LE ISTONE DEACETILASI DI CLASSE I REGOLANO IL METABOLISMO ENERGETICO IN UN MODELLO DI DIABETE DI TIPO 2 E DI OBESITÀ

A. Ferrari, A. Galmozzi, N. Mitro, E. Fiorino, E. Gers, F. Gilardi, **C. Godio, G. Cermenati, D. Caruso, U. Guerrini, E. Donetti, *A. Mai, **E. Saez, E. De Fabiani, M. Crestani.

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari Università degli Studi di Milano, *Dipartimento di Studi Farmaceutici Università degli Studi di Roma "La Sapienza", **Department of Chemical Physiology The Scripps Research Institute La Jolla CA

Le istone deacetilasi (Hdac) giocano un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo lipidico nel muscolo scheletrico, nel tessuto adiposo e nel fegato in condizioni normali e patologiche. La disfunzione mitocondriale associata alla disregolazione dell'omeostasi energetica contribuisce all'insorgenza di obesità e insulino-resistenza. Scopo: Attraverso l'impiego di inibitori biochimici selettivi, lo scopo del nostro lavoro è stato indagare in che modo le Hdac di classe I regolano il metabolismo energetico e la funzionalità mitocondriale nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo. Risultati: MS275, un inibitore selettivo delle Hdac di classe I, aumenta la biogenesi mitocondriale e il metabolismo ossidativo in miotubuli C2C12, in modo Pgc1a-dipendente. Il knock down di Hdac3 aumenta l'espressione genica di Pgc1a e mima gli effetti di MS275. MS275 migliora il fenotipo obeso/diabetico di topi db/db, riducendo il peso corporeo, l'insulina e il glucosio plasmatici e migliorando l'insulino-sensibilità. Nel tessuto adiposo bianco (WAT) MS275 riduce la dimensione degli adipociti, promuove la biogenesi mitocondriale e il catabolismo lipidico stimolando l'espressione di Pgc1a/PPARγ. Il WAT viscerale di topi trattati con MS275 assume un fenotipo più ossidativo (brown-like) in modo Prdm16-indipendente, con una riduzione di tipici geni infiammatori. Il trattamento con MS275, inoltre, reduce i livelli circolanti di acidi grassi liberi e trigliceridi. Conclusioni: L'inibizione biochimica delle Hdac di classe I stimola la funzionalità mitocondriale attravero Pgc1a nel muscolo scheletrico e l'asse Pgc1a/Pparg nel tessuto adiposo, inducendo così effetti insulino-sensibilizzanti e migliorando il metabolismo lipidico in topi db/db.

Funded by EU FP6 LSHM-CT2006-037498, Cariplo Foundation 2008.2511, The Armenise-Harvard Foundation and PRIN 2008 ZTN724