

## 1. Tessuto Connettivo (slide 1)

esistono diverse tipologie di tessuti connettivi. Quando si parla di tessuto connettivo al singolare di solito ci si riferisce al *connettivo propriamente detto* associato agli epitelii di rivestimento oppure che forma i setti delle ghiandole, è un tessuto molto diffuso e associato a tutti gli altri tessuti fondamentali. Ci sono però anche dei connettivi specializzati per esempio:

- **con funzione di sostegno** : tessuto cartilagineo e tessuto osseo(tessuto rigido)
- **con funzione trofica** : sangue(tessuto liquido) e linfa

Ciò che li accomuna è l'*origine embrionale comune* derivano dal mesoderma embrionale (foglietto intermedio) e la loro *organizzazione istologica* poiché le cellule sono distanti tra loro con un'abbondanza di matrice extracellulare tra le cellule. La differenza tra i vari tessuti connettivi dipende dalla composizione cellulare della matrice extracellulare chiamata anche MEC.

### Fibre connettive principali:

- **Collagene**: proteina strutturale più abbondante, con 28 tipi noti. I tipi più comuni sono fibrillari (es. collagene I nel derma, ossa, tendini) e non fibrillari.
- **Fibre elastiche**: garantiscono elasticità ai tessuti e sono composte da elastina (componente amorfa) e fibrillina (microfibrille).
- **Fibre reticolari**: composte da collagene tipo III, formano una rete di sostegno (es. milza, midollo osseo).

il tessuto adiposo è un esempio di tessuto connettivo con funzioni energetiche e termogeniche.

## 2. Tessuto Adiposo (slide 2)

Il tessuto adiposo è un **tessuto** connettivo che si trova al di sotto della pelle e attorno a diversi organi, composto da diverse tipologie cellulari, come ad esempio gli adipociti e distribuito in compartimenti sottocutanei, viscerali e midollari. Molto ricco di trigliceridi. La quantità e la distribuzione di tessuto adiposo variano con il sesso, l'età e le abitudini alimentari.

Le sue funzioni sono:

Protezione degli organi interni

Isolamento termico per impedire la dispersione di calore

Riserva di energia per i tessuti

Termogenesi

In realtà sono tutte svolte dal bianco, unico in cui interviene il bruno è la termogenesi e cioè il processo di dispersione dell'energia attraverso lo sviluppo di calore. Serve per mantenere la temperatura corporea. La termogenesi permette la trasformazione degli alimenti in energia termica attraverso processi ossidativi e catabolici.

## 3. Adipociti (slide 3)

Gli adipociti o cellule adipose, sono delle cellule che hanno come scopo quello di accumulare all'interno del loro citoplasma lipidi in particolare trigliceridi che vengono accumulati in una grossa goccia che riempie tutto quanto lo spazio della cellula. Otteniamo così una cellula in cui il citoplasma viene spinto alla periferia, rimane un sottile velo di citoplasma che permette di vedere meglio il confine tra una cellula e l'altra, il nucleo anche viene spinto alla periferia e si ottiene come risultato quello di avere cellule che vengono definite appunto anello con castone perché il sottile velo di citoplasma fa una specie di anello intorno al volume della cellula e il nucleo della cellula rimane di lato e rappresenta diciamo la pietra di questo anello. L'altra

caratteristica è che queste cellule sono molto grandi di solito hanno un diametro maggiore di 100 micrometri e quindi se confrontate con altre cellule presenti nel tessuto le sono enormi e facili da identificare. Il fatto che queste cellule abbiano tutta la parte centrale molto chiara e di fatto non colorata, dipende dal fatto che queste goccioline lipidiche vengono estratte nel momento in cui viene preparato il vetrino, perché quando si preparano i vetrini di istologia ci sono una serie di passaggi in alcool, quindi l'alcol solubilizza i lipidi. Di fatto quello che si vede è quello che viene detto liposoma, cioè lo spazio occupato dalla gocciolina lipidica è uno spazio ormai vuoto. L'unico meccanismo che si può utilizzare per evitare questo è quello di andare a trattare queste cellule prima con il tetrossido di osmio come fissativo e questo tetrossido di osmio, che è un sale, si va a legare specificamente ai lipidi, quindi il risultato sarà quello di ottenere una colorazione che è negativa rispetto a quella classica che otteniamo normalmente. Quindi laddove ci sono goccioline lipidiche il tetrossido di osmio si lega e quindi impedisce che successivamente questo possa essere solubilizzato e tutto il resto invece rimane non colorato. Queste cellule adipose le possiamo trovare sia sparse nel tessuto connettivo, quindi come cellule singole o piccoli gruppetti, oppure possono andare a formare un vero e proprio tessuto adiposo.

Quindi questa cellula adiposa è una cellula molto attiva dal punto di vista metabolico perché è una cellula che può scambiare continuamente lipidi con i vasi sanguigni, ovvero possono avvenire 2 processi opposti: da una parte i trigliceridi accumulati nella cellula adiposa possono andare incontro a LIPOLISI, cioè possono essere scissi in glicerolo e 3 acidi grassi e quello che si ottiene può finire all'interno del metabolismo normale cioè possiamo convogliare queste 2 molecole nel ciclo di Krebs e quindi ottenere ATP usarle a scopo energetico, viceversa se c'è un eccesso di grasso nel sangue questo può essere convogliato ed essere depositato sotto forma di trigliceridi nelle cellule adipose, LIPOGENESI. Tra l'altro il numero di cellule adipose è un numero che viene più o meno stabilito e assestato nell'infanzia e quindi quello che può variare è la quantità di trigliceridi depositati nelle cellule. Maggiore è il numero di adipociti presenti più è facile che ci sia un deposito di lipidi, questo è il motivo per cui ad esempio bambini sovrappeso tendono ad essere adulti sovrappeso, perché è più facile avere in questi individui un accumulo di lipidi, cioè a parità di dieta con una persona che mangia le stesse calorie.

#### 4. Tipi di adiposo (slide 4)

- **Tessuto adiposo bianco (WAT): univacuolare**
  - Funzioni: riserva energetica, isolamento termico, protezione meccanica, endocrina.
  - Caratteristiche: adipociti uniloculari, con grandi gocce lipidiche non circondate da membrana, nuclei periferici, lamina basale. c'è un'unica grossa gocciolina lipidica all'interno della cellula. queste cellule del tessuto adiposo bianco vanno a formare degli strati di tessuto che hanno una disposizione ben precisa
  - Plasticità: in condizioni di freddo, può transdifferenziarsi in adipociti bruni.
  - 50% formano il pannicolo sottocutaneo, cioè quello strato sottile di grasso al di sotto della pelle, 45% costituisce il tessuto adiposo interno, noi abbiamo dei depositi di grasso che servono a tenere in posizione ad esempio tutti i nostri visceri; e una piccola quota come grasso di infiltrazione, cioè come quota di adipociti sparsi all'interno dei vari organi e tessuti. Ha funzione strutturale, poiché garantisce una protezione meccanica quindi fa da sorta di ammortizzatore, lo troviamo ad esempio localizzato nei glutei ma anche nel palmo della mano, quindi serve ad attutire eventuali cadute, eventuali colpi;

- **Tessuto adiposo bruno (BAT):**
  - Funzione: termogenesi tramite proteina disaccoppiante UCP1 nei mitocondri.
  - Caratteristiche: adipociti multiloculari con gocce lipidiche piccole e abbondanti mitocondri. è un tessuto in cui abbiamo sempre un deposito di trigliceridi, quindi di goccioline lipidiche, ma in questo caso vengono depositate come goccioline multiple. il nome tessuto adiposo bruno si deve al fatto proprio perché rimane il citoplasma, mentre le cellule adipose bianche sono trasparenti al loro interno, in questo caso si vede che dentro la cellula c'è del materiale e questo è un tessuto tipico dei mammiferi, che ritroviamo nei neonati, in piccole tracce per esempio associato al surrene e altrimenti è ben abbondante nei mammiferi ibernanti
  - Regolazione: attivato da basse temperature e iperalimentazione tramite stimoli  $\beta$ 3-adrenergici.
  - Il grasso bruno è essenziale per mantenere la temperatura corporea.
  - **Tessuto adiposo beige o brite:** adipociti intermedi derivati dal WAT in condizioni di stimolo termogenico. La transdifferenziazione da bianco a bruno e viceversa è reversibile e influenzata da fattori ambientali e metabolici.

### 5. Tessuto beige (slide 5)

Un'area di crescente interesse scientifico riguarda il *tessuto adiposo beige*, una forma intermedia che possiede alcune caratteristiche del BAT, come la capacità di attivare la termogenesi. Questa capacità rende il tessuto beige un potenziale target terapeutico per il trattamento di disturbi metabolici come l'obesità, il diabete e le malattie cardiovascolari.

Il tessuto adiposo beige è una forma di adipociti che si trova all'interno del tessuto adiposo bianco (WAT) e può acquisire un fenotipo simile a quello del tessuto adiposo bruno. Questi adipociti beige sono in grado di attivare un processo termogenico simile a quello osservato nel BAT, che consente di dissipare energia sotto forma di calore. L'induzione del "brunimento" del WAT rappresenta una delle strategie terapeutiche più promettenti per contrastare le patologie metaboliche.

Il fenomeno di imbrunimento del WAT è caratterizzato dall'espressione di fattori di trascrizione critici per la termogenesi, sono associati alla capacità di bruciare grassi e migliorare l'omeostasi energetica, riducendo l'accumulo di massa grassa e migliorando il metabolismo glucidico e lipidico. Questo processo è stato osservato in modelli animali e studi umani e ha suscitato l'interesse per il suo potenziale nel trattamento di condizioni patologiche come l'obesità e il diabete di tipo 2.

L'induzione del fenomeno di doratura del WAT può essere attuata tramite vari agenti imbrunitori. Questi includono una vasta gamma di **agenti farmacologici, fattori dietetici e stimoli ambientali**. Tra gli agenti più studiati vi sono:

- **Esposizione al freddo:** Stimola la termogenesi attraverso l'attivazione del BAT e il fenotipo beige nel WAT.
- **Agonisti del recettore adrenergico  $\beta$ -3** (come CL 316243 e BRL 26830A), che attivano la termogenesi.
- **Composti naturali** come **capsaicina, resveratrolo, berberina, olio di pesce, estratto di tè verde, curcumina e ginsenoside Rb1**, che hanno mostrato

effetti positivi sullo stimolo del brunimento.

- **Fattori ormonali** come **irisin**, **leptina**, **melatonina** e **GLP-1**, che influenzano direttamente la differenziazione degli adipociti beige.

Tuttavia, sebbene questi agenti mostrino promesse in modelli preclinici, il loro utilizzo terapeutico è ostacolato da effetti collaterali indesiderati, come la possibile sovrastimolazione termogenica o alterazioni metaboliche indesiderate. L'uso mirato e controllato di questi agenti rimane un'area critica per il loro sviluppo.

Un'innovazione significativa negli approcci terapeutici per il trattamento dei disturbi metabolici correlati al tessuto adiposo beige è l'uso della **nanomedicina**. I sistemi di somministrazione basati su nanoparticelle sono progettati per migliorare la specificità e ridurre gli effetti collaterali degli agenti imbrunitori. Le **nanoparticelle** (come **PLGA**, **nanoparticelle lipidiche**, e **VLP**) possono essere utilizzate per incapsulare agenti imbrunitori come il **resveratrolo** e somministrarli direttamente alle cellule adipose beige. Questo approccio consente una **somministrazione mirata** e una maggiore **efficacia terapeutica**, riducendo la tossicità rispetto alla somministrazione sistemica. La somministrazione endovenosa di nanoparticelle incapsulate con resveratrolo può ridurre la massa grassa, migliorare il metabolismo del glucosio e del colesterolo, e ridurre l'infiammazione, aprendo la strada a terapie più efficaci per l'obesità e le malattie metaboliche.

Inoltre, sistemi di somministrazione **transdermica**, come **microaghi** e **cerotti idrogel**, sono stati sviluppati per superare la barriera cutanea e migliorare l'efficacia della somministrazione di agenti imbrunitori.

L'induzione dell'imbrunimento del WAT potrebbe avere effetti significativi anche su malattie cardiovascolari, come l'**aterosclerosi**, che è una condizione infiammatoria cronica caratterizzata da placche ateromatose nelle arterie. Il WAT che ha acquisito un fenotipo simile al BAT, grazie all'attivazione della termogenesi, può ridurre il rischio di aterosclerosi attraverso meccanismi che coinvolgono:

- **Miglioramento del profilo lipidico:** Il WAT imbrunito consuma acidi grassi liberi (FFA) e secreta molecole protettive come l'**adiponectina**, il **FGF21** e l'**apelin**, che contrastano l'infiammazione e migliorano il metabolismo lipidico.
- **Effetto anti-aterogeno:** Esposizione al freddo o attivazione del recettore  $\beta$ -3 adrenergico stimola il processo di brunimento, riducendo lo sviluppo di placche aterosclerotiche nei modelli animali.
- **Miglioramento dell'HDL:** Il BAT, attraverso l'esposizione al freddo, può rilasciare particelle HDL che migliorano il trasporto del colesterolo al fegato, contribuendo alla protezione contro l'aterosclerosi.

Studi clinici hanno suggerito che l'esposizione al freddo potrebbe favorire la differenziazione del WAT in tessuto beige e ridurre la dimensione delle placche aterosclerotiche. Tuttavia, la relazione tra imbrunimento del WAT e aterosclerosi negli esseri umani necessita ancora di approfondimenti.

Un altro aspetto affascinante del tessuto adiposo beige riguarda i **secretomi**, ovvero il complesso di molecole secrete dagli adipociti beige, che includono **metaboliti**, **lipidi**, **peptidi** e **microRNA**. Queste molecole svolgono un ruolo cruciale nella regolazione della funzione metabolica e potrebbero agire come biomarcatori per monitorare la salute metabolica.

Studi recenti hanno evidenziato il potenziale dei **microRNA**, che sono coinvolti nei processi

di differenziazione degli adipociti e potrebbero rappresentare un bersaglio terapeutico per il trattamento delle malattie cardiovascolari e metaboliche legate all'obesità.

Il tessuto adiposo beige rappresenta una promettente frontiera terapeutica nella lotta contro disturbi metabolici e malattie cardiovascolari. L'induzione dell'imbrunimento del WAT, attraverso agenti imbrunitori o nanomedicina, potrebbe migliorare significativamente il metabolismo energetico, ridurre l'infiammazione e contrastare malattie come l'obesità, il diabete e l'aterosclerosi.

Tuttavia, sebbene siano stati compiuti significativi progressi, molte sfide rimangono, come l'ottimizzazione dei trattamenti per ridurre gli effetti collaterali e migliorare l'efficacia. Ulteriori ricerche sui meccanismi molecolari sottostanti e sull'uso mirato dei secretomi degli adipociti beige sono essenziali per sfruttare appieno il potenziale terapeutico di questo tessuto.