

ASPETTI MORFOFUNZIONALI DELL'ORGANO ADIPOSO: DAL MODELLO ANIMALE VERSO UNA TERAPIA RAZIONALE DELL'OBESITÀ

S. CINTI

Istituto di Morfologia Umana Normale, Facoltà di Medicina, Università Politecnica delle Marche, Ancona

riassunto L'organo adiposo è un organo presente in tutti i mammiferi e costituito da due diversi tessuti, il tessuto adiposo bianco e il tessuto adiposo bruno. Nei piccoli animali da laboratorio (topi e ratti), l'organo adiposo si compone di numerosi depositi sia a livello sottocutaneo che viscerale. In essi si trovano sia adipociti bianchi che bruni, potendo la loro quantità relativa cambiare a seconda dell'età, del background genetico, della alimentazione e della temperatura ambiente. Entrambi tali tessuti si caratterizzano per la capacità di accumulare lipidi (trigliceridi), ma con scopi differenti: il tessuto adiposo bruno utilizza tali lipidi per garantire l'omeostasi termica dell'organismo, producendo quindi calore (termogenesi non da brivido); il tessuto adiposo bianco accumula lipidi per ridistribuirli durante il digiuno agli altri organi e tessuti dell'organismo. Un'altra importante funzione dell'organo adiposo, e in particolare dell'adipocita bianco, è la secrezione endocrina di numerose sostanze implicate prevalentemente nella regolazione del bilancio energetico. Dati recenti ottenuti prevalentemente su modelli transgenici chiariscono il complesso ruolo dell'organo adiposo nella fisiopatologia del bilancio energetico e lasciano intravedere diverse strade da percorrere per un approccio razionale alla terapia dell'obesità.

Parole chiave. Adipocita bianco, adipocita bruno, obesità insulino-resistenza, leptina, recettori adrenergici.

summary *Morphofunctional aspects of the adipose organ: from animal models towards a rational therapy of obesity. The adipose organ is a mammalian organ made up by two different tissues, the white adipose tissue and the brown adipose tissue. In rats and mice, the adipose organ consists of several subcutaneous and visceral depots. Such depots contains both white and brown adipocytes, but their relative amount can vary according to age, strain, feeding and environmental temperature. Both brown and white adipose tissues are endowed with the ability to accumulate lipids (triglycerides), but for different purposes: the brown adipose tissue burns the lipids in order to warrant the thermal homeostasis of the body, by heat production (non shivering thermogenesis); the white adipose tissue store lipids in order to partition them to the other organs and tissues of the body. A further important function of the adipose organ, especially of the white adipocyte, is the endocrine secretion of several molecules mainly involved in the tuning of the energy balance. Recent data obtained on transgenic animal models disclose the complex role of the adipose organ in the energy balance and point to several strategies for a rational therapy of obesity.*

Key words. *White adipocyte, brown adipocyte, brown adipocyte, obesity, insulin resistance, leptin, adrenergic receptors.*

Introduzione

Fino ad alcuni anni fa il tessuto adiposo veniva descritto come un tessuto dove poteva essere immagazzinata una scorta energetica utile per i periodi di scarsa disponibilità alimentare. Questo concetto di "riserva" unito al monotono e poco attraente aspetto morfologico tessutale e l'assenza del riconoscimento di un vero sito anatomicamente definito come sede

del tessuto, sono state tra le cause che hanno contribuito a far sì che gli studi sul tessuto adiposo fossero molto scarsi. Per avere un'idea di come sia stato scarso il numero di ricercatori che si dedicavano allo studio del tessuto adiposo, basti pensare che già nel 1978 si era individuato con certezza un fattore umorale, assente nei topi geneticamente obesi ob/ob e

presente nei ceppi magri, la cui mancanza era responsabile dell'obesità (1).

Sono dovuti passare 16 anni per arrivare alla scoperta che quel fattore umorale era una proteina di secrezione denominata dallo scopritore Jeffrey Friedman leptina (dal greco leptòs = sottile) (2).

Questo ormone, prodotto dagli adipociti bianchi, agendo sull'ipotalamo induce sazietà, ma nella maggior parte dei soggetti obesi si instaura una leptin-resistenza (3) che ha deluso ogni speranza di aver individuato la molecola capace di curare questa "malattia" così diffusa nel mondo occidentale (4).

La scoperta della leptina ha comunque avuto il merito di portare il tessuto adiposo al centro dell'attenzione di un gran numero di ricercatori che ora vedevano il tessuto non più come mero organo di riserva energetica, ma addirittura come un importante organo endocrino capace di colloquiare direttamente con centri encefalici. In realtà, il tessuto adiposo rappresenta un organo fondamentale nella vita dei mammiferi, anche perché costituisce la fonte energetica principale per i circa cento miliardi di cellule che richiedono all'organismo molecole da bruciare per la loro sopravvivenza 24 ore al giorno. Per questa ineluttabile esigenza, la presenza del tessuto adiposo consente di avere intervalli tra un pasto e l'altro, e quando l'intervallo, per carenza di cibo, si prolunga per qualche settimana il tessuto adiposo diventa il tessuto della sopravvivenza. Per questo motivo probabilmente negli ultimi milioni di anni di vita della specie umana, quando la disponibilità del cibo non era abbondante, si sono selezionati quei geni che consentivano un migliore sviluppo di questo tessuto. Questa selezionata abilità delle specie di ultima generazione poste di fronte a una disponibilità di cibo senza precedenti nella storia umana probabilmente spiega la diffusione endemica dell'obesità.

Gli adipociti sono di due tipi

Tutti i mammiferi possiedono due tipi di cellule definite adipociti che condividono la capacità di accumulare lipidi (trigliceridi), ma presentano notevoli differenze anatomiche e funzionali; questi due citotipi vengono definiti adipociti bianchi e adipociti bruni.

I primi sono i più noti perché costituiscono l'elemento parenchimale di quello che comunemente viene definito grasso, abbondantemente presente nella specie umana e patologicamente incrementato nell'obesità. I secondi sono meno noti e comunemente si ritiene che la loro presenza nell'uomo adulto sia trascurabile almeno dal punto di vista funzionale.

L'adipocita bianco

Gli adipociti bianchi sono elementi cellulari di forma sferica, le cui dimensioni sono assai variabili a seconda dello stato funzionale. Nelle biopsie del tessuto adiposo sottocutaneo di un individuo adulto a normale BMI (indice di massa corporea che si ottiene dividendo il peso espresso in kg per il quadrato dell'altezza espressa in metri) e a digiuno da circa 12 ore e il diametro dell'adipocita si aggira attorno ai 100 micron (dati non pubblicati). Al microscopio ottico queste cellule appaiono come elementi rappresentati per oltre il 90% del loro volume da un'unica goccia lipidica. Il citoplasma è ridotto a una sottile rima appena visibile. Il nucleo risulta schiacciato alla periferia dal lipide e solo in quella zona perinucleare il citoplasma risulta un poco più abbondante e visibile. Il microscopio elettronico permette di vedere all'interno del citoplasma tutti gli organuli normalmente presenti nelle cellule dei mammiferi quali mitocondri, apparato del Golgi e reticolo endoplasmatico (fig. 1A). Le cellule risultano circondate da una lamina esterna (membrana basale). Questa morfologia consente alla cellula di adempiere nel modo più adeguato alla sua principale funzione di rifornire l'organismo del "carburante" atto ad affrontare le continue richieste energetiche indipendentemente dalla frequenza dei pasti. Infatti, la forma sferica rappresenta il miglior modo di accumulare volume nel minimo spazio e consente anche di esportare una notevole massa di molecole energetiche senza scomporre troppo l'anatomia del tessuto: infatti, in una sfera, una minima riduzione di diametro corrisponde a una considerevole riduzione del volume.

Ma l'adipocita bianco è una fabbrica di molecole ad azione autocrina, paracrina ed endocrina. Il numero delle molecole conosciute che sono prodotte e secrete dall'adipocita bianco cresce così rapidamente che le ultime rassegne sull'attività endocrina dell'adipocita bianco non le elencano più limitandosi a descriverle come categorie. Sicuramente la più importante molecola secreta è la sopra ricordata leptina, vero e proprio ormone proteico multifunzionale (sazietà, immunità, riproduzione; per una recente rassegna vedi 6). Ma molte altre molecole secrete sono di notevole importanza per l'omeostasi dell'intero organismo e alcune di esse possono essere direttamente implicate nelle complicanze metaboliche (adiponectina, resistina, TNF-alfa) e cardiovascolari (angiotensinogeno, PAI-1) (per recenti rassegne vedi 6, 7).

Nella restrizione alimentare e nel digiuno la morfologia dell'adipocita si modifica notevolmente (8). Nel digiuno aree circoscritte del tessuto adiposo bianco vengono delipidate, per cui l'aspetto del tessuto è variegato con aree molto diverse l'una dall'altra e vici-

ne tra loro. Nella restrizione alimentare la delipidazione avviene invece in modo più omogeneo e la modifica della morfologia del tessuto è meno drammatica. Durante il digiuno aumenta l'innervazione adrenergica del tessuto (9, 10), nonché il flusso ematico (11) e i vasi capillari appaiono molto numerosi (tuttavia non è ancora stato chiarito se l'aumento è apparente, dovuto al collasso degli adipociti o reale). Gli adipociti appaiono dimagriti, con vari gradi di riduzione del vacuolo lipidico (nella maggior parte degli adipociti rimane un vacuolo prevalente, ma possono essere presenti anche numerosi altri piccoli vacuoli lipidici). Al grado estremo di dimagrimento l'adipocita è ancora facilmente riconoscibile solo con la microscopia elettronica. Questi elementi dimagriti presentano lunghi e sottili prolungamenti cellulari che sono assai caratteristici e prendono spesso rapporto con i vasi capillari. Gli organuli citoplasmatici appaiono molto più numerosi e ipertrofici che nelle condizioni di normale nutrizione (8).

L'adipocita bruno

L'adipocita bruno presenta una morfologia completamente diversa da quella dell'adipocita bianco. Esso infatti si presenta come una cellula poligonale grande circa un terzo dell'adipocita bianco con nucleo centrale rotondeggiante e abbondante citoplasma. Quest'ultimo è assai ricco di lipidi della stessa natura di quelli presenti nell'adipocita bianco (trigliceridi), ma organizzati a formare tante piccole gocce (multiloculari). Il microscopio elettronico rivela che il citoplasma contiene tutti gli organuli normalmente contenuti nelle cellule dei mammiferi, ma i mitocondri sono del tutto peculiari perché sono numerosi, grossi e ricchi di creste laminari (fig. 1B). Questa particolare morfologia mitocondriale è dovuta alla necessità di avere la massima estensione possibile della membrana mitocondriale interna dove è inserita la proteina funzionale fondamentale di queste cellule: l'uncoupling protein 1 (UCP1) (12-14). Questa proteina è espressa unicamente in queste cellule ed è responsabile del meccanismo molecolare di produzione di calore da parte dell'adipocita bruno. La produzione di calore rappresenta infatti la principale funzione dell'adipocita bruno. In breve, lo stimolo adrenergico indotto dall'esposizione dell'animale a una temperatura soglia variabile da specie a specie (28 °C nel ratto, 34 °C nel topo, 22 °C nell'uomo) attiva la lipolisi; gli acidi grassi liberati attivano l'UCP1 e il gradiente protonico tra i due versanti della membrana mitocondriale interna derivato dalla beta ossidazione degli acidi grassi, anziché attivare la ATPasi (come avviene nei mitocondri accoppiati), passando attraverso l'UCP1 vanifica il potenziale

energetico e tutta l'energia si disperde sotto forma di calore (15-18). Poiché il substrato di acidi grassi a disposizione è enorme e poiché i mitocondri sono numerosi, grossi e ricchi di membrana mitocondriale interna, la quantità di calore prodotto è in grado di indurre una termogenesi di rilevanza fisiologica.

Quindi ben diverse appaiono le funzioni dei due tipi di adipociti, ma entrambi usano lo stesso substrato: gli acidi grassi. La capacità di accumulare gli acidi grassi sotto forma di trigliceridi e di rilasciarli rapidamente per esigenze cellulari (adipocita bruno) o del-

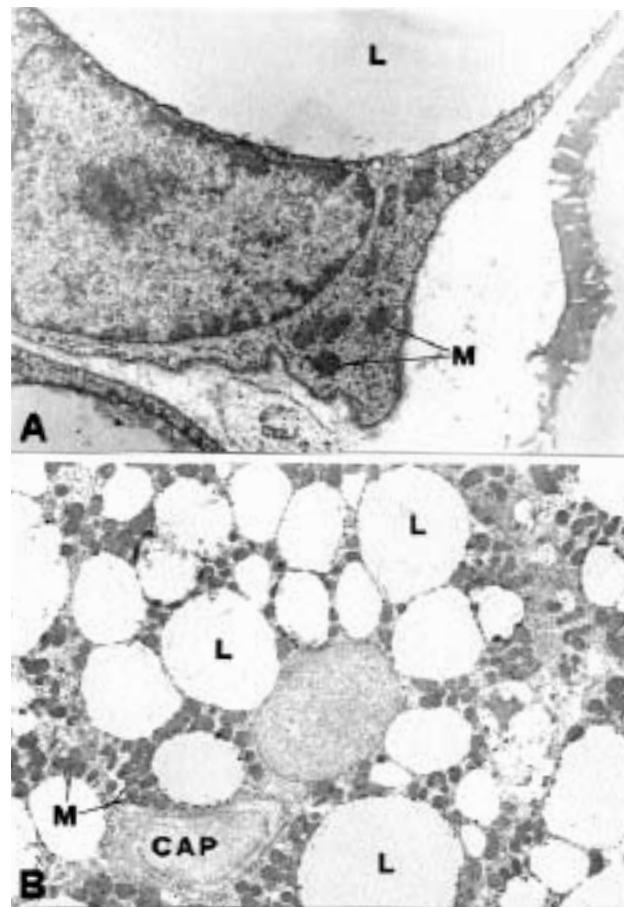


Fig. 1. Organo adiposo di ratto adulto in condizioni di normale nutrizione e tenuto a una temperatura ambiente di 24 °C circa. Microscopia elettronica a trasmissione. Nell'adipocita bianco (A), gran parte del volume cellulare è occupato da una grande e unica gocciola lipidica (L); in prossimità del nucleo, il citoplasma si ispessisce ad accogliere diversi organuli tra i quali alcuni mitocondri (M). Nell'adipocita bruno (B), l'accumulo lipidico (L) si dispone caratteristicamente in forma multiloculare, il nucleo occupa una posizione centrale e il citoplasma è occupato da numerosi mitocondri (M) con creste abbondantemente sviluppate. CAP = capillare. A 7000 ×, B 2000 ×.

l'organismo (adipocita bianco) è un'abilità funzionale importante propria e comune solo ai due tipi di adipociti. La diversa modalità di accumulo lipidico (uniloculare o multiloculare) dipende solo dalla necessità per l'adipocita bruno di avere rapidamente a disposizione dei mitocondri una grande quantità di substrato, il che si ottiene aumentando la superficie di lipolisi cioè la superficie dei vacuoli lipidici. Questo si ottiene appunto disponendo in forma multiloculare i vacuoli lipidici.

Nel digiuno l'innervazione adrenergica del tessuto adiposo bruno si riduce e gli adipociti mantengono i loro vacuoli lipidici anche quando gli adipociti bianchi dello stesso deposito sono completamente delipidati (8).

I due tipi di adipociti sono contenuti in uno stesso organo: l'organo adiposo _____

La dissezione anatomica ha dimostrato che le cellule adipose sono contenute in depositi sottocutanei e viscerali che presentano una chiara autonomia anatomica dal resto dell'organismo. Si configura quindi un vero e proprio organo a depositi multipli (8). Ciascun deposito è provvisto di propri peduncoli vascolo-nerve e in ciascun deposito sono contenuti sia gli adipociti bianchi sia gli adipociti bruni. Nel topo e nel ratto, i maggiori depositi sono il sottocutaneo anteriore e il sottocutaneo posteriore e i depositi minori sono intratruncali (viscerali): mediastinico, mesenterico, omentale, perigonadico, perirenale, periviscerale (pelvico) e retroperitoneale.

La relativa percentuale in ciascuno di essi dei due citotipi dipende da diversi fattori: genetici, sesso, età, condizioni ambientali, condizioni nutrizionali, ma alcuni depositi sono tipicamente più ricchi di adipociti bianchi (quali il deposito periviscerale) mentre altri presentano più adipociti bruni (quali il deposito sottocutaneo anteriore, specie nella regione interscapolare). Non esistono quindi barriere anatomiche tra le regioni contenenti adipociti bianchi (tessuto adiposo bianco o WAT) e quelle contenenti adipociti bruni (tessuto adiposo bruno o BAT).

Tuttavia, WAT e BAT differiscono tra loro anche per il diverso grado di vascolarizzazione e innervazione che sono decisamente più dense nel BAT (19-23).

L'organo adiposo è dotato di grande plasticità _____

L'omeostasi termica tissutale è di grande importanza per tutti i mammiferi non ibernanti. Essi si difendono

dagli abbassamenti termici (al di sotto della loro specifica termoneutralità, vedi sopra) mediante la produzione di calore. Questa deriva dal metabolismo di base cellulare (non modificabile), dal lavoro muscolare, dai brividi muscolari e dalla così detta termogenesi non da brivido. Di quest'ultima è responsabile la componente "bruna" dell'organo adiposo che interviene successivamente alla fase di brivido muscolare proprio per consentire all'animale di non tremare più e di utilizzare al meglio anche nella nuova condizione ambientale le proprietà muscolari.

Dunque lo stimolo sensitivo che scatena il riflesso termogenetico è quello del freddo che induce un'attivazione ipotalamica con conseguente risposta ortosimpatica. Fibre ortosimpatiche post-gangliari giungono direttamente a contatto con gli adipociti bruni e la noradrenalina liberata attiva i recettori adrenergici con conseguente attivazione funzionale dell'adipocita bruno e produzione di calore (vedi sopra). Di notevole interesse è il fatto che il recettore adrenergico responsabile della attivazione è atipico (β_3) ed espresso prevalentemente nell'organo adiposo (24). Uno stimolo adrenergico arriva al BAT anche nel periodo post-prandiale, per cui si è pensato che l'energia dissipata sotto forma di calore potesse essere importante per il bilancio energetico (25) e notevole interesse ha suscitato la scoperta che l'ablazione genetica del BAT nel topo inducesse obesità (26), così come l'ablazione dei recettori adrenergici induce una atrofia funzionale del BAT e conseguente obesità che diventa massiva con una dieta ricca di lipidi (27). Ma se l'obesità dipende dalla mancata dispersione energetica dipendente dal BAT, l'ablazione genetica dell'UCP1 che è la proteina responsabile della funzione del BAT dovrebbe comportare lo sviluppo di obesità; in realtà gli animali UCP1 knock out sono sensibili al freddo, ma non obesi (28, 29), quindi l'energia utilizzata per la termogenesi non è fondamentale per il bilancio energetico. Un'ipotesi esplicativa di questo apparente paradosso veniva ipotizzata nel fatto che gli animali UCP1 knock out iperesprimono proteine mitocondriali UCP2 e UCP3 (omologhe all'UCP1, ma espresse in altri tessuti) che si pensava potessero avere un potenziale di dispersione energetica paragonabile a quello dell'UCP1. Questa ipotesi è stata recentemente smentita e quindi le ragioni per cui topi privi dei recettori adrenergici (con atrofia funzionale del BAT) e topi privi di BAT diventano obesi sono ancora un mistero.

In ogni caso lo stimolo adrenergico prolungato determina una modifica dell'organo adiposo che si presenta assai più ricco di adipociti bruni e quindi con rapporto BAT/WAT modificato (30-34). Nei ratti e nei topi esposti per una o due settimane a 4-6 °C l'aspet-

to macroscopico dell'organo adiposo si presenta modificato per aumento della componente bruna e contemporanea riduzione di quella bianca. L'interesse "clinico" di questa vicenda consiste nel fatto che esistono farmaci agonisti specifici per i recettori β_3 che, se somministrati ad animali obesi geneticamente o da dieta ipercalorica, curano l'obesità e il conseguente diabete inducendo una trasformazione dell'organo adiposo con un aumento del BAT (35, 36). Ma questo dato sperimentale ha anche un grande interesse "biologico" in quanto è noto che i precursori degli adipociti bruni non esprimono il recettore β_3AR che viene espresso solo a un certo stadio differenziativo (37, 38). Ciò implica che gli adipociti bruni che compaiono dopo somministrazione del farmaco β_3 agonista non derivano dallo sviluppo o proliferazione di precursori. La somministrazione di un noto marker della proliferazione cellulare, la bromodeossiridina (BrdU), a ratti trattati con il β_3AR agonista ha confermato che questi nuovi adipociti bruni che si formano nell'organo adiposo non derivano da proliferazione. Le ipotesi alternative sono due: esistono adipociti bruni poco sviluppati (e quindi non visibili al microscopio ottico) che esprimono il recettore β_3AR che si sviluppano durante il trattamento senza proliferare oppure gli adipociti bruni derivano per diretta trasformazione dagli adipociti bianchi (che esprimono il recettore β_3AR) mediante un processo di transdifferenziazione. Numerosi dati del nostro laboratorio favoriscono quest'ultima ipotesi (39): 1) il microscopio elettronico non rileva la presenza di adipociti bruni poco sviluppati nel WAT dove, dopo il trattamento, compaiono gli adipociti bruni; 2) gli adipociti bruni esprimono l'UCP1 in fasi precoci di sviluppo, come si rileva negli adipociti bruni che compaiono nel WAT dopo l'esposizione al freddo (32), mentre la maggior parte degli adipociti bruni che compaiono dopo trattamento e che si presentano come cellule ben differenziate, non esprimono l'UCP1; 3) un trattamento più prolungato non aumenta il numero di adipociti bruni, ma aumenta notevolmente la proporzione di adipociti bruni che esprimono l'UCP1; 4) la microscopia elettronica rileva che dopo il trattamento accanto agli adipociti bruni e bianchi sono presenti elementi con tutte le possibili fasi intermedie; 5) l'esposizione al freddo (topi adulti, due giorni) determina la comparsa nel WAT di adipociti bruni che esprimono l'mRNA, ma non la proteina UCP1, e un prolungamento della esposizione (10 giorni) determina la comparsa della proteina. Il tutto è significativamente impedito dalla ablazione genetica del β_3AR (41).

Molti autori ritengono che la presenza dell'UCP1 nell'adipocita sia indispensabile per parlare di adipociti

bruni. È opinione dello scrivente che la presenza della proteina esprima solo una caratteristica della cellula indispensabile per la sua funzione più importante, ma gli adipociti bruni non sempre la esprimono e in alcune condizioni in cui non la esprimono assumono le sembianze degli adipociti bianchi. Per esempio, se si mantiene un animale al di sopra della temperatura di termoneutralità (vedi testo) scompare lo stimolo adrenergico attivatore del BAT e ciò si accompagna a una trasformazione morfologica degli adipociti bruni che si fanno uniloculari, perdono le caratteristiche tipiche mitocondriali e diventano quindi simili agli adipociti bianchi. Questa trasformazione morfologica è accompagnata a una inibizione del gene UCP1 e alla attivazione del gene ob (leptina) (40). Lo stesso fenomeno avviene nei topi privi dei recettori beta adrenergici dimostrando che esso è mediato dallo stimolo beta adrenergico (27). Ciò può generare il concetto che l'adipocita bruno senza UCP1 sia un adipocita bianco più o meno tipico. Questo è smentito dalla presenza di adipociti bruni multiloculari ben diversi dagli adipociti bianchi anche per diverse caratteristiche morfologiche ultrastrutturali nell'organo adiposo dei topi UCP1 knock out.

In ogni caso qualunque sia l'origine di questi adipociti bruni la loro comparsa indotta dal trattamento con un β_3AR agonista si associa a una perdita di peso e a una cura del diabete. A questo proposito è utile ricordare che l'ablazione genetica del recettore insulinico solo nel BAT comporta un diabete senza resistenza insulinica (42).

La recente identificazione del recettore β_3AR mediante un anticorpo monoclonale specifico per il recettore umano con tecnica immunostochimica sugli adipociti bianchi di soggetti magri e obesi apre una possibilità di estensione terapeutica per i farmaci β_3AR agonisti per l'obesità e le sue complicanze nell'uomo (43). Dobbiamo tuttavia sottolineare che nello stesso lavoro abbiamo identificato il recettore anche in altri organi (cuore, cistifellea, colon, prostata) per cui molta cautela deve essere usata sui possibili effetti nell'uomo.

L'organo adiposo dell'uomo

L'organo adiposo dell'uomo è simile a quello dei roditori. Infatti, anche nell'uomo esso risulta costituito da depositi sottocutanei e viscerali, entrambi ben vascolarizzati e innervati. In entrambi i depositi è possibile riconoscere sia il WAT sia il BAT, ma nei neonati la quantità di BAT è sicuramente più abbondante che negli adulti. La morfologia ottica e ultrastrutturale dei

due tessuti è identica a quella sopra descritta dei topi e dei ratti così come identico appare il loro ruolo funzionale che naturalmente include la secrezione di leptina e degli altri fattori di secrezione descritti da parte degli adipociti bianchi e l'espressione di UCP1 da parte degli adipociti bruni (con dimostrazione del loro ruolo termogenetico). Nel tessuto adiposo occasionalmente presente nelle biopsie renali effettuate per scopi clinici diversi abbiamo riscontrato (in collaborazione con i dottori M. Bisceglia e I. Carosi dell'Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" di S. Giovanni Rotondo) BAT in quantità variabile in circa il 25% dei casi. Da notare che l'età media dei pazienti si aggirava attorno ai 65 anni. È interessante notare che nei 13 pazienti con età inferiore ai 50 anni la percentuale saliva a più del 50% (dati non pubblicati).

Anche altri autori hanno descritto la presenza di BAT nell'uomo a tutte le età e si è visto che la quantità di BAT può aumentare nei soggetti esposti al freddo (44, 45). Nei pazienti affetti da feocromocitoma (un tumore composto da cellule endocrine che secernono elevate quantità di adrenalina e noradrenalina) è stata più volte dimostrata la presenza di considerevoli quantità di BAT, specie nel deposito adiposo perirenale (46, 47). Recentemente è stato dimostrato che preadipociti umani prelevati da diversi depositi e stimolati *in vitro* con tiazolidinedioni (farmaci che agiscono stimolando il fattore di trascrizione PPAR γ che sembra essere molto importante nella differenziazione adipocitica) esprimono l'UCP1 (48). Questo esperimento suggerisce la possibilità di indurre la comparsa di adipociti bruni nell'organo adiposo umano mediante trattamento farmacologico.

L'mRNA dell'UCP1 è stato rilevato nel deposito viscerale addominale di pazienti magri e obesi, ma in quest'ultimi la sua quantità era significativamente ridotta

(49). È interessante notare che dopo trattamento dietetico il livello di UCP1 mRNA rimaneva più basso rispetto a quello dei soggetti magri, suggerendo una minore predisposizione genetica alla dispersione energetica nei soggetti obesi (49, 50).

In conclusione, quindi, e considerato il problema nella sua globalità, sembrerebbe proprio che l'uomo sia dotato di un organo adiposo paragonabile a quello degli altri mammiferi e che esso al pari di quello di altri mammiferi possa essere manipolato farmacologicamente per il beneficio del trattamento dell'obesità e delle sue complicanze.

Bibliografia

1. Coleman DL: Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* **14**, 141-148, 1978
2. Zhang YY, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**, 425-432, 1994
3. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr: Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* **2**, 589-593, 1996
4. Wickelgren I: Obesity: how big a problem? *Science* **280**, 1364-1366, 1998
5. Friedman JM: The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* **60**, 85-87, 2002
6. Trayhurn P, Hoggard N, Rayner DV: White adipose tissue as a secretory and endocrine organ: leptin and other secreted proteins. In: Klaus S (Ed): *Adipose tissues*. Eureka.com/Landes Bioscience, Georgetown, 2001, p. 158
7. Guerre-Millo M: Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest* **25**, 855-861, 2002
8. Cinti S: *The Adipose Organ*. Casa Editrice Kurtis, Milano, 1999
9. Gilgen A, Maickel RP, Nikoulina SE, Brodie BB: Essential role of catecholamines in the mobilisation of free fatty acids and glucose after cold exposure. *Life Sci* **1**, 709-715, 1962
10. Rebuffé-Scrive M: Neuroregulation of adipose tissue: Molecular and hormonal mechanisms. *Int J Obesity* **15**, 83-86, 1991
11. Di Girolamo M, Skinner NS Jr, Hanley HG, Sachs RG: Relationship of adipose tissue blood flow to fat cell size and number. *Am J Physiol* **220**, 932-937, 1971
12. Cannon B, Hedin A, Nedergaard J: Exclusive occurrence of thermogenin antigen in brown adipose tissue. *FEBS Lett* **150**, 129-132, 1982
13. Cinti S, Zancanaro C, Sbarbati A: Immunoelectron microscopical identification of the uncoupling protein in brown adipose tissue mitochondria. *Biol Cell* **67**, 359-362, 1989

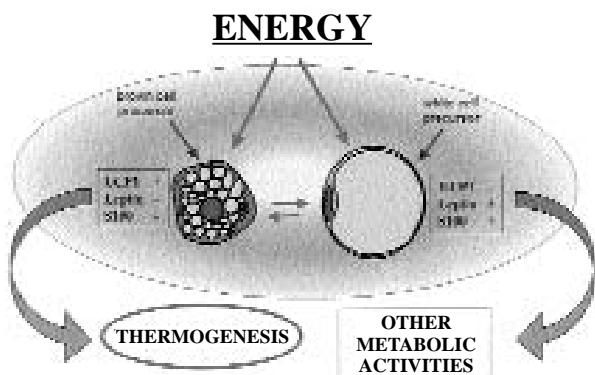


Fig. 2. L'organo adiposo (da Cinti, 1999).

14. Klaus S, Casteilla L, Bouillaud F, Ricquier D: The uncoupling protein UCP: a membraneous mitochondrial ion carrier exclusively expressed in brown adipose tissue. *Int J Biochem* **23**, 791-801, 1991
15. Ricquier D, Casteilla L, Bouillaud F: Molecular studies of the uncoupling protein. *FASEB J* **5**, 2237-2242, 1991
16. Garruti G, Ricquier D: Analysis of uncoupling protein and its mRNA in adipose tissue deposits of adult humans. *Int J Obes* **16**, 383-390, 1992
17. Klaus S: Brown adipose tissue: thermogenic function and its physiological regulation. In: Klaus S (Ed): *Adipose tissues*. Eurekah.com/Landes Bioscience, Georgetown, 2001, p. 56
18. Klaus S. Brown adipocyte differentiation and function in energy metabolism. In: Klaus S (Ed): *Adipose tissues*. Eurekah.com/Landes Bioscience, Georgetown, 2001, p. 82
19. Nnodim JO, Lever JD: Neural and vascular provisions of rat interscapular brown adipose tissue. *Am J Anat* **182**, 283-293, 1988
20. Norman D, Mukherjee S, Symons D, Jung RT, Lever JD: Neuropeptides in interscapular and perirenal brown adipose tissue in the rat: a plurality of innervation. *J Neurocytol* **17**, 305-311, 1988
21. De Matteis R, Ricquier D, Cinti S: TH-, NPY-, SP-, and CGRP-immunoreactive nerves in interscapular brown adipose tissue of adult rats acclimated at different temperatures: an immunohistochemical study. *J Neurocytol* **27**, 877-886, 1998
22. Cannon B, Nedergaard J, Lundberg JM, Hokfelt T, Terenius L, Goldstein M: "Neuropeptide tyrosine" (NPY) is co-stored with noradrenaline in vascular but not in parenchymal sympathetic nerves of brown adipose tissue. *Exp Cell Res* **164**, 546-550, 1986
23. Bartness TJ, Bamshad M: Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. *Am J Physiol* **275**, R1399-R1411, 1998
24. Strosberg AD, Pietri-Rouxel F: Function and regulation of the beta 3-adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci* **17**, 373-381, 1996
25. Rothwell NJ, Stock MJ: A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* **281**, 31-33, 1979
26. Lowell BB, Susulic V, Hamann A: Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* **366**, 740-742, 1993
27. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, Lowell BB: betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* **297**, 843-845, 2002
28. Enerback S, Jacobsson A, Simpson EM, Guerra C, Yamashita H, Harper ME, Kozak LP: Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature* **387**, 90-94, 1997
29. Matthias A, Ohlson KB, Fredriksson JM, Jacobsson A, Nedergaard J, Cannon B: Thermogenic responses in brown fat cells are fully UCP1-dependent. UCP2 or UCP3 do not substitute for UCP1 in adrenergically or fatty acid-induced thermogenesis. *J Biol Chem* **275**, 25073-25081, 2000
30. Loncar D: Convertible adipose tissue in mice. *Cell Tissue Res* **266**, 149-161, 1991
31. Sbarbati A, Morroni M, Zancanaro C, Cinti S: Rat interscapular brown adipose tissue at different ages: a morphometric study. *Int J Obesity* **15**, 581-587, 1991
32. Cousin B, Cinti S, Morroni M: Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. *J Cell Sci* **103**, 931-942, 1992
33. Geloën A, Collet AF, Bukowiecki LJ: Role of sympathetic innervation in brown adipocyte proliferation. *Am J Physiol* **263**, R1176-R1181, 1992
34. Morroni M, Barbatelli G, Zingaretti MC, Cinti S: Immunohistochemical, ultrastructural and morphometric evidence for brown adipose tissue recruitment due to cold acclimation in old rats. *Int J Obesity* **19**, 126-131, 1995
35. Ghorbani M, Claus TH, Himms-Hagen J: Hypertrophy of brown adipocytes in brown and white adipose tissues and reversal of diet-induced obesity in rats treated with a beta3-adrenoceptor agonist. *Biochem Pharmacol* **54**, 121-131, 1997
36. Ghorbani M, Himms-Hagen J: Appearance of brown adipocytes in white adipose tissue during CL 316,243-induced reversal of obesity and diabetes in Zucker fa/fa rats. *Int J Obesity* **21**, 465-475, 1997
37. Bronnikov G, Houstek J, Nedergaard J: Beta-adrenergic, cAMP-mediated stimulation of proliferation of brown fat cells in primary culture. Mediation via beta 1 but not via beta 3 adrenoceptors. *J Biol Chem* **267**, 2006-2013, 1992
38. Bronnikov G, Bengtsson T, Kramarova L, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J: Beta1 to beta3 switch in control of cyclic adenosine monophosphate during brown adipocyte development explains distinct beta-adrenoceptor subtype mediation of proliferation and differentiation. *Endocrinology* **140**, 4185-4197, 1999
39. Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, Ceresi E, Barbatelli G, Cinti S: Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol* **279**, C670-C681, 2000
40. Canello R, Zingaretti MC, Sarzani R, Ricquier D, Cinti S: Leptin and UCP1 genes are reciprocally regulated in brown adipose tissue. *Endocrinology* **139**, 4747-4750, 1998
41. Jimenez M, Barbatelli G, Allevi R, Cinti S, Seydoux J, Giacobino J-P, Muzzin P, Preitner F: Beta3-adrenoceptor knockout in C57BL/6j mice depresses the occurrence of brown adipocytes in white fat. *Eur J Biochem (in stampa)*
42. Cinti S, Eberbach S, Castellucci M, Accili D: Lack of insulin receptors affects the formation of white adipose tissue in mice. A morphometric and ultrastructural analysis. *Diabetologia*. **41**, 171-177, 1998
43. De Matteis R, Arch JR, Petroni ML, Ferrari D, Cinti S, Stock MJ: Immunohistochemical identification of the beta(3)-adrenoceptor in intact human adipocytes and ventricular myocardium: effect of obesity and treatment with ephedrine and caffeine. *Int J Obesity* **26**, 1442-1450, 2002

44. Huttunen P, Hirvonen J, Kinnula V: The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. *Eur J Appl Physiol* **46**, 339-345, 1981
45. Kortelainen M-L, Pelletier G, Ricquier D, Bukowiecki LJ: Immunohistochemical detection of human brown adipose tissue uncoupling protein in an autopsy series. *J Histochem Cytochem* **41**, 759-764, 1993
46. Ricquier D, Néchad M, Mory G: Ultrastructural and biochemical characterization of human brown adipose tissue in phaeochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* **54**, 803-807, 1982
47. Lean MEJ, James WPT, Jennings G, Trayhurn P: Brown adipose tissue in patients with phaeochromocytoma. *Int J Obesity* **10**, 219-227, 1986
48. Del Mar Gonzalez-Barroso M, Pecquer C, Gerly C, Sanchis D, Alves-Guerra MC, Bouillaud F, Ricquier D: Transcriptional activation of the human UCP1 gene in a rodent cell line. Synergism of retinoids, isoproterenol, and thiazolidinedione is mediated by a multipartite response element. *J Biol Chem* **275**, 31722-31732, 2000
49. Oberkofler H, Dallinger G, Liu YM, Hell E, Krempler F, Patsch W: Uncoupling protein gene: quantification of expression levels in adipose tissues of obese and non-obese humans. *J Lipid Res* **38**, 2125-2133, 1997
50. Oberkofler H, Liu YM, Esterbauer H, Hell E, Patsch W: Uncoupling protein-2 gene: reduced mRNA expression in intraperitoneal adipose tissue of obese humans. *Diabetologia* **41**, 940-946, 1998

Corrispondenza a: Prof. Saverio Cinti, Istituto di Morfologia Umana Normale, Facoltà di Medicina, Via Tronto 10/A, 60020 Ancona - email: cinti@popcsi.unian.it

Pervenuto in Redazione il 27/2/2003 - Accettato per la pubblicazione il 5/3/2003