



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE
SCIENZE BIOLOGICHE

Titolo tesi

IL RUOLO DELL'ADIPONECTINA NELL'EFFLUSSO DEL COLESTEROLO E NEL METABOLISMO DELLE HDL

The role of adiponectin in cholesterol efflux and HDL biogenesis and
metabolism

Tesi di Laurea di:

Marianeve Caprino

Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa

Tiziana Bacchetti

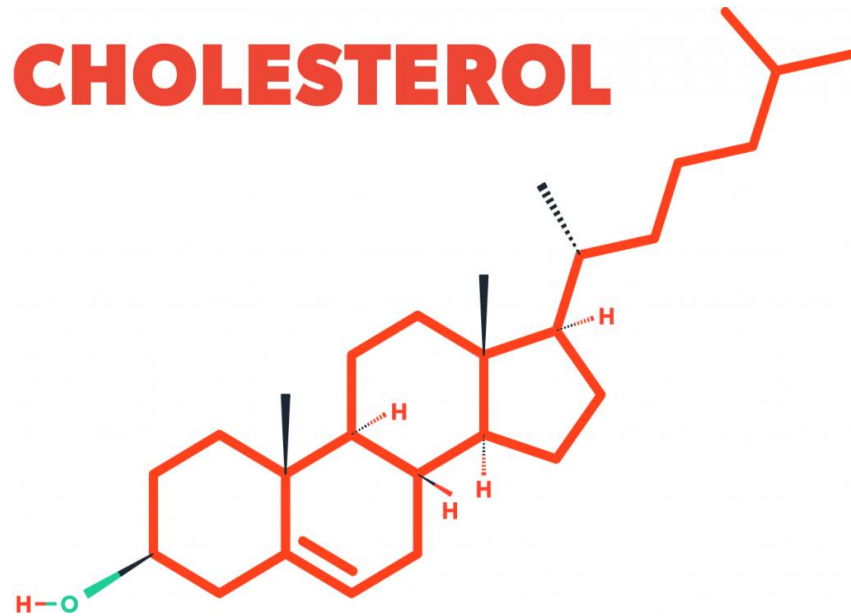
Sessione AUTUNNALE
Anno Accademico 2018/2019

Nel presente studio sono stati valutati i ruoli dell'adiponectina nell'efflusso del colesterolo e nel metabolismo delle HDL, per comprenderne i meccanismi d'azione con lo scopo di definire future strategie di trattamento finalizzate all'aumento della funzionalità delle HDL, coinvolte nella riduzione della malattia aterosclerotica

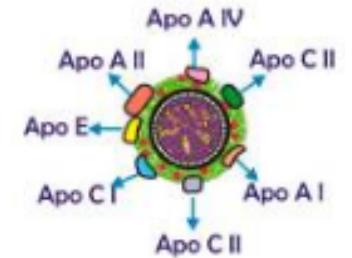
«Il colesterolo è la piccola molecola che ha ricevuto più onorificenze in biologia [...] E' una molecola bifronte. La proprietà che lo rende utile nelle membrane cellulari, e cioè la sua assoluta insolubilità in acqua, lo rende anche letale.» [1]

[Michael Brown e Joseph Goldstein, The Nobel Foundation, 1985.]

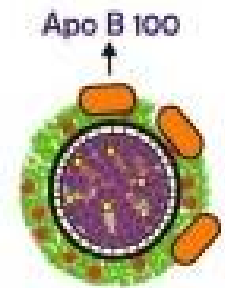
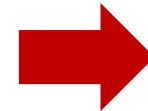
Tzvi Doron-Why cholesterol is too important to ignore



HDL



LDL



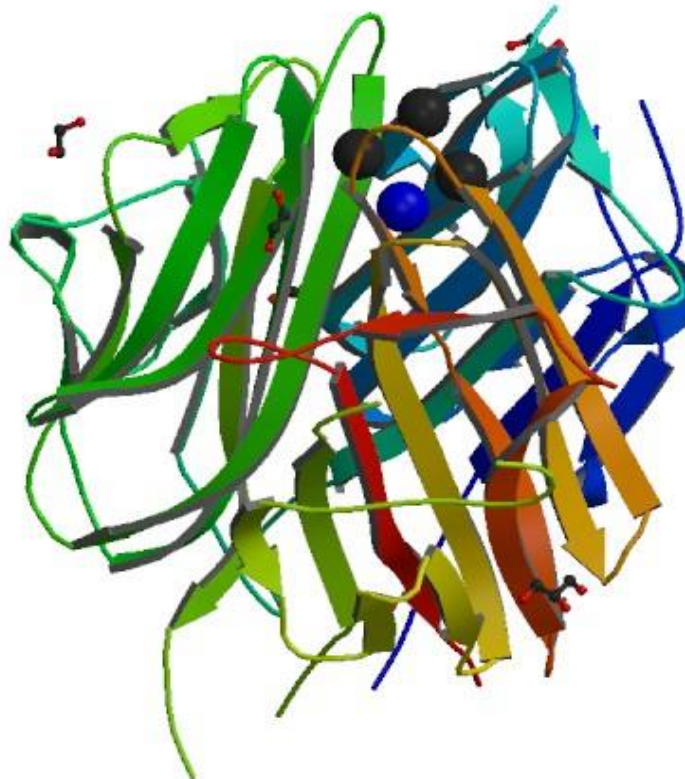
- ❖ Assorbimento, sintesi ed escrezione, sono in equilibrio. Uno squilibrio in questo processo può portare all'accumulo di lipidi nella parete arteriosa, alla trasformazione dei macrofagi, in «foam cell» e allo sviluppo dell'aterosclerosi.

BIOLOGIA DELL' ADIPONECTINA E FUNZIONI PLEIOTROPICHE

Un meccanismo fondamentale per prevenire l'accumulo di lipoproteine plasmatiche ricche in colesterolo (in particolare LDL), è la promozione dell'efflusso di colesterolo mediato dall'adiponectina.

❖ Adipochina secreta dagli adipociti del tessuto adiposo

❖ Proteina ad azione ormonale



Rendering dell' adiponectina - Protein Data Bank

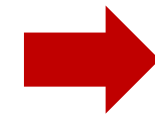
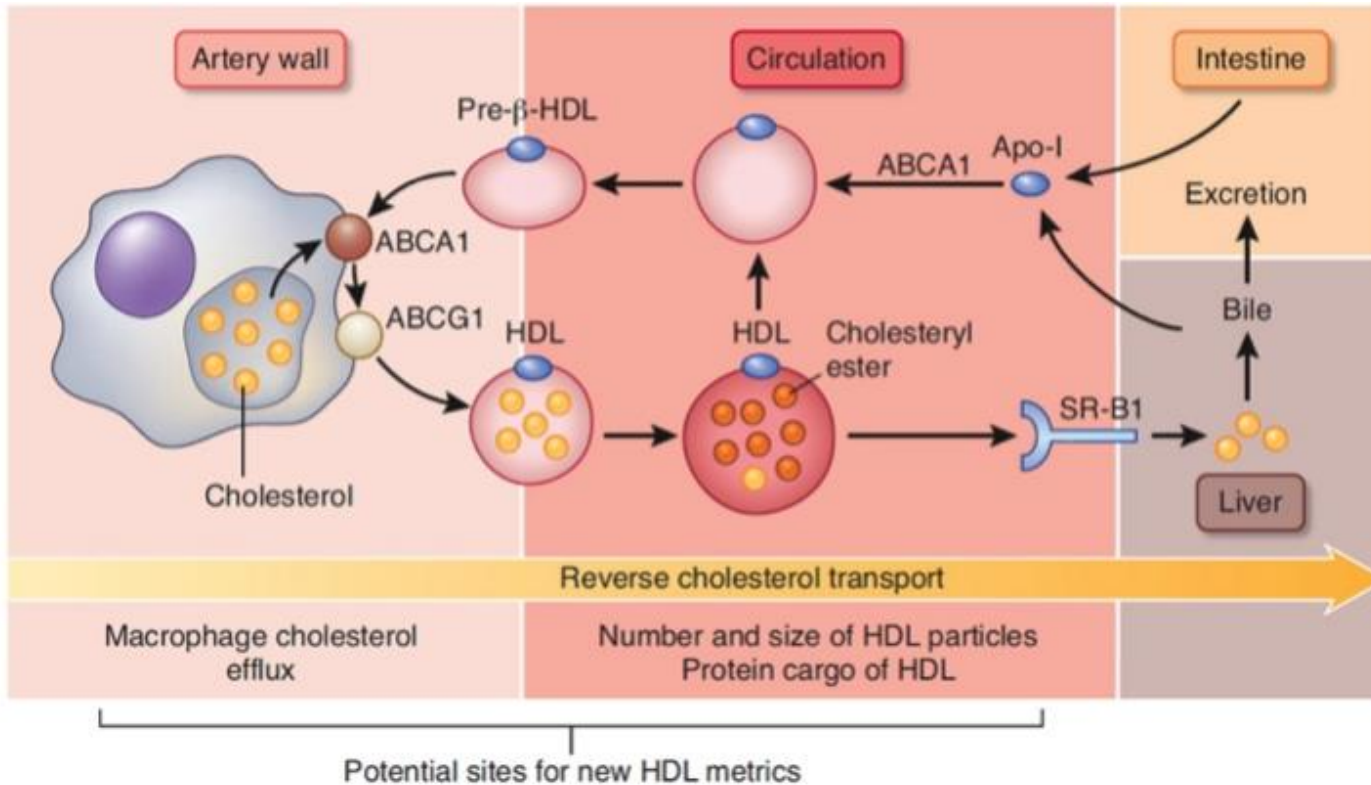
❖ Agisce come «citochina pleiotropica»

❖ Proprietà antiaterogeniche antinfiammatorie antidiabetiche

EFFLUSSO DEL COLESTEROLO E RCT

È un processo fisiologico che consente all'organismo di eliminare l'eccesso di colesterolo dai tessuti periferici, tramite le HDL.

- ❖ Nelle lesioni aterosclerotiche, i macrofagi sono le principali cellule che si sovraccaricano di colesterolo, per questo si parla di RCT macrofagico

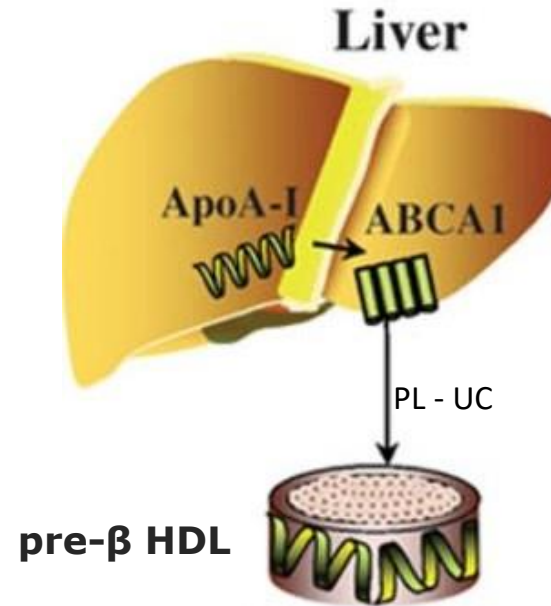


Via più efficace per ridurre l'accumulo di colesterolo nelle placche aterosclerotiche

PROVE FONDAMENTALI DEGLI EFFETTI DELL'ADIPONECTINA

➤ BIOGENESI DELLE HDL

- ❖ Bassi livelli di adiponectina: minor espressione ABCA1.
- ❖ ABCA1 media l'efflusso di colesterolo unidirezionale verso apo A-I
- ❖ Carezza in modelli murini: compromissione assemblaggio HDL
- ❖ Trattamento in topi knockout: HDL e ABCA1



Interazione apo A-I/ABCA1 - Aha Journals



L'adiponectina è efficace nel promuovere la generazione di un pool continuo di HDL.

➤ EFFLUSSO DEL COLESTEROLO

-Trattamento con adiponectina nelle HepG2 a diverse dosi (1,5,10 µg/mL)

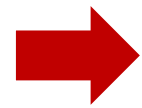
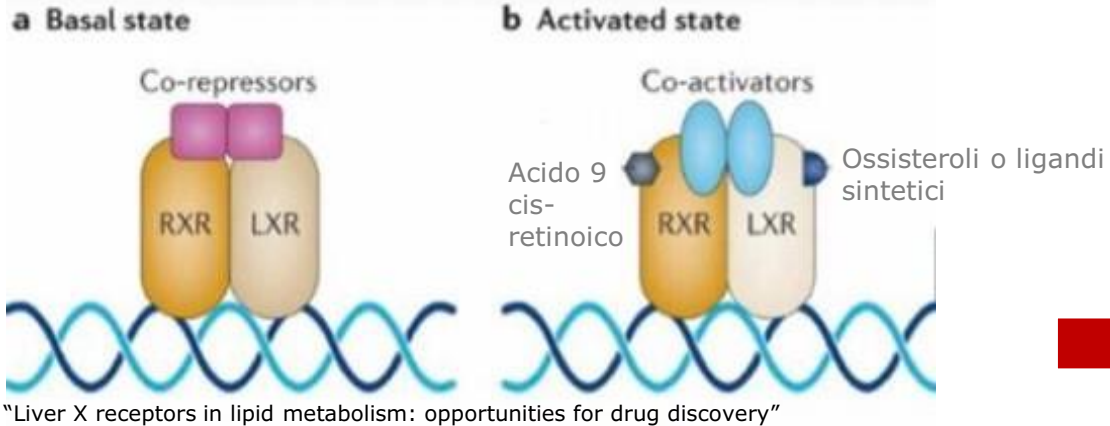


1. aumento sintesi e secrezione apo A-I
2. aumento espressione ABCA1

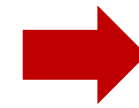


L'adiponectina nel fegato
promuove l'efflusso di
colesterolo, poiché aumenta
l'assemblaggio delle HDL

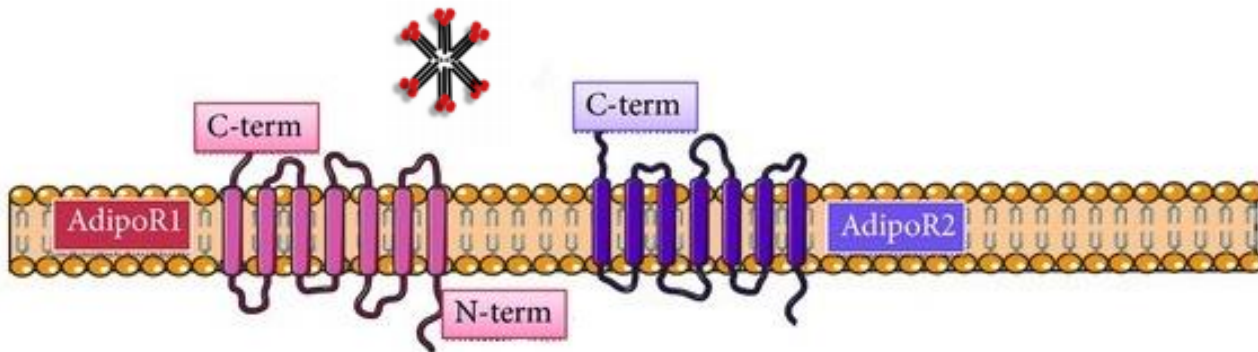
POTENZIALI MECCANISMI DEGLI EFFETTI DELL'ADIPONECTINA SULL'EFFLUSSO DEL COLESTEROLO



ABCA1
ABCG1



Maggiore
efflusso di
colesterolo dai
macrofagi



PPAR- α , AMPK, MAPK, ERK, AKT,
P38



PPAR- γ , LXR- α , ABCA1,
ABCG1

ADIPONECTINA COME POTENZIALE BERSAGLIO TERAPEUTICO PER LA FUNZIONE ATEROPROTETTIVA DELLE HDL

L'aumento dei livelli di HDL non ha mostrato i suoi benefici, è necessario sviluppare nuovi approcci che migliorino la funzionalità delle HDL di mediare l'efflusso di colesterolo.

Agire sull' adiponectina per modulare la funzionalità delle HDL

Terapie attualmente in uso



Statine, peptidi mimetici apo A-I e
tiazolidindioni

In conclusione, l'adiponectina

- ❖ ha il potenziale di aumentare l'efflusso di colesterolo, che ne provoca una riduzione dell'accumulo intracellulare
- ❖ la sua funzione ateroprotettiva dovrebbe essere considerata come un potenziale bersaglio per modulare la funzionalità delle HDL, attraverso la via di segnalazione LXR- α e l'interazione con adipoR1 e adipoR2

Pertanto può indirizzare future strategie di trattamento mirate a ridurre la morbilità e la mortalità delle CVD su base aterosclerotica