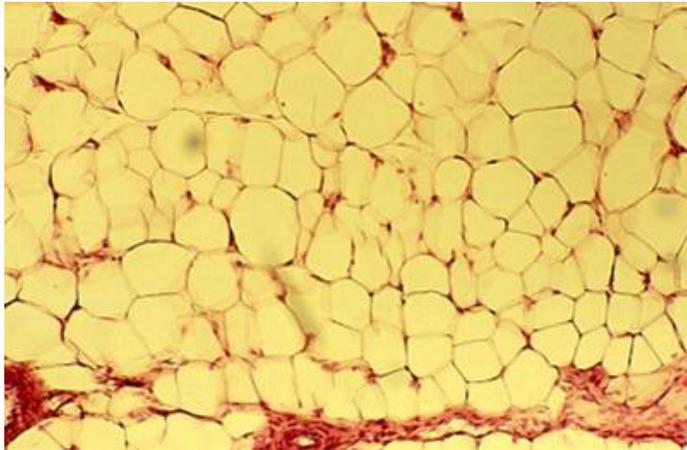


Il tessuto adiposo

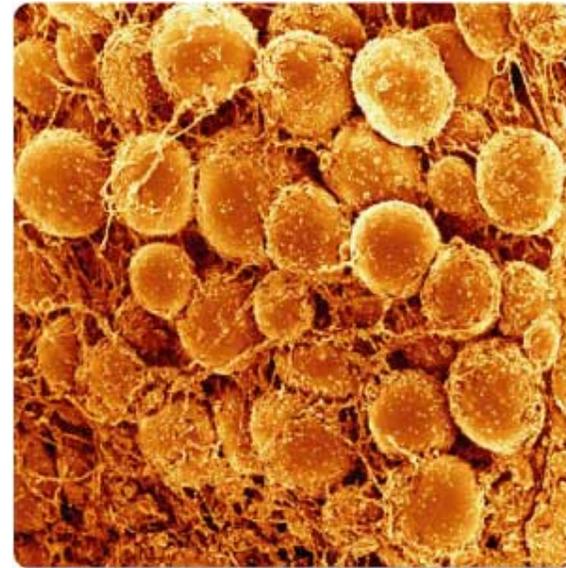


Il tessuto adiposo è il tessuto
meno ricco di acqua (8-10%);
più ricco di trigliceridi (85-90%);
in un soggetto normopeso
rappresenta il 15-20% della
massa totale dell' organismo.

Esistono due tipi di tessuto adiposo, quello bianco, di colore giallognolo per la presenza di pigmenti carotenoidi e biliari e quello bruno che è scuro, per l'abbondanza di mitocondri ricchi di ferro, e poco presente nell'organismo umano.



Tessuto adiposo bianco



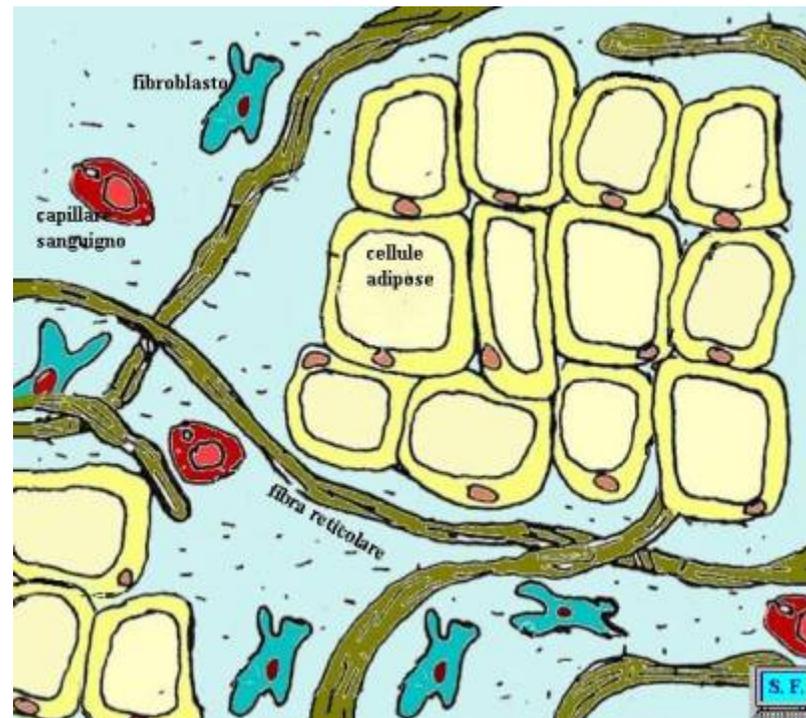
Tessuto adiposo bruno

La quantità e la distribuzione del tessuto adiposo varia significativamente in relazione al sesso,

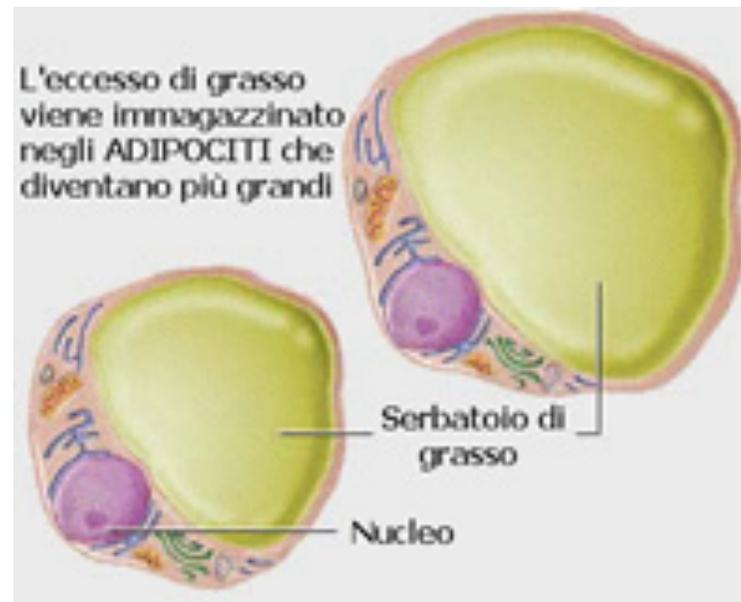


all'età dell'individuo ed al surplus di calorie alimentari oltre la quantità necessaria.

Il tessuto adiposo bianco è concentrato nella cavità addominale, intorno al cuore e ai reni, in corrispondenza del mesentere, tra le fibre muscolari scheletriche, nella ghiandola mammaria e sotto cute.

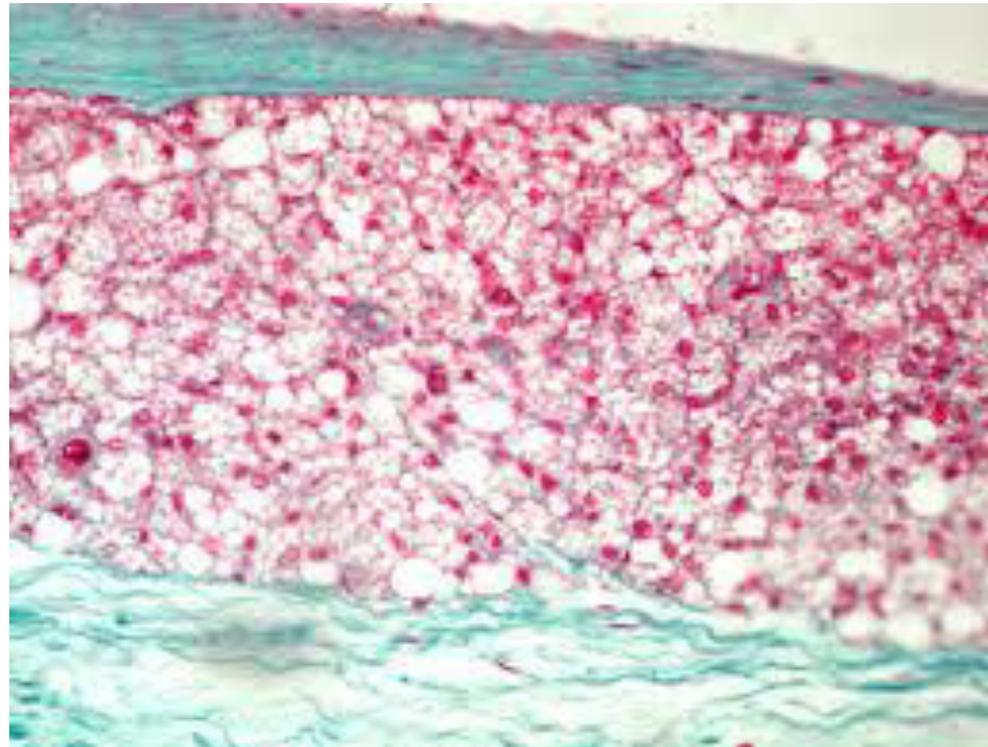


L' adipocita bianco è una grossa goccia di grasso circondata da uno strato sottile di citoplasma , con nucleo appiattito alla periferia.



E' una cellula di origine mesenchimale la cui principale funzione è quella di immagazzinare grassi in forma metabolizzabile.

Le cellule del tessuto bruno sono più piccole di quelle del tessuto adiposo bianco ed hanno forma poligonale. La vascolarizzazione di questo tessuto è assai più ricca di quella del tessuto adiposo bianco



ADIPOCITI BRUNI

I lipidi sono distribuiti in multiple goccioline non delimitate da membrana.

Il nucleo non è decentrato ma eccentrico.

Il citoplasma non è periferico ma distribuito tra le goccioline lipidiche, possiede un piccolo Golgi, ribosomi e molti mitocondri.

FUNZIONI DEL TESSUTO ADIPOSO

Protezione meccanica degli organi interni

Isolamento termico dell'intero organismo

Riserva di metaboliti energetici per vari tessuti (cuore, muscolo, fegato e reni) e durante il digiuno

Termogenesi

Tutte queste funzioni sono svolte dal tessuto adiposo bianco, ad eccezione della termogenesi per la quale il tessuto adiposo bruno svolge un ruolo unico

Termogenesi: processo di **dispersione dell'energia** attraverso lo sviluppo di **calore**. Tale meccanismo è volto a mantenere la **temperatura corporea**.

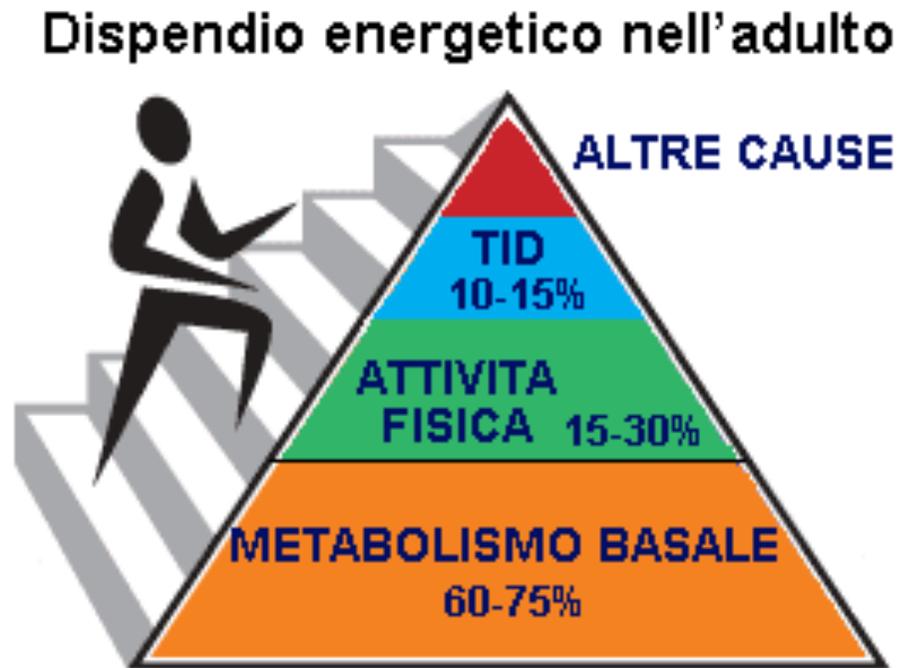
La produzione di calore si verifica nell'organismo in conseguenza dei processi ossidativi e catabolici che trasformano gli alimenti energetici in energia termica.

Rappresenta, pertanto, una forma di dispendio energetico che contribuisce a consumare e ridurre le riserve energetiche derivate dagli alimenti.



Poiché il peso corporeo è determinato dal bilanciamento fra calorie introdotte con gli alimenti e quelle bruciate, stimolando la termogenesi si può ottenere un certo controllo del peso corporeo.

Fonti di termogenesi: metabolismo basale, la termogenesi indotta dalla dieta e l'attività fisica.



METABOLISMO BASALE

La degradazione ossidativa e completa di substrati energetici ha una resa in energia libera, in termini di ATP, del 40%. La restante, più rilevante quota, è liberata come calore

ATTIVITA' FISICA

L'attività fisica è la voce più variabile di termogenesi, poiché dipende dalle abitudini e dallo stile di vita del soggetto.

Il consumo energetico legato all'attività fisica è in stretta relazione con la massa corporea del soggetto. Tanto più questa è maggiore e tanto più alto sarà il dispendio calorico associato all'impegno fisico. Ciò è dovuto, ovviamente, alla maggiore richiesta energetica necessaria per spostare la mole corporea.

Il tessuto adiposo funge da isolante termico, impedendo la dispersione del calore prodotto. Le persone in sovrappeso eliminano con maggiore difficoltà il calore sviluppato durante l'attività fisica.

La **TERMOGENESI INDOTTA DALLA DIETA** è l'energia che l'organismo spende in più ogni volta che si assume del cibo.

Essa è legata ai processi fisiologici e metabolici connessi alla digestione, all'assorbimento e all'elaborazione dei nutrienti introdotti con la dieta.

(Per questo motivo alle persone in sovrappeso viene spesso consigliato di frazionare la propria razione calorica giornaliera in tanti piccoli pasti)

L'effetto termogenico del cibo varia in funzione dei nutrienti che lo costituiscono:

Protidi: hanno in assoluto il più alto valore termogenico; l'energia spesa per i vari processi di digestione e metabolismo ammonta infatti al 30% dell'apporto calorico fornito dalle proteine assunte con gli alimenti

Glucidi: potere termogenico basso (7% dell'energia fornita)

Lipidi: potere termogenico bassissimo (3% dell'energia fornita)

L'effetto termogenico delle proteine è più alto di quello degli altri nutrienti, poiché la deaminazione degli amminoacidi, la trasformazione delle proteine in glucosio e la successiva produzione di urea, costa molta energia all'organismo.

Le diete iperproteiche, grazie all'effetto delle proteine sulla TID, aumentano leggermente il metabolismo, tuttavia, se non ben regolate, possono indurre affaticamento epatico e renale con conseguenti stati di edema.

La termogenesi facoltativa è data dalla spesa energetica dovuta all'attivazione del sistema nervoso simpatico in seguito all'ingestione di un pasto.

Le sostanze nervine, come la caffeina e le molecole ad essa affini (contenute nel the, nel cacao, nel guaranà ecc.), hanno un discreto potere termogeno.

Tra i vari tessuti dell' organismo, il tessuto adiposo bruno è quello maggiormente capace di produrre calore ed energia "bruciando" i grassi.

Il ruolo principale di questo tessuto è quello di mantenere costante la temperatura corporea.

Il tessuto adiposo bruno (BAT) si trova in quasi tutti i mammiferi

La classificazione del grasso bruno si riferisce a due distinte popolazioni cellulari con funzioni simili.

Il primo condivide un'origine embriologica comune con le cellule muscolari, che si trova in depositi più "classici".

Il secondo si sviluppa dagli adipociti bianchi stimolati dal sistema nervoso simpatico. Questi adipociti si trovano sparpagliati nel tessuto adiposo bianco e sono anche denominati beige o "brite" (per "brown in white")

Il grasso bruno "classico" si trova in depositi altamente vascolarizzati in posizioni anatomiche precise, come regione interscapolare, area che circonda i reni, l'area sopraclavicolare, il collo e lungo il midollo spinale. Questo tipo di grasso ha cellule più piccole.



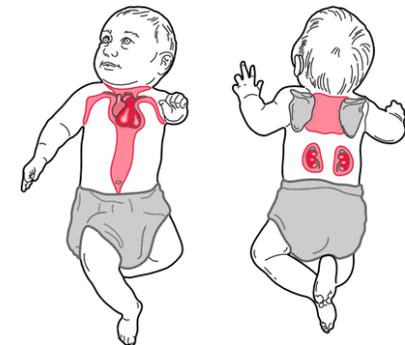
Il tessuto adiposo bruno è particolarmente abbondante nei neonati e nei mammiferi in letargo.

È anche presente e metabolicamente attivo negli esseri umani adulti, ma la sua prevalenza diminuisce con il passare degli anni.

Nel neonato e nella prima infanzia, rapportata all'unità di superficie, la dissipazione del calore è superiore a quella di un adulto (ridotta vasocostrizione e incapacità al brivido),



per cui il tessuto adiposo bruno svolge un ruolo essenziale per il mantenimento della temperatura corporea ed è per questo più rappresentato



Il calore nell'adulto è prodotto dal brivido muscolare

Per questo, nell'adulto, il tessuto adiposo bruno va incontro ad involuzione e rimane limitato a piccole aree pressochè trascurabili



che sono esattamente quelle dello sviluppo embrionale: le regioni interscapolare e ascellare e lungo il decorso dei maggiori vasi sanguigni. In tali sedi rimane per tutta la durata della vita o scompare trasformandosi in tessuto adiposo bianco.

Il grasso beige è il tipo di cellula adrenergicamente inducibile che viene disperso nel tessuto adiposo. Ha una maggiore variabilità delle dimensioni delle goccioline lipidiche e una maggiore percentuale di goccioline lipidiche, che conferiscono un aspetto più chiaro.

Nell'adulto, se esposto a clima rigidamente freddo in maniera continuata, aumenta la quantità di tessuto bruno. Questo effetto sembra essere meno evidente nei soggetti in sovrappeso.

Brown Adipose Tissue Activity (PET-CT with ^{18}F -FDG)

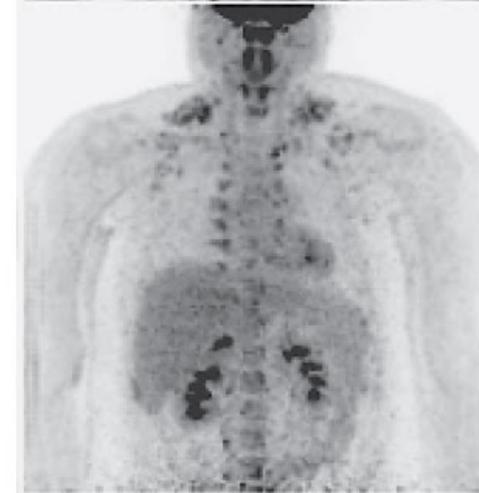
**Lean,
Thermoneutral**



**Lean,
Cold Exposure**



**Overweight,
Cold Exposure**

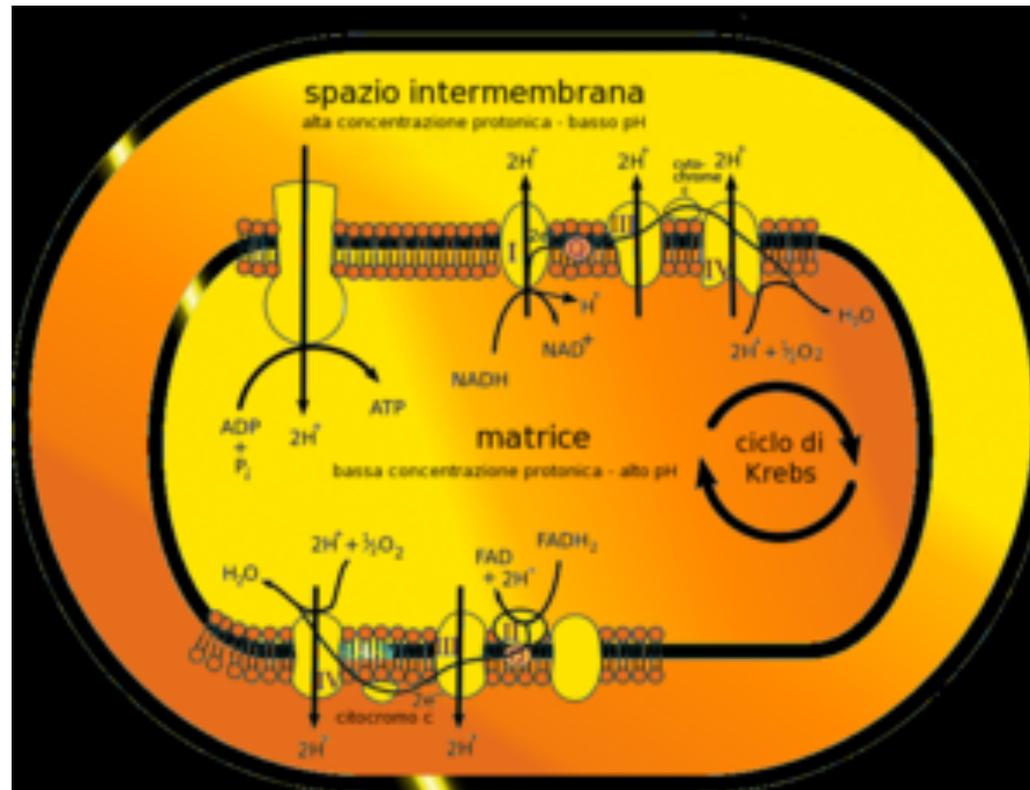


La **termogenesi adattativa** rappresenta la produzione di calore indotta dall'esposizione a temperature fredde. Questa induce l'aumento della spesa energetica nei mammiferi, uomo compreso.

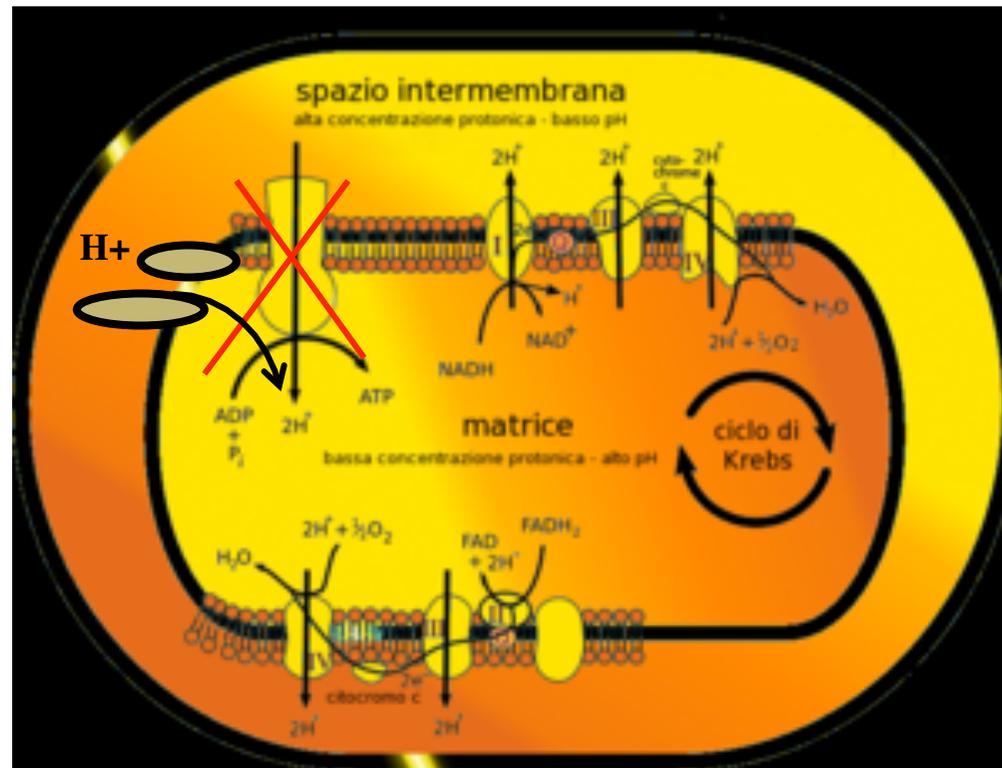
LA TERMOGENESI SI SERVE DELLA **TERMOGENINA (UCP O UNCOUPLING PROTEIN)**

Nell'ambito dei componenti della catena respiratoria, gli adipociti bruni producono una proteina che disaccoppia la fosforilazione ossidativa dal flusso elettronico. Questa proteina è un **canale protonico** inserito nella membrana mitocondriale interna.

I protoni durante la catena respiratoria sono pompati nello spazio intermembrana.



Attraverso il canale protonico termogenina, i protoni rientrano nella matrice mitocondriale eludendo il passaggio mediato dall' ATP sintasi. **Si realizza così il disaccoppiamento e tutta l' energia viene liberata sotto forma di calore.**



La termogenina è tenuta nella forma aperta da elevate concentrazioni di acidi grassi liberi, cioè durante intensa lipolisi. Allorchè il flusso lipolitico si arresta e il substrato ossidabile diventa il glucosio, il canale tende a chiudersi, i protoni si impegnano nel canale con l' ATP sintasi e si produce ATP, che a sua volta mantiene il canale nella forma saldamente chiusa. La catena respiratoria riprende a funzionare in regime di accoppiamento.

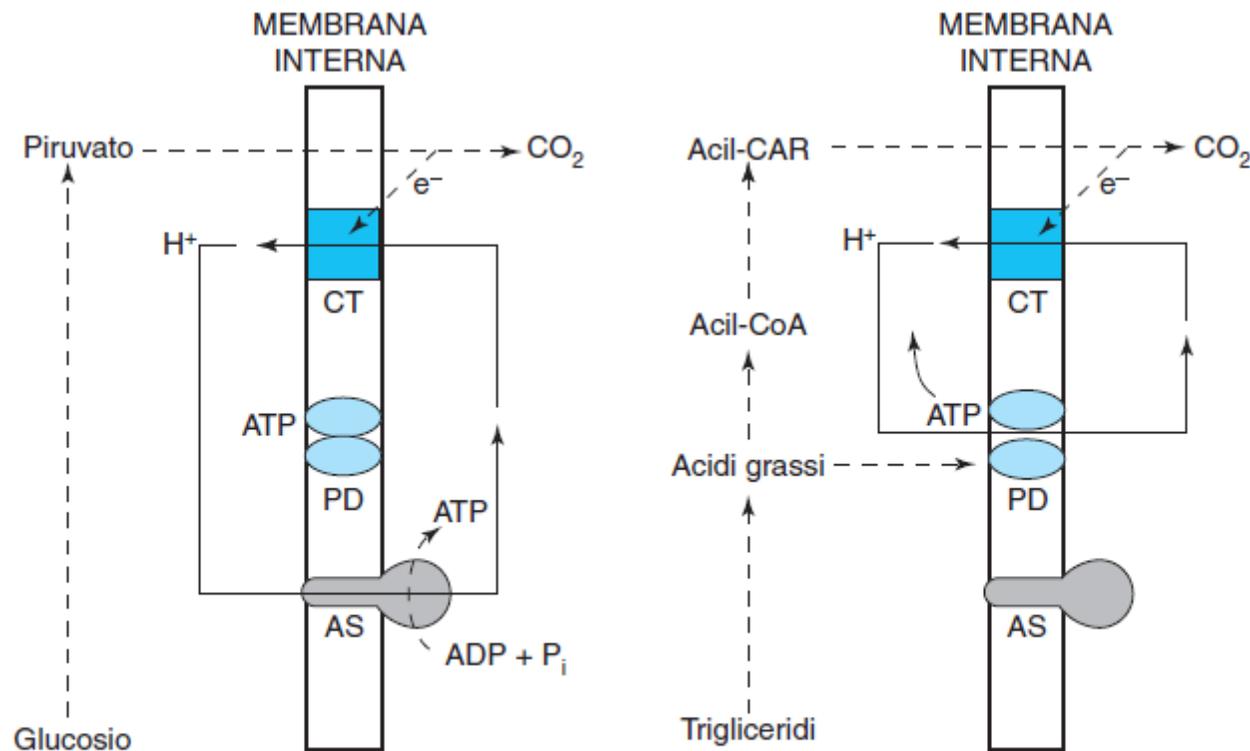


Figura 29.8 Circuito protonico attraverso la membrana interna dei mitocondri di tessuto adiposo bruno che ossidano piruvato (da glucosio) o acidi grassi

Acil-CAR = Acil-carnitina; CT = catena respiratoria; PD = proteina disaccoppiante; AS = ATP sintetasi.

Le catecolamine, adrenalina e noradrenalina, attivano la termogenesi

Gli adipociti bruni dispongono di recettori **b3-adrenergici**.

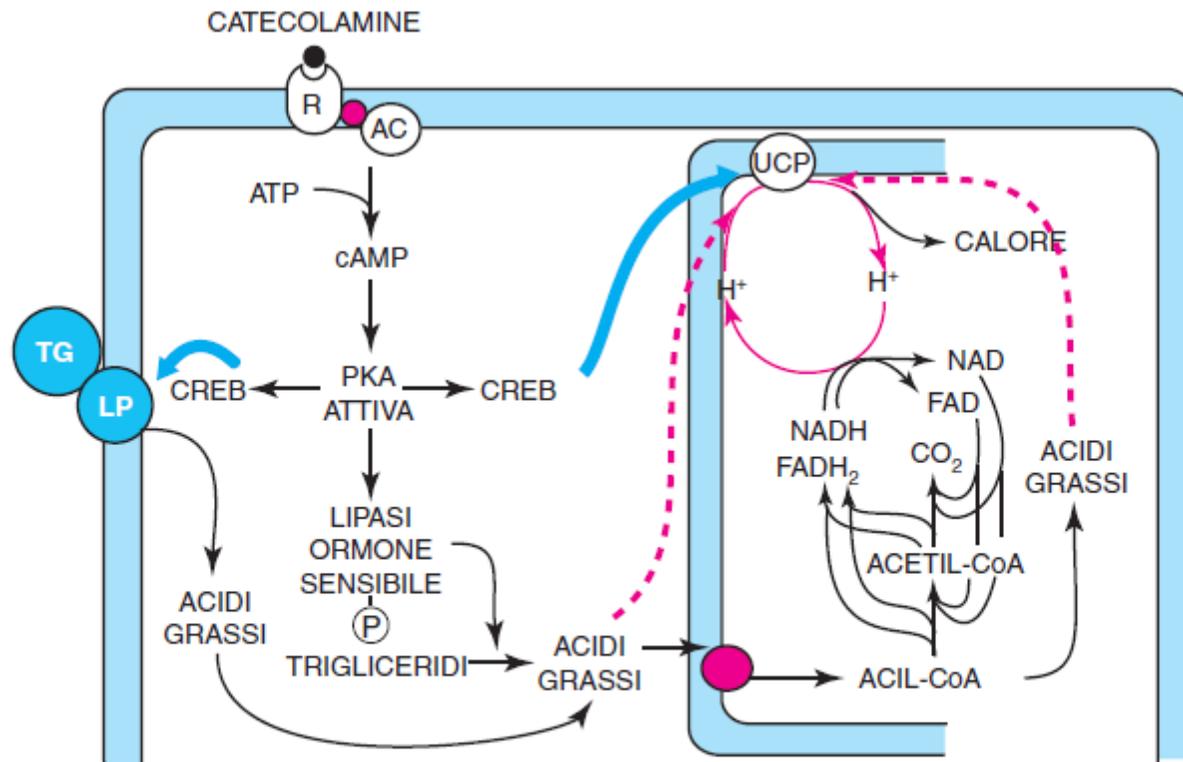


Figura 29.9 Schema dell'effetto termogenico esercitato dalle catecolamine sul tessuto adiposo bruno

AC = adenilato ciclasi; R = recettore delle catecolamine; TG = trigliceridi dei chilomicroni e delle VLDL; LP = lipoproteina lipasi.

Una costante ed intensa stimolazione b-adrenergica, come quella prodotta dal freddo, innesca l'asse trasduzionale dell'AMP ciclico, con attivazione della PKA e conseguente fosforilazione e attivazione della trigliceride lipasi ed avvio della lipolisi.

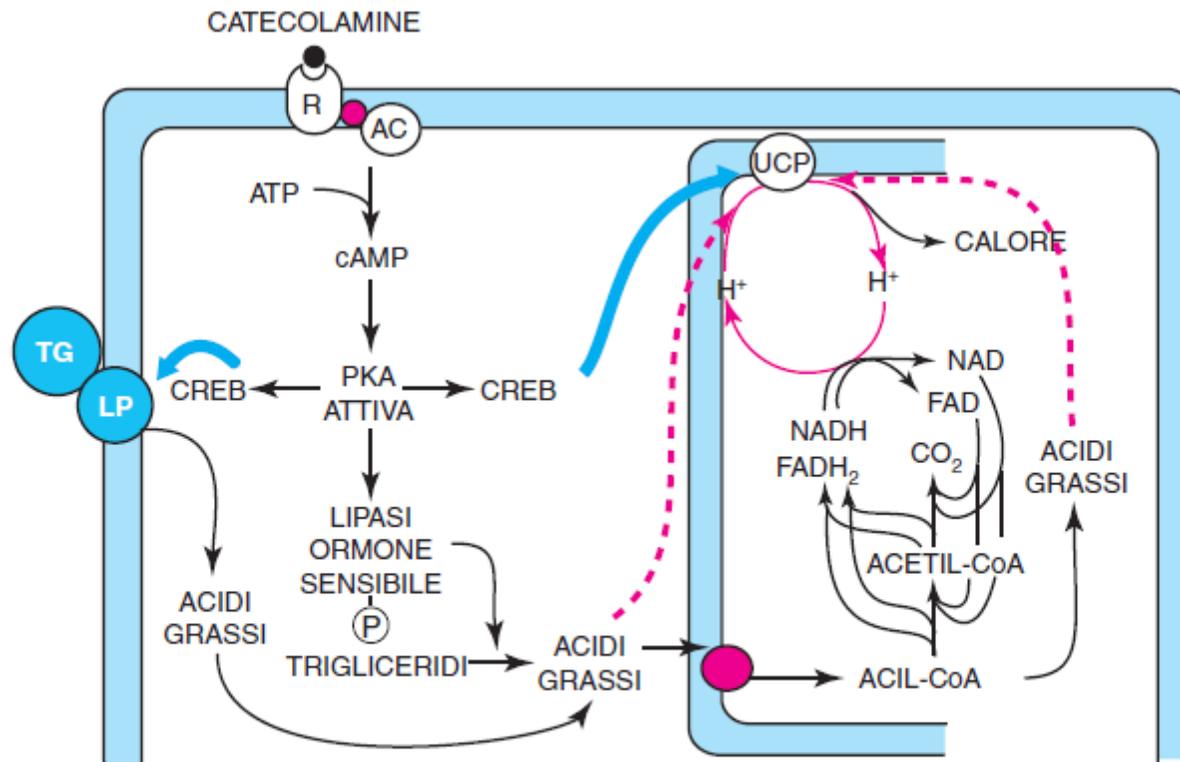


Figura 29.9 Schema dell'effetto termogenico esercitato dalle catecolammine sul tessuto adiposo bruno

AC = adenilato ciclasi; R = recettore delle catecolammine; TG = trigliceridi dei chilomicroni e delle VLDL; LP = lipoproteina lipasi.

Allo stesso tempo, la PKA, attraverso una cascata di fosforilazioni attiva anche le CREB (cAMP response element-binding) provocando la trascrizione di geni per la lipoproteinlipasi e la stessa termogenina. In tal modo si assicura l'assunzione di acidi grassi di origine ematica ed una maggiore efficacia del processo termogenetico.

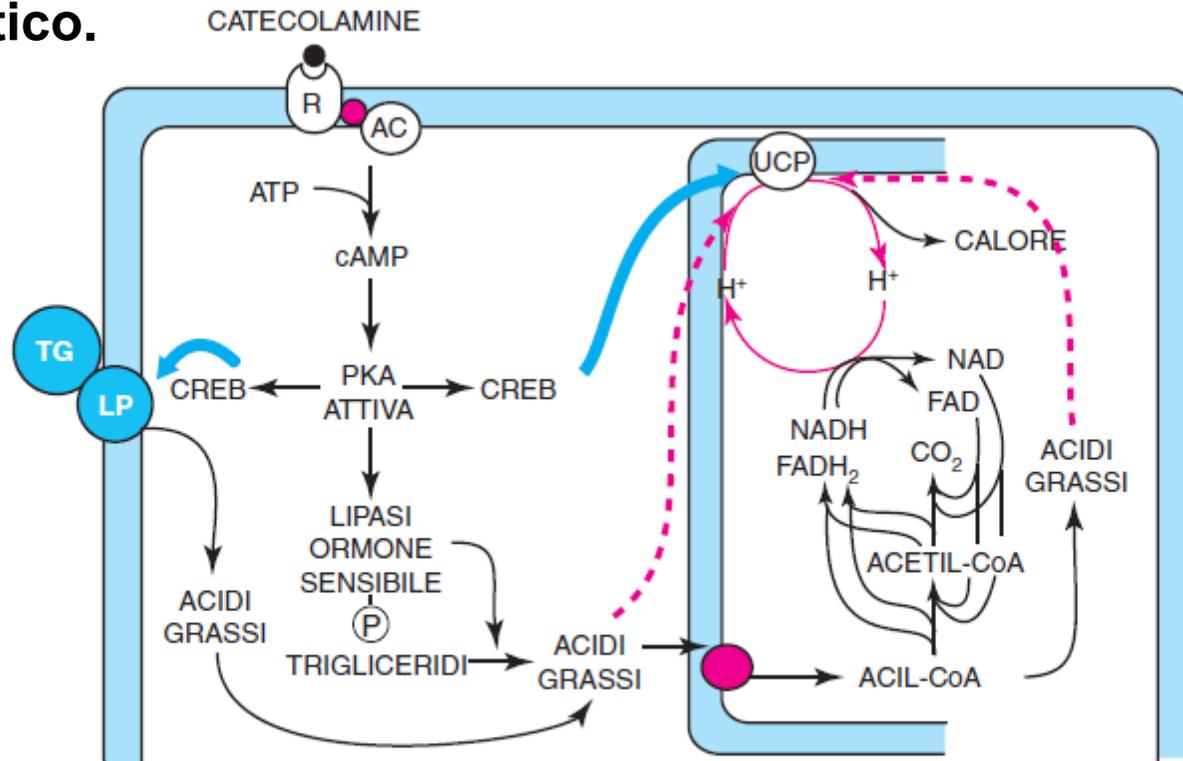


Figura 29.9 Schema dell'effetto termogenico esercitato dalle catecolammine sul tessuto adiposo bruno

AC = adenilato ciclasi; R = recettore delle catecolammine; TG = trigliceridi dei chilomicroni e delle VLDL; LP = lipoproteina lipasi.

Un ulteriore effetto della PKA è quello di attivare la deiodinasi che converte la tetraiodotironina (T4) in **triiodotironina** (T3), forma ormonale più attiva. Ne deriva un aumento della respirazione cellulare che pure concorre alla produzione di calore.

Tabella 29.IV

Principali caratteristiche del tessuto adiposo bianco e bruno.

	Tessuto adiposo bianco	Tessuto adiposo bruno
Aspetti morfologici		
• Distribuzione anatomica	Estesa	Molto ristretta
• Gocce lipidiche	Grosse, uniloculari	Piccole, multiple
• Mitocondri	Scarsi	Molto numerosi
• Innervazione simpatica	Scarsa	Molto estesa
• Vascolarizzazione	Scarsa	Molto abbondante
Aspetti biochimici		
• Consumo di O ₂	Molto basso	Elevato
• Metabolismo acidi grassi	Rilascio in circolo	Ossidazione locale
• Lipogenesi	Molto abbondante	Scarsa
• Proteina disaccopiante	Assente	Presente
• 5'-deiodinasi (T ₄ →T ₃)	Assente	Presente
• β-Recettori adrenergici (asse cAMP)	Stimolazione lipolisi. Stimolazione glicogenolisi (modesta)	Stimolazione lipolisi Induzione della UCP. Induzione della lipasi lipoproteica. Attivazione della 5'-deiodinasi.
• α ₁ Recettori adrenergici (asse Ca ²⁺ , PKC)	Stimolazione glicogenolisi. Attivazione piruvato deidrogenasi	Stimolazione termogenesi
• α ₂ -Recettori adrenergici (inibizione adenilato ciclasi)	Inibizione lipolisi	Attivazione scambiatore Na ⁺ /H ⁺
• Secrezione proteine	Abbondante	Nulla
• Enzimi attivi su ormoni steroidei sessuali	Presenti	Assenti
Aspetti funzionali generali		
• Principali funzioni	Riserva energetica. Secrezioni endocrine e paracrine	Termogenesi

La ridotta presenza di adipociti bruni in un individuo adulto sembra essere uno dei tanti meccanismi patogenetici che stanno alla base dell'obesità.

Secondo gli studi recenti, il tessuto adiposo dei mammiferi (uomo compreso) ha la capacità intrinseca di trasformare adipociti bianchi in adipociti bruni, e viceversa.

Il tessuto adiposo bruno, infatti, non è numericamente costante nella sua popolazione cellulare, ma si espande e si restringe al bisogno. Questo evento è dovuto a fenomeni di iperplasia o di conversione degli adipociti bianchi in adipociti bruni; la convivenza di queste cellule è infatti antitetica (quelle bianche accumulano i lipidi mentre quelle brune li bruciano).

La scoperta di questi meccanismi biologici apre le porte a futuri sviluppi terapeutici nel trattamento dell'obesità.

altri studi indicano che

Il digiuno intermittente promuove “l'imbrunimento” del tessuto adiposo bianco

L'attivazione del tessuto adiposo bruno migliora l'omeostasi del glucosio e la sensibilità all'insulina nell'uomo

L'attivazione del tessuto adiposo bruno sembra svolgere un ruolo importante sulla robustezza e densità ossea.

L'attivazione del tessuto adiposo bruno attraverso l'esposizione a freddo aumenta i livelli di adiponectina, solo due ore di esposizione al freddo hanno provocato un aumento del 70% della adiponectina circolante negli uomini adulti.

I centenari (sia uomini che donne) e la loro progenie hanno una genetica che potenzia l'adiponectina e hanno un'alta adiponectina circolante, suggerendo un legame tra longevità e produzione di adiponectina

Negli animali ibernanti il tessuto adiposo bruno costituisce il 5% della massa corporea. La continua produzione di calore da parte del tessuto adiposo bruno, insieme alla riduzione delle esigenze caloriche, consente la sopravvivenza degli animali in letargo nei climi gelidi.



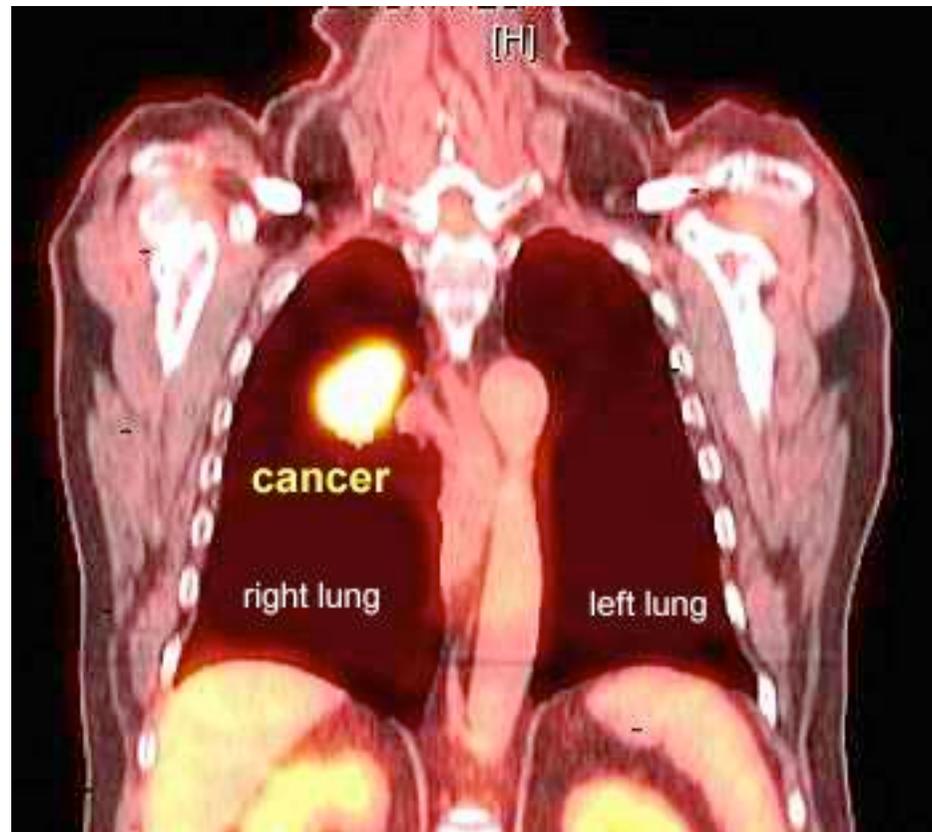
Negli animali, la funzione del tessuto adiposo bruno è coinvolta nello stoccaggio di catene lipidiche medio-piccole per il consumo durante il letargo. Piccoli acidi grassi consentono un percorso più rapido di produzione di energia rispetto alla glicolisi.

Uno studio in ratto ha mostrato che animali in cui è stata operata una lesione del tessuto adiposo bruno interscapolare hanno difficoltà a regolare il loro normale peso corporeo.

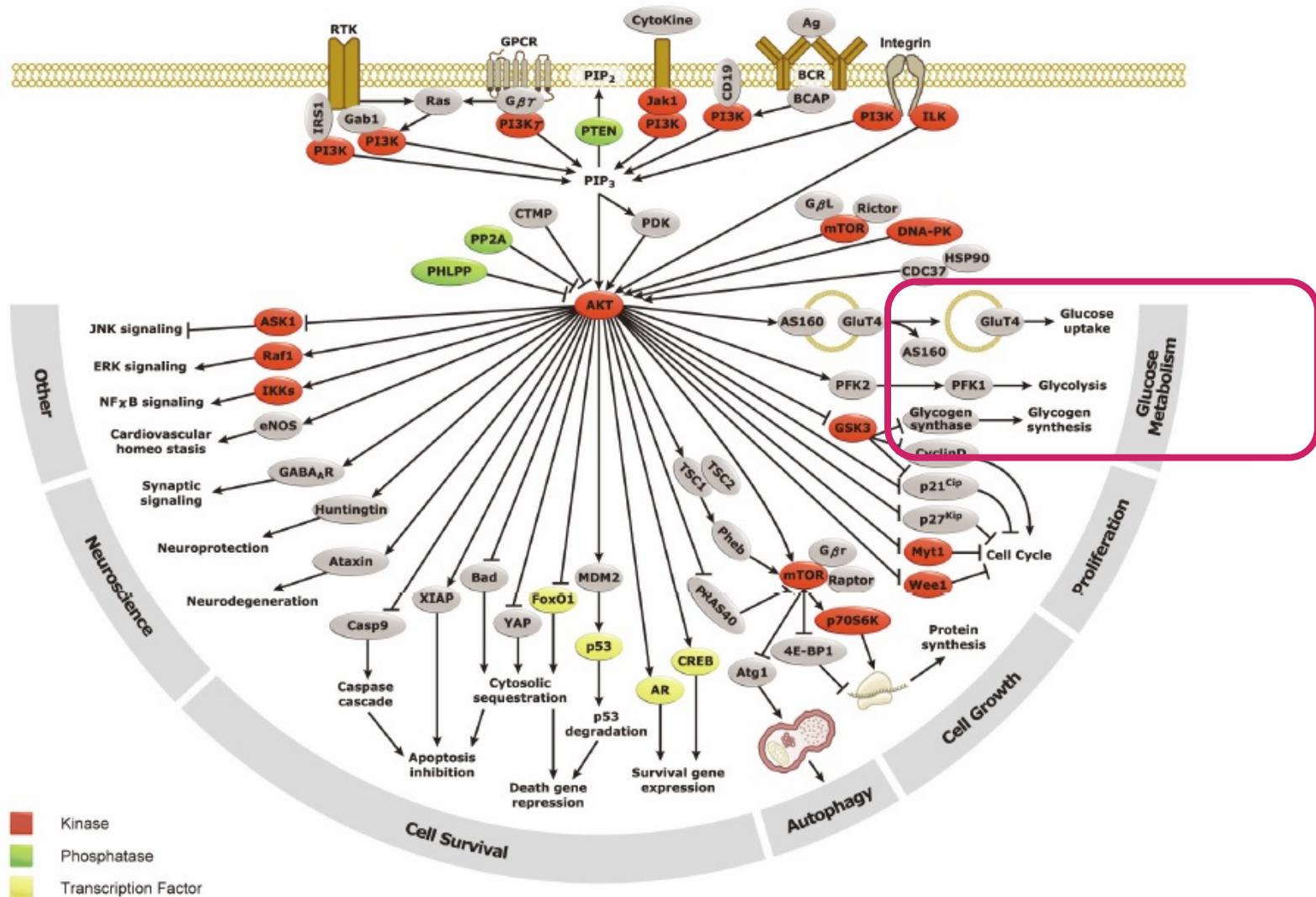
I piccoli mammiferi più longevi: i pipistrelli (30 anni) e una varietà di ratti (32 anni) hanno tutti livelli notevolmente elevati la quantità e attività del tessuto adiposo bruno

Inoltre, nelle specie animali, quelli che vivono negli ambienti più freddi, con un'aumentata attivazione del tessuto adiposo bruno, registrano un aumento della durata della vita.

IL METABOLISMO NEL CANCRO



Molte di queste vie di segnalazione oncogeniche determinano un adattamento del metabolismo cellulare perché sostenga la crescita e la sopravvivenza della cellula tumorale.

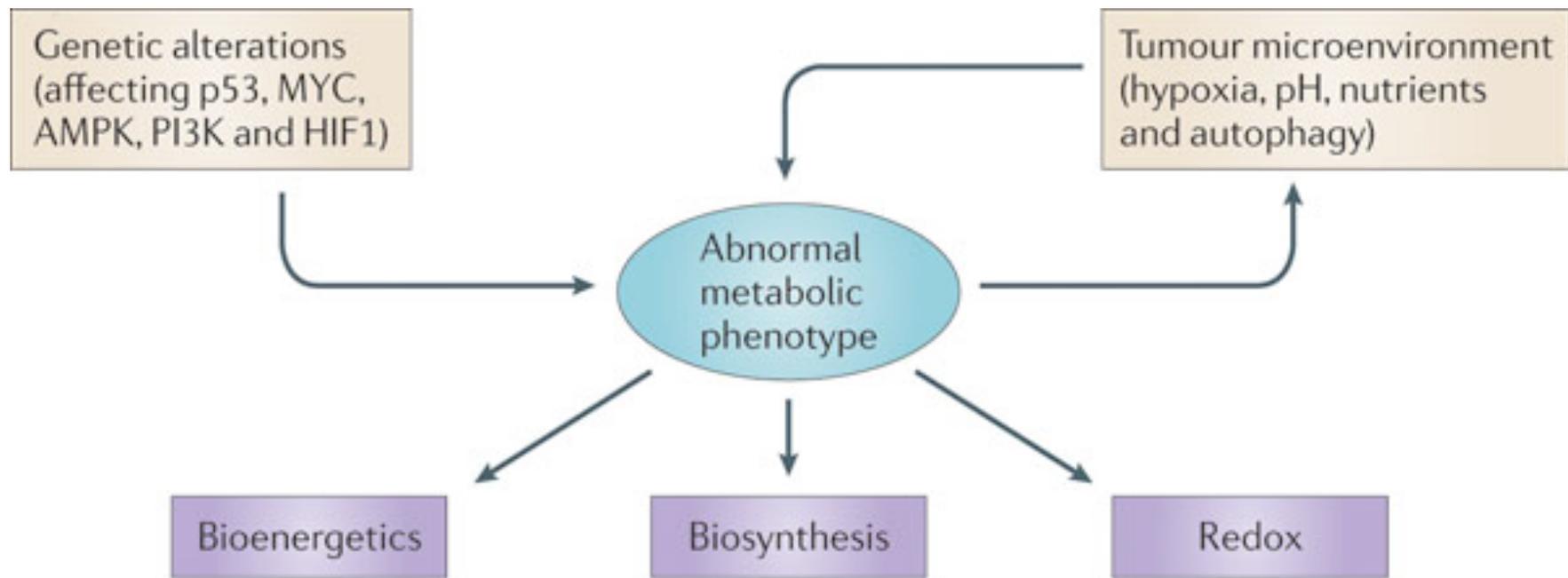


REQUISITI METABOLICI ESSENZIALI DELLA CELLULA TUMORALE

***rapida sintesi di ATP per mantenere lo stato energetico**

***aumentata biosintesi delle macromolecole**

***mantenimento di un appropriato stato redox**

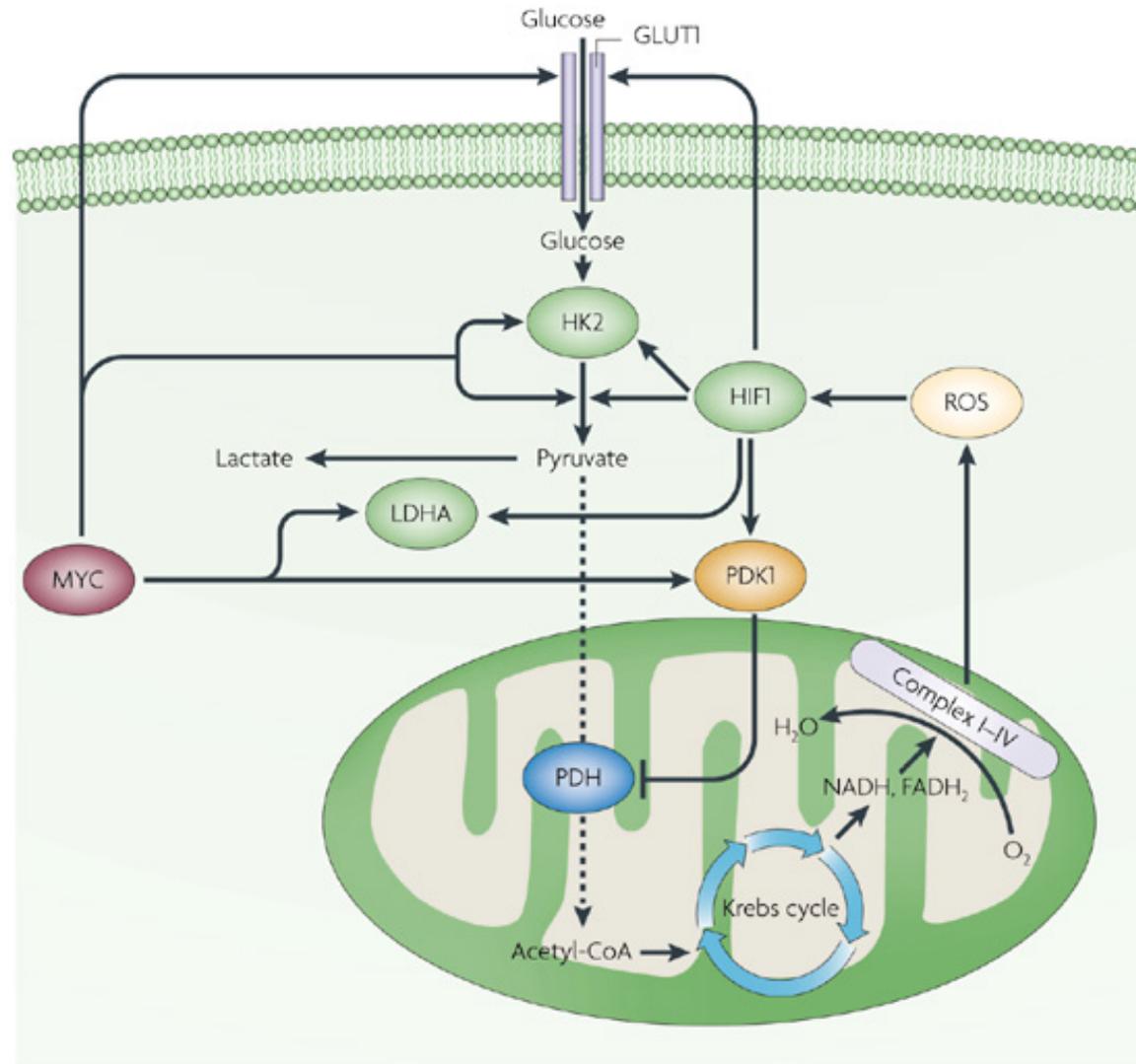


EFFETTO WARBURG

Le cellule tumorali proliferanti, oltre all' ATP necessario per i normali processi cellulari, devono generare energia sufficiente per sostenere la rapida divisione cellulare. La cellula tumorale evade i meccanismi di controllo che normalmente bloccano la proliferazione in condizioni di stress metabolico.

Il più studiato meccanismo con cui le cellule tumorali riprogrammano il loro metabolismo è l' effetto Warburg.

EFFETTO WARBURG



L'effetto Warburg consiste nell'attitudine della cellula tumorale di generare ATP mediante glicolisi anaerobia, bypassando la fosforilazione ossidativa, anche in presenza di adeguate concentrazioni di ossigeno.

Ne consegue la produzione di elevate quantità di lattato.

La produzione di ATP diviene, in questo modo, più rapida, anche se meno efficiente e richiede elevato consumo di glucosio.

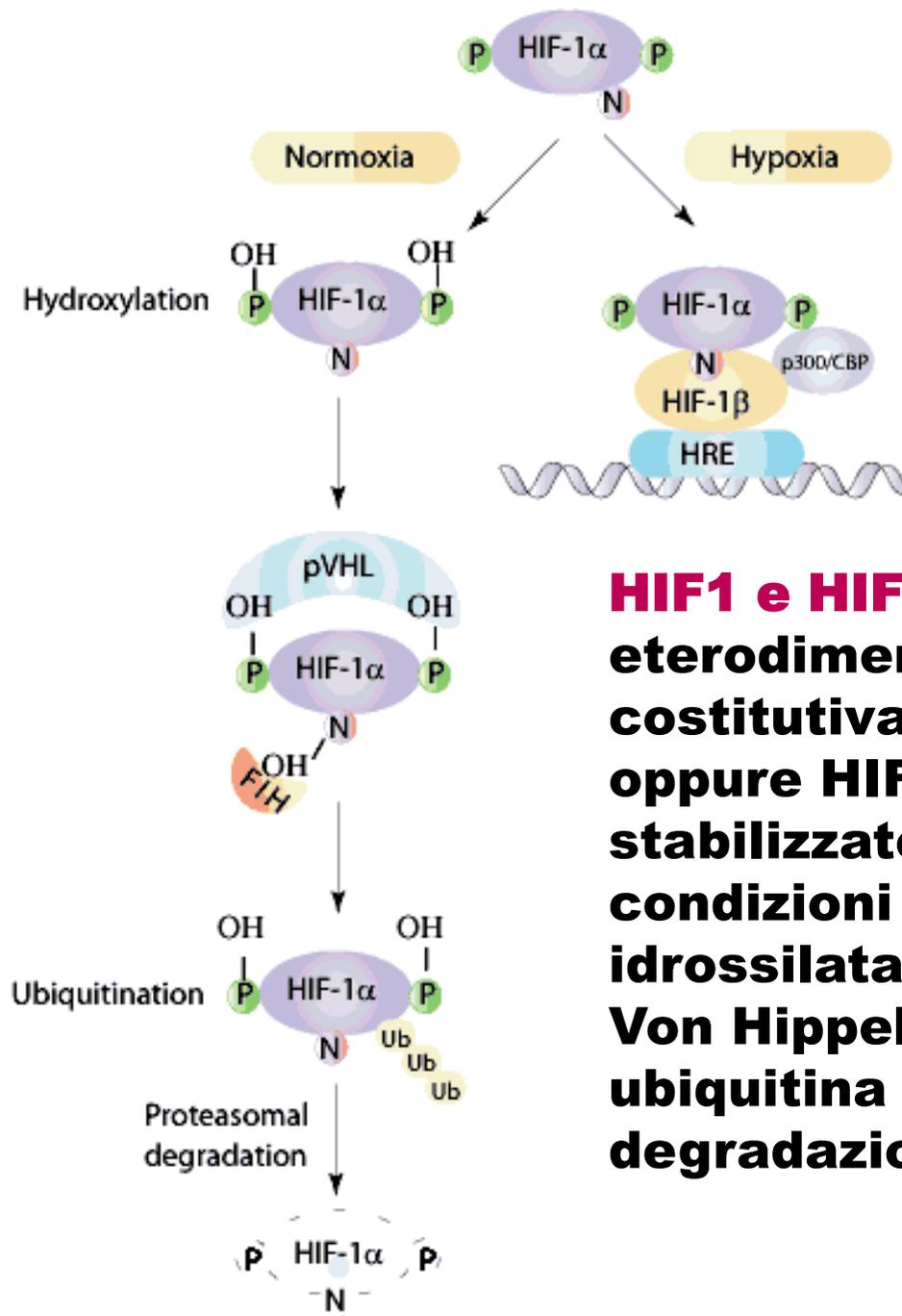
Perché l'effetto Warburg?

La cellula tumorale ha disfunzioni mitocondriali dovute a mutazioni del DNA mitocondriale

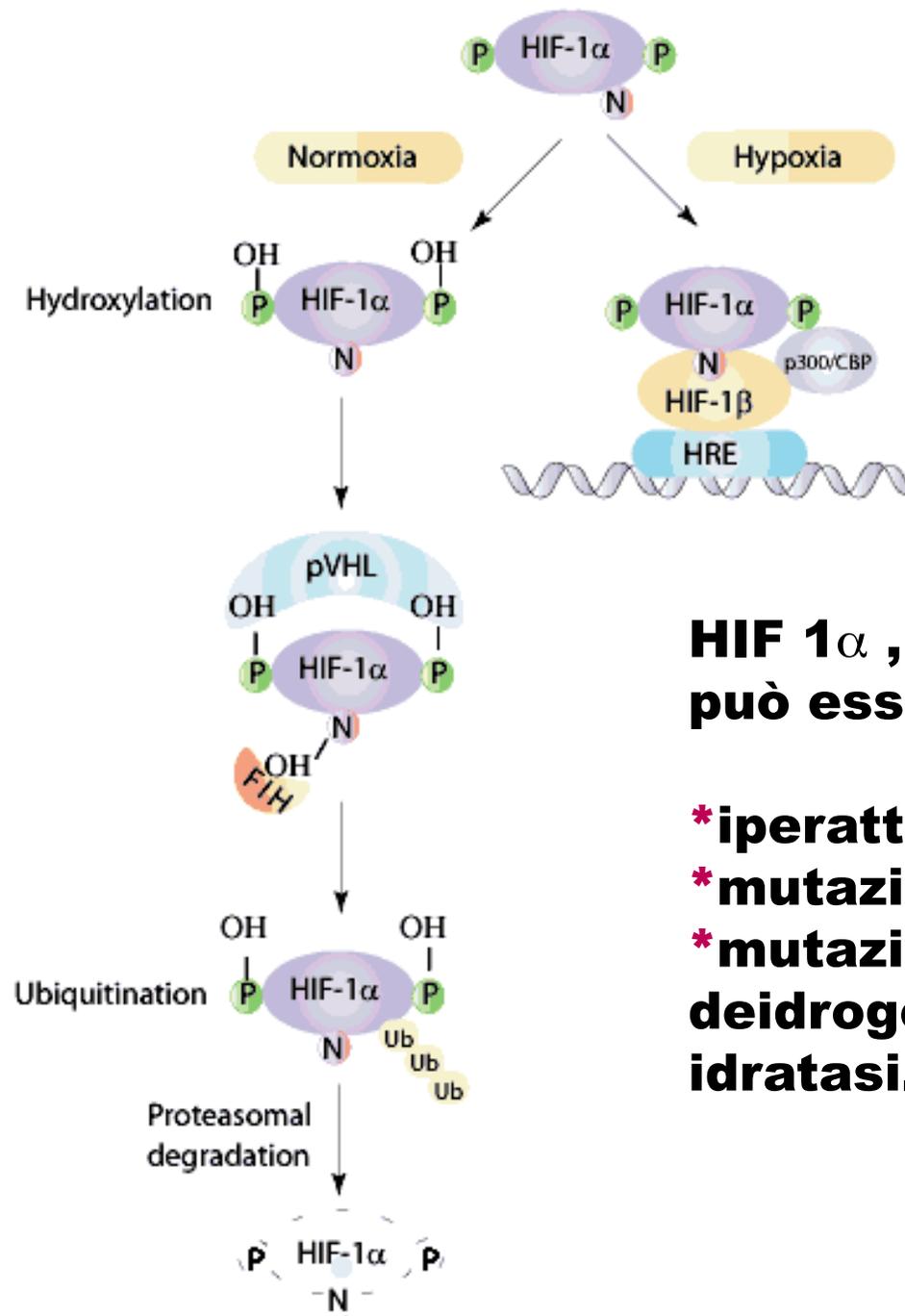
La glicolisi anaerobia genera più velocemente ATP rispetto alla fosforilazione ossidativa per cui è vantaggiosa nelle condizioni in cui non ci sono limitazioni al glucosio.

La glicolisi anaerobia origina da un adattamento all'ipossia, che è una condizione precoce nello sviluppo del tumore. La lattacidosi sostiene questo fenotipo glicolitico

La glicolisi anaerobia genera prodotti carboniosi intermedi che servono per la biosintesi delle macromolecole.



HIF1 e HIF2 sono fattori trascrizionali, eterodimeri composti da HIF1 β , costitutivamente espresso e HIF 1 α oppure HIF 2 α che sono le subunità stabilizzate durante l'ipossia. In condizioni normossiche, HIF 1 α viene idrossilata e riconosciuta dal fattore di Von Hippel-Lindau (VHL), una E3 ubiquitina ligasi, che ne determina la degradazione.

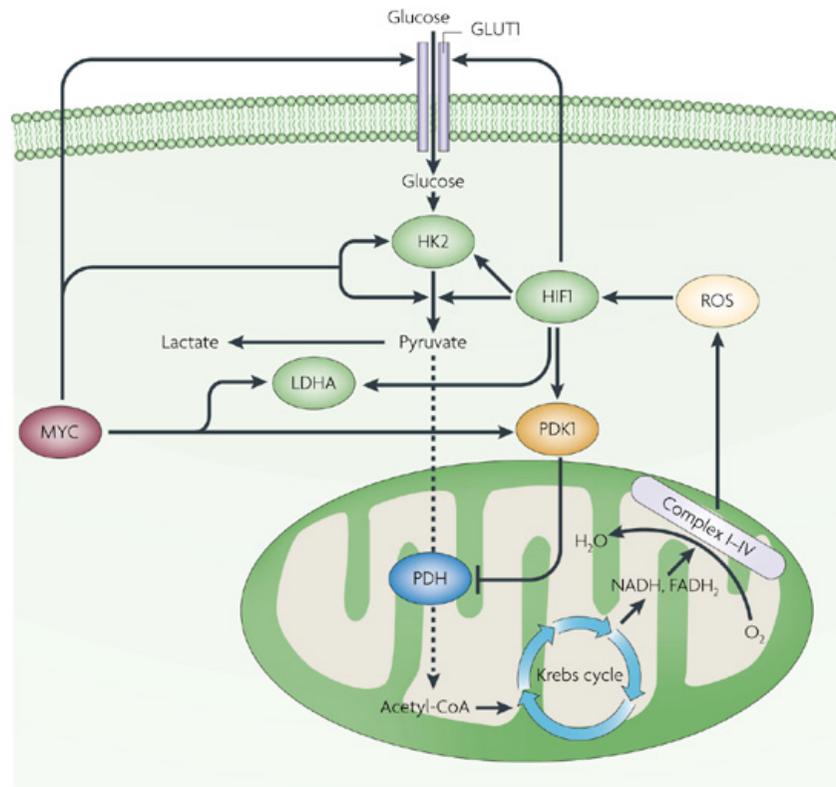


HIF 1 α , in condizioni normossiche può essere stabilizzato da:

- * iperattivazione di PI3k/Akt
- * mutazioni del fattore VHL
- * mutazioni della succinico deidrogenasi o della fumarato idratasi.

Una volta attivato, HIF:

- * aumenta la sintesi di GLUT4 e di enzimi glicolitici;
- * attiva la lattato deidrogenasi A
- * attiva la piruvato deidrogenasi chinasi che, a sua volta,
- * inattiva la piruvato deidrogenasi mitocondriale e riduce il flusso di piruvato verso il ciclo di Krebs.



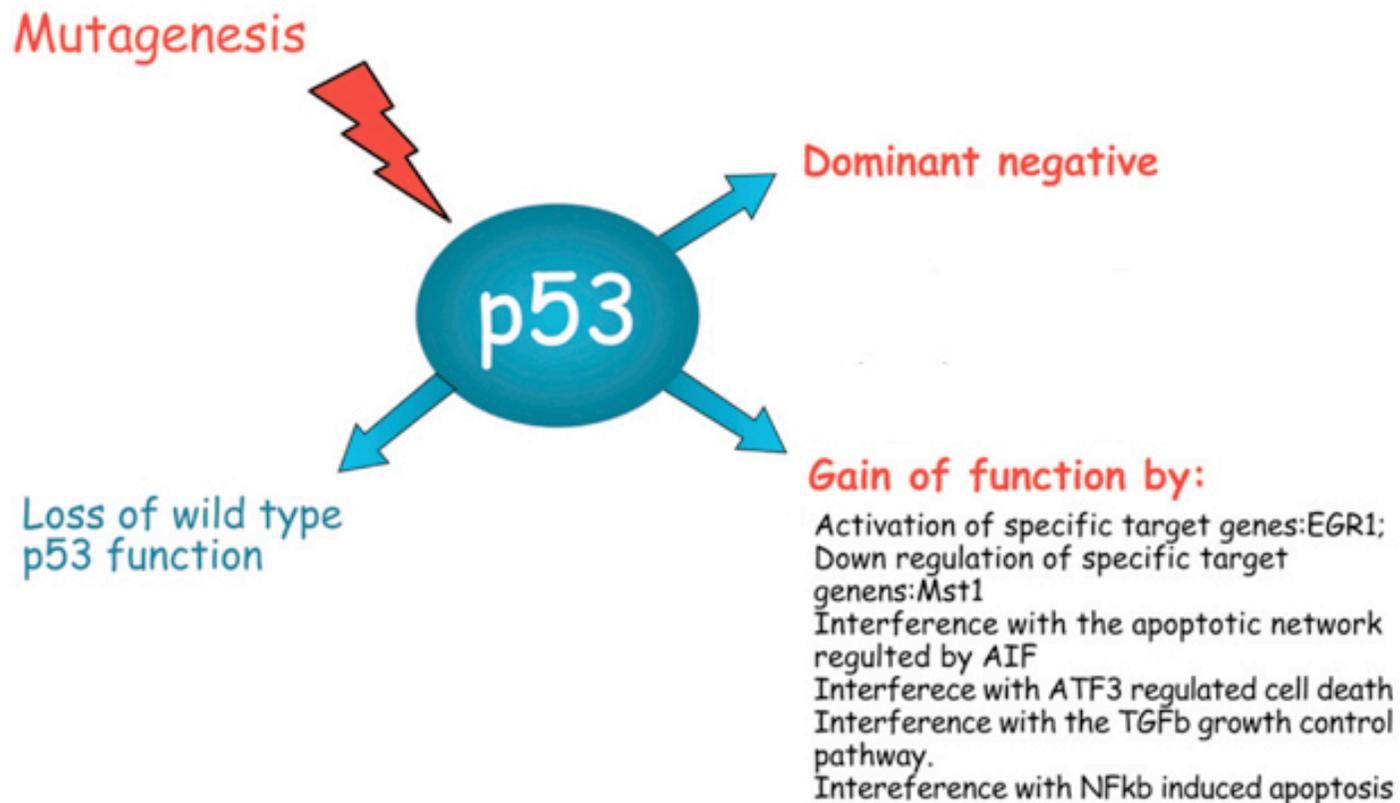
Questi effetti di **HiF riducono la fosforilazione ossidativa e il consumo di ossigeno e rinforzano il fenotipo glicolitico, risparmiando ossigeno, in condizioni di ipossia.**

Diverse mutazioni in AMPK nei tumori, alterano questo meccanismo di controllo, disaccoppiando i segnali di carica energetica da quelli di proliferazione, permettendo alla cellula tumorale di proliferare in condizioni nutrizionali abnormi.

AMPK è attivata dalla liver chinasi B1 (LKB1), un tumor suppressor che è mutato nella sindrome di Peutz-Jeghers.

P53, sebbene meglio noto per il suo ruolo nella risposta allo stress genotossico e nell'apoptosi, è anche regolatore del metabolismo.

Oncogenic function of mutant p53 proteins



EFFETTI FISIOLOGICI DI P53 SUL METABOLISMO

- * Attiva l'espressione dell'esochinasi 2 producendo G6-P, utilizzato soprattutto nella via dei pentoso fosfato. Attraverso questa via vengono prodotti NADPH e ribosio che supportano la biosintesi di macromolecole e nucleotidi.**
- * riduce i livelli di F2,6 bisfosfato.**
- * promuove la fosforilazione ossidativa attraverso l'induzione di SCO₂, il fattore che aiuta l'assemblaggio della citocromo c ossidasi.**

**L'EFFETTO GLOBALE DELLA PERDITA
DI P53 È QUELLA DELL'ACQUISIZIONE
DI UN FENOTIPO GLICOLITICO.**

Glutamina

**LE CELLULE TUMORALI SONO ALTAMENTE
GLUTAMMINA-DIPENDENTI.**

Una volta entrata nella cellula tumorale, la glutamina viene convertita in glutammato da glutaminasi.

Destino del glutammato

- * Il glutammato è incorporato nel glutatione dalla glutatione-cisteina ligasi.**
- * Il glutammato può anche essere convertito in alfa-chetoglutarato ed entrare nel ciclo di Krebs.**
- * Intermedi carboniosi derivati dal glutammato possono uscire dal ciclo di Krebs come malato che a sua volta è substrato dell'enzima malico che genera NADPH.**

NADPH è una molecola chiave nel metabolismo della cellula tumorale perché il suo potere riducente

- * sostiene i processi biosintetici (effetto anabolico)
- * serve a mantenere allo stato ridotto il glutathione e la tioredoxina (effetto antiossidante).

MYC aumenta l'ingresso di glutammina nella cellula inducendo l'espressione dei trasportatori (SLC5A1 e SLC7A1).

MYC induce glutaminasi 1.

La L-asparaginasi abbassa i livelli sierici sia di asparagina che di glutammina.

Bassi livelli di ROS (area rosa) supportano la proliferazione e la sopravvivenza cellulare. Alti livelli di ROS (area viola) causano stress ossidativo e morte cellulare. La cellula tumorale, attraverso mutazioni del DNA, genera degli adattamenti al suo interno che riducono il livello dei ROS (area blu) a valori moderati ed accettabili per la sopravvivenza. Questo meccanismo di controllo permette alla cellula tumorale di prevenire gli effetti dannosi dei ROS, ma allo stesso tempo, favorisce l'accumulo di mutazioni che alimentano la malignità.

