani, Donatella Caruso e Maurizio Crestani.

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano.

Risultati precedenti ottenuti nel nostro laboratorio hanno dimostrato il ruolo fondamentale delle istone deacetilasi (HDAC) nella repressione mediata da acidi biliari (AB) del gene della colesterolo 7alfa-idrossilasi (CYP7A1) l'enzima limitante nella biosintesi degli AB. La somministrazione in vivo di due inibitori delle HDAC (HDACi), acido valproico (VPA) o tricostatina A (TSA), determina l'aumento della sintesi degli AB (300-400%), una netta diminuzione dei livelli plasmatici di colesterolo totale (60-80 %) e dei trigliceridi (40-50%). Inoltre, il cambiamento dei livelli dei lipidi circolanti è accompagnato da una netta diminuzione del peso corporeo (5-9 %) e da un aumento del consumo di cibo negli animali trattati con HDACi. Per definire i meccanismi alla base di queste osservazioni abbiamo misurato nel fegato di questi animali i livelli di espressione di geni coinvolti nel metabolismo energetico (ME). In particolare, gli HDACi inducono l'espressione del gene del coattivatore della trascrizione, PPAR-gamma-coattivator-1-alfa (PGC-1), un regolatore chiave del ME implicato nella biogenesi mitocondriale. Abbiamo osservato anche un aumento di espressione del recettore scavenger (CD36), dell'apolipoproteina-CII e della Long-Chain-AcylCoA-Dehydrogenase (LCAD), geni importanti nel catabolismo dei trigliceridi, mentre l'espressione dell'Acil-CoA-Carbossilasi-1 (ACC1), enzima limitante della lipogenesi, diminuisce in seguito al trattamento con TSA. Poiché il muscolo scheletrico gioca un ruolo centrale nel metabolismo energetico, abbiamo esaminato l'effetto delle HDACi in un modello cellulare di fibra muscolare scheletrica, i mioblasti murini C2C12 differenziati a miotubuli. I livelli di mRNA di PGC-1, CD36 e del trasportatore del glucosio GLUT4 aumentano in seguito al trattamento con HDACi, mentre diminuisce drasticamente l'espressione della proteina disaccoppiante UCP3. Analisi Western-blot mostrano inoltre l'aumento dell'attività dell'AMP chinasi, un sensore chiave dello stress energetico, e della proteina PGC-1 nei miotubuli trattati. Infine, analisi FACS con un colorante specifico per i mitocondri, dimostra che la quantità di mitocondri raddoppia in cellule trattate con HDACi. In conclusione, gli HDACi hanno profondi effetti sul ME che sono mediati dall'aumento di espressione di PGC-1 e dall'induzione del metabolismo ossidativo conseguente all'aumento del numero di mitocondri all'interno della cellula. Queste osservazioni potranno avere importanti risvolti applicativi nella terapia delle iperlipidemie e di patologie con un alterato quadro del metabolismo. [Con il supporto di un finanziamento del Ministero della Ricerca, COFIN-PRIN2004067491]