

Regolazione dell'espressione di geni lipogenici da parte di nutrienti.

Fabrizio Damiano¹, Mariangela Testini¹, Gabriele V. Gnoni¹, Luisa Siculella¹.

¹Lab. di Biochimica e Biologia Molecolare, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Università del Salento, Lecce

L'obesità rappresenta una delle principali criticità per la salute nel mondo, ed è correlata a una serie di disturbi metabolici e cardiovascolari, quali ipertensione, insulino-resistenza, iperlipidemia. Oltre alla predisposizione ereditaria, l'inattività fisica e l'alimentazione ipercalorica e/o squilibrata sono le cause predominanti di un eccessivo accumulo di grasso non solo nel tessuto adiposo, ma anche in sedi ectopiche, causando diverse patologie a carico degli organi interessati. Manifestazione associata all'obesità è la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) caratterizzata da un eccessivo accumulo di trigliceridi nell'epatocita sotto forma di goccioline lipidiche. Simili situazioni possono interessare anche altri tipi cellulari, come cellule muscolari, cardiache, renali e neuronali. Nella NAFLD, i grassi accumulati sono prevalentemente di origine alimentare oppure derivano dalla lipolisi a livello del tessuto adiposo. Tuttavia, una frazione consistente di acidi grassi, fino al 30%, viene sintetizzata negli epatociti attraverso la lipogenesi *de novo* (DNL). Studi condotti nel nostro laboratorio [1,2] hanno evidenziato che la DNL non viene inibita a seguito dell'accumulo intracellulare di lipidi; al contrario, la DNL, valutata sia attraverso dosaggi enzimatici che per mezzo di studi sull'espressione dei principali geni lipogenici, come *acetil-CoA carbossilasi 1 (ACC1)*, *acido grasso sintasi*, *carrier* mitocondriale del *citrato*, e *sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1)*, risulta stimolata nelle cellule steatotiche.

Esperimenti condotti in un modello cellulare di steatosi epatica hanno dimostrato un meccanismo di regolazione di geni lipogenici a livello traduzionale. Un aspetto interessante emerso da questi studi è che la traduzione dei messaggeri per i geni lipogenici, in particolare *SREBP-1* e *ACC1*, risulta essere incrementata nelle cellule steatotiche, nonostante si verifichi in esse un'attenuazione della sintesi proteica globale.

Studi condotti sia *in vivo* che *in vitro* hanno dimostrato che diversamente dagli acidi grassi saturi, gli acidi grassi poliinsaturi e alcuni polifenoli presenti nell'olio extravergine di oliva inibiscono la DNL [3] e migliorano la steatosi, riducendo sia l'espressione di geni lipogenici che la traduzione dei messaggeri per *SREBP-1* e per *ACC1* indotta dallo stato steatotico.

Referenze

1. Damiano F, Testini M, Tocci R, Gnoni GV and Siculella L. Translational control of human acetyl-CoA carboxylase 1 mRNA is mediated by an internal ribosome entry site in response to ER stress, serum deprivation or hypoxia mimetic CoCl₂. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1863:388-398.
2. Siculella L, Tocci R, Rochira A, Testini M, Gnoni A and Damiano F. Lipid accumulation stimulates the cap-independent translation of SREBP-1a mRNA by promoting hnRNP A1 binding to its 5'-UTR in a cellular model of hepatic steatosis. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861:471-81.
3. Priore P, Cavallo A, Gnoni A, Damiano F, Gnoni GV and Siculella L. Modulation of hepatic lipid metabolism by olive oil and its phenols in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life*. 2015; 67:9-17.