

**In Principio era il "Verbo?"**



**O piuttosto il  
"Glucosio?"**

Le Piante  
non si  
"Muovono"

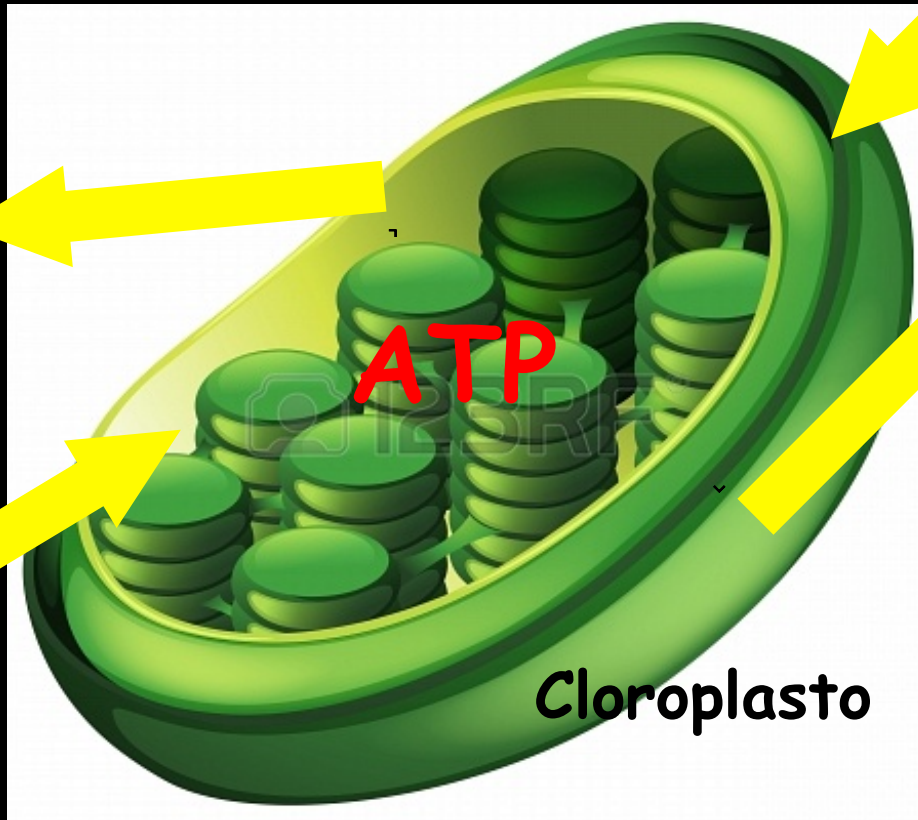


CO<sub>2</sub>

Idrogeno+Anidride  
Carbonica=  
Idrati di Carbonio=  
**GLUCOSIO**

O<sub>2</sub>

H<sub>2</sub>O



**ATP**

Cloroplasto

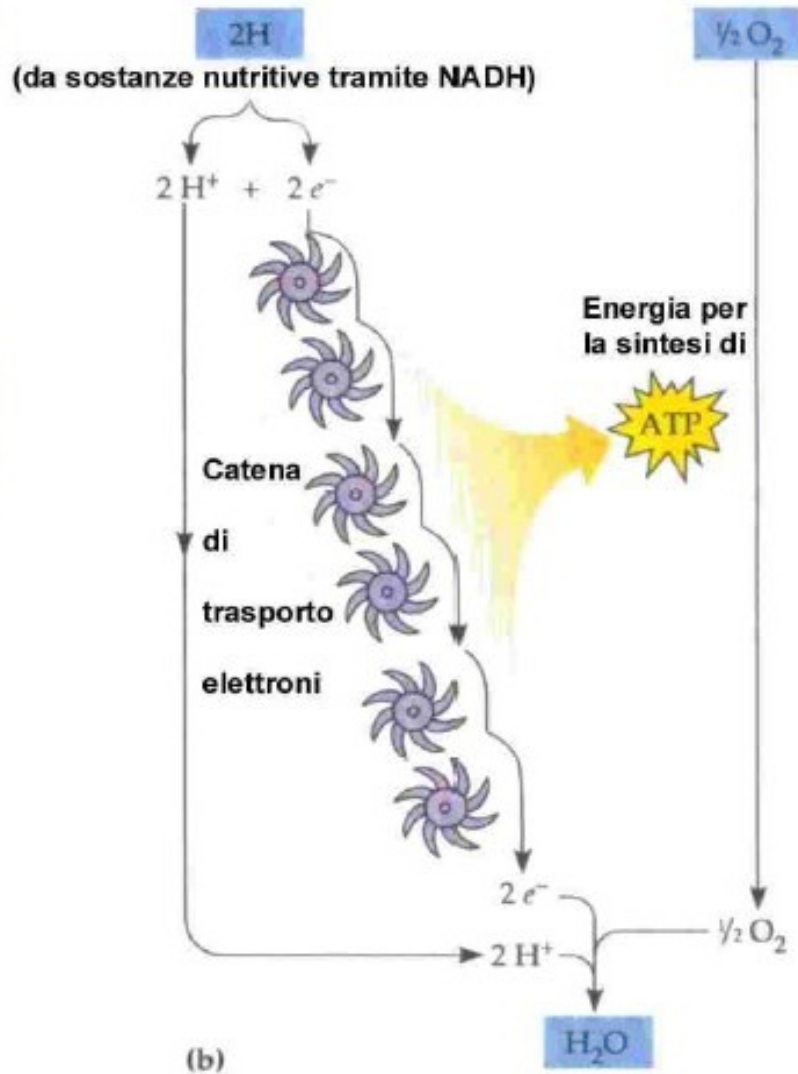
**AMIDI**

Pizza alla.....  
Diavola

I carboidrati, le



# LA CATENA RESPIRATORIA MITOCONDRIALE






La **velocità** del ciclo di Krebs viene continuamente **modulata** per venire incontro alle esatte necessità energetiche della cellula;

Lo stesso **ATP** ha effetto inibitorio; in presenza di alti livelli di **ATP**, la cellula è in grado di ridurre l'efficienza del processo di produzione di energia.

4  
ROS





Si dice che  
l'appetito vien  
mangiando....in  
realtà a me viene a  
star digiuno!

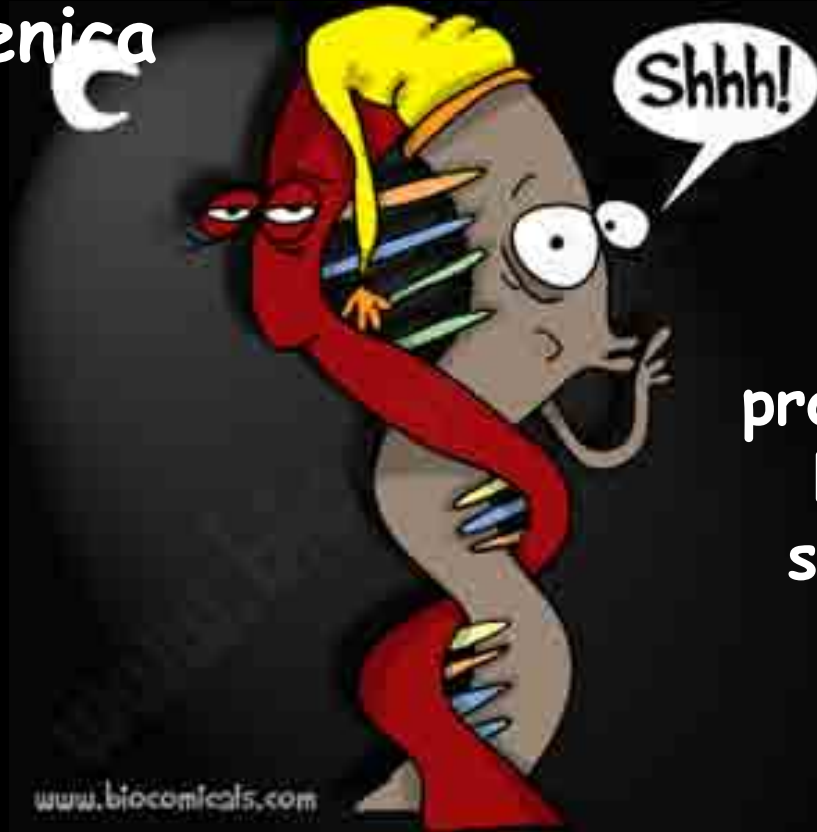
ATP e NAD(P)H:  
Sensori Metabolici del  
Digiuno

- Man mano che il digiuno si prolunga, i fosfori organici legati al nucleotide dell'adenina scendono da 3(ATP) a 1(AMP) e si riduce l'idrogenazione del NAD che è massima in pienezza di apporto calorico con la dieta!

Trascrizione genica

AMP e  
NAD

Controllo  
Epigenetico



Silenziamento  
sintesi  
proteine=risparmio  
lavoro=ritorno  
stadio larvale e  
longevità!



- Tutte le cellule viventi devono mantenere continuamente un elevato rapporto tra ATP e ADP per sopravvivere!
- Questo si ottiene attraverso il **catabolismo** che **aumenta** l'energia convertendo **ADP e fosfato in ATP** cellulare, mentre l'**anabolismo** **diminuisce** la componente di energia cellulare, convertendo **ATP in ADP e fosfato**.
- **AMPK** è un enzima chiave di questo equilibrio fisiologico che induce una cascata di eventi intracellulari in risposta alle variazioni del carico di energia!

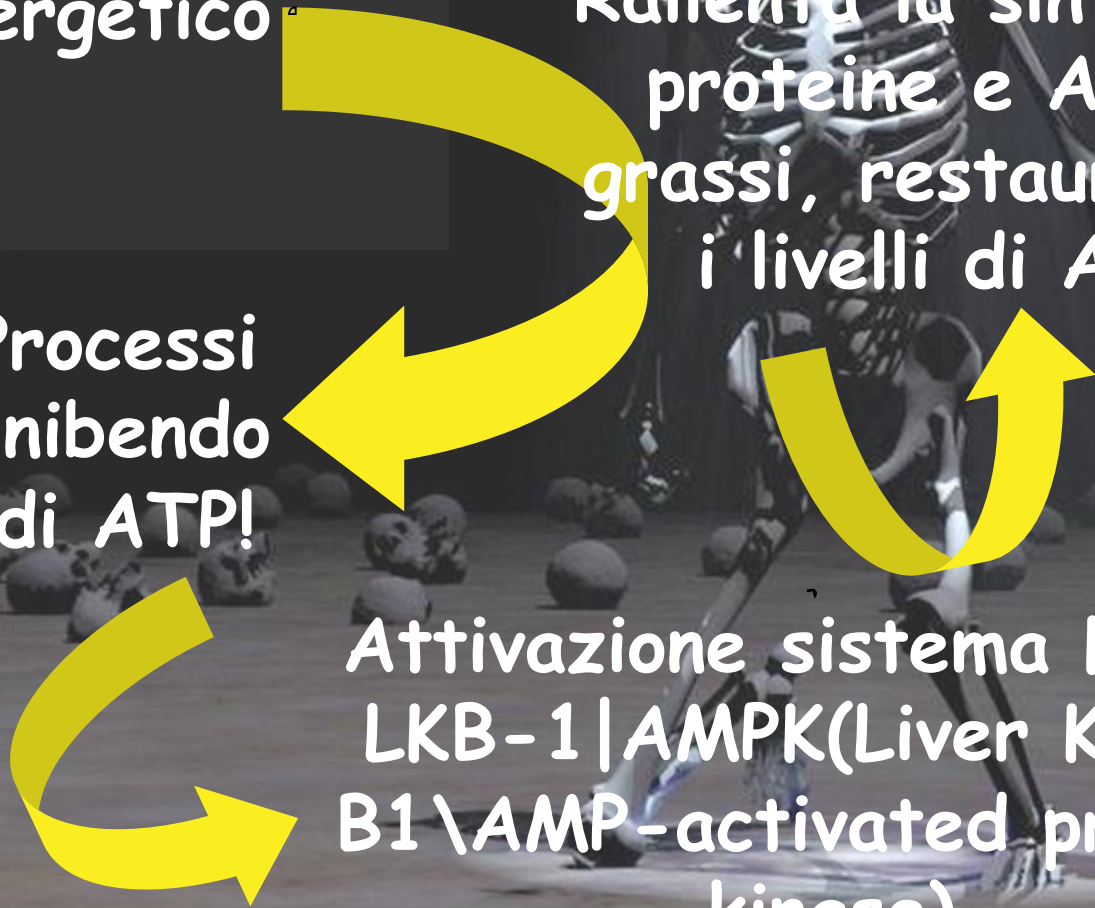


Sistema primordiale che favorisce la Sopravvivenza in condizioni di Deficit Energetico

Rallenta la sintesi di proteine e Acidi grassi, restaurando i livelli di ATP

Frenare i Processi Energetici inibendo la sintesi di ATP!

Attivazione sistema Kinasi LKB-1 | AMPK (Liver Kinasi B1 \ AMP-activated protein kinase)



# LKB1 \ AMPK = Regolazione "Sistemica" del metabolismo energetico - **Indicatore livello Carburante**

- 1) **Controllo appetito**
- 2) **Inibizione Neoglucogenesi in Epatociti**
- 3) **Minor assorbimento e maggior utilizzazione del Glucosio**
- 4) **Riduzione Insulinemia (miglior sensibilità insulinica)**
- 5) **Accelerazione sintesi Glucotrasportatore GLUT4 (> ingresso glucosio miocita)**
- 6) **Aumento Beta Ossidazione acidi grassi (diminuita sintesi lipoproteine e riduzione steatosi)**
- 7) **Riduzione stress ossidativo**
- 8) **Diminuita sintesi colesterolo (agisce su HMG-coa-reduttasi)**



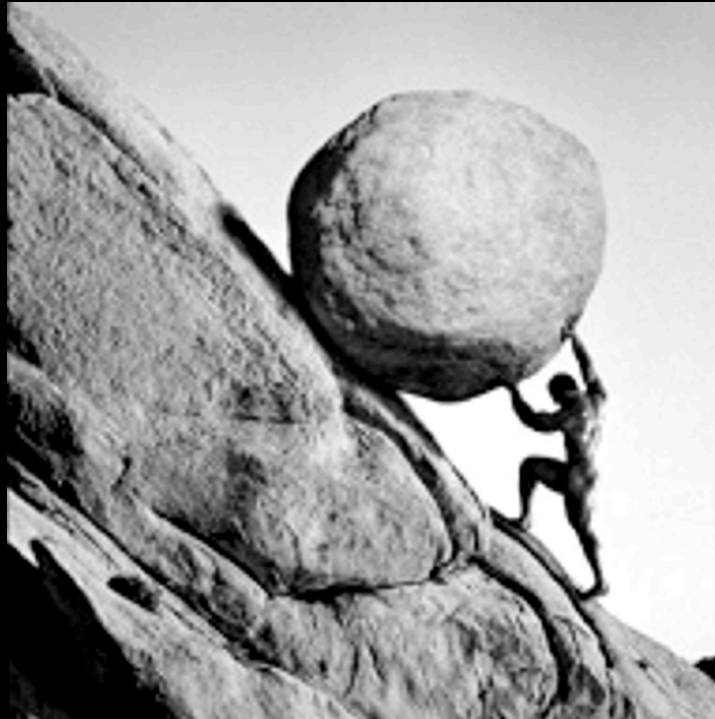
# Attivazione di AMPK

## Stress Patologico

- Ischemia
- Stress Ossidativo
- Sovraccarico pressorio Ventricolo sx
- Ipoglicemia
- Shock cardiaco
- Stress osmotico
- Radiazioni ultraviolette

## Ormoni e Citochine

- Adiponectina
- Leptina
- Ghrelina
- MIF
- IL-6
- Resistina



## Stress Fisiologico

- Esercizio fisico

## Farmaci

- Metformina
- Fenformina
- Tiazolidinedioni
- Salicilati

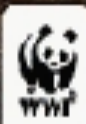
Poi Dio disse: «Ecco, io vi do ogni erba  
che produce seme e che è su tutta la terra e  
ogni albero in cui è il frutto, che produce  
seme: saranno il vostro cibo.



Zuccheri ↔ Movimento ↔ Insulino  
Sensibilità



1 acre<sup>2</sup> of rain forest disappears every minute





**Ipoglicemia**



pravvivenza?

**Pancia Vuota**

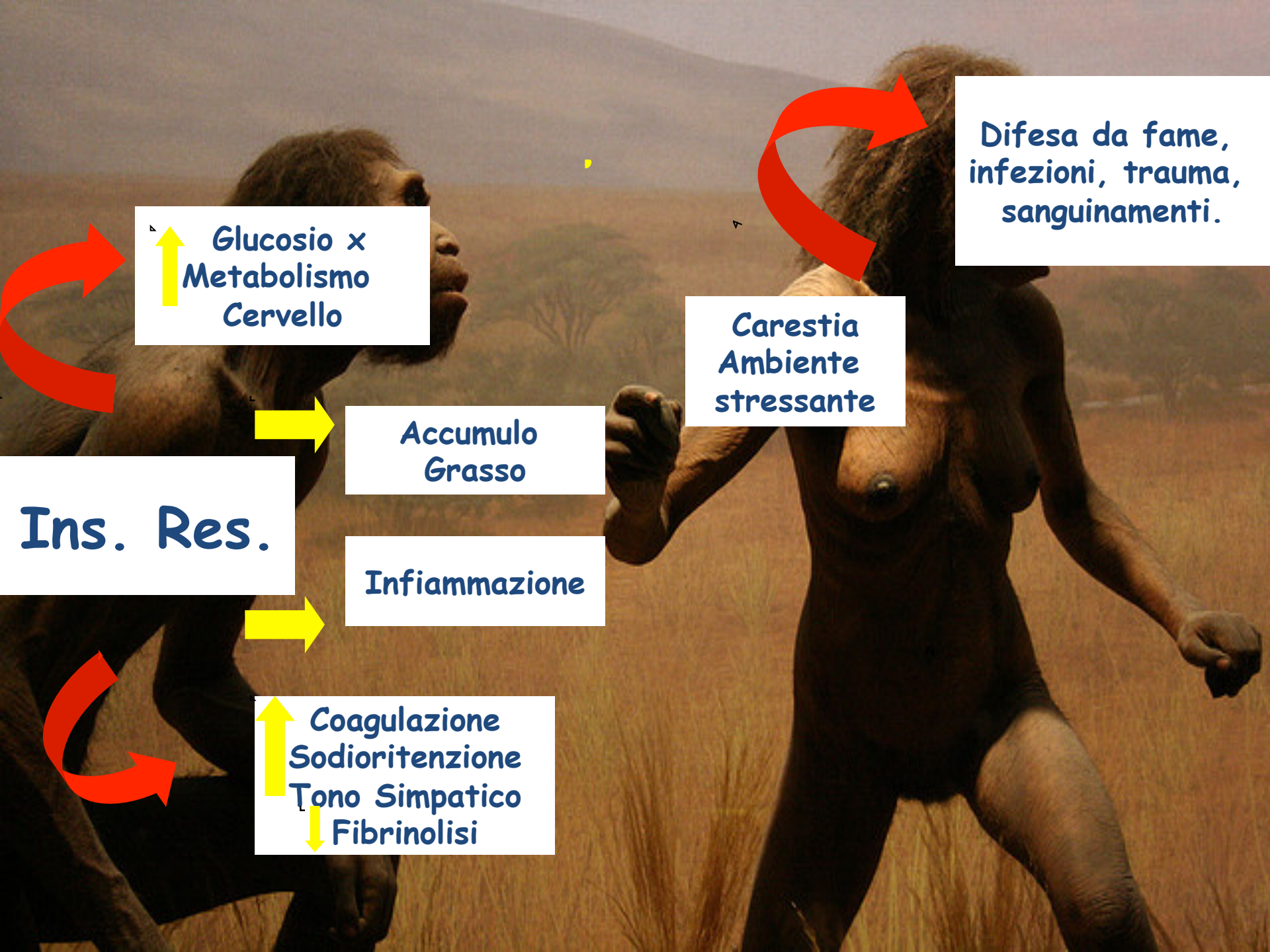
# QUANDO LE DONNE AVEVANO LA CODA

- **Cacciatori-Raccoglitori maschi cacciavano ogni 2-4 giorni e Raccoglitrici femmine si dedicavano alla raccolta ogni 2-3 giorni;**

- **Improbabile senza genetica capace di assicurare adeguata attivita' fisica dopo prolungato deficit calorico.**







Difesa da fame,  
infezioni, trauma,  
sanguinamenti.

Carestia  
Ambiente  
stressante

↑  
Glucosio x  
Metabolismo  
Cervello

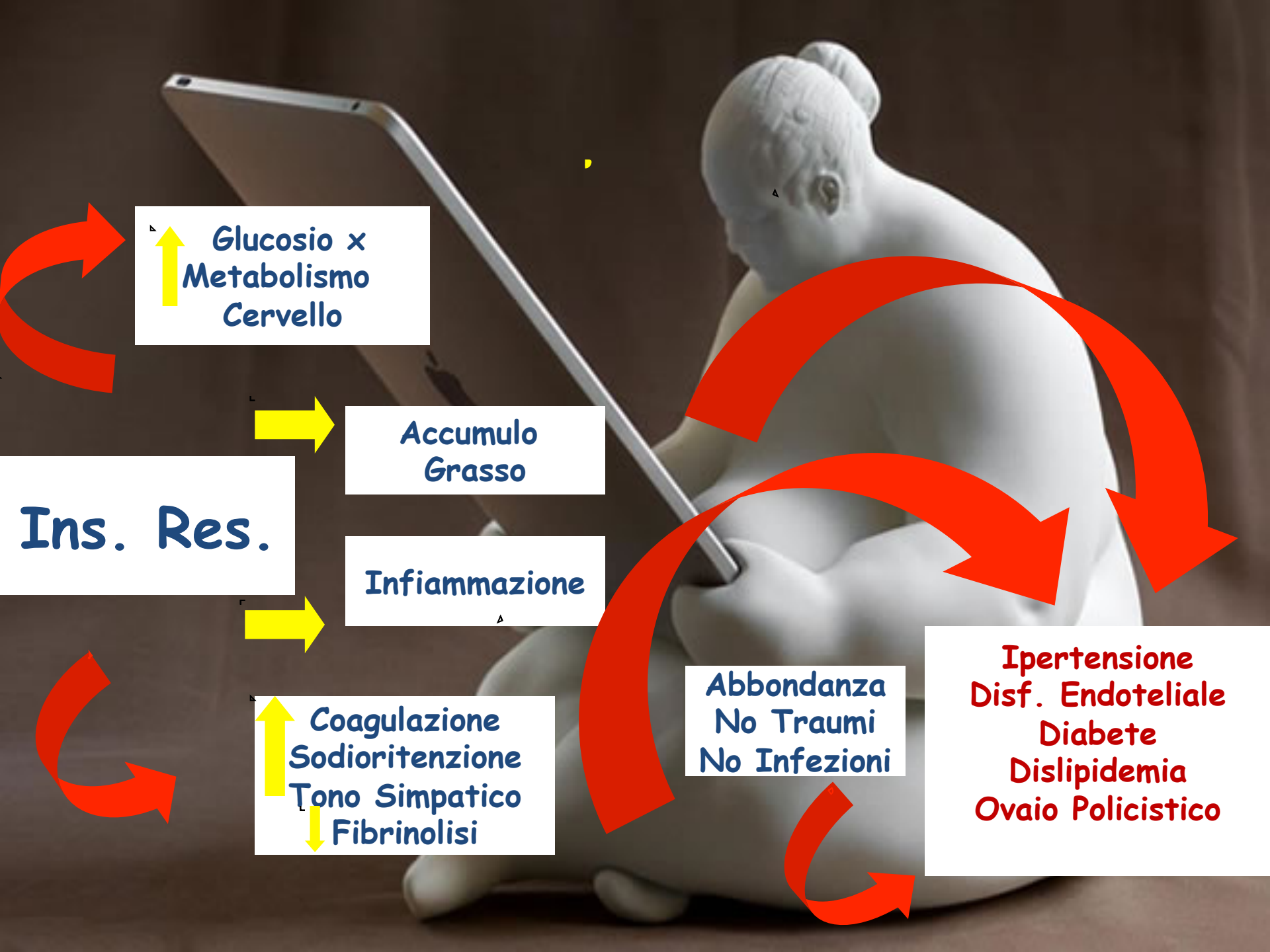
→  
Accumulo  
Grasso

→  
Infiammazione

↑  
Coagulazione  
Sodioritenzione  
Tono Simpatico  
↓  
Fibrinolisi

Ins. Res.





↑  
**Glucosio x  
Metabolismo  
Cervello**

**Ins. Res.**

→  
**Accumulo  
Grasso**

→  
**Infiammazione**

↑  
**Coagulazione  
Sodoritenzione  
Tono Simpatico**  
↓  
**Fibrinolisi**

**Abbondanza  
No Traumi  
No Infezioni**

**Ipertensione  
Disf. Endoteliale  
Diabete  
Dislipidemia  
Ovaio Policistico**

# Pigliate 'na Pastiglia

VIDEOBOXCOVER

RENATO CAROSONE

PIGLIATE 'NA PASTIGLIA

SINGLECOLLECTION

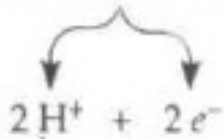


**METFORMINA!!!**

2H

$\frac{1}{2}O_2$

(da sostanze nutritive tramite NADH)



NADH

la sintesi di



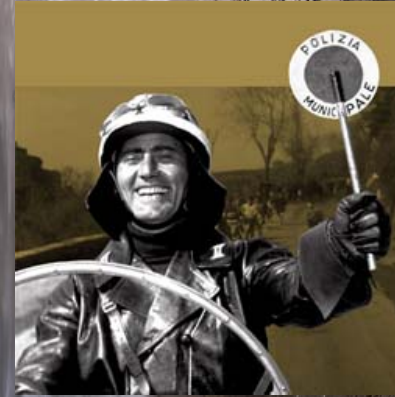
elettroni

NAD



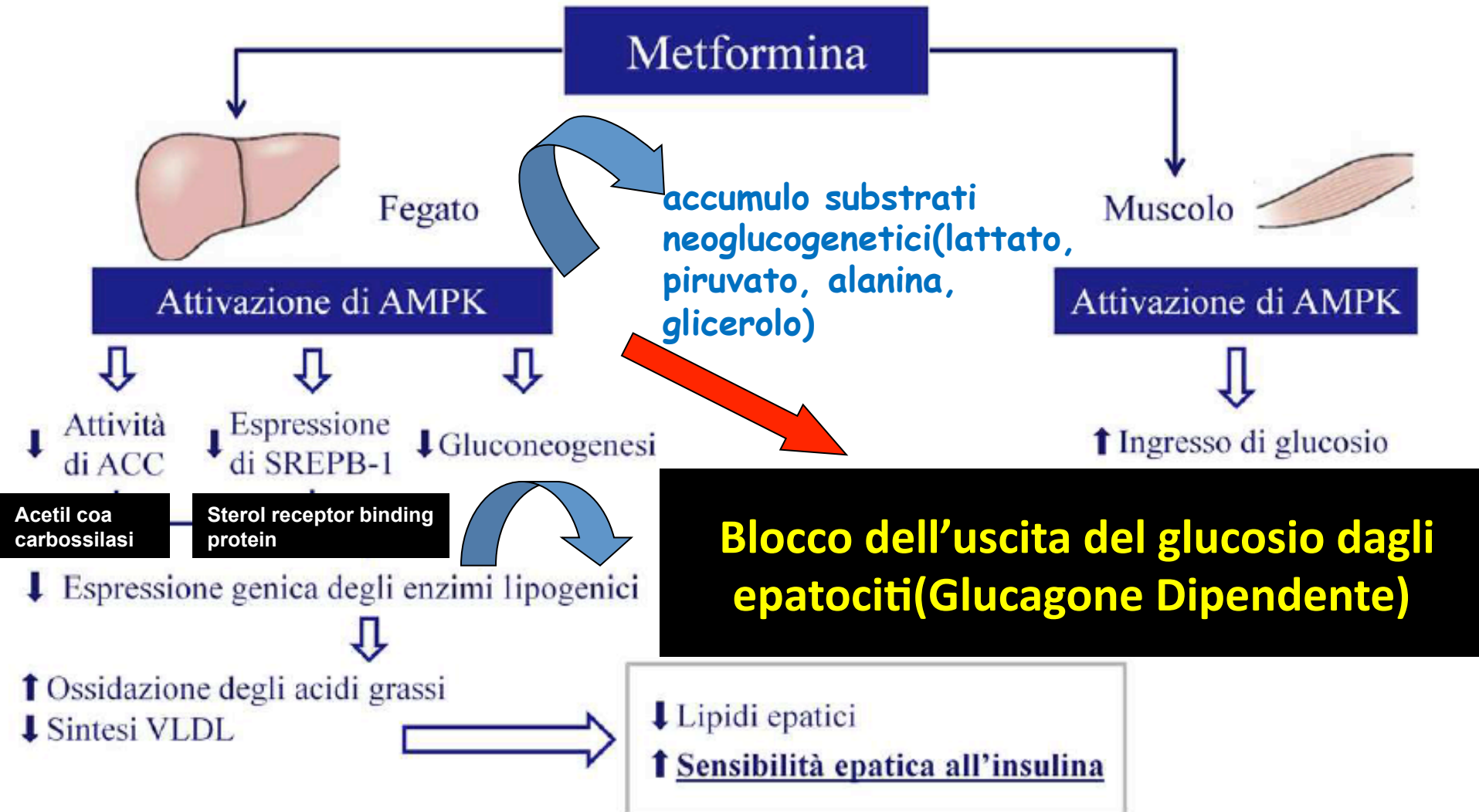
(b)

ATP



AMP

# L'Organismo entra in "Modalità Risparmio"



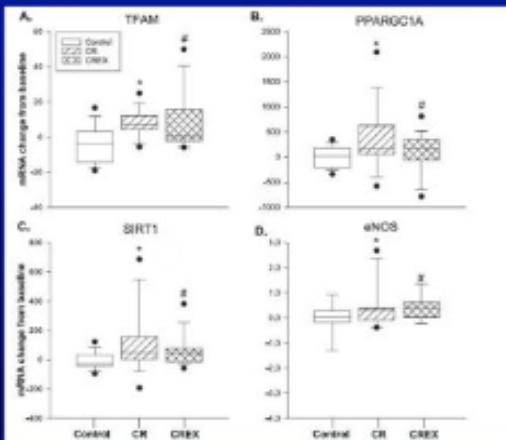
# Digiuno e Restrizione allungano la Vita!!!

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

## Calorie Restriction Increases Muscle Mitochondrial Biogenesis in Healthy Humans

Anthony E. Civitarese<sup>1</sup>, Stacy Carling, Leonie K. Heilbronn, Mathew H. Hulver, Barbara Ukropcova, Walter A. Deutsch, Steven R. Smith, Eric Ravussin for the CALERIE Pennington Team  
Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, Louisiana, United States of America

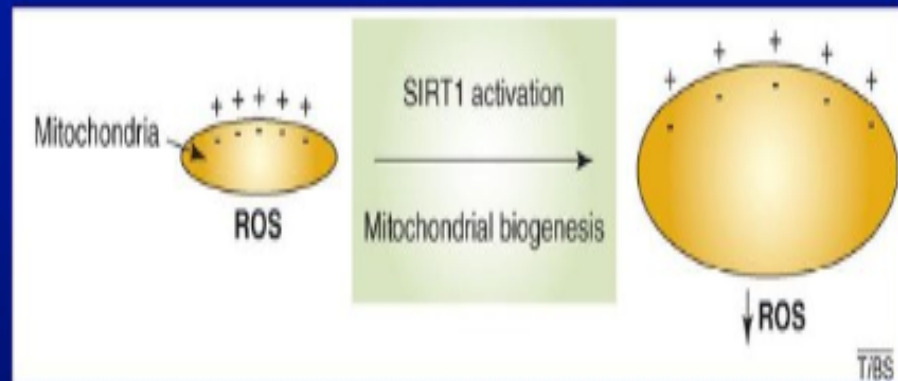


### Changes in Skeletal Muscle Gene Expression for Key Mitochondrial Proteins

Tfam = 100 +/- 20 %  
PGC-1 $\alpha$  = 120 +/- 18 %  
SIRT1 = 113 +/- 24 %  
eNOS = 67 +/- 19 %  
mtDNA = 35 +/- 5 %

PLoS Med 4(3): e76, 2007

## Mitochondrial biogenesis reduces ROS



# Calory Restriction=Stress Lieve:



• Risposta di Sopravvivenza dell'organismo che reagisce con cambiamenti Metabolici che contrastano l'invecchiamento.

- Modifiche Genetiche ed Epigenetiche;
- Favorisce Riparazione Cellulare;
- Turnover Sintesi Proteica;
- Resistenza allo Stress Ossidativo;
- Riduzione Infiammazione;
- Riduce Insulino-Resistenza

# Sirtuine: Elisir di Lunga Vita!!!

- Enzimi deacetilasi NAD dipendenti coinvolte nel **silenziamento genico**; Il gene Sir2 (Silent information regulator2) e' uno dei primi geni della longevita' individuati.
- Sir2 e' in grado di **deacetilare proteine nucleari e citoplasmatiche** che controllano processi critici come **l'apoptosi** e il metabolismo del **glucosio** e dei **lipidi**, aumentando la **sopravvivenza cellulare**.





# Restrizione calorica, Longevità e SIRTUINE

## Miglioramento Performance Ovocita?

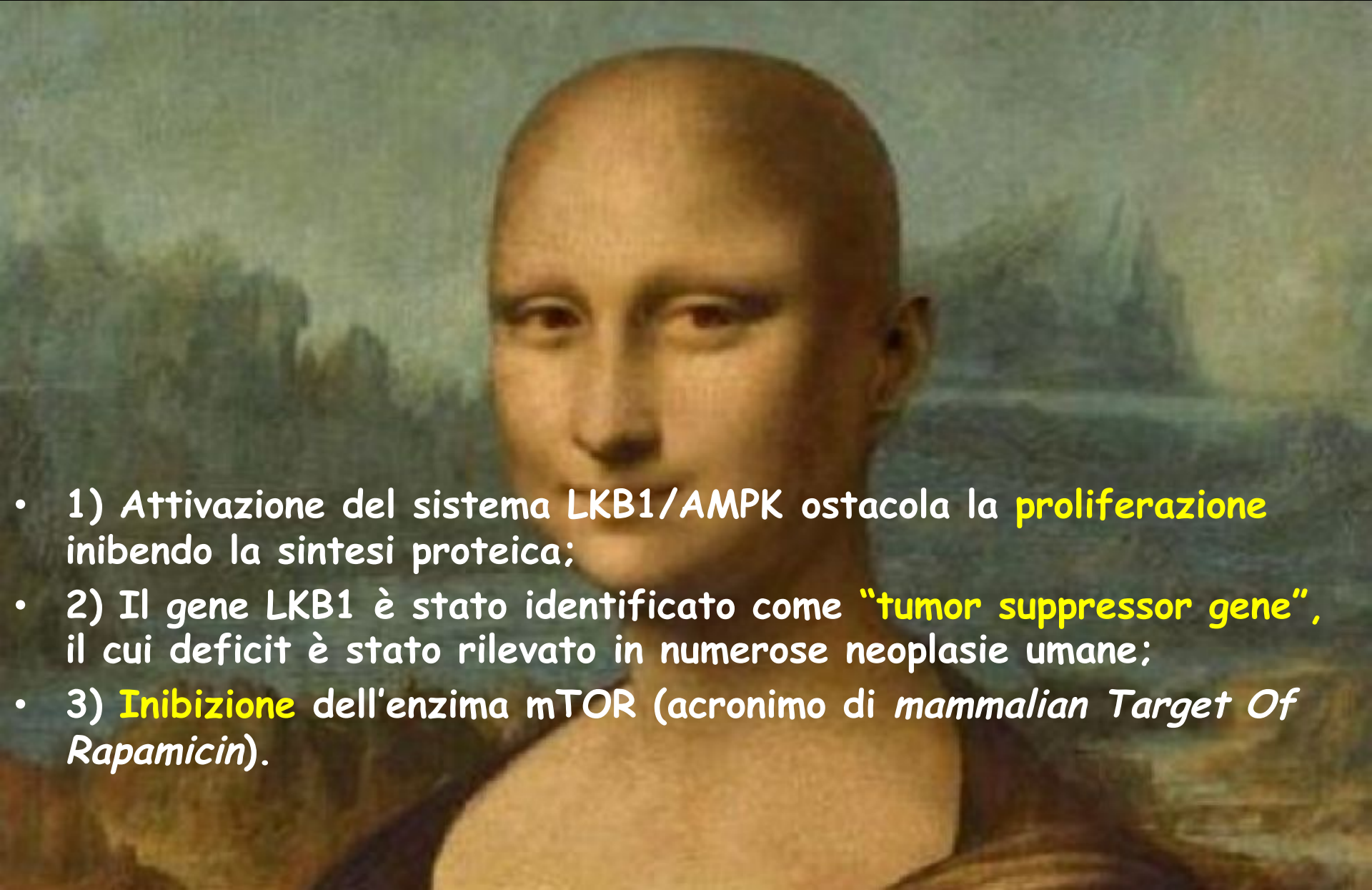


# AMPK ↔ SIRT-1



- Effetti sia sulla soppressione che nella promozione della tumorigenesi.

# Effetti Antitumorali di Metformina



- 1) Attivazione del sistema LKB1/AMPK ostacola la **proliferazione** inibendo la sintesi proteica;
- 2) Il gene LKB1 è stato identificato come "**tumor suppressor gene**", il cui deficit è stato rilevato in numerose neoplasie umane;
- 3) **Inibizione** dell'enzima mTOR (acronimo di *mammalian Target Of Rapamicin*).

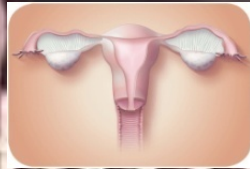
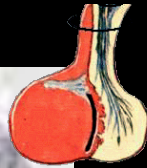
L'inibizione di mTOR potrebbe essere un un potente mezzo per sopprimere la crescita di molti tipi di **tumori**, fra cui il carcinoma mammario, epatico e pancreatico, il glioblastoma e alcune leucemie, ma anche diverse malattie **neurodegenerative e infiammatorie!**





- La Pcos è il risultato di un adattamento evolutivo che è insito nei geni di chi ne è affetto!!

# Non tutte hanno le stesse Sensibilità



- **Ipofisi e Ovaio**, nelle condizioni di **obesità e diabete**, mantengono la **sensibilità all'insulina** a differenza di **fegato e muscolo** che diventano insulino-resistenti.
- Le cellule **Tecali** mantengono l'insulino sensibilità a differenza di quelle della **Granulosa**.
- Tale condizione è stata implicata nella **genesì della PCOS**.

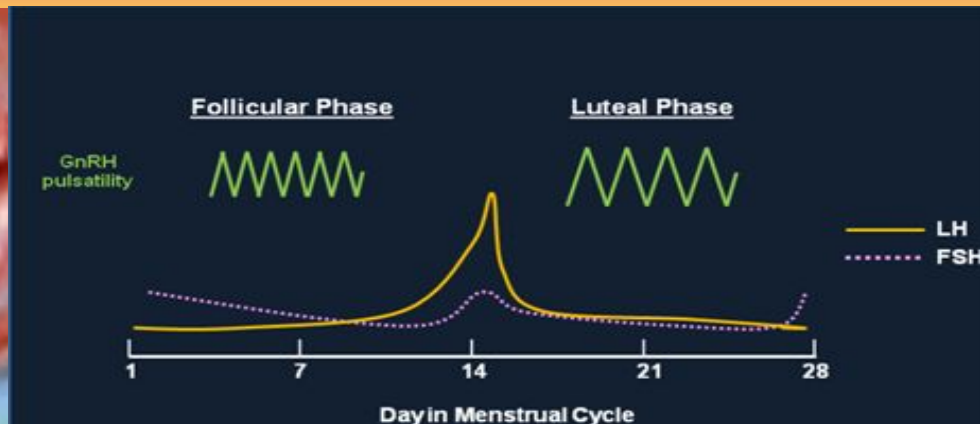
# Dottor Jekyll e Mister Hyde

## Insulina come "vera" Gonadotropina LH-analoga stimolando le cellule

- L'Insulina in eccesso, attraverso l'azione delle IGF 1-2 possiede un ruolo determinante nella produzione di androgeni ovarici attraverso lo stimolo dei sistemi enzimatici come la P450c17alfa e la 17,20-liasi;
- Anche a carico del surrene avviene la medesima stimolazione enzimatica, giustificando come nella PCOS può coesistere un eccesso di attività androgenica ovarica e surrenalica.
- Inoltre, l'Insulina regola negativamente la sintesi della SHBG, aumentando la disponibilità di testosterone libero nei tessuti periferici e cellule circolanti.

# L'eccesso di Androgeni in Utero produce un "Fenotipo PCOS"!

- Femmine di Primati, esposti in utero ad **eccesso di androgeni** esibiscono le caratteristiche fenotipiche della **PCOS** durante la vita adulta:
- 1) I feti femmina nati da donne con deficit della **21-idrossilasi**, sviluppano caratteristiche della PCOS durante l'età adulta.
- 2) L'eccesso di androgeni a carico di feti femmine, in utero, modifica il pattern di secrezione del GNRH e la pulsatilità di LH, alterando lo sviluppo follicolare.





# PCOS e Basso Peso alla nascita

- **PCOS:**

- 1) Maggior prevalenza di feti piccoli per l'età gestazionale.
- 2) L'esposizione **prenatale ad androgeni (segnale di pericolo)** nella prole di madri PCOS può fornire lo stimolo per il basso peso alla nascita e per lo sviluppo successivo del fenotipo PCOS
- 3) Il basso peso alla nascita predispone a **pubarca prematuro** cui fa seguito **iperandrogenismo funzionale, insulino-resistenza e dislipidemia** durante l'adolescenza.



- Donne Guerriere degli antichi popoli Euroasiatici con caratteri genetici determinati da matrimoni esclusivi intratribali.
- Il Genotipo che conferiva caratteristiche "Bellicose" discendeva da caratteri di "Origine Paterna", in ispecie, la "Resistenza Insulinica" che crea quel "milieu androgenico" capace di amplificare l'aggressività e indurre un fenotipo "indolente e infertile, necessario per sopravvivere in condizioni di restrizione nutrizionale;

- **Rapida maturaz.**  
**Asse riproduttivo;**
- **Comportamento**  
**Mascolino;**
- **Relativa Sterilita'**  
**con aumento**  
**intervallo tra**  
**gravidanze;**
- **Diminuzione tasso**  
**natalita';**
- **Aumenta**  
**sopravvivenza**  
**materno-infantile.**

Predisposizione Genetica a Ins.  
Resist. e Iperandrogenismo e'  
Vantaggio per Sopravvivenza



E' l'**Insulina** che preme il grilletto della Pistola approntata dall'interazione tra **Ambiente e Geni**

- L'**Iperandrogenismo** è, espressione di un tratto "**geneticamente determinato**" che rappresenta un marchio di **miglior adattamento** ad un ambiente ostile in cui, per sopravvivere alle scarse risorse alimentari e' necessario che si sviluppi "**Insulino-Resistenza**".





VIDEOBOXCOVER  
**RENATO CAROSONE**  
PIGLIATE 'NA PASTIGLIA  
SINGLE COLLECTION

Reg  
secr

IRS

o

ne

ici

trio

sio

