

4. Agosto

## I benefici metabolici sistemici dell'esercizio fisico sono mediati dalla fibronectina

*Vivere è diventato un esercizio burocratico.*

Ennio Flaiano

Non è chiaro come l'esercizio susciti benefici *metabolici sistemici* oltre che a livello muscolo scheletrico nei vari distretti tissutali

**Neal Bernard** della *George Washington University School of Medicine and Health Sciences*



Ha fondato il **Physicians Committee for Responsible Medicine (PCRM)**, un'organizzazione senza fini di lucro che intende creare una rete di medici, scienziati e semplici cittadini, al fine di promuovere la medicina preventiva, condurre ricerche cliniche, e promuovere più alti standard nella ricerca.

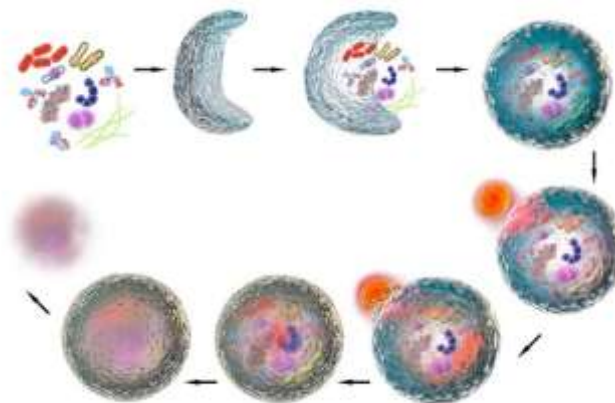
E un sostenitore dell'esercizio fisico:

*Quando il cuore comincia a pompare, immaginati tutto quel sangue e quell'ossigeno salire al cervello per togliere le ragnatele e ringiovanire i neuroni.*

E' convinto che *Quelli che pensano di non avere tempo per gli esercizi fisici dovranno presto o tardi trovare tempo per le malattie.*

Tuttavia quello che ancora non abbiamo compreso sono i meccanismi cellulari che l'esercizio fisico attiva in gran parte , come vedremo "insospettabili" dremo

Ad esempio *l'autofagia* è una via di degradazione lisosomiale indotta dallo stress che media il ricambio di proteine e organelli e l'adattamento metabolico.



Cinetica autofagica

L'esercizio attiva l'autofagia non solo nei muscoli contratti, ma anche nei tessuti non contratti, compreso il fegato.

Tuttavia, il ruolo e il meccanismo dell'autofagia attivata dall'esercizio nei tessuti non contratti rimangono misteriosi.

**Kenta Kuramoto** del *Department of Cell and Developmental Biology, Northwestern University, Chicago,*



nel report

*Kuramoto K et al*

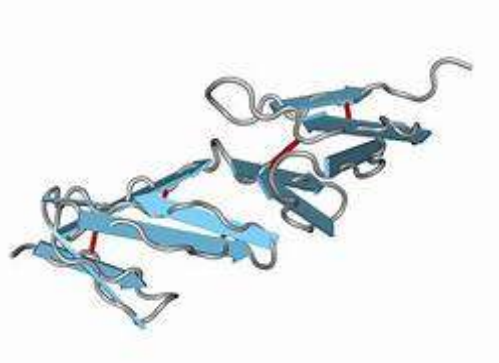
**Exercise-activated hepatic autophagy via the FN1- $\alpha$ 5 $\beta$ 1 integrin pathway drives metabolic benefits of exercise.**

*Cell Metab. 2023 Apr 4;35(4):620-632.e5.*

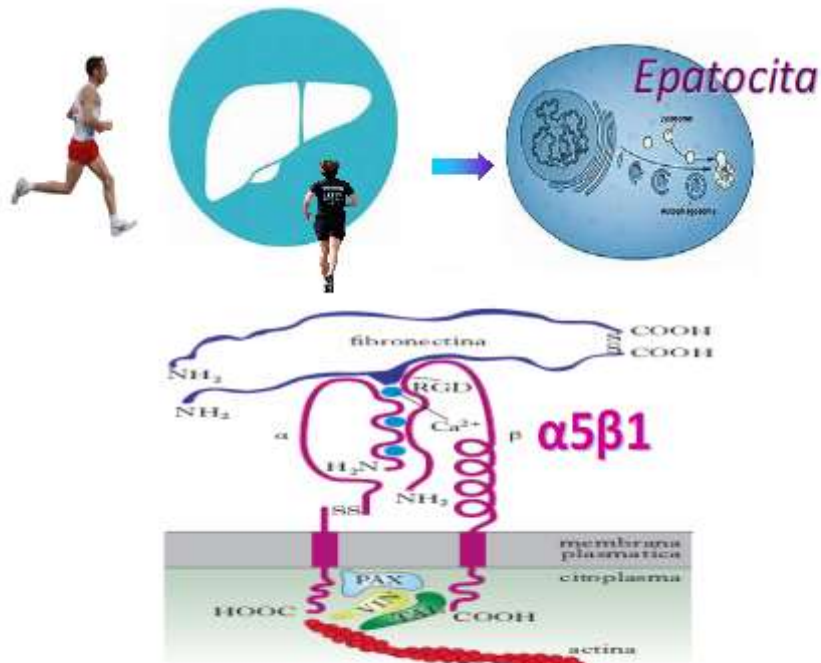
Ha dimostrato che l'attivazione dell'autofagia epatica è essenziale per i benefici metabolici indotti dall'esercizio.

Inoltre che il plasma o il siero di topi esercitati è sufficiente per attivare l'autofagia nelle cellule in vitro

Utilizzando l'analisi proteomica ha dimostrato che la **fibronectina (FN1)**, una classica proteina della matrice extracellulare, come fattore circolante indotto dall'esercizio, è prodotto e rilasciato dai muscoli induce l'autofagia.



L'FN1 secreto dai muscoli media ***l'autofagia epatica*** indotta dall'esercizio



e la **sensibilizzazione sistemica all'insulina** attraverso l'integrina del **recettore epatico  $\alpha 5 \beta 1$**  e la via ***IKK $\alpha/\beta$ -JNK1-BECN1 a valle***.

### **In modelli murini**

I topi che non sono riusciti a indurre l'autofagia nel fegato hanno mostrato capacità di esercizio simili a quelle dei topi di controllo ma, se alimentati con una dieta ricca di grassi, non hanno mostrato il miglioramento della sensibilità sistemica all'insulina dopo l'esercizio quotidiano mostrato dai topi di controllo.

### **In conclusione**

Pertanto, i benefici metabolici sistemici dell'esercizio fisico sono mediati dalla secrezione muscolare scheletrica di fibronectina, che innesca l'autofagia nel fegato attraverso l'integrina  $\alpha 5 \beta 1$ .

### **Letture (indispensabili) da consultare**

Wong W.

**Metabolically fitter with fibronectin.**

Sci Signal. 2023 Apr 25;16(782):eadi3398.

Benito-Jardón M et al.

**The fibronectin synergy site re-enforces cell adhesion and mediates a crosstalk between integrin classes.**

Elife. 2017 Jan 16;6:e22264.

La fibronectina (FN), un importante componente della matrice extracellulare, consente l'adesione cellulare mediata dall'integrina *tramite* il legame delle integrine di classe  $\alpha 5\beta 1$ ,  $\alpha IIb\beta 3$  e  $\alpha v$  a un motivo RGD. Un collegamento aggiuntivo per  $\alpha 5$  e  $\alpha IIb$  è il sito di sinergia situato in prossimità del motivo RGD. Segnaliamo che i topi con un motivo di sinergia FN disfunzionale (*Fn1 syn/syn*) soffrono di adesione piastrinica sorprendentemente lieve e difetti di sanguinamento a causa della formazione ritardata di trombi dopo la lesione del vaso. L'ulteriore perdita di integrine  $\beta 3$  aggrava drammaticamente le emorragie e compromette gravemente la copertura delle cellule muscolari lisce del sistema vascolare portando alla letalità embrionale. Studi basati sulle cellule hanno rivelato che il sito di sinergia è superfluo per il contatto iniziale di  $\alpha 5\beta 1$  con l'RGD, ma essenziale per rafforzare il legame di  $\alpha 5\beta 1/\alpha IIb\beta 3$  con FN. I nostri risultati dimostrano un ruolo critico per il sito di sinergia FN quando le forze esterne superano una certa soglia o quando i livelli di integrina  $\alpha v\beta 3$  diminuiscono al di sotto di un livello critico.

## Domanda della settimana

Una donna di **44 anni** con una storia di **diabete di tipo 2** ben controllato presenta una storia di 9 mesi di dolore intermittente nel quadrante superiore destro.

Il dolore tende a manifestarsi prima di coricarsi ed è occasionalmente associato a nausea.

L'unico farmaco del paziente è la **metformina**.

All'esame, i segni vitali della paziente sono nei limiti normali e il suo **BMI è 30**.

Non c'è evidenza di ittero. Il suo addome è obeso, morbido e lievemente dolente alla palpazione profonda nel quadrante superiore destro.

Non sono presenti masse apprezzabili o epatosplenomegalia.

L'ecografia del quadrante superiore destro dimostra un **polipo della cistifellea di 2 cm.**



Non ci sono segni di colelitiasi o ispessimento della parete della colecisti.

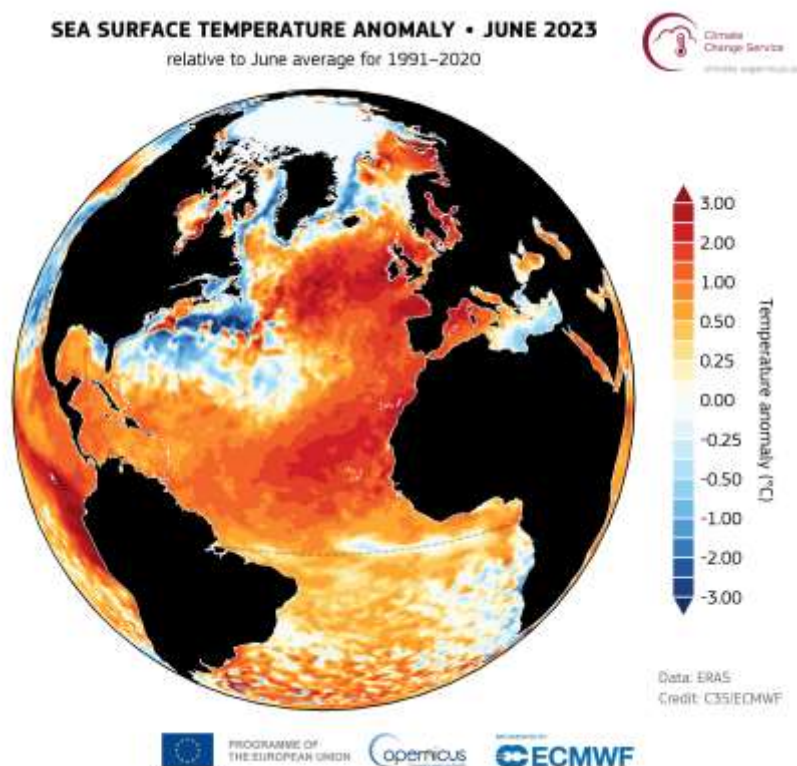
Il dotto biliare comune misura 4 mm (normale, <6 mm).

Quale dei seguenti approcci gestionali è più appropriato in questo caso?

- 1-Colangiopancreatografia retrograda endoscopica
- 2-Scintigrafia con acido iminodiacetico epatobiliare
- 3-Fare riferimento per la resezione chirurgica
- 4-Ripeti l'ecografia del quadrante superiore destro tra un anno
- 5-Colangiopancreatografia a risonanza magnetica

## Le temperature da record dell'Oceano Atlantico settentrionale contribuiscono a ondate di caldo marine estreme

Finora quest'anno, le discussioni sui nostri oceani e sul clima si sono in gran parte concentrate sull'inizio di El Niño, recentemente Dichiarato dalla Organizzazione meteorologica Mondiale, e sul suo potenziale per spingere le temperature globali in un "territorio inesplorato" entro la fine del 2023 e nel 2024. Ma in realtà, siamo già entrati in un territorio inesplorato a causa delle condizioni eccezionalmente calde nell'Oceano Atlantico settentrionale.



*Anomalia della temperatura superficiale del mare (°C) per il mese di giugno 2023, relativa al periodo di riferimento 1991-2020.*

*Fonte dati: ERA5. Credito: Copernicus Climate Change Service/ECMWF.*

Già a maggio, le temperature della superficie del mare a livello globale erano più alte che in qualsiasi maggio precedente mai registrato e questo è continuato fino a giugno con anomalie ancora maggiori rispetto alla media.

I colori **arancione** e **rosso** mostrano le aree in cui le temperature della superficie del mare erano al di sopra della media climatologica 1991-2020 il mese scorso.

Le anomalie record della temperatura superficiale del mare nell'Atlantico settentrionale, con ondate di calore estreme localizzate, sono chiaramente visibili. Sulla mappa di destra in alto, il Pacifico tropicale mostra i segni dello sviluppo di El Niño, con temperature superficiali del mare superiori alla media nel Pacifico equatoriale centrale e orientale. Anche diverse aree, come il Pacifico nord-occidentale e il Mar del Giappone, il Pacifico sud-occidentale a sud-est della Nuova Zelanda e l'Oceano Indiano occidentale a sud-est del Madagascar, hanno registrato ondate di caldo marino.



# Buone Vacanze



## Bagaglio a mano: Security vs Privacy

Una volta che hai perso la tua privacy,  
ti accorgi di aver perso una cosa estremamente preziosa.

Billy Graham