



Studio degli effetti dei polifenoli del bergamotto sul metabolismo cellulare di adipociti lipodistrofici murini e umani con mutazioni del gene LMNA

Il progetto si propone di studiare il profilo del metabolismo cellulare, nel tessuto adiposo distrofico, in seguito a mutazioni del gene *LMNA*, correlate a malattie dell'invecchiamento. Precursori adipocitari di pazienti lipodistrofici (dalla biobanca BioLaM presso IGM-CNR approv. CE IOR Prot. Gen. 0018250 - 2016) e di topi con mutazione in eterozigosi della lamina A (*Lmna*^{G609G/+}), in cui la lenta e progressiva degenerazione del tessuto adiposo rende possibile lo studio dell'evoluzione della patologia, saranno trattati con estratto di bergamotto (BPF) ricco in polifenoli. I parametri presi in esame per valutare la disfunzione adipocitaria distrofica saranno la condizione funzionale del tessuto adiposo bruno che non disaccoppia la fosforilazione ossidativa mitocondriale per produrre calore durante l'acclimatazione al freddo nonostante l'espressione del marker cellulare della termogenina o proteina disaccoppiante 1 (UCP1). La proposta progettuale si propone dunque di: 1) valutare il metabolismo cellulare e le possibili disfunzioni mitocondriali responsabili della produzione di ROS; 2) validare in linee cellulari umane da pazienti lipodistrofici i dati ottenuti in adipociti derivati dal modello murino con lipodistrofia. Nel dettaglio verrà considerata la capacità di produzione di ATP (molecola energetica cellulare) nella fosforilazione ossidativa mitocondriale e con la via glicolitica. Per caratterizzare e individuare le possibili disfunzioni mitocondriali degli adipociti mutati del tessuto adiposo bruno verrà misurata la respirazione basale, il turnover di ATP e conseguente perdita di protoni con l'UCP1. I dati ottenuti saranno paragonati con la capacità respiratoria massima e la riserva respiratoria cellulare. Dagli studi sul metabolismo cellulare, con e senza BPF, si cercherà di comprendere se il gene *LMNA* riduce la respirazione mitocondriale, altera il funzionamento dell'UCP1 o se è l'attività dell'ATP sintasi nel mitocondrio ad aumentare. Inoltre, la misura del potenziale metabolico ossidativo mitocondriale, in presenza di differenti substrati cellulari, permetterà di verificare la capacità e la flessibilità metabolica degli adipociti mutati e il possibile effetto benefico del BPF nel contrastare la lipodistrofia.