



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze biologiche

Autofagia nel tessuto adiposo
Autophagy in adipose tissue

Tesi di Laurea di:

Andriuolo Marianna

Docente Referente di:
Chiar.mo Prof.

Carnevali Oliana

Ottobre

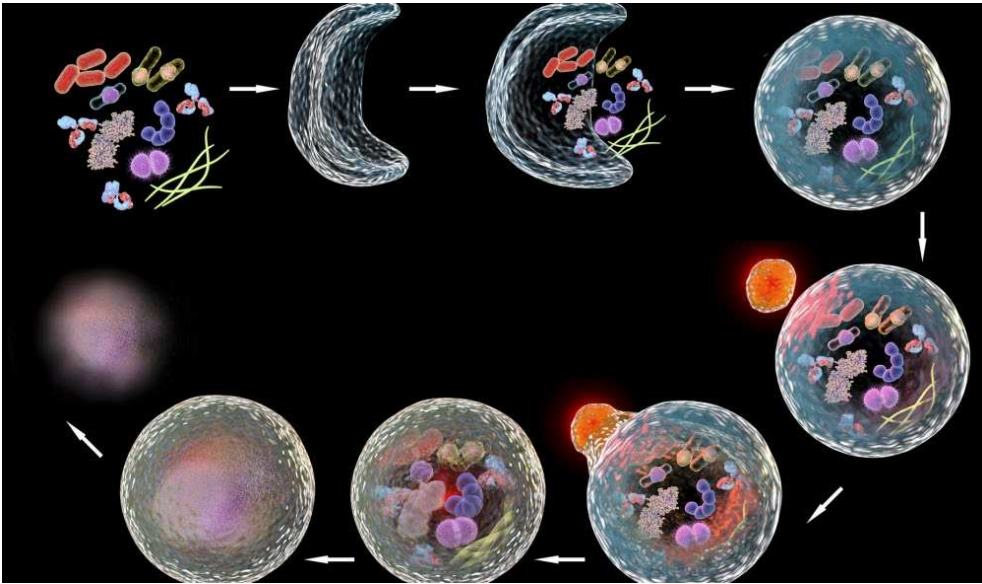
Sessione _____

2022-2023

Anno Accademico _____

Introduzione all'autofagia

L'autofagia è un processo catabolico che elimina componenti intracellulari ridondanti o danneggiati per il mantenimento dell'omeostasi delle cellule eucariote. Per realizzare questo tipo di controllo si assiste alla formazione dell'autofagosoma che poi si associa a un lisosoma così da costituire l'autolisosoma.

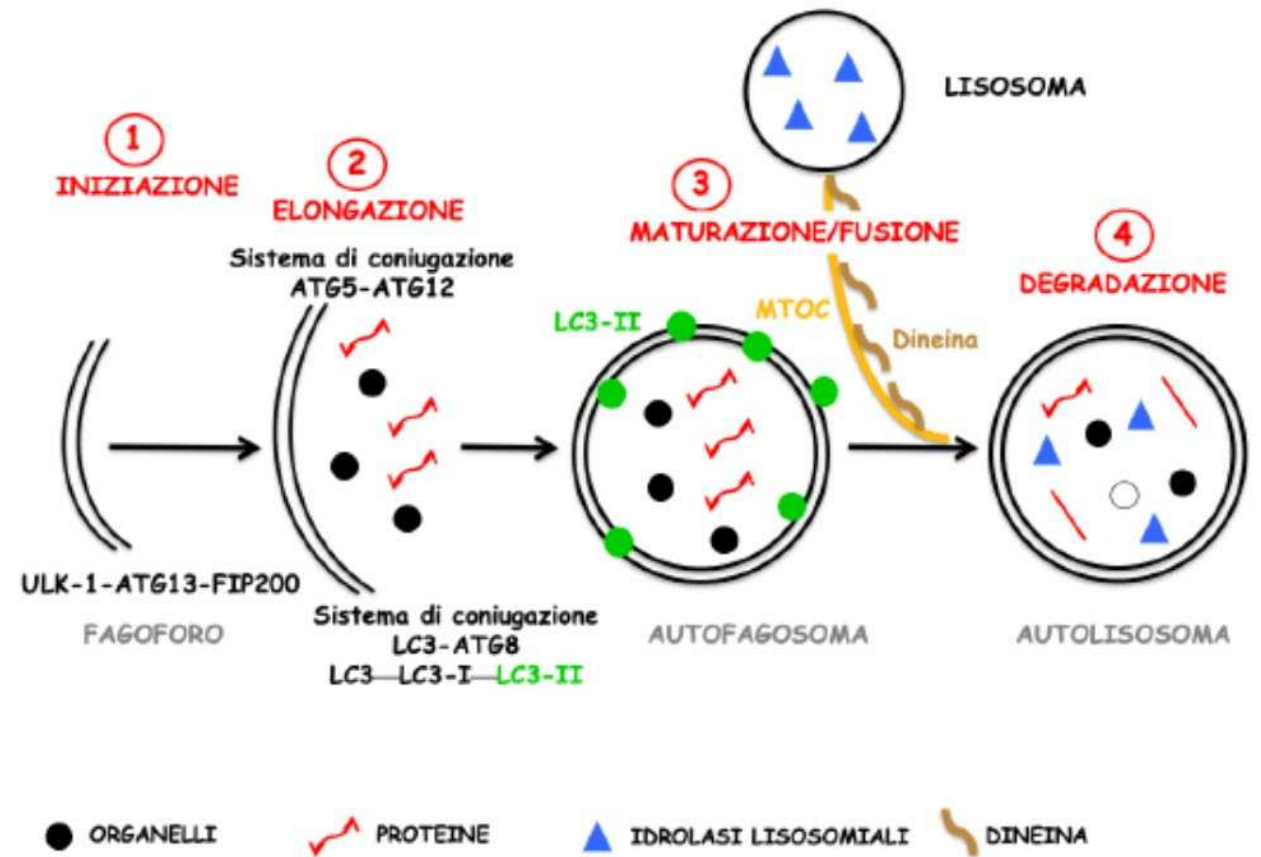


A seconda del tipo di percorso che porta al lisosoma, il processo può essere classificato in tre diverse categorie:

- Macroautofagia
- Microautofagia
- Mediata da chaperonine

Il processo è controllato da « i geni associati all'autofagia» o geni ATG che caratterizzano le diverse fasi dello stesso riassumibili in:

- ▶ Iniziazione
- ▶ Elongazione
- ▶ Maturazione e fusione con il lisosoma
- ▶ Degradazione

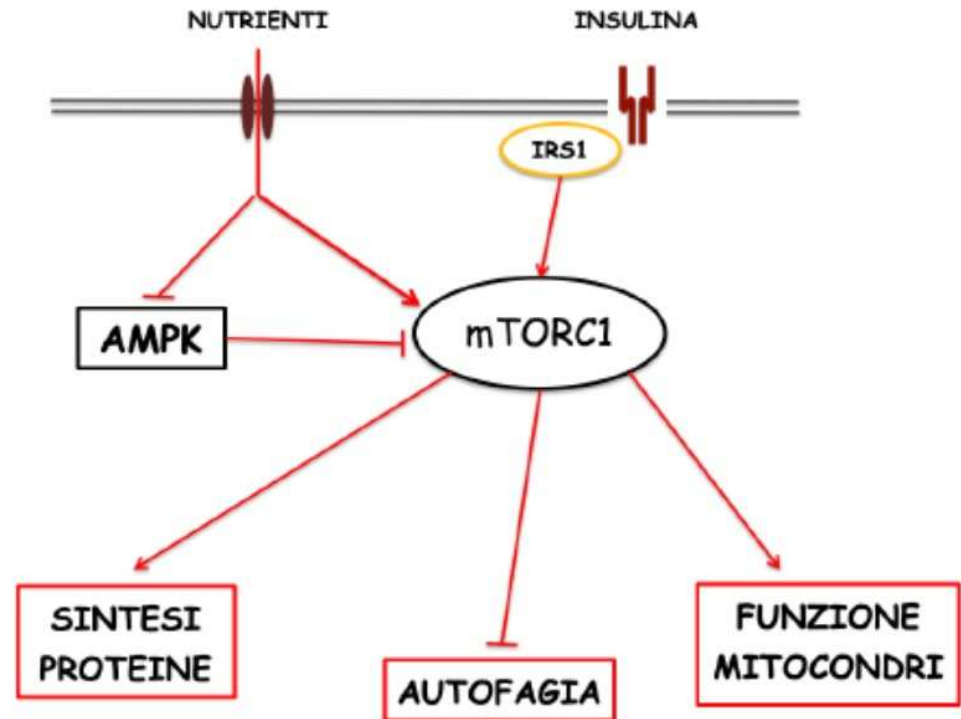


I principali pathway associati all'autofagia sono rappresentati da:

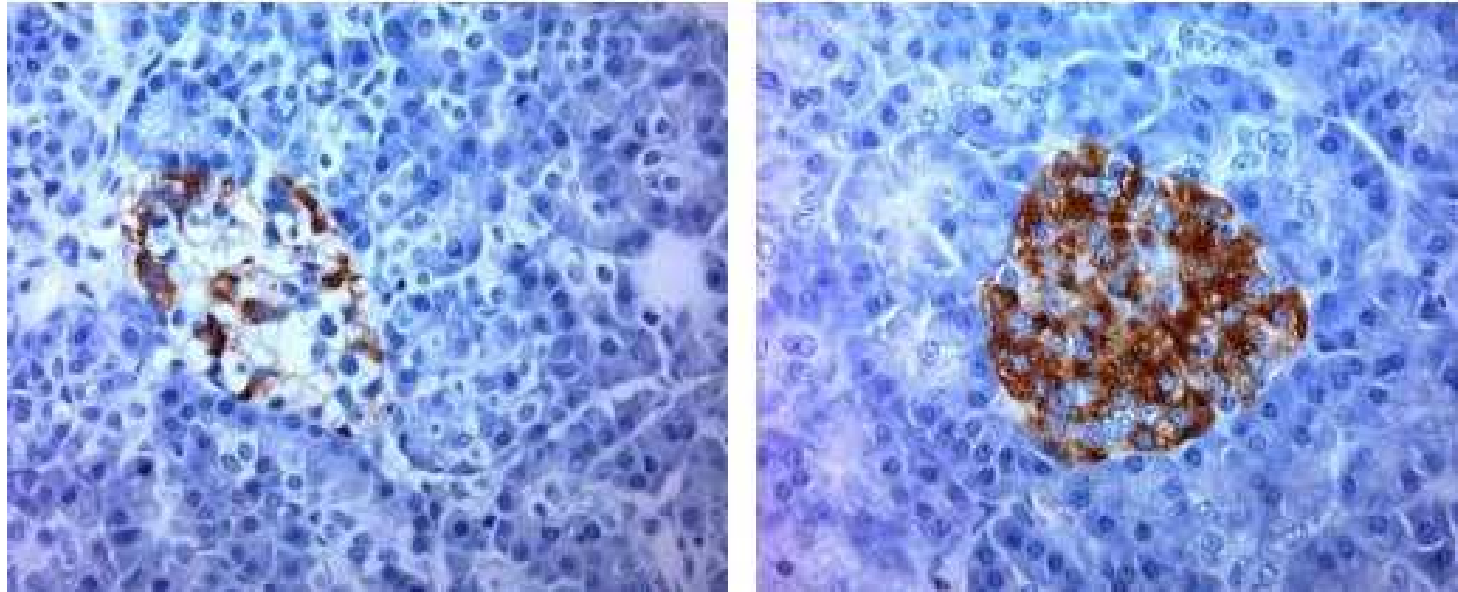
- ▶ Complesso mTORC1 che fosforila ULK1 a livello della Ser757 per inibire il processo
- ▶ Enzima AMPK che fosforila ULK1 a livello della Ser555 per favorire il processo

Entrambi i sistemi descritti svolgono un ruolo chiave di sensori dei nutrienti disponibili esercitando però un controllo opposto.

Tra i segnali che attivano il complesso mTORC1 abbiamo l'aumento dei livelli di insulina rilasciata dalle cellule β del pancreas, controllo fondamentale per lo sviluppo del diabete.



Il diabete



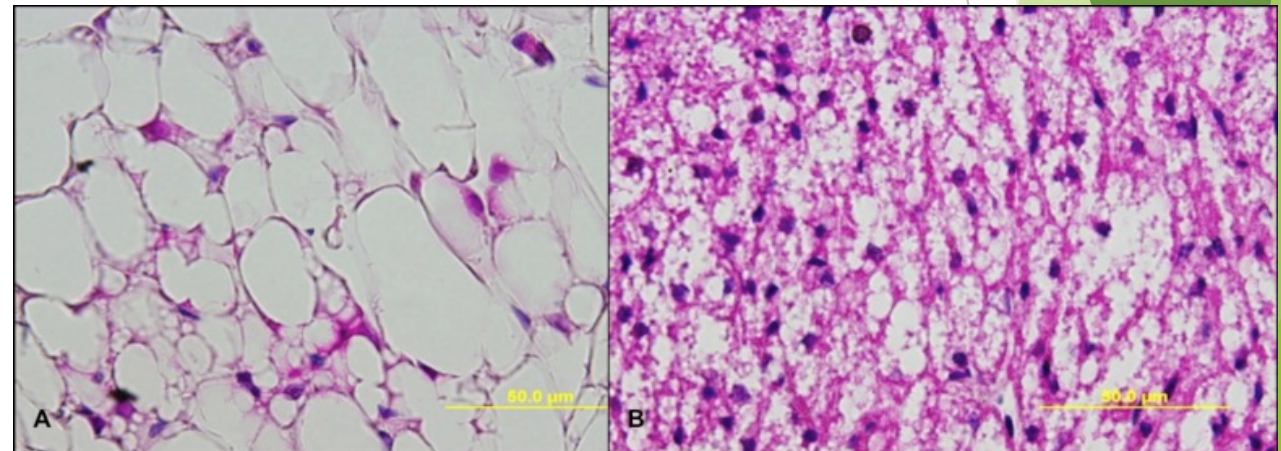
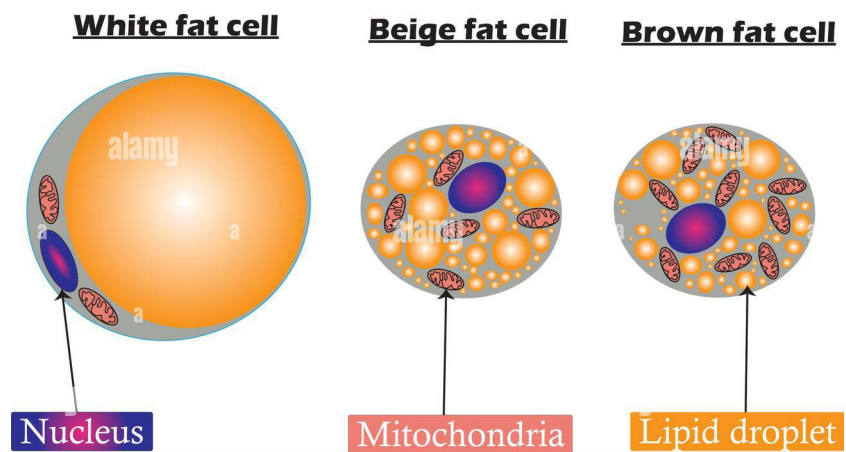
Per garantire l'omeostasi glicemica, la concentrazione di insulina prodotta varia nel corso del tempo sottoponendo le cellule β a uno stress continuo (es. danni a livello mitocondriale). In questo contesto, l'autofagia riveste un ruolo protettivo: la delezione del gene *Atg7* visualizza un'alterazione dell'architettura insulare e dell'azione del complesso mTORC1. Infatti, la sua iperattività promuove lo sviluppo del diabete; l'inibizione previene il processo apoptotico, aumenta il contenuto pancreatico di insulina e migliora lo stato della patologia.

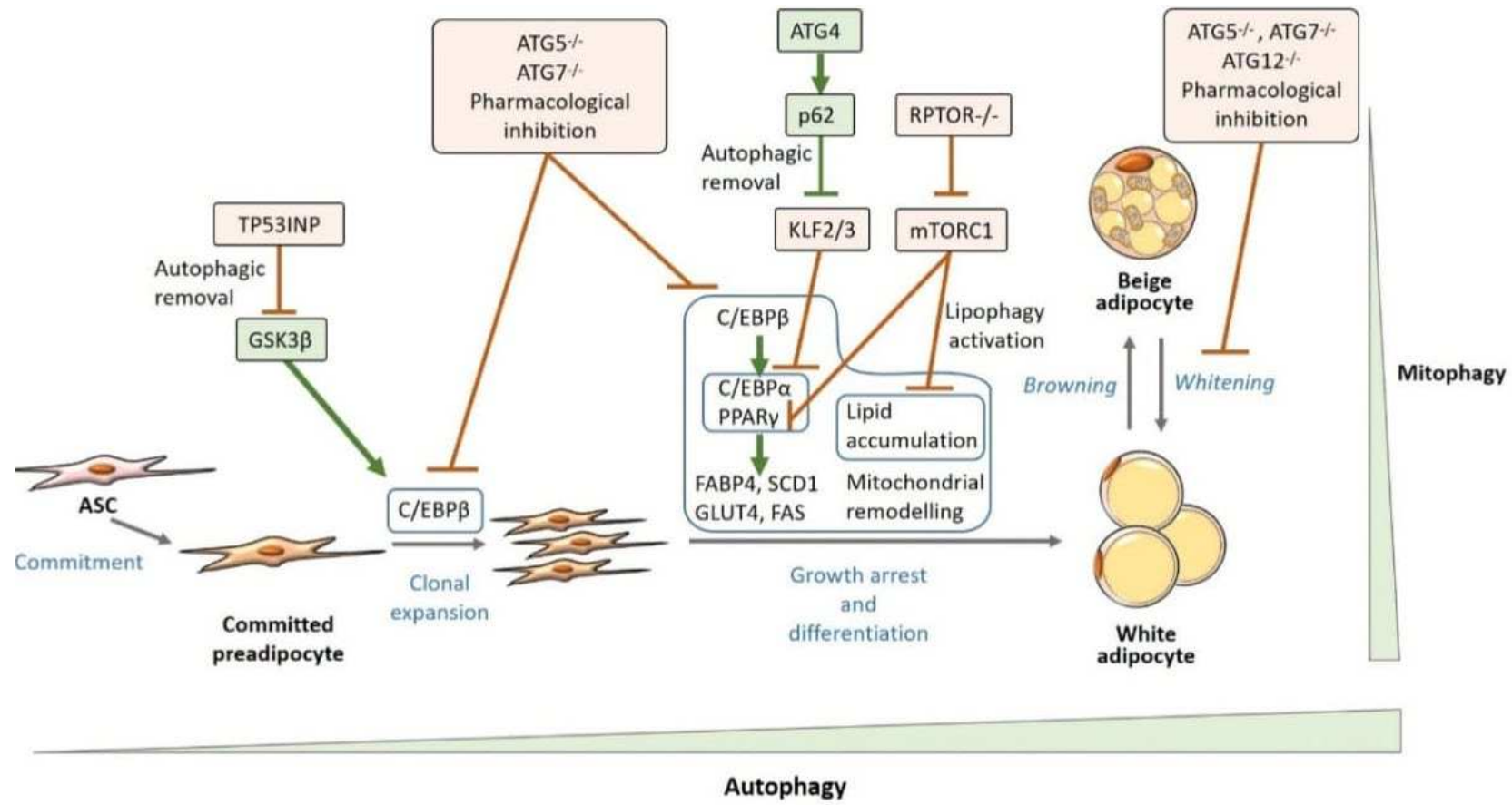
Tessuto adiposo

Il tessuto adiposo viene comunemente classificato all'interno dei connettivi specializzati dove l'adipocita risulta essere il citotipo caratterizzante: la matrice che conferisce funzione allo stesso è rappresentata dalla goccia lipidica che ha come ruolo principale quello di garantire la plasticità del tessuto; oltre a tale funzione «passiva», quest'ultimo si contraddistingue la capacità di secernere ormoni come la *leptina*.

Generalmente la classificazione ci permette di distinguere tra:

- Tessuto adiposo bianco (WAT)
- Tessuto adiposo bruno (BAT)
- Beige



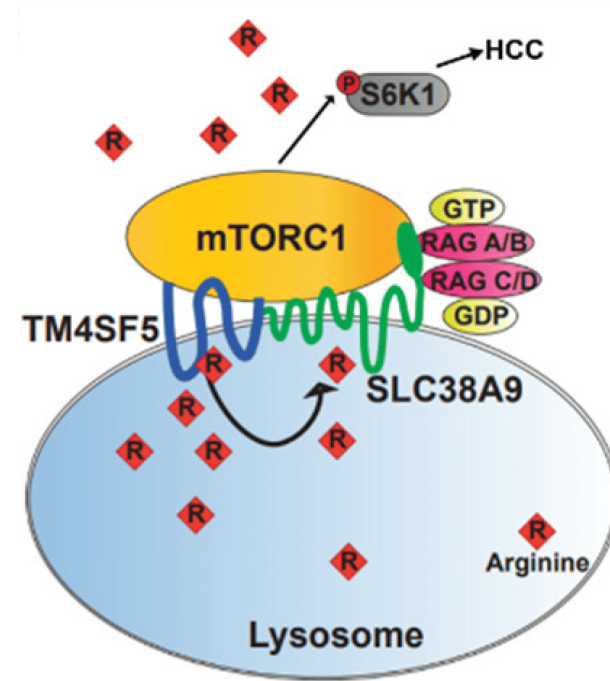


In questo contesto, l'autofagia ha un ruolo essenziale nel rimodellamento e differenziamento degli adipociti in quanto ne controlla l'adipogenesi e la mitofagia è essenziale per il processo di *whitening*.

TM4SF5: come regolare l'autofagia

TM4SF5 è una proteina transmembrana individuata anche a livello lisosomiale: in tale contesto svolge il ruolo di sensore dei livelli di arginina all'interno dell'organello per mediare l'attivazione del complesso mTORC1.

Lo studio preso in esame si pone l'*obbiettivo* di dimostrare come il knockout dei geni codificanti per tale proteina possa aumentare il processo autofagico e quindi prevenire condizioni di obesità e disfunzioni metaboliche come l'accumulo di grassi.



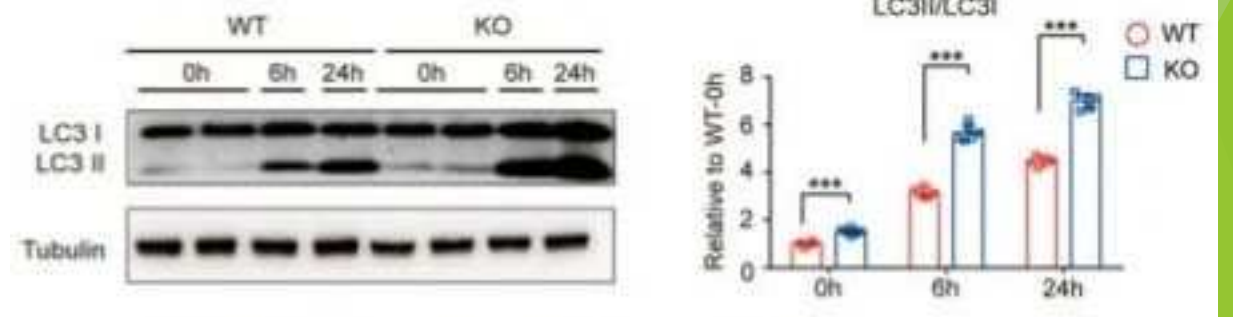
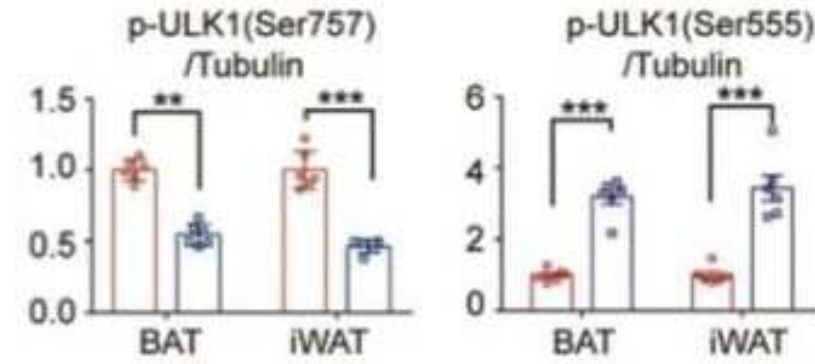
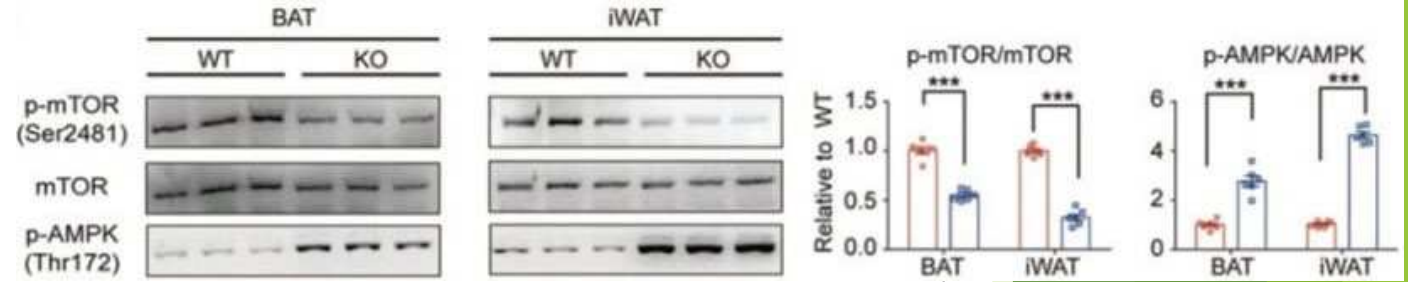
Grazie al KO della proteina TM4SF5 è possibile assistere ad un incremento:

dell'attivazione dell'enzima AMPK

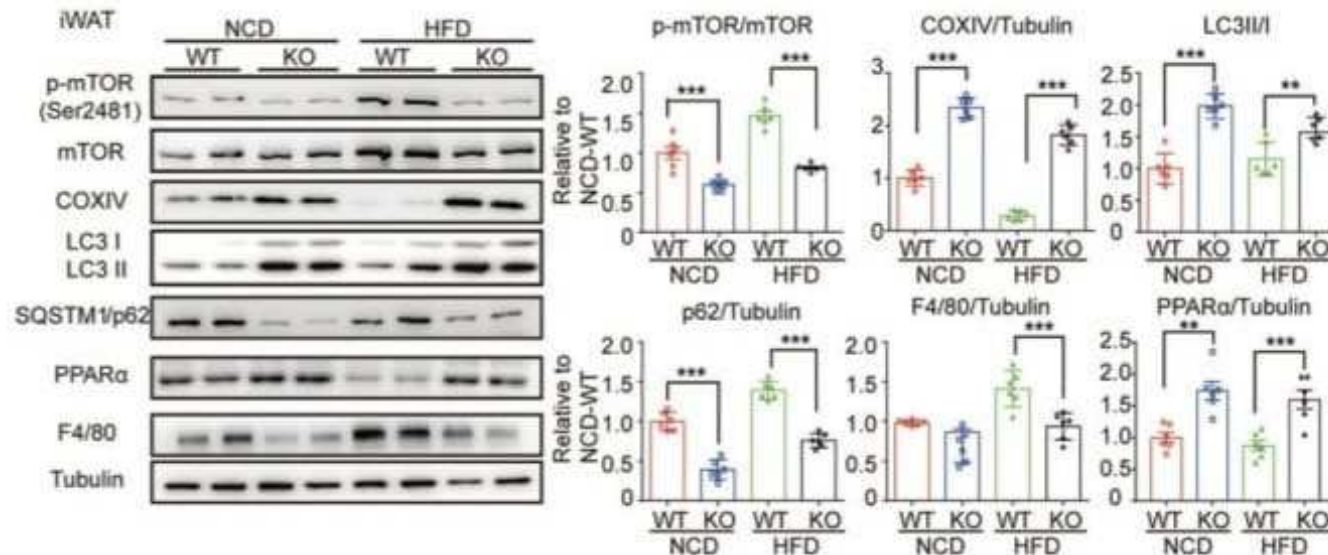
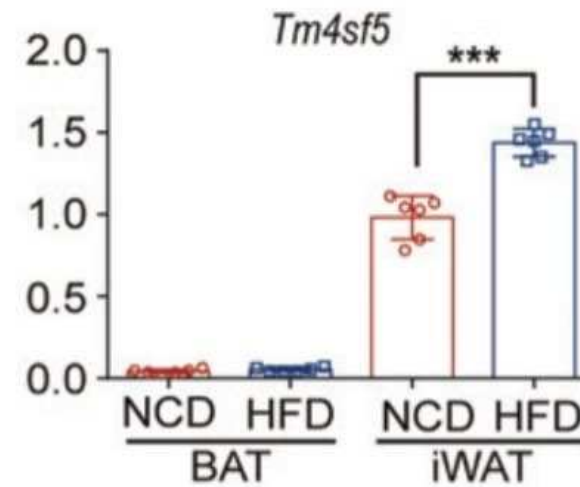
della fosforilazione della Ser555 dell'enzima ULK1

della concentrazione di LC3II

Dell'espressione dei recettori PPAR

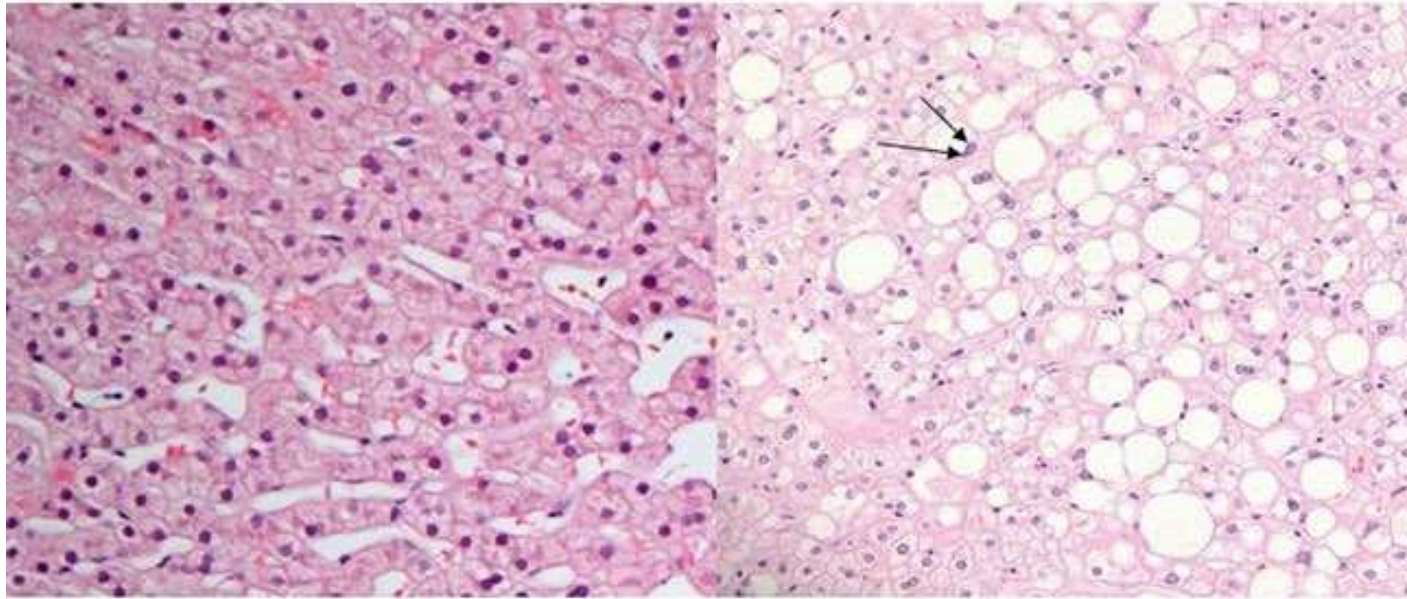


La capacità di espressione di TM4SF5 combinata con una dieta ad alto contenuto di grassi facilita la comparsa di un fenotipo obeso: questo indica una riduzione del flusso autofagico con conseguente accumulo di grassi.



Dall'altra parte, in caso di KO di TM4SF5 si assiste ad un aumento dell'espressione di UCP1, PPAR α e LC3II/LC3I.

Possibili effetti



La sovraespressione di TM4SF5 facilita la comparsa della steatoepatite non alcolica, patologia del fegato caratterizzata da processi infiammatori e dall'accumulo di trigliceridi nello stesso. Grazie al KO è possibile osservare un aumento dell'autofagia, della lipolisi e del metabolismo mitocondriale.

Conclusioni


Tutte le osservazioni riportate ci permettono di affermare chiaramente una serie di effetti positivi che il fenotipo KO presenta:

Prevenzione delle disfunzioni metaboliche indotte da dieta ad alto contenuto di grassi

L'aumento dei livelli di espressione dei recettori PPAR fondamentali per facilitare il processo di ossidazione degli acidi grassi

Repressione dei processi infiammatori associati ad ipertrofia del tessuto adiposo

Aumento della sensibilità all'insulina

A laboratory setting with several glass pipettes hanging from the top, each with a small drop of liquid at its tip. Below them is a multi-well microplate with some wells containing pink liquid. The background is a soft-focus green and blue gradient.

Pertanto, grazie al KO della proteina TM4SF5 si assiste a una sovraregolazione del:

- ▶ Processo autofagico
- ▶ Metabolismo mitocondriale del tessuto adiposo
- ▶ Pathway di segnalazione dei recettori PPAR

Quindi, TM4SF5 può essere utilizzato come target farmacologico per prevenire stati ipertrofici del tessuto adiposo con sviluppo dell'obesità.

Riassunto

L'autofagia risulta essere un processo essenziale per il corretto funzionamento di organi e tessuti del nostro organismo e la sua attivazione è fondamentale per garantire la sopravvivenza cellulare. Questo ruolo può essere osservato anche a livello del tessuto adiposo dove tale controllo viene esercitato durante l'adipogenesi e il processo di whitening. In questo contesto si inserisce la proteina TM4SF5 che ha un ruolo fondamentale nella regolazione del processo autofagico: infatti, è stato visto che il knockout KO di quest'ultima determina tutta una serie di effetti a cascata che sono in grado di indurre la risposta autofagica e garantire un corretto rimodellamento del tessuto adiposo. Infatti, grazie al KO è possibile osservare un aumento dell'attività dell'enzima AMPK, quindi della fosforilazione della Ser555, della concentrazione della proteina LC3II e dei recettori PPAR. Pertanto, la proteina TM4SF5 può essere utilizzata come target terapeutico per il trattamento e la prevenzione dell'obesità e delle malattie metaboliche collegate a quest'ultima.

Bibliografia e sitografia

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365782/> ;
 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6592255/#:~:text=In%20summary%2C%20autophagic%20pathways%20provide,extensible%20to%20other%20cell%20types> ;
 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34187836/> ;
 - <https://www.ildiabetonline.it/autofagia-e-diabete-una-prospettiva-traslazionale/> ;
 - <https://www.medicinapertutti.it/argomento/recettori-della-proliferazione-perossisomale/> ;
 - https://it.wikipedia.org/wiki/Autofagia_cellulare ;
-
- Biologia, Cellula e Tessuti. Colombo, Olmo. Edi-Ermes;
 - Ambrosi et al. “Anatomia dell’Uomo”, Edi-Ermes.