LE ISTONE DEACETILASI DI CLASSE I REGOLANO LA FASE PRECOCE DEL DIFFERENZIAMENTO ADIPOCITARIO

A. Ferrari, E. Fiorino, S. Barilla, M. Giudici, U. Guerrini, M. Crestani

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Le istone deacetilasi (HDAC) sono regolatori epigenetici coinvolti nell'omeostasi metabolica. Il nostro laboratorio ha dimostrato che l'inibizione selettiva delle HDAC di classe I migliora il fenotipo obeso e diabetico in un modello murino di obesità indotta da una dieta ad alto contenuto di grassi (HFD, 60% di calorie da grassi). In topi C57BL6/J nutriti con dieta HFD per 17 settimane e trattati con l'inibitore selettivo delle HDAC di classe I MS275 abbiamo osservato una riduzione del 10% del peso corporeo e una migliore capacità di rimuovere il glucosio dal circolo. Inoltre abbiamo osservato, tramite risonanza magnetica nucleare, una significativa riduzione del grasso sottocutaneo. L'analisi istologica del tessuto adiposo bianco (WAT) sottocutaneo e viscerale ha mostrato, in entrambi i tessuti, una significativa riduzione della dimensione cellulare. L'analisi di espressione genica ha mostrato inoltre un aumento dei geni marker del differenziamento adipocitario e dei geni coinvolti nel catabolismo lipidico. Il passo successivo è stato quello di investigare il meccanismo tramite il quale MS275 esercita i propri effetti nel WAT. In questo tessuto esistono diverse popolazioni cellulari che includono pre-adipociti e adipociti terminalmente differenziati. Esperimenti *in vitro* nelle cellule mesenchimali staminali C3H10T1/2 hanno dimostrato che cellule differenziate in presenza di MS275 mostrano, a fine differenziamento, un'aumentata espressione di *Pparg*, il principale regolatore del differenziamento adipocitario, e dei suoi principali target (*Fabp4*, *Glut4*, *Acrp30*); questi effetti non sono stati osservati in cellule differenziate e trattate con MS275 per 24 ore alla fine del differenziamento. Ciò dimostra che le HDAC di classe I giocano un ruolo nella fase precoce di differenziamento adipocitario. Il trattamento con MS275 solo nei primi 3 giorni di differenziamento, inoltre, è risultato sufficiente per aumentare l'espressione dei geni sopracitati, sebbene in misura minore. Infine abbiamo osservato che cellule differenziate in presenza di MS275 mostrano interessanti differenze morfologiche: gli adipociti sono più piccoli e caratterizzati da gocce lipidiche di dimensioni ridotte.

Sorprendentemente nella linea cellulare 3T3-L1 (fibroblasti già indirizzati verso il destino adipocitario), MS275 ha mostrato effetti opposti in termini di differenziamento adipocitario. La nostra ipotesi è che la discrepanza degli effetti mediati da MS275 nelle due linee cellulari sia dovuta al fatto che il contesto epigenetico cambi in base allo stato di "*pluripotency/commitment*" delle cellule, e che quindi sia diverso in precursori ad uno stadio "*early*" (C3H10T1/2) e in cellule già indirizzate verso il destino adipocitario (3T3-L1).

I risultati *in vivo* e *in vitro* ottenuti fino ad oggi suggeriscono che l'inibizione selettiva delle HDAC di classe I migliori il fenotipo obeso e insulino-resistente, rendendo il tessuto adiposo più funzionale grazie ad una riprogrammazione del destino dei preadipociti. Saranno necessari ulteriori studi per chiarire a fondo il ruolo delle HDAC di classe I nello sviluppo e nel differenziamento dei precursori adipocitari.