

2. settembre

Domande senza risposta sulle cause dell'obesità

Una domanda alla quale non si trova risposta è già di per sé una risposta.

Michelangelo Cammarata

L'obesità è un grave problema sanitario che ha raggiunto lo status di pandemia senza soluzioni chiare. Negli ultimi 50 anni si è imparato molto sulla regolazione del grasso corporeo. Gli esempi includono



la scoperta dell'ormone **leptina**,

il ritrovamento del **tessuto adiposo bruno termogenico** negli esseri umani adulti,

il chiarimento dei percorsi nel **cervello** che influenzano la **fame** e il **comportamento alimentare**,

la quantificazione del **turnover degli adipociti** e dei lipidi in essi contenuti,

l'identificazione di **singoli geni** che producono obesità rara ma grave e

la scoperta di **migliaia di varianti genetiche** associate a differenze individuali nell'indice di massa corporea (BMI).

Nonostante questi progressi, rimangono diverse domande chiave a cui rispondere per aiutare la prevenzione e il trattamento dell'obesità. *Ogni scoperta contiene un elemento irrazionale, o un'intuizione creativa.* (Karl Popper)

È sorta confusione sulle cause dell'obesità basata sulla **falsa dicotomia tra geni e ambiente** (piuttosto che sugli effetti combinati di geni e ambiente). In qualsiasi momento, la maggior parte

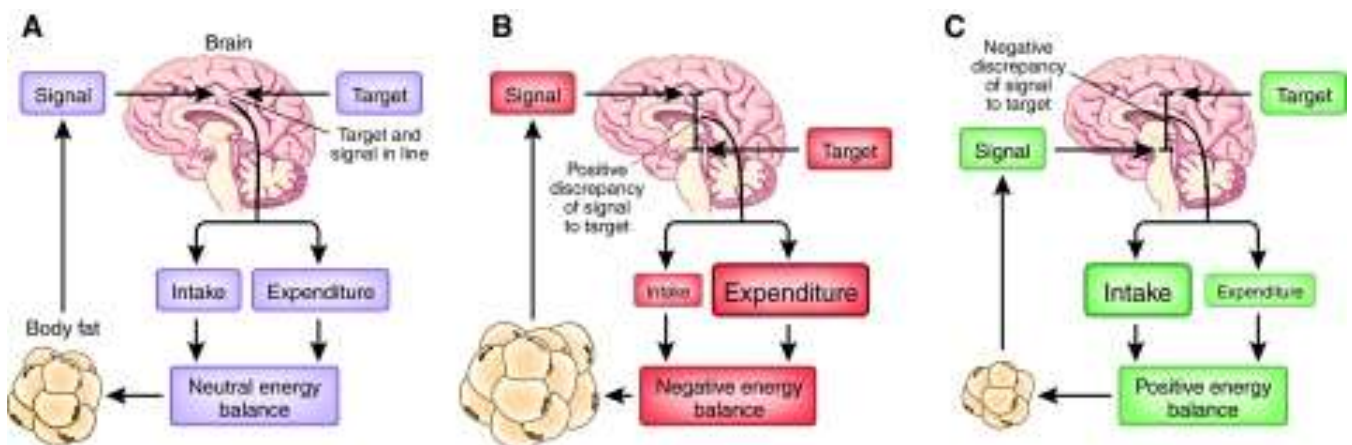
della variazione dei livelli di obesità tra gli individui può essere genetica. Ma i cambiamenti nel tempo sono prevalentemente guidati dall'ambiente.

Il peso corporeo di un adulto è spesso stabile per lunghi periodi all'interno di un dato ambiente. Inoltre, gli individui spesso rispondono alle perturbazioni imposte del bilancio energetico alterando le componenti del dispendio e dell'assunzione di energia per resistere al cambiamento di peso. Spesso, dopo la fine del disturbo, il peso corporeo (e il grasso) ritorna a un livello simile a quello che era prima del disturbo.

John Speakman del *Institute of Biological and Environmental Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen*



ritiene che il peso corporeo sia regolato attorno a un **set point** individuale un meccanismo di feedback attivo che collega il tessuto adiposo (energia immagazzinata) all'assunzione e al dispendio tramite un set point, presumibilmente codificato nel cervello



Il modello lipostatico della regolazione del grasso corporeo. Questo modello fu suggerito per la prima volta da Kennedy nel 1953 e ampiamente adottato negli anni '90 in seguito alla scoperta della leptina. In questo modello, il tessuto adiposo produce un segnale (generalmente si presume includa la leptina) che viene trasmesso al cervello, dove viene confrontato con un obiettivo (il punto di regolazione del sistema) **(A)**. Le discrepanze tra il livello del segnale e l'obiettivo si traducono in effetti sul dispendio energetico e sull'assunzione di energia per compensare la discrepanza e mantenere l'omeostasi. Cioè, se il segnale è troppo alto (come nel caso **B**, dove il grasso corporeo è al di sopra del livello target), la spesa viene

aumentata e l'assunzione diminuita fino a quando il grasso diminuisce e il segnale e il target vengono riportati in linea. Al contrario, se il segnale è basso rispetto al target (come in C, dove l'individuo è troppo magro come determinato dal set point),

Questo modello è coerente con molti degli aspetti biologici del bilancio energetico, ma fatica a spiegare le numerose e significative influenze ambientali e sociali sull'obesità, assunzione di cibo e attività fisica. Ancora più importante, il modello del set point non spiega efficacemente "l'epidemia di obesità" – il grande aumento del peso corporeo e dell'adiposità di un'ampia percentuale di individui in molti paesi a partire dagli anni '80. Un modello alternativo, chiamato modello del punto di sedimentazione, si basa sull'idea che esiste un feedback passivo tra la dimensione delle riserve corporee e gli aspetti della spesa. Questo modello tiene conto di molte delle caratteristiche sociali e ambientali del bilancio energetico, ma fatica a spiegare alcuni degli aspetti biologici e genetici. I limiti di questi due modelli riflettono la loro incapacità di affrontare le interazioni gene-ambiente che dominano la regolazione del peso corporeo.

Speakman JR et al Set points, settling points and some alternative models: theoretical options to understand how genes and environments combine to regulate body adiposity. Dis Model Mech. 2011 Nov;4(6):733-45.

Ma se è così, perché c'è una pandemia di obesità?



Kevin Hall del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases del NIH* ritiene che la **cosiddetta regolamentazione** sia di fatto una illusione perché quando gli individui aumentano di peso, aumentano anche la spesa che li porta ad un nuovo equilibrio (il "punto di equilibrio dinamico").

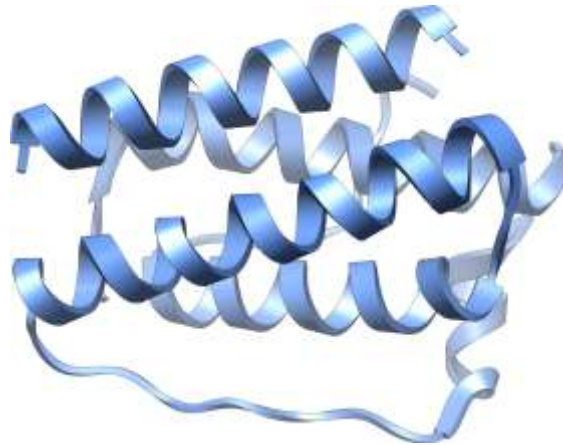
Hall KD et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):826-37.

Sono stati ipotizzati anche due "punti di controllo" (il "modello del doppio punto di intervento") che impediscono agli esseri umani di ingrassare o dimagrire troppo, ma tra questi limiti c'è pochissimo controllo. Tuttavia, questi modelli alternativi sono descrittori inadeguati dell'intero fenomeno dell'obesità.

Per sviluppare **modelli più completi**, è necessario comprendere i meccanismi molecolari di controllo delle entrate e delle spese.

Ad esempio, durante i periodi di deficit energetico, la fame aumenta e il dispendio energetico viene ridotto.

La [leptina](#) sembra svolgere un ruolo importante in queste risposte ma non le spiega completamente.



Leptina

Si sa poco sui meccanismi alla base delle risposte alla **sovralimentazione**.

Studi sui roditori suggeriscono che l'attivazione del tessuto adiposo bruno termogenico o il inutile ciclo energetico altrove sono potenzialmente coinvolti, ma il loro contributo negli esseri umani rimane poco chiaro.

Kevin Hall ipotizza che potrebbe essere coinvolto un sistema che rileva direttamente il peso complessivo, un **gravitostato** ma le basi molecolari sono mal definite.

Hall KD et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):826-37.

Una analisi che ha coinvolto oltre 60 centri nel mondo coordinati dal **Department of Evolutionary Anthropology, Duke University** ha dimostrato che Anche le dimensioni dei singoli organi e tessuti sembrano essere regolamentate. Le persone con obesità, quasi senza eccezione, hanno anche un aumento della massa magra (tutte le parti non adipose del corpo, compresi i muscoli scheletrici, le ossa e i visceri)

Pontzer H et al. Database Consortium. Daily energy expenditure through the human life course. Science. 2021 Aug 13;373(6556):808-812.

I meccanismi coinvolti nella ripartizione degli squilibri energetici tra tessuto magro e tessuto adiposo non sono stati ancora chiariti. La massa del tessuto adiposo dipende dall'equilibrio tra adipogenesi e apoptosi e tra lipogenesi e lipolisi negli adipociti, ma i meccanismi che la controllano non sono completamente compresi. Inoltre, i fattori che influenzano la deposizione relativa dei lipidi nei tessuti adiposi rispetto a quelli non adiposi sono particolarmente importanti da comprendere perché la deposizione ectopica di lipidi sembra essere implicata nella malattia metabolica. Chiarire questi meccanismi di controllo ha il potenziale per rivelare bersagli terapeutici

Sembra che ci sia un equilibrio tra i bisogni nutrizionali ed energetici del corpo e l'assunzione di cibo. Tuttavia, si sa poco su come questi bisogni vengono percepiti e su come i segnali corrispondenti influenzano l'appetito e il comportamento.

Ad esempio, sebbene periodi di esercizio fisico a breve termine possano non influenzare in modo affidabile l'assunzione di cibo interventi di esercizio prolungato e un'attività elevata stimolano il consumo di cibo

Sebbene la **leptina** agisca come un segnale circolatorio a lungo termine delle riserve energetiche complessive del corpo e stimoli la fame quando queste si stanno riducendo, altri meccanismi **attualmente sconosciuti** sembrano collegare la spesa all'assunzione attraverso il tasso metabolico a riposo e la massa magra

La scoperta di questi segnali sarà probabilmente un obiettivo importante per modulare l'accumulo di grasso. Tuttavia, è importante riconoscere che le diverse vie del dispendio energetico (attività fisica, riposo e termoregolazione) potrebbero non essere correlate tra loro in modo additivo indipendente. Gli aumenti di un aspetto della spesa possono causare diminuzioni compensative di altre componenti e/o cambiamenti nell'assunzione. Le conseguenze a lungo e a breve termine della manipolazione delle diverse componenti del bilancio energetico rimangono poco chiare.

L'assunzione di cibo e il dispendio energetico sono controllati dal cervello. Tuttavia, non è chiaro come il cervello orchestra il comportamento alimentare in risposta ai segnali provenienti dalla periferia e dall'ambiente.

Il cervello integra i segnali provenienti dal corpo riguardanti i fabbisogni nutrizionali ed energetici per modulare la scelta del cibo e la quantità consumata.

Il rombencefalo e l'ipotalamo regolano l'assunzione di cibo in risposta ai segnali provenienti dall'intestino e dagli ormoni circolanti. Il recente successo degli agonisti dei recettori del peptide 1 simile al glucagone per il trattamento dell'obesità è dovuto al fatto che essi coinvolgono queste regioni del cervello a dosi farmacologiche. Probabilmente sono coinvolte molte altre regioni del cervello.

Ad esempio, c'è meno conoscenza sui ruoli delle regioni cerebrali che supportano la motivazione, la ricompensa, la formazione di abitudini, le capacità cognitive,

Al momento non è chiaro quali fattori sociali e fisici nell'ambiente stiano determinando una maggiore prevalenza dell'obesità. I cambiamenti fisici nell'ambiente alimentare hanno probabilmente contribuito in modo importante all'aumento della prevalenza dell'obesità, ma i fattori più importanti negli alimenti che inducono l'obesità rimangono sconosciuti. L'assunzione non riguarda solo l'energia ma anche nutrienti specifici. Il modo in cui vengono percepiti i nutrienti e i segnali che controllano l'appetito specifico per i nutrienti sono poco conosciuti.

Il modello della leva proteica



David Ludwig della *New Balance Foundation Obesity Prevention Center, Boston Children's Hospital*, ha proposto il **modello della leva proteica** che suggerisce che il contenuto proteico è stato diluito da un eccesso di carboidrati e grassi, favorendo così un apporto energetico eccessivo per soddisfare il fabbisogno proteico dell'organismo.

Ludwig DS et al ***The carbohydrate-insulin model: a physiological perspective on the obesity pandemic. Am J Clin Nutr. 2021 Dec 1;114(6):1873-1885.***

Tuttavia, i determinanti del fabbisogno proteico, i segnali di carenza ed eccedenza proteica e i meccanismi risultanti che controllano l'assunzione proteica totale non sono chiari.

In alternativa



Jenny Ledikwe del *Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Nutrition and Physical Activity di Atlanta*, attraverso il **modello carboidrati-insulina** suggerisce che l'aumento dei carboidrati ad alto indice glicemico negli alimenti si traduce in un aumento dei livelli di insulina e quindi guida l'accumulo di lipidi nel tessuto adiposo e di conseguenza un aumento dell'appetito e una diminuzione del dispendio energetico.

Ma i meccanismi restano da chiarire. Il fruttosio non stimola l'insulina ma può innescare diversi meccanismi che portano all'accumulo di grasso.

Ledikwe JH et al. *Dietary energy density is associated with energy intake and weight status in US adults*. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1362-8.

La densità energetica del cibo, determinata in parte dal contenuto di acqua e grassi, ha un profondo effetto sull'apporto energetico, almeno a breve termine

I roditori di laboratorio e gli esseri umani che seguono diete ricche di grassi mangiano meno peso del cibo ma consumano eccessivamente energia. Ciò porta ad alcune domande intriganti sul motivo per cui l'assunzione di alimenti ad alta densità energetica è così difficile da regolare e in che misura la maggiore disponibilità di alimenti ad alta densità energetica ha contribuito alla pandemia. Al contrario, una riduzione delle alternative a bassa densità energetica potrebbe rappresentare un fattore trainante.

Ad esempio, la fibra alimentare ha una bassa densità energetica e il suo apporto è diminuito negli ultimi 30 anni negli Stati Uniti. Esistono meccanismi attraverso i quali le fibre esercitano effetti sulla sazietà e quindi limitano l'assunzione di energia oltre a ridurre la densità energetica del cibo? La disponibilità e la commercializzazione di **alimenti ultraprocesati** sono aumentate sostanzialmente nel corso di diversi decenni, e le diete ricche di tali alimenti promuovono un maggiore consumo energetico

Hall Kdet al *Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake*. *Cell Metab*. 2019 Jul 2;30(1):67-77.e3.

Non è ancora noto quali caratteristiche degli **alimenti ultraprocesati** comportino un apporto energetico eccessivo. Alcune combinazioni di nutrienti possono essere iperappetibili e influenzare l'attività delle regioni cerebrali coinvolte nella ricompensa e nella motivazione, promuovendone così un consumo eccessivo, ma i meccanismi specifici rimangono poco chiari. Non è chiaro

nemmeno se gli edulcoranti non calorici e le migliaia di additivi alimentari comuni negli alimenti moderni influenzino la sazietà e l'apporto energetico.

I fattori sociali possono essere una caratteristica **dell'ambiente obesogeno** che differisce tra e all'interno delle società, e la distribuzione e l'impatto di questi fattori potrebbero essere cambiati nel tempo. Un forte correlato ambientale dell'obesità è rappresentato dalle avversità sociali, compresa la povertà, in particolare nei paesi ad alto reddito

Tuttavia, nei paesi a basso e medio reddito, la povertà tende ad essere associata a un BMI inferiore. Forse, una combinazione di disponibilità e insicurezza alimentare spiega questo modello, per cui gli individui che sperimentano insicurezza alimentare nonostante la disponibilità di cibo diventano obesi. Ma ciò che innesca la percezione di insicurezza alimentare e quale sia la reazione fisiologica ad essa, compreso l'aumento dell'accumulo di grasso, rimangono sconosciuti. Lo stress cronico può essere un fattore importante. Inoltre, queste relazioni appaiono più importanti tra le donne rispetto agli uomini e possono contribuire a far sì che l'obesità si verifichi più frequentemente nelle donne che negli uomini. Tali processi possono essere rafforzati a causa della stigmatizzazione e della discriminazione di cui soffrono le persone obese, creando un circolo vizioso.

Anche l'ambiente e i cambiamenti sociali potrebbero aver influenzato l'attività fisica.

Negli Stati Uniti l'attività fisica professionale è diminuita a partire dagli anni '50 ma è aumentata l'attività nel tempo libero. La spesa energetica derivante dall'attività fisica non è diminuita dalla fine degli anni '80 negli Stati Uniti e in Europa

Inoltre, il basso dispendio energetico derivante dall'attività fisica non predispone gli individui all'obesità. Sebbene le persone con obesità siano meno attive, non spendono meno energia totale nell'attività. Sebbene si affermi spesso che l'aumento del comportamento sedentario sia una delle principali cause della pandemia di obesità, ciò è tutt'altro che chiaro e le prove attuali non supportano questa conclusione.

I fattori ambientali della pandemia di obesità non hanno portato ad aumenti uniformi dell'adiposità all'interno e tra le popolazioni, potenzialmente anche a causa delle differenze genetiche tra gli individui. La variazione individuale nelle risposte a molti fattori fisiologici e ambientali contribuisce alla variazione della suscettibilità all'obesità.

Si sa molto sulle forme monogeniche rare ed estreme di obesità, ma **esistono migliaia di varianti a singolo nucleotide (SNV)** associate al BMI

Tuttavia, la conoscenza dei meccanismi attraverso i quali questi SNV vengono associati al BMI è limitata, sia a causa dell'inadeguatezza del BMI come misura dell'obesità, sia a causa dell'incertezza sui meccanismi causali che collegano le varianti genetiche ai fenotipi. Inoltre, nella fase fetale e nelle prime fasi della vita, gli individui dipendono totalmente dalla madre per il nutrimento. Studi su ratti e topi mostrano che l'obesità e la dieta materna influenzano la suscettibilità della prole all'obesità, forse attraverso meccanismi epigenetici ma non è chiaro se ciò si applichi anche agli esseri umani.

*Loos RJ. **The genetics of adiposity**. Curr Opin Genet Dev. 2018 Jun;50:86-95.*

Congedo:

Data la diversità delle cause ambientali e genetiche dell'obesità, esistono molte vie che portano all'eccesso di adiposità. Potrebbero esserci sottotipi di obesità, che potrebbero guidare la prevenzione e il trattamento specifici. Al momento, tuttavia, vi sono molte incertezze, ad esempio su come potrebbero essere definiti i diversi sottotipi. La variazione individuale nelle preferenze alimentari è enorme, ma la base di questa variazione e le sue conseguenze sullo sviluppo dell'obesità rimangono sconosciute.

Non è chiaro nemmeno se le diverse scelte alimentari portino ad adattamenti dell'intestino e del microbiota residente per alterare l'efficienza di assorbimento energetico. In alcuni modelli di roditori di laboratorio, le differenze nell'efficienza di assorbimento possono essere sufficienti a determinare grandi differenze nell'immagazzinamento del grasso, ma non è stato sufficientemente studiato se lo stesso valga per gli esseri umani.

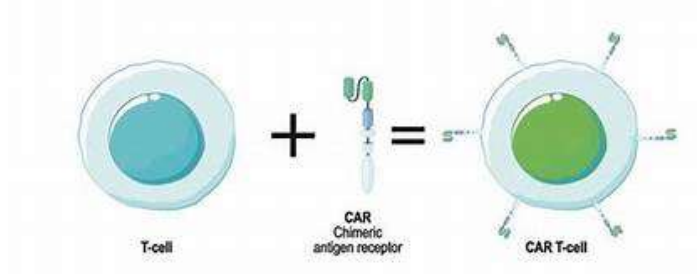
Le differenze nel microbiota intestinale possono essere associate all'efficienza di assorbimento e possono avere effetti su altri aspetti del bilancio energetico. Non è chiaro se le differenze nel microbiota tra persone con e senza obesità siano coerenti e riproducibili e se queste differenze siano conseguenze o cause dell'obesità.

Se hai trovato una risposta a tutte le tue domande, vuol dire che le domande che ti sei posto non erano giuste. (Oscar Wilde)



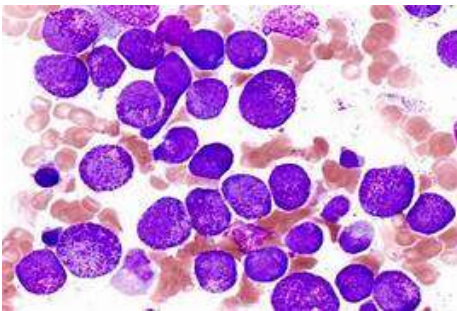
Una strategia per migliorare la funzionalità delle CAR-T cell

Le cellule **CAR-T** sono progettate per trasportare sulla loro superficie un recettore sintetico che riconosce una specifica proteina, o antigene, sulle cellule tumorali. (CAR sta per recettore dell'antigene chimerico.)

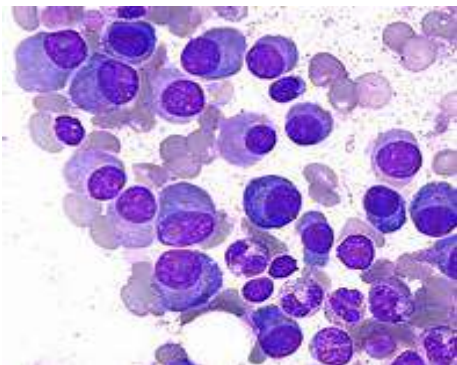


Una volta che le cellule **CAR-T** vengono infuse nel flusso sanguigno di un paziente, uccidono le cellule tumorali che sfoggiano quell'antigene.

I ricercatori che sviluppano questi trattamenti attualmente adattano il recettore a ciascun tipo di cancro.



I pazienti con **leucemia linfoblastica acuta a cellule B**, ad esempio, ricevono cellule T con recettori che si concentrano su CD19, una proteina presente sulle cellule B cancerose che si moltiplicano rapidamente.

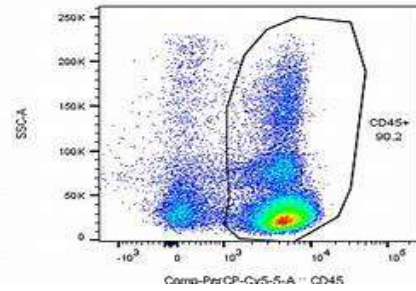
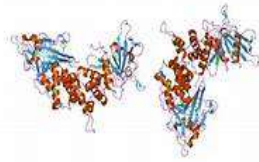
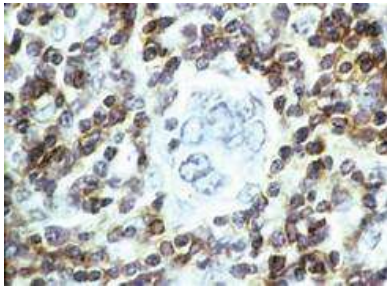


Le cellule CAR-T per il trattamento del **mieloma multiplo**, al contrario, cercano cellule con un antigene diverso, il BCMA.

Finora, cinque tipi di tumori del sangue hanno approvato terapie CAR-T, tutte mirate a una di queste due proteine.

Per aiutare i pazienti con altri tumori del sangue, i ricercatori sono alla ricerca di ulteriori antigeni a cui le cellule CAR-T potrebbero puntare. Un candidato è una proteina chiamata **CD45**. "È una

specie di antigene ideale perché si verifica sulla maggior parte dei tipi di cellule di leucemia e linfoma.



CD45

Ma purtroppo è presente anche sulle normali cellule del sangue vitali, comprese le cellule T e le cellule staminali che formano il sangue, rendendole vulnerabili alle cellule CAR-T.

Un team guidato dall'immunologo **Nils Wellhausen** e dall'ematologo/oncologo **Saar Gill** dell'Università della Pennsylvania



Nils Wellhausen e Saar Gill

ha escogitato un modo intelligente per scongiurare questi attacchi. Il loro primo passo prevedeva la creazione di cellule CAR-T che si avventano sulle cellule con CD45.

Per impedire a queste cellule di attaccarsi a vicenda, il team ha utilizzato **l'editor del genoma CRISPR** per apportare una piccola modifica nella sequenza del gene delle cellule T che codifica per CD45, alterando la proteina quanto basta per nascondere dal recettore CAR-T.

Per proteggere le normali cellule del sangue che trasportano il CD45, il gruppo ha apportato la stessa modifica in una linea di cellule staminali del sangue.

I ricercatori hanno testato il loro approccio nei topi che avevano sviluppato tumori dopo aver ricevuto iniezioni di cellule AML. Nei topi di controllo, che hanno ricevuto le cellule leucemiche insieme alle cellule CAR-T non modificate che colpiscono il CD45 e alle cellule staminali del sangue, i tumori si sono gonfiati. Tutti questi roditori morirono in meno di 30 giorni. Ma quasi tutti i topi infusi con entrambi i tipi di cellule modificate erano vivi 40 giorni dopo il trattamento e i loro tumori rimanevano piccoli.

Questo è un lavoro "prezioso" ed accelererà lo sviluppo di nuovi trattamenti in quanto mostra che "esiste un modo per modificare specificamente la proteina CD45 per renderla resistente [alle cellule CAR-T] senza comprometterne la funzione



Waseem Qasim dell'*University College London Great Ormond Street Institute of Child Health* ritiene che il duplice approccio non sia necessario. In un cancro come la leucemia mieloide acuta, le cellule CAR-T che colpiscono il CD45 potrebbero servire da sole come trattamento a breve termine, dice. Nella maggior parte dei casi i pazienti potrebbero ricevere cellule staminali normali dopo, anziché cellule staminali modificate,

Tuttavia la strada è tracciata ed altri ricercatori stanno perseguendo strategie simili che combinano cellule CAR-T e cellule staminali modificate per eluderle.

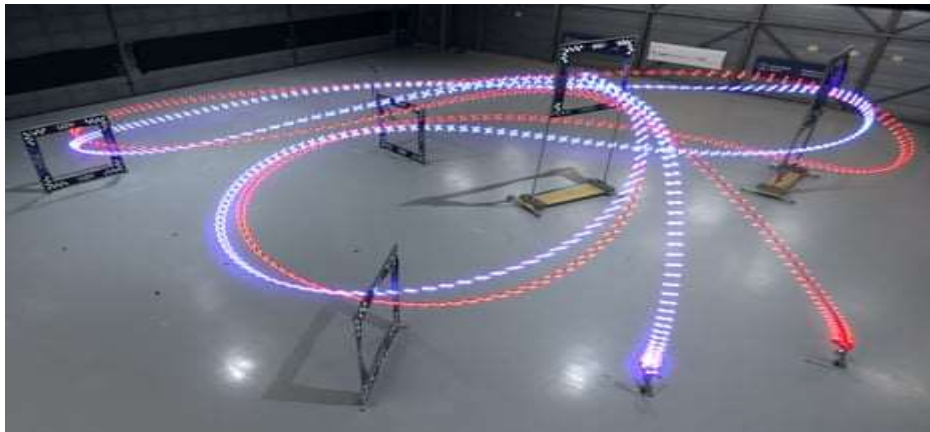
Inoltre, uno studio clinico per la LMA sta testando un altro approccio di modifica cellulare in cui i pazienti ricevono cellule CAR-T che prendono di mira ancora un altro antigene, CD33, nonché cellule staminali modificate per essere prive della proteina.

Ma poiché il CD45 è presente in una gamma più ampia di tumori del sangue rispetto al CD33, le cellule CAR-T che lo colpiscono potrebbero rappresentare un trattamento ad ampio spettro.

Work in progress, to be continued

Dopo aver sconfitto gli esseri umani in tutto, dagli scacchi al Go, a StarCraft e Gran Turismo, l'intelligenza artificiale (AI) ha migliorato il suo gioco e ha sconfitto i campioni del mondo in uno sport del mondo reale.

Questo :



**Di cosa stiamo parlando ?
Domani la soluzione**