

EFFETTO INSULINO-SENSIBILIZZANTE DEGLI INIBITORI DELLE ISTONE DEACETILASI IN UN MODELLO GENETICO DI OBESITÀ E DIABETE

A. Galmozzi¹, A. Ferrari¹, N. Mitro^{1,2}, E. Gers¹, F. Gilardi¹, A. Mai³, E. Saez⁴, D. Caruso¹, E. De Fabiani¹ e M. Crestani¹

¹Università degli Studi di Milano, ²Giovanni Armenise Harvard Foundation, ³Università di Roma, ⁴TRSI, La Jolla.

Numerosi studi hanno evidenziato come il controllo trascrizionale, attraverso meccanismi di acetilazione della cromatina, sia alla base della regolazione dei processi metabolici. Recentemente è stato dimostrato che la somministrazione di sodio butirato, noto inibitore aspecifico delle istone deacetilasi (HDACs), in animali nutriti con dieta iperlipidica, è in grado di migliorare l'insulino-resistenza. Tuttavia i meccanismi attraverso cui questi effetti si esplicano rimangono ancora poco chiari.

Al fine di comprendere quale classe delle istone deacetilasi sia maggiormente coinvolta nella modulazione di questi processi, abbiamo condotto diversi studi utilizzando tre inibitori delle istone deacetilasi; il SAHA, inibitore non selettivo delle HDACs, l'MS275 inibitore selettivo della classe I delle HDACs, e l'MC1568, inibitore selettivo della classe II.

Studi in vivo condotti su un modello di diabete e obesità hanno evidenziato come l'inibizione selettiva delle HDACs di classe I migliori il profilo diabetico degli animali trattati. Infatti, dopo trattamento con SAHA e MS275 si osserva una netta diminuzione della glicemia, dell'insulina circolante e del profilo glicemico (GTT, ITT e HOMA-IR). Il trattamento con MC1568 non sembra invece influenzare i parametri in esame. L'analisi istologica e il profilo di espressione genica nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo mostrano una complessiva induzione della biogenesi mitocondriale e del metabolismo ossidativo; in accordo con queste osservazioni, il trattamento con MS275 promuove il consumo di ossigeno e un'aumentata produzione di calore. L'analisi del trascrittoma condotta nel tessuto adiposo bianco viscerale mostra inoltre una diminuzione di markers di infiammazione e un aumento dei geni associati al differenziamento del tessuto adiposo bruno, suggerendo un fenotipo del tessuto adiposo bianco molto più ossidativo.

In conclusione questi risultati mostrano per la prima volta un ruolo centrale delle HDACs di classe I nella regolazione del metabolismo energetico in diversi distretti dell'organismo, evidenziando questi enzimi come nuovi possibili targets per la terapia del diabete di tipo 2.

(Ricerche finanziate dalla Comunità Europea LSHM-CT2006-037498, Fondazione Cariplo 2008.2511 e PRIN ZTN724)