

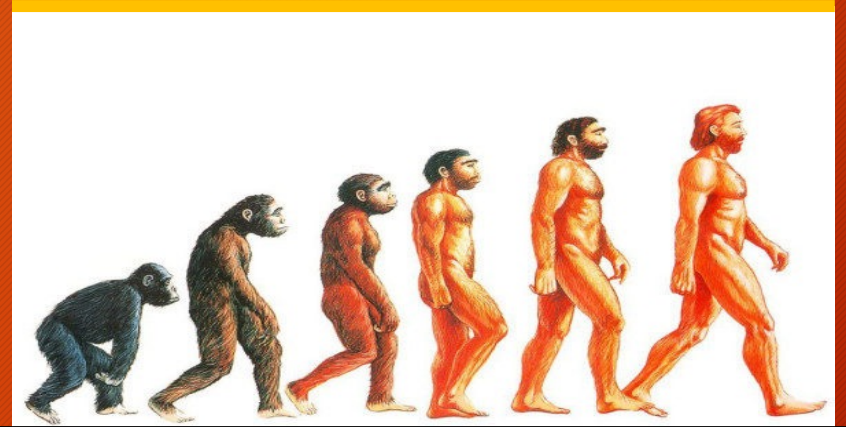


Sull'origine dell'obesità

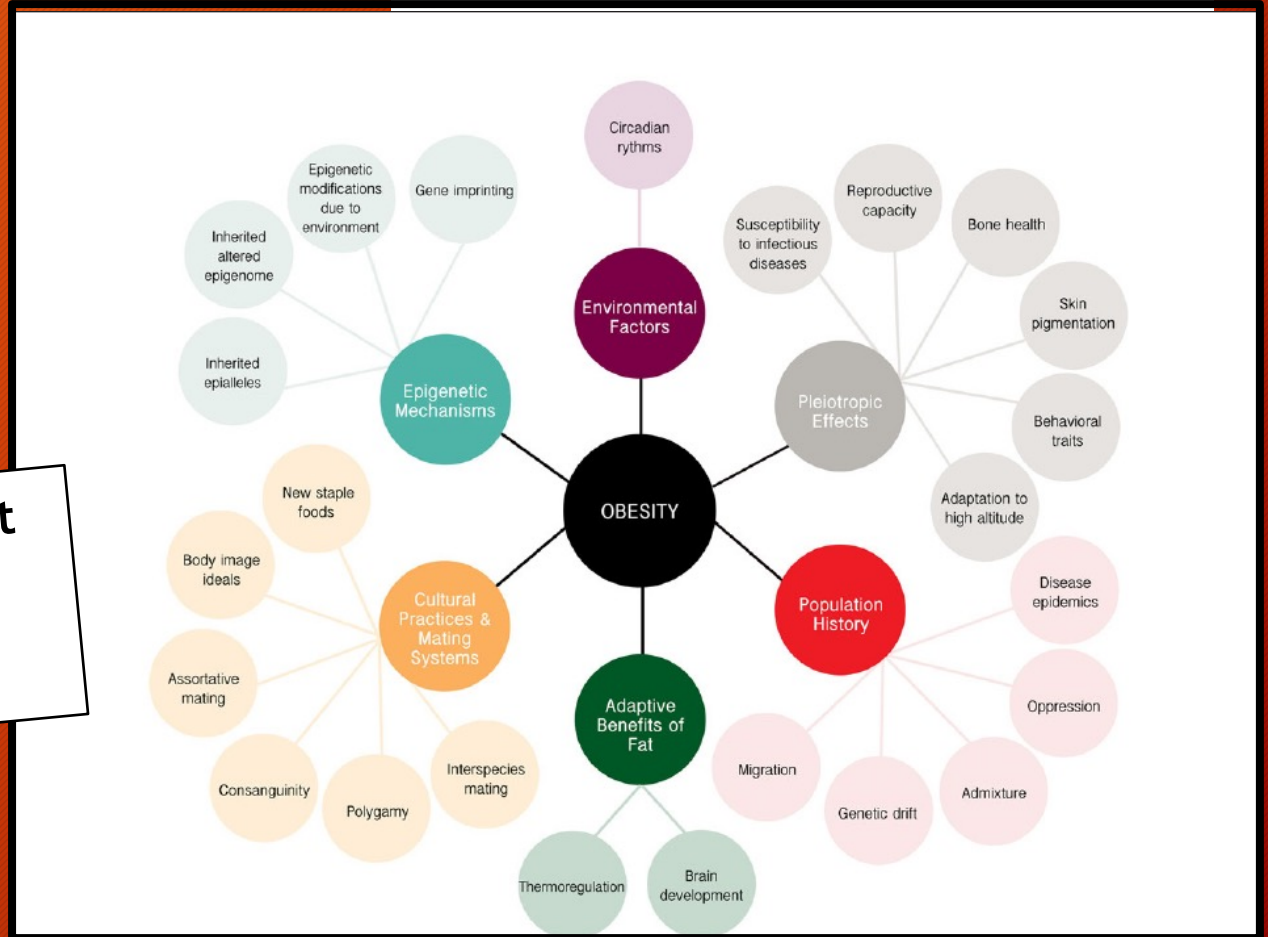
I driver biologici, ambientali e culturali del rischio genetico nelle popolazioni

Manuela Merli

In che modo le varianti genetiche con un impatto dannoso sulla salute umana persistono nel tempo evolutivo?



“..Biological, environmental and cultural forces that may explain the modern distribution of genetic variants predisposing to obesity and leanness in human populations..”



Non solo fattori ambientali..



Geni specifici contribuiscono al rischio di obesità dipendente dall'etnia.



Tassi di obesità differiscono anche tra i **gruppi etnici** che vivono in condizioni ambientali simili.

Esistono **loci genici** specifici coinvolti nelle **forme di obesità** monogeniche sindromiche, monogeniche non sindromiche e poligeniche

Le stime di ereditarietà dell'obesità da studi sui gemelli suggeriscono che gran parte del **rischio di obesità può essere dovuto a fattori ereditari.**

..Le teorie della predisposizione all'obesità

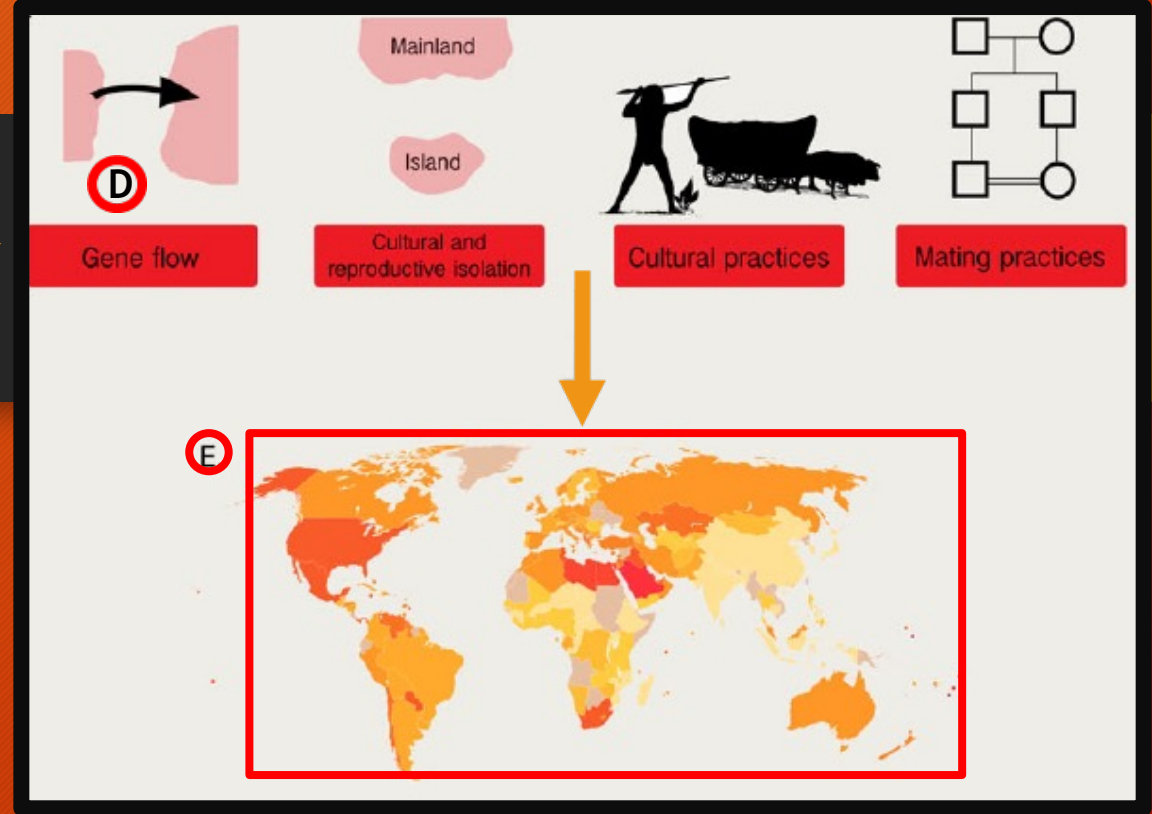
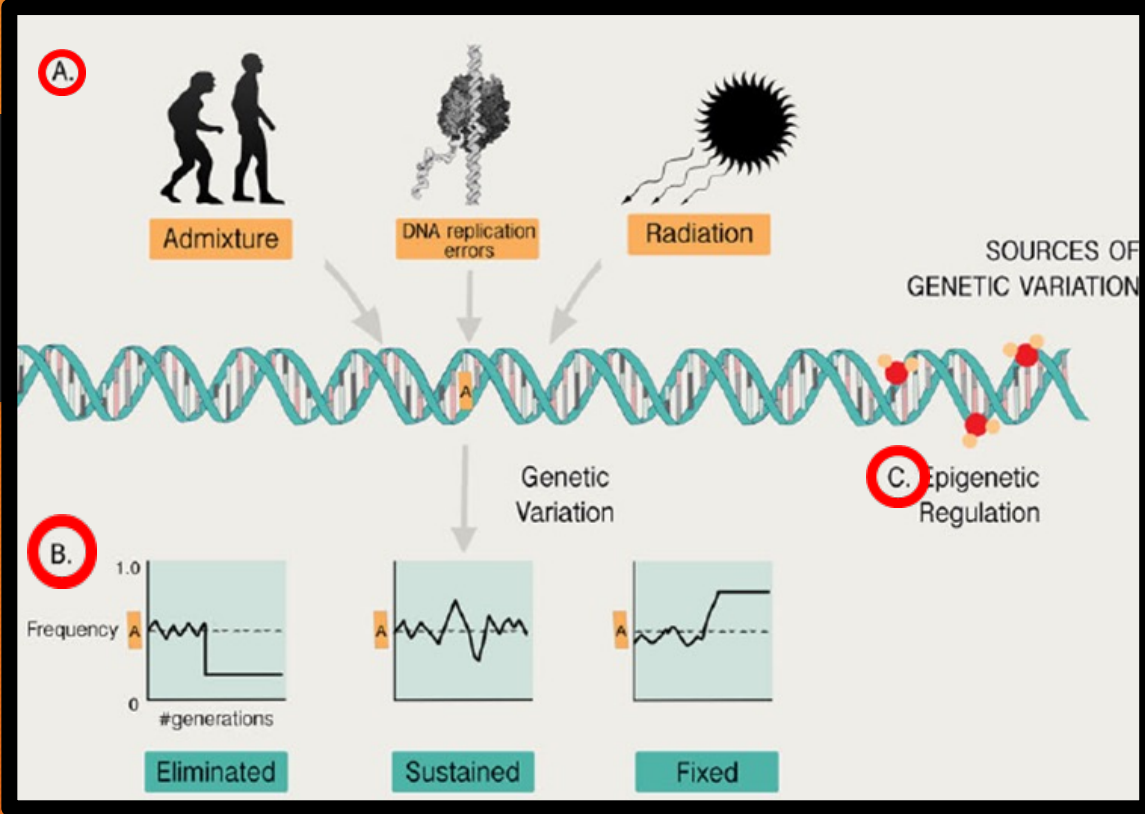
L'ipotesi del genotipo parsimonioso di Neel



Ipotesi epigenotipo parsimonioso

Ipotesi della «predation release»





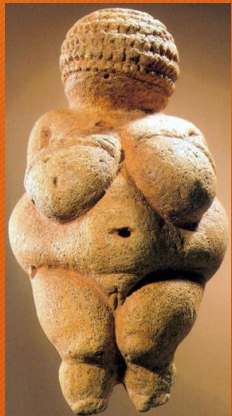
La diversità globale nella frequenza dell'allele del rischio di obesità (E)

può derivare da mutazioni de novo (A)
ed essere variamente influenzata da:

- la selezione naturale (B)
- la regolazione epigenetica (C),
- l'espansione della popolazione, pratiche culturali, ideologie e sistemi di accoppiamento unici (D)

*Mutazione "de novo":
mutazione che viene diagnosticata in un individuo e non risulta essere presente nel corredo genetico dei suoi genitori.*

Evoluzione: cambiamento nel corredo genetico di una popolazione, manifestato nella varianza o nel valore medio di un fenotipo



La diversità genetica può derivare da alterazioni che influenzano una singola base, sostituzioni, inserzioni, delezioni o riarrangiamenti che coinvolgono interi segmenti genici.



Vitalità
Successo di accoppiamento
Fecondità

I tratti che conferiscono idoneità non sono universali nel tempo o nello spazio.

Il flusso genico è la diffusione dei geni fra popolazioni, per migrazioni di individui in età riproduttiva

La deriva genetica intende la componente dell'evoluzione di una specie dovuta a fattori casuali.

Le mutazioni genetiche casuali nel corso delle generazioni vengono favorite da quelle mutazioni che portano gli individui ad avere caratteristiche più vantaggiose in date condizioni ambientali

SELEZIONE NATURALE



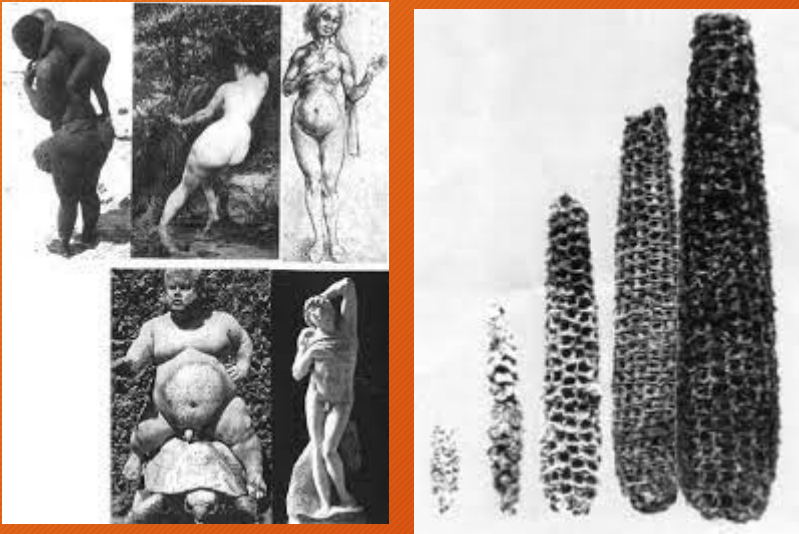
FITNESS

La capacità di sopravvivere e riprodursi in un dato ambiente, e quindi di trasmettere i geni alla generazione successiva.

LA SELEZIONE NATURALE:

IPOSTESI DEL GENOTIPO PARSIMONIOSO

James V. Neel, 1962



L'evoluzione ha agito selezionando geni che hanno reso chi li possedeva più efficienti nell'accumulare grasso nei periodi di abbondanza



I geni della parsimonia agiscono per accumulare energia e prepararci ad una carestia

I nostri antenati cacciatori-raccoglitori hanno vissuto cicli di festa-carestia che hanno favorito i meccanismi genetici di deposizione adiposa. Quelli con una maggiore parsimonia metabolica hanno maggiori probabilità di trasmettere geni alla generazione successiva



MA

Veri periodi di carestia con alta mortalità sono stati rari nella storia dell'umanità e le vittime erano o molto giovani o anziani, con scarsa probabilità di esercitare una spinta evolutivistica.

Alla ricerca della parsimonia..

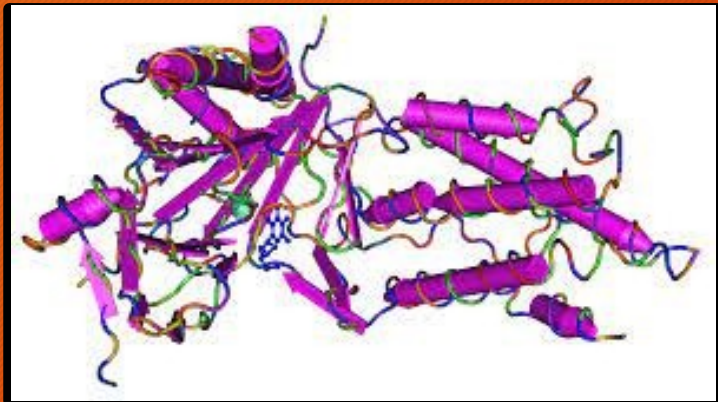
GENE	PROTEINA	FUNZIONE
<i>ADIPOQ</i>	Adipocyte-, C1q-, collagen domain-containing	Produced by fat cells, adiponectin promotes energy expenditure
<i>FTO</i>	Fat mass- and obesity-associated gene	Promotes food intake
<i>LEP</i>	Leptin	Produced by fat cells
<i>LEPR</i>	Leptin receptor	When bound by leptin, inhibits appetite
<i>INSIG2</i>	Insulin-induced gene 2	Regulation of cholesterol and fatty acid synthesis
<i>MC4R</i>	Melanocortin 4 receptor	When bound by alpha-melanocyte stimulating hormone, stimulates appetite
<i>PPARG</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	Stimulates lipid uptake and development of fat tissue

Pleiotropia genica e obesità

I geni dell'obesità sono tipicamente coinvolti nella regolazione dell'appetito, nei comportamenti di ricerca del cibo e nell'efficienza metabolica

Alla ricerca della parsimonia..

Il gene più frequentemente associato alla predisposizione all'obesità e la massa grassa è il gene obesità-associato (FTO), che ha maggior parte di influenza sull'indice di massa corporea (BMI)



Il gene FTO esiste in due espressioni - una variante di alto-rischio e una variante di basso rischio per l'obesità. Ogni persona eredita due copie di questo gene, una da ogni genitore. Fra coloro che ereditano due copie ad alto rischio, il rischio di obesità probabilmente è aumentato vicino intorno 70%

«La massa grassa e il gene Obesità-Associato (FTO)»
Sally Robertson, B.Sc.

Eterogeneità etnogeografica

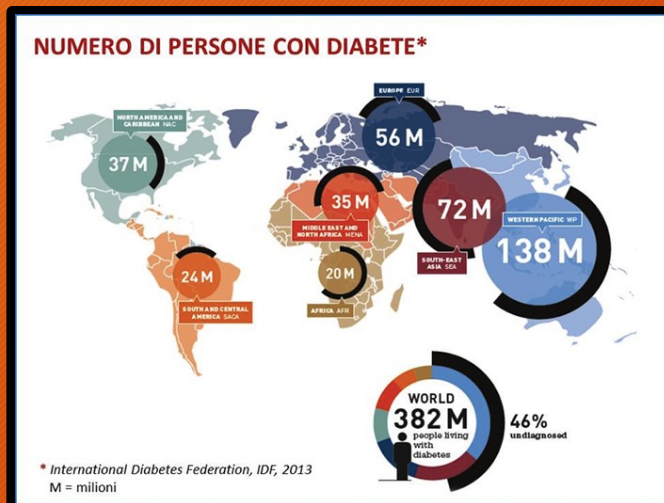
Gli alleli predisponenti il diabete nelle popolazioni europee potrebbero essere stati selezionati negativamente nella popolazione a causa di un approvvigionamento alimentare relativamente stabile

Gerstein e Waltman

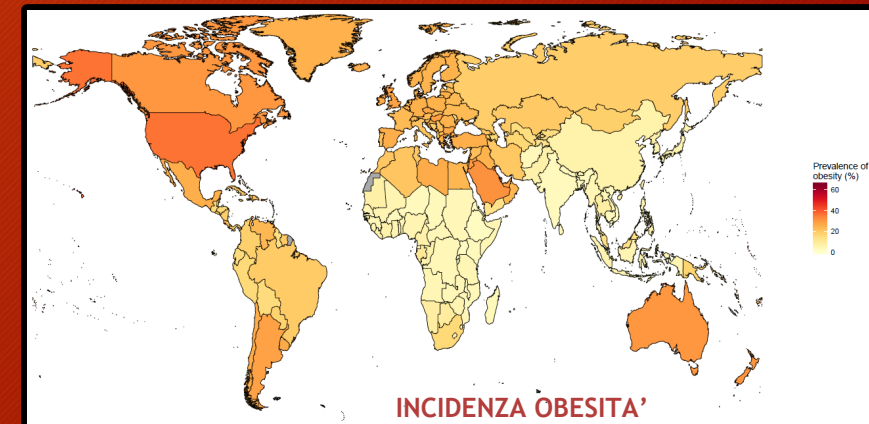
Studio sulla selezione naturale tra 115 SNP (Sindromi da polimorfismi da singolo nucleotide) correlati all'IMC in diversi gruppi etnici

Quattro 4 SNP correlati all'IMC e cinque SNP protettivi per l'obesità hanno mostrato evidenza di selezione positiva

Wang e Speakman



L'eterogeneità etnogeografica di diabete e obesità deriva da recenti eventi adattativi



LA VARIAZIONE NELL'OBESITA' UMANA: L'ipotesi di Speakman

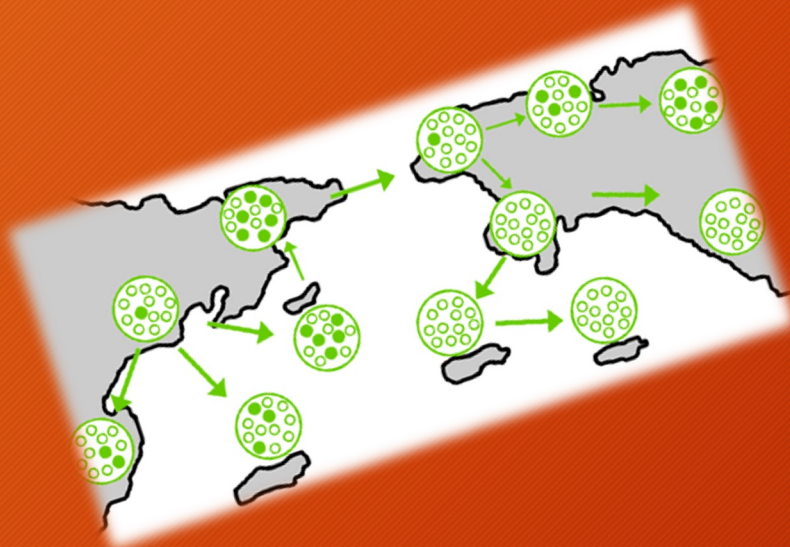
Il peso corporeo umano è regolato da due punti di intervento tra i quali il peso oscilla

Geni che regolano il punto di intervento inferiore
→ ridurre al minimo il rischio di fame:

NESSUNA VARIAZIONE

Geni che regolano il punto di intervento superiore
→ ridurre al minimo il rischio di predazione:

POSSONO ESSERE SOGGETTI A DERIVA



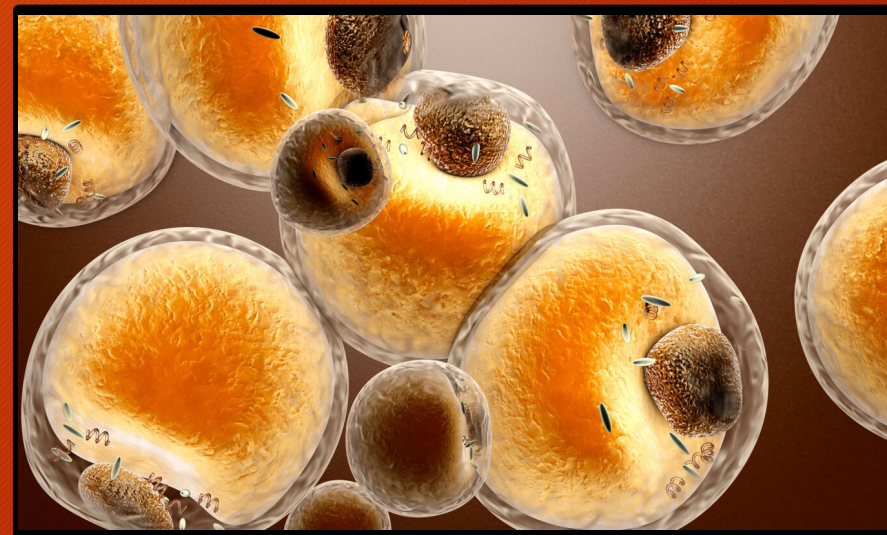
La variazione nell'obesità umana deriva dal fatto che i geni che regolano il punto di intervento superiore di alcuni individui hanno sperimentato la deriva, mentre altri no.

- [...In realtà, nessuna singola teoria può spiegare le origini evolutive dell'obesità.]

La storia della nostra specie è complessa. Ogni popolazione umana ha una storia genetica unica, risultante da effetti del fondatore, deriva genetica, eventi di mescolanza e diverse sfide ecologiche. Insieme, queste forze hanno plasmato l'architettura genetica umana.]



ADIPOSITA' E TERMOREGOLAZIONE: PATTERN GENETICI, EVOLUZIONE E ADATTAMENTO



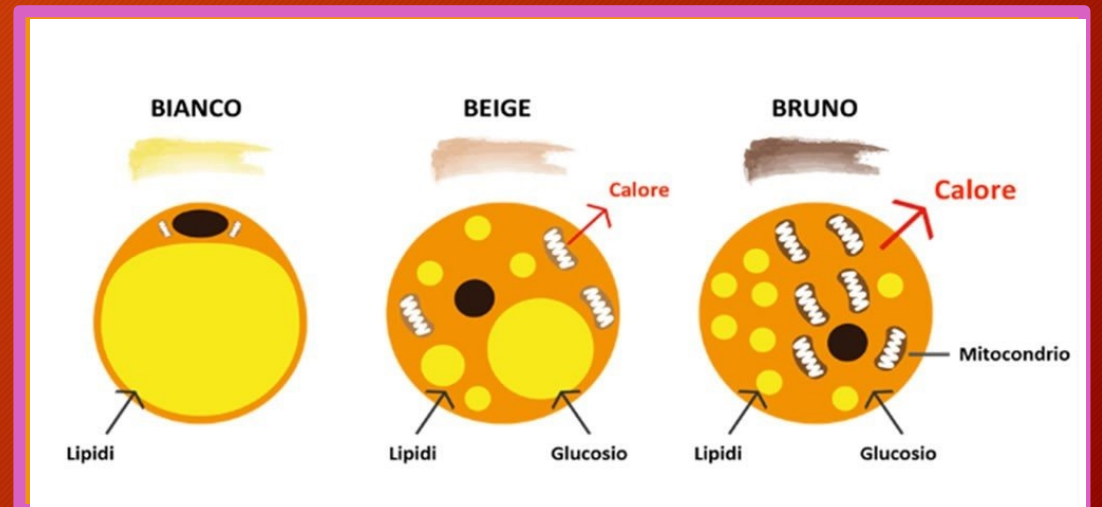
LE COMPONENTI DEL TESSUTO ADIPOSO

Tessuto adiposo bianco (WAT)
tessuto endocrino essenziale per lo
stoccaggio di energia



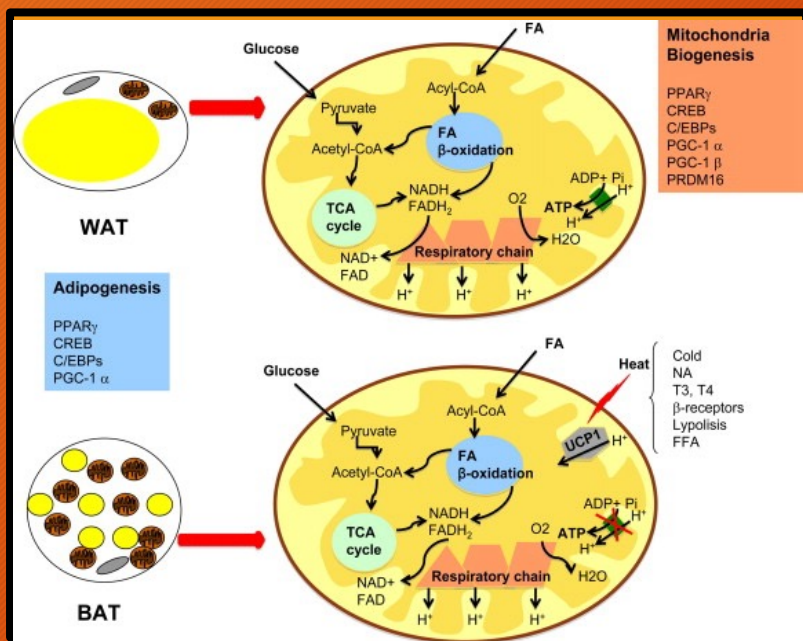
Tessuto adiposo bruno (BAT)
responsabile per la termogenesi via
mitocondriale e per la respirazione

All'interno dei depositi di WAT e BAT,
esistono anche **adipociti "beige"**, che
mostrano proprietà termogeniche simili agli
adipociti bruni, dopo stimolazione.

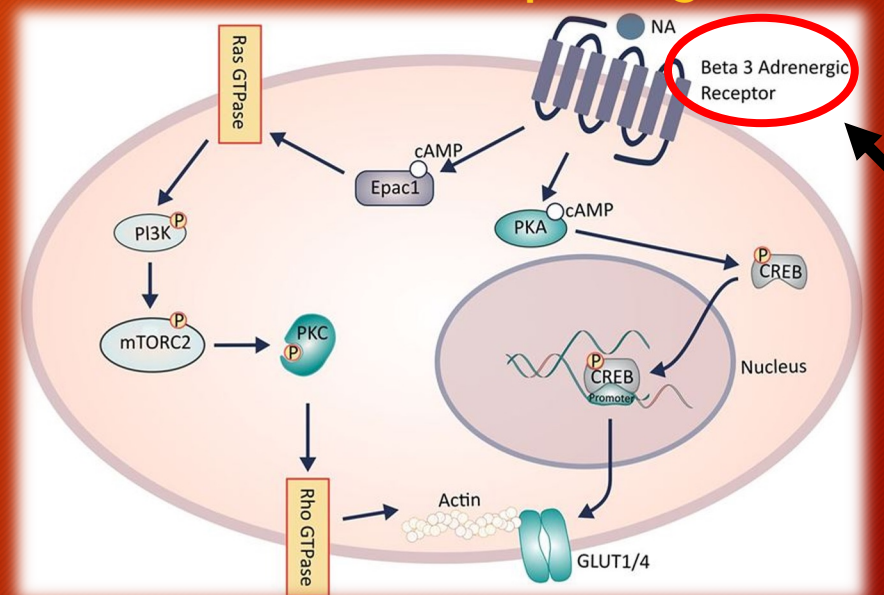


Predisposizione genetica nella composizione del tessuto adiposo

Studi mostrano che i depositi di BAT e WAT contenenti adipociti beige tra i bambini obesi hanno più contenuto di grasso e meno mitocondri rispetto a quelli dei bambini di peso normale.

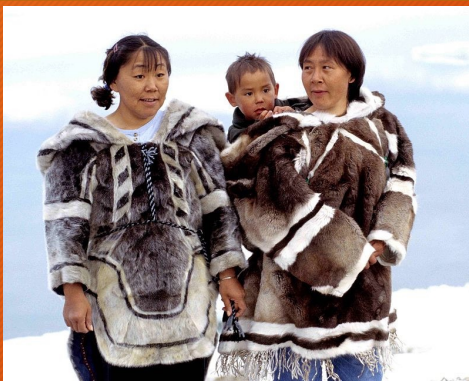


L'**ADRB3** è il gene umano che codifica per il **recettore beta-3 adrenergico**, responsabile della generazione di calore e lipolisi. Recenti studi hanno dimostrato l'associazione di **diversi BMI in relazione a diverse varianti di questo gene**.



Termogenesi e variabilità nei tassi di obesità

Popolazioni altamente adattate ai climi artici come gli Inuit canadesi hanno un tasso metabolico più elevato, che potrebbe teoricamente essere protettivo contro l'obesità.



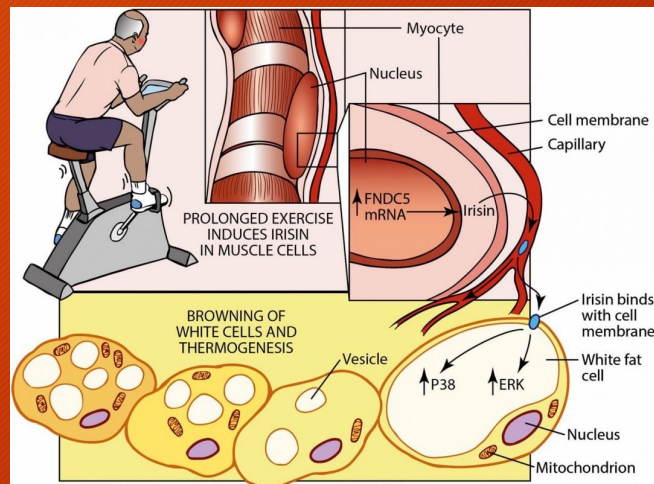
gli adattamenti al freddo hanno determinato alcuni meccanismi per consumare energia in eccesso



VARIAZIONE DEI LIVELLI DI BAT



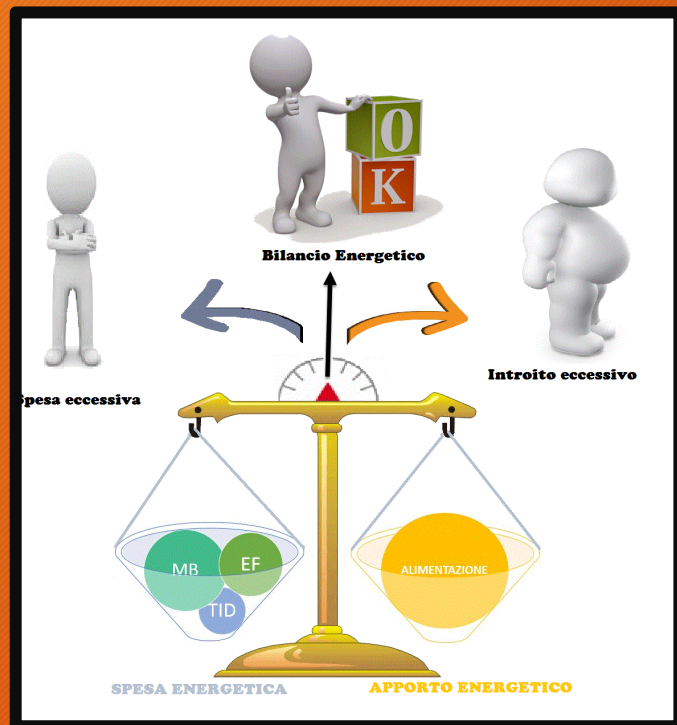
DIFFERENZE NELLA TERMOGENESI



Gli afroamericani, ben adattati ai climi tropicali, hanno tassi metabolici più bassi e quindi possono essere altamente suscettibili all'obesità.



[..L'eccesso di adiposità è «una risposta normale a un ambiente anormale»..]



Tutti gli organismi, dai procarioti ai mammiferi, hanno sviluppato meccanismi di immagazzinamento dei lipidi per superare **lo squilibrio nella disponibilità di nutrienti**



FENOTIPO «**SANO OBESO**»

Assenza di diabete,
iperglicemia o altre
complicanze
metaboliche

MA..

- «L'obesità è una condizione medica caratterizzata da un eccessivo **accumulo di grasso** corporeo che può portare effetti negativi sulla salute...»

...quando gli animali adattati ad ambienti con stress nutrizionale vengono spostati dal loro habitat naturale, i sintomi della malattia metabolica sono evidenti.



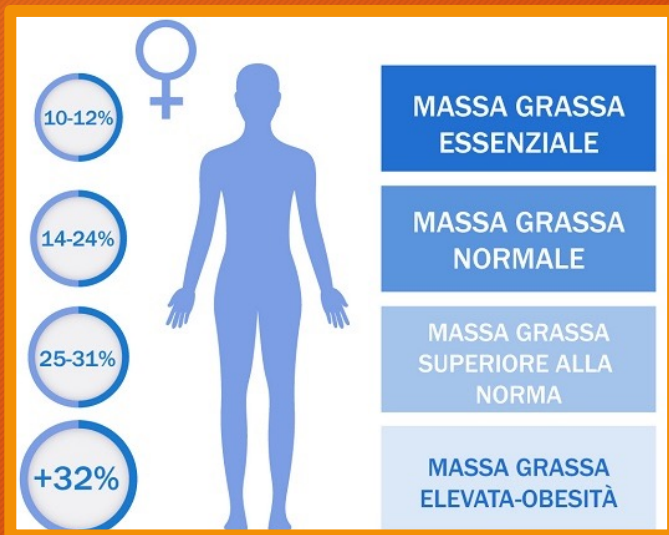
Quando vengono spostati in ambienti con basso dispendio energetico e diete ricche di grassi, i maiali selvatici dell'isola di Ossabaw mostrano caratteristiche di **prediabete e malattie cardiache**.



L'obesità umana può essere influenzata da una discordanza simile tra il nostro habitat naturale e l'ambiente in cui risiediamo attualmente.

Grasso e fertilità.. un'origine comune?

E' ormai accertato che una quantità minima di grasso corporeo è essenziale per raggiungere il potenziale riproduttivo.



SUCCESSO DI ACCOPPIAMENTO

FITNESS VITALITA'

FECONDITA'

I dati epidemiologici indicano un **livello ottimale di grasso corporeo** per entrambi i sessi, le cui deviazioni possono comportare una diminuzione della **funzione riproduttiva**.

Questo legame tra grasso corporeo e forma fisica può servire come spiegazione parziale per la persistenza degli alleli a rischio di obesità.

Sindromi SNP di LEPR e MC4R e disfunzioni riproduttive

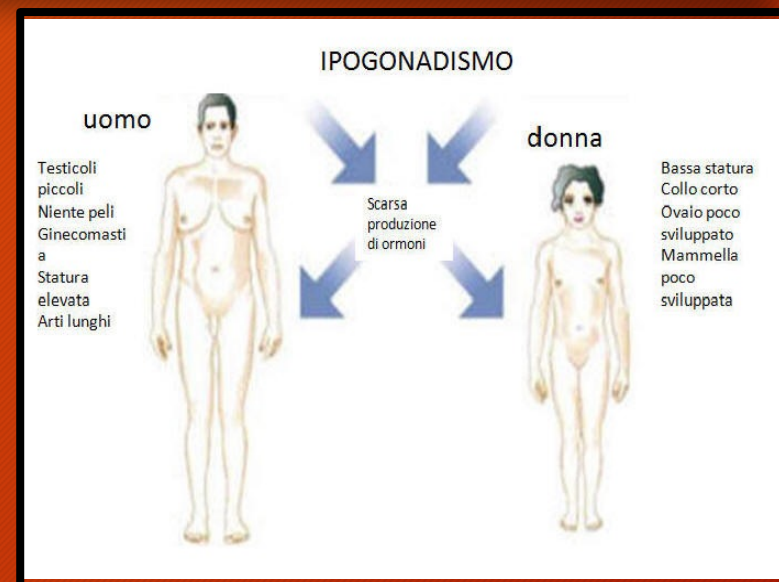
Alcune sindromi monogeniche associate ad obesità, derivanti da mutazioni dei geni LEPR e MC4R, mostrano:

IPOGONADISMO

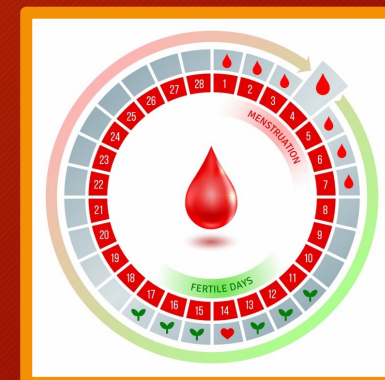
IRREGOLARITA' NEL CICLO MESTRUALE

RIDUZIONE DELLA FERTILITA'

COMPLICANZE IN GRAVIDANZA



LE MANIFESTAZIONI FENOTIPICHE DELLA FERTILITA' HANNO ARCHITETTURA GENETICA COMUNE A QUELLE PREDISPONENTI L'OBESITA'



Il fattore culturale nel mantenimento della predisposizione genetica all'obesità

alcuni esempi:

Stime complessive dell'ereditarietà dell'IMC diminuiscono notevolmente quando gli individui più vicini al secondo o terzo cugino vengono rimossi dalle stesse: una maggiore somiglianza genetica tra gli individui porta ad un aumento dell'ereditarietà del peso corporeo

Nelle popolazioni consanguinee è stata rilevata un'aumentata prevalenza di mutazioni di obesità rare in LEP , LEPR e MC4R

Donne con WHR inferiore hanno profili ormonali diversi, ovvero livelli più elevati di 17- β -estradiolo e progesterone, che possono portare a un'aumentata probabilità di concepimento

Le norme culturali che regolano l'accoppiamento possono influenzare drasticamente il panorama genetico.

Il WHR (rapporto vita fianchi) è un indicatore affidabile dell'attrattiva femminile, della salute e della capacità riproduttiva ed è quindi una spiegazione adattativa per la preferenza del compagno.

In conclusione..

[...Ogni agente - sia esso biologico o sociale - influenza il panorama genomico indipendentemente e congiuntamente ad altre forze. La persistenza degli alleli in LEP , LEPR e MC4R conferiscono suscettibilità all'obesità ai giorni nostri.

L'obesità è riconosciuta come una condizione multifattoriale....

L'articolo sostiene un approccio interdisciplinare per comprendere le basi evolutive dell'obesità con la speranza che tali indagini sui fattori di rischio genetico a livello individuale e di popolazione favoriscano strategie mirate di prevenzione, gestione e trattamento in futuro.]