



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea triennale in Scienze Biologiche

**DIALOGO TRA MICROBIOTA INTESTINALE E MITOCONDRI
DEL TESSUTO ADIPOSO BIANCO NELL'OBESITÀ**

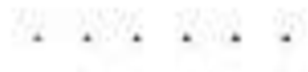
**CROSSTALK BETWEEN GUT MICROBIOTA AND MITOCHONDRIA
OF WHITE ADIPOSE TISSUE IN OBESITY**

**Tesi di Laurea di
Mohamed Dourasse**

**Docente referente
Chiar.mo. Prof
Andrea Frontini**

Sessione estiva Luglio 2023

Anno accademico 2022/2023



SOMMARIO

La disfunzione della biologia del tessuto adiposo (AT) è un processo chiave nella fisiopatologia dell'obesità e delle sue complicanze cardiometaboliche, ma anche se è stato raccolto un numero crescente di prove negli ultimi decenni, le basi molecolari dell'adiposopatia restano da comprendere appieno.

In questo contesto, i mitocondri, gli organelli intracellulari che orchestrano la produzione di energia e subiscono cambiamenti adattivi altamente dinamici in risposta agli stimoli ambientali, sono emersi come regolatori cruciali del metabolismo e della funzione del tessuto adiposo bianco (WAT) e bruno (BAT).

Dato che il microbiota intestinale e i suoi metaboliti sono in grado di regolare il metabolismo dell'ospite, l'adipogenesi, l'infiammazione del WAT e la termogenesi, si ipotizza che una disbiosi, frequentemente osservata nell'obesità, potrebbe influenzare il metabolismo del AT esercitando effetti diretti e indiretti sui mitocondri.

Raccogliendo e rivedendo le prove scientifiche disponibili sulle connessioni tra microbiota intestinale e i mitocondri nell'obesità, si sono acquisiti approfondimenti sulla biologia molecolare del loro dialogo finora in gran parte inesplorato, tracciando come il microbiota intestinale può regolare la funzione mitocondriale del AT.

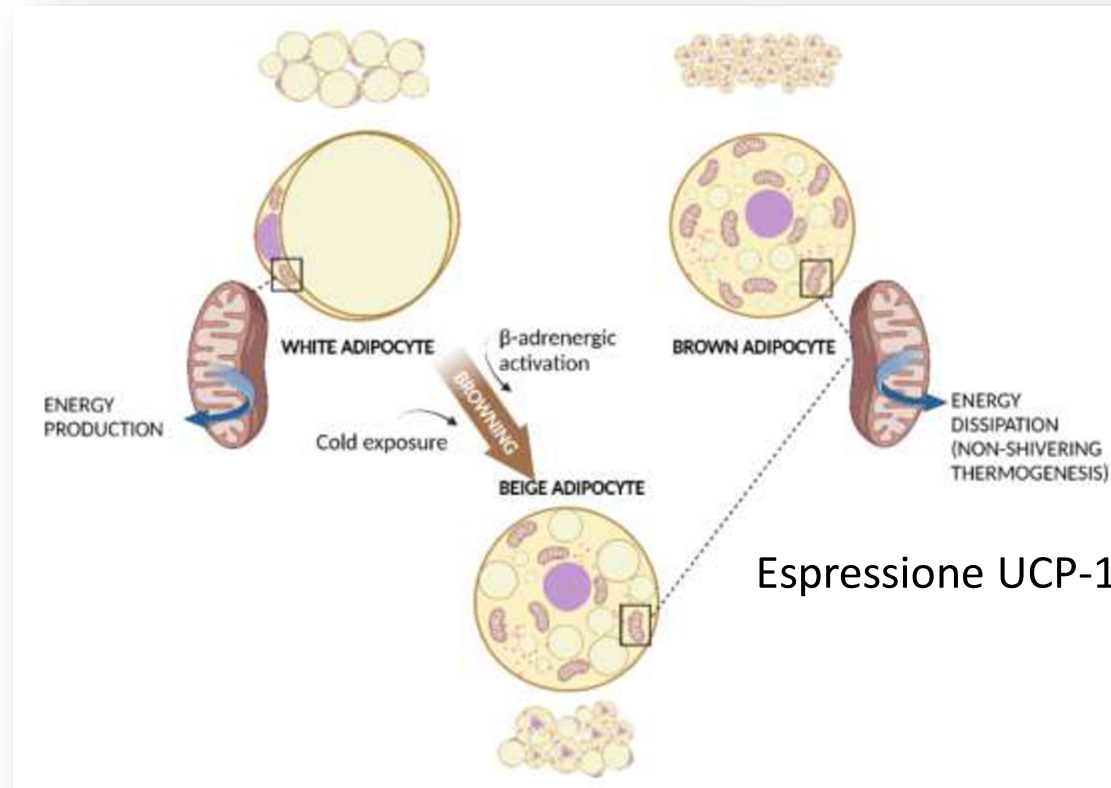
SCOPO DELLA RICERCA

- Cause e conseguenze dell'obesità
- Meccanismi biologici della malattia
- Ruolo del microbiota intestinale
- Scoprire le connessioni tra microbiota intestinale e funzione mitocondriale nella regolazione del metabolismo del tessuto adiposo

TESSUTO ADIPOSO BIANCO E BRUNO

Il tessuto adiposo è un tessuto connettivo con status di organo endocrino con secrezione di ormoni tra i quali leptina e adiponectina

La maggior parte del tessuto adiposo si trova nel distretto sottocutaneo (SAT) e meno del 20% del grasso corporeo si trova nel distretto viscerale(VAT)



MITOCONDRI IN WAT E BAT

1) Ci sono 2 modi per produrre ATP nei mitocondri: il ciclo TCA e la β -ossidazione degli acidi grassi oltre alla fosforilazione ossidativa

3) Negli adipociti bruni, il freddo attiva il ciclo della carnitina, dove gli FFA(acidi grassi liberi) vengono convertiti in acilCoA(substrato TCA) e nel frattempo si attiva UCP-1

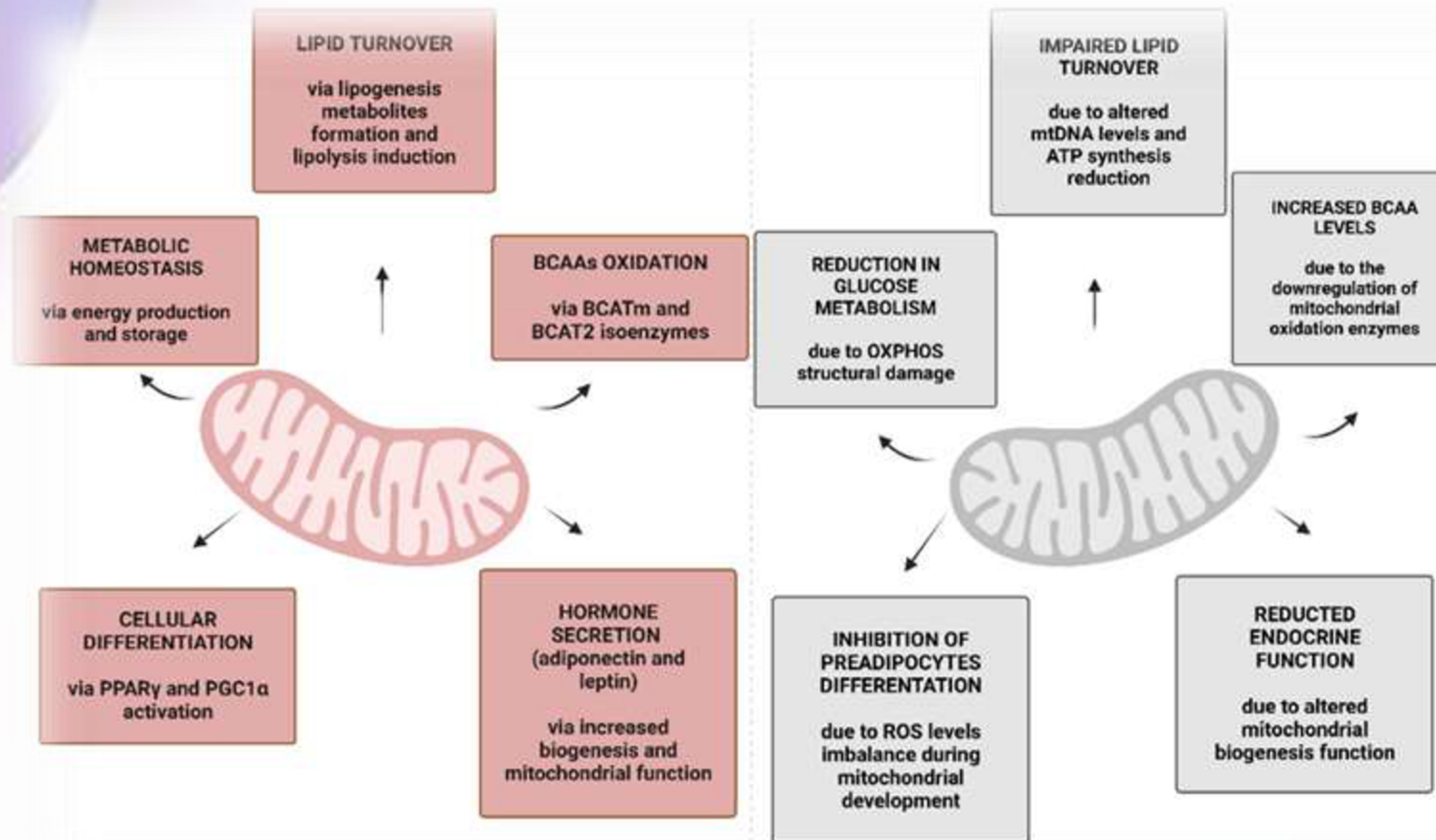
2) La biogenesi mitocondriale e l'adipogenesi condividono molti regolatori chiave come per esempio $PPAR\gamma$, $PGC-1\alpha$

Table 1. WAT and BAT mitochondria.

Mitochondrial Characteristics	WAT	BAT
Content	Lower	Higher
Dimension *	Smaller	Bigger
Shape *	Elongated	Spherical
Inner membrane cristae *	Less packed	More packed
UCP-1 expression	Lower	Higher
Main function	Energy storage and lipid homeostasis	Non-shivering thermogenesis

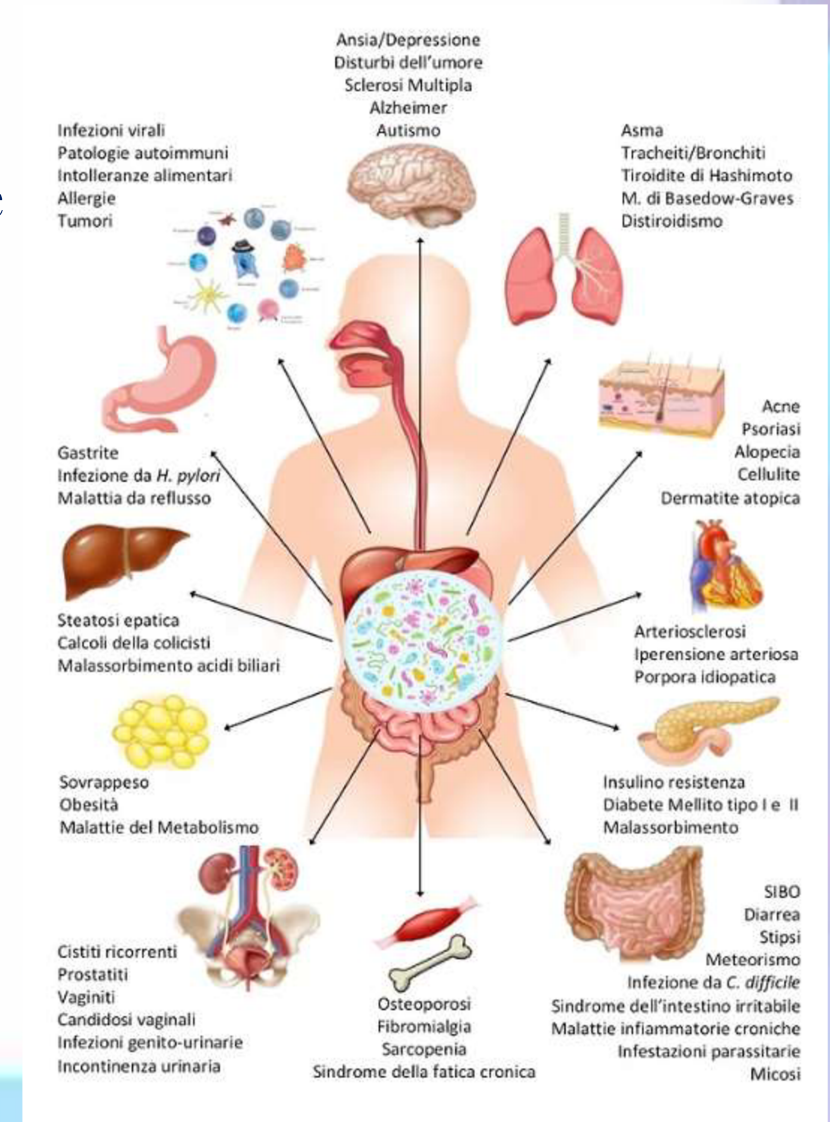
Abbreviations: BAT, brown adipose tissue; UCP-1, uncoupling protein-1; WAT, white adipose tissue. * studies on rats.

METABOLISMO MITOCONDRIALE NELL'OBESITÀ



CONNESSIONI TRA MICROBIOTA INTESTINALE E METABOLISMO MITOCONDRIALE

- È stato evidenziato che la presenza di alcuni Taxa come Akkermansia e Christensenellaceae possono promuovere l'omeostasi intestinale e l'invecchiamento sano riducendo l'adiposità, l'infiammazione e il conseguente rischio di disfunzioni metaboliche e cognitive
- Oltre alla composizione batterica anche i metaboliti microbici svolgono un ruolo fondamentale come per esempio gli SCFA(acidi grassi a catena corta) come l'acetato, il propionato e il butirrato

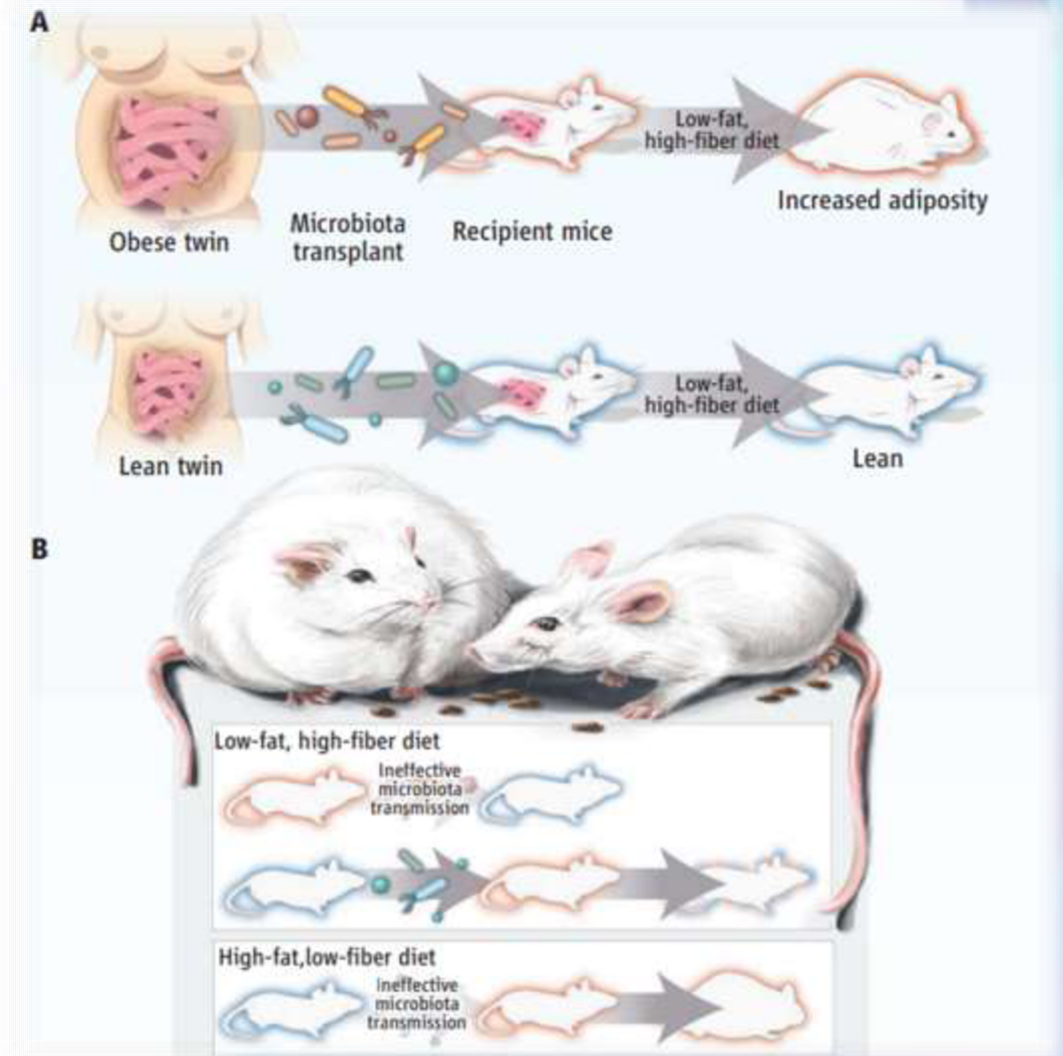


CONNESSIONI TRA MICROBIOTA INTESTINALE E METABOLISMO MITOCONDRIALE

- Gli SCFA (acidi grassi a catena corta) agiscono come ligandi (FFAR-2,FFAR-3) e quando vengono riconosciuti dalle cellule L enteroendocrine rilasciano la leptina, GLP-1,PYY che regolano l'assunzione di cibo da parte dell'ospite
- Diversi studi hanno invece dimostrato che alti livelli di BCAA (aminoacidi a catena ramificata) sono associati ad una condizione fisiopatologica, in quanto aumentano la resistenza all'insulina e quindi portano allo sviluppo del diabete di tipo 2

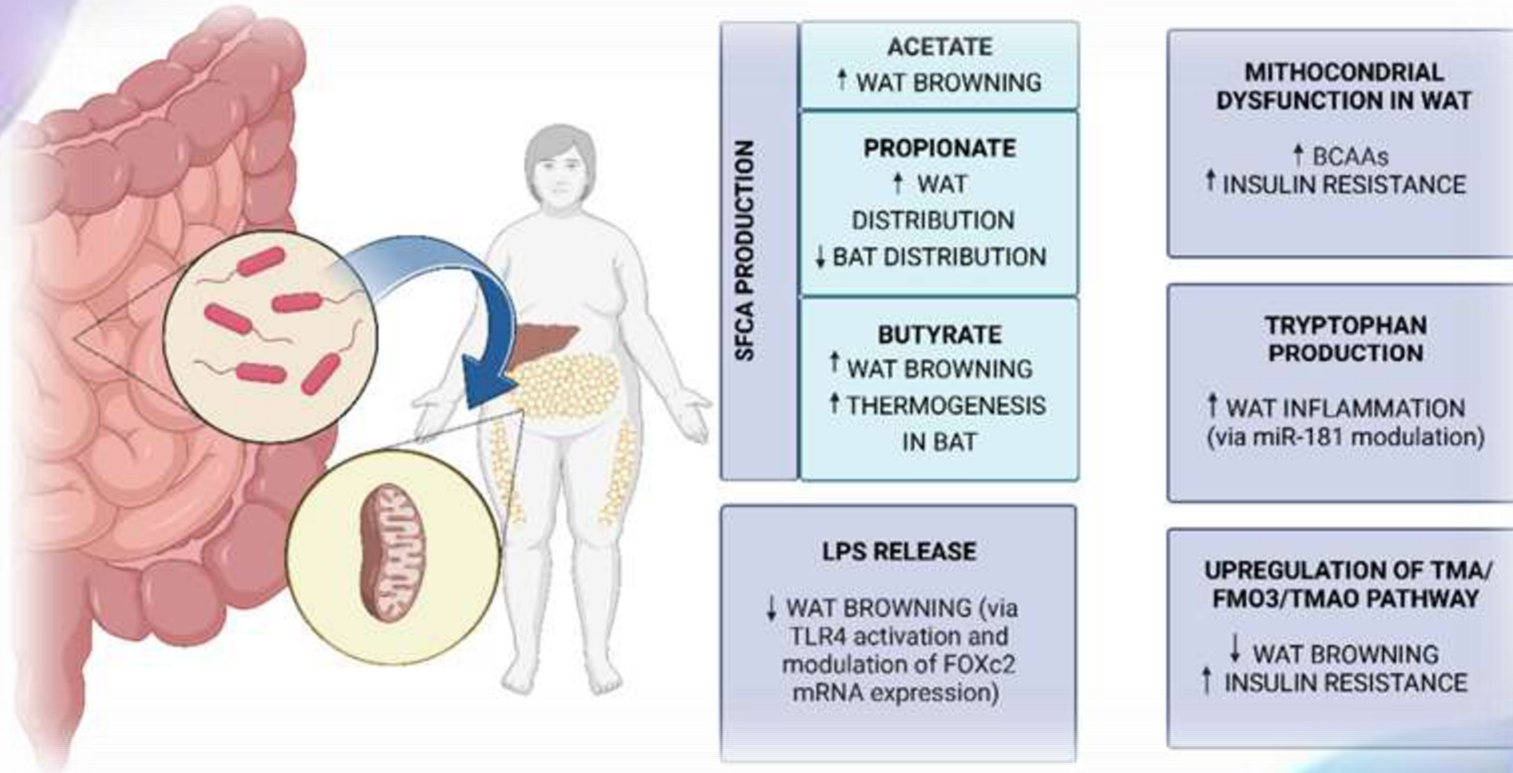
CAMBIAMENTI DEL MICROBIOTA INTESTINALE NELL'OBESITÀ

- Topi GF sottoposti a FMT(trapianto di microbiota fecale) da animali obesi hanno mostrato un aumento significativo di peso rispetto al FMT da animali magri
- In uno studio comparativo, il microbiota intestinale è stato analizzato metabolicamente in individui obesi sani (MHO) rispetto a individui obesi malati (MUO), e si è osservata una significativa riduzione della diversità del microbiota nei pazienti MUO
- È interessante notare una correlazione negativa tra BMI e livelli di alcuni SCFA quali propionato, butirrato e isobutirrato



DIALOGO TRA MITOCONDRI DEL TESSUTO ADIPOSO BIANCO E IL MICROBIOTA INTESTINALE NELL'OBESITA'

MECCANISMI MOLECOLARI DEL MICROBIOTA INTESTINALE E DEL CROSSTALK MITOCONDRIALE NELL'OBESITÀ



CONCLUSIONI

- In conclusione, dato che il microbiota intestinale e i metaboliti microbici sono stati sempre più riconosciuti come capaci di regolare il metabolismo dell'ospite, l'adipogenesi e l'infiammazione WAT, si è ipotizzato che il loro disequilibrio nell'obesità, potrebbe influenzare il metabolismo AT.
- Attraverso la raccolta e la revisione delle prove attuali sulle connessioni tra microbiota intestinale e mitocondri del tessuto adiposo abbiamo acquisito informazioni su come il microbiota intestinale e i suoi metaboliti possano regolare la funzione mitocondriale attraverso la modulazione del browning WAT e quindi anche del dispendio d'energia dell'ospite.

REFERENZE

- Alan W. Walker and Julian Parkhill (2013). Microbiology. Fighting Obesity with Bacteria. Science vol 341(6150):1069-70. doi: 10.1126/science.1243787
- Tolhurst G1, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. Diabetes 61(2):364-71. doi: 10.2337/db11-1019
- Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Suarez-Zamorano N, Tarallo V, Veyrat-Durebex C, Rigo D, Fabbiano S, Stevanović A, Hagemann S, Montet X, Seimbille Y, Zamboni N, Hapfelmeier S, Trajkovski M (2015). Gut Microbiota Orchestrates Energy Homeostasis during Cold. Cell 163(6):1360-74. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.004

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare la mia famiglia che mi è stata sempre accanto e mi ha dato sempre fiducia per le scelte che decidevo

Vorrei ringraziare sicuramente tutti i miei amici che hanno condiviso con me il percorso di studio e mi auguro che abbiano soddisfazione nel loro campo di studio ma soprattutto anche al di fuori di esso

Ringrazio molto il progetto Erasmus per ciò che sono diventato e per tutto ciò che mi ha dato

Ringrazio infine ma non per importanza il professor Andrea Frontini per le sue spiegazioni chiare, la sua gentile disponibilità e l'opportunità di fare una tesi su un tema così interessante che sicuramente mi servirà per il mio futuro accademico