

ZC3H10 CONTROLLA LA FUNZIONALITÀ MITOCONDRIALE E IL DIFFERENZIAMENTO NEGLI ADIPOCITI

S. Pedretti, M. Audano, S. Ligorio, M. Crestani, D. Caruso, E. De Fabiani e N. Mitro

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

Introduzione: L'aumento dell'incidenza dell'obesità rappresenta uno dei principali problemi a livello mondiale. L'adipogenesi è controllata da una cascata di fattori di trascrizione fra cui peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ). Inoltre, numerosi studi dimostrano una correlazione tra obesità e disfunzione mitocondriale.

I mitocondri sono organelli essenziali per le funzioni cellulari fra cui la produzione di energia. Nel nostro laboratorio abbiamo isolato e identificato l'RNA binding protein Zinc finger CCCH-type containing 10 (Zc3h10) come nuovo regolatore mitocondriale e abbiamo validato il suo ruolo durante il processo di adipogenesi.

Metodi: Cellule mesenchimali murine (CH3/10T1/2) sono state differenziate ad adipociti in presenza e in assenza di Zc3h10. La quantificazione dei metaboliti energetici è stata eseguita mediante cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa (LC-MS/MS) mentre per l'analisi del ciclo cellulare è stata utilizzata la citofluorimetria a flusso.

Risultati: Abbiamo osservato che i livelli della proteina Zc3h10 aumentano durante il differenziamento adipocitario. Il silenziamento di Zc3h10 (ShZc3h10) nelle fasi iniziali del differenziamento ha un effetto negativo sull'attività mitocondriale e sui livelli di metaboliti energetici. È stato inoltre osservato che il silenziamento di Zc3h10 ha un effetto negativo sia sulla proliferazione (conta cellulare, Scramble: 18851 ± 1543 vs ShZc3h10: 7259 ± 630 , $p < 0,001$) sia sul ciclo cellulare degli adipociti durante il differenziamento. Dall'analisi del ciclo cellulare risulta che cellule ShZc3h10 non progrediscono correttamente nel ciclo cellulare durante l'espansione clonale mitotica, condizionando l'abilità dei preadipociti di uscire dalla fase G2/M (% cellule in G2, Scramble: $9,49\% \pm 0,25\%$ vs ShZc3h10: $12,39\% \pm 0,38\%$, $p < 0,001$) e impedendo il corretto differenziamento (colorazione Oil Red O, Abs490nm, Scramble: $265 \pm 0,02$ vs ShZc3h10: $192 \pm 0,008$, $p < 0,001$). La sovraespressione di Zc3h10 (espressione genica Scramble: 1 vs Zc3h10-Flag: $98,37$, $p < 0,001$) aumenta l'espressione sia dei geni mitocondriali che di quelli coinvolti nel processo di adipogenesi e favorisce l'accumulo lipidico.

Conclusioni: I nostri risultati dimostrano che Zc3h10 è importante per la corretta funzionalità mitocondriale, per la progressione nel ciclo cellulare e per un corretto differenziamento adipocitario.