

Congresso nazionale ISDE Italia 2026
«Costruire identità, conoscenza e coerenza nella salute ambientale»
Sansepolcro (AR), 23–25 ottobre 2026

Obesità, diabete di tipo 2 e ricerca nutrizionale: le potenzialità dei nuovi modelli in vitro human-based

Manuela Cassotta

Associate Researcher
Coordinatrice del Comitato Scientifico OSA

Due condizioni croniche multifattoriali che hanno raggiunto proporzioni pandemiche.

1,1 miliardi

persone con obesità nel mondo
(tutte le età, 2024)

589 milioni

adulti con diabete (20–79 anni, 2024)
oltre il 90% con diabete di tipo 2

Obesità e T2D derivano dall'interazione tra fattori genetici, nutrizionali, metabolici, comportamentali, sociali e ambientali.

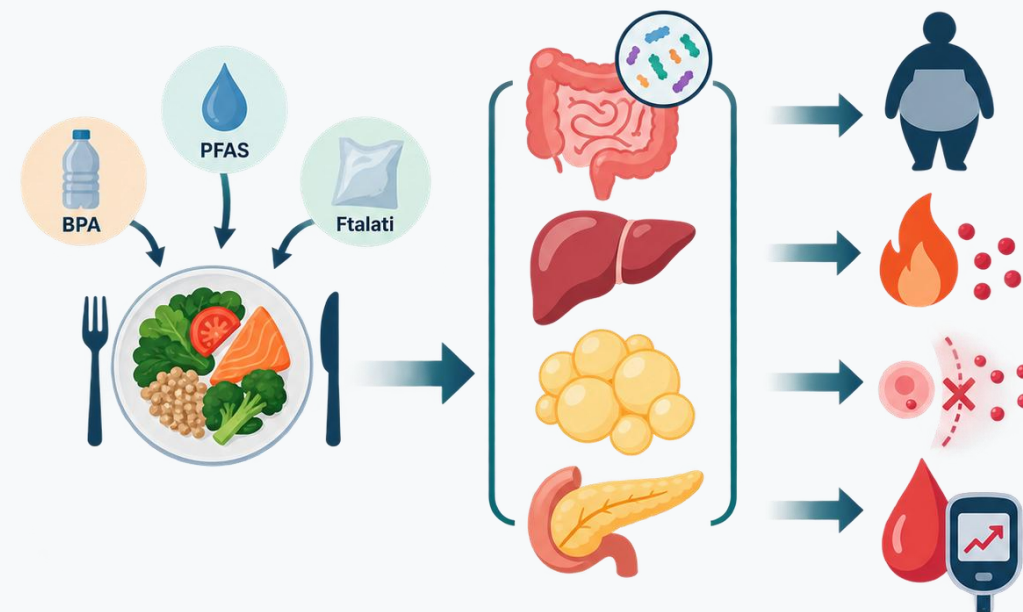
L'alimentazione influenza il metabolismo e può essere anche una via di esposizione a contaminanti ambientali.

DIETA E SALUTE METABOLICA

Qualità e quantità degli alimenti influenzano bilancio energetico, adiposità, sensibilità insulinica e controllo glicemico.

ESPOSIZIONE A CONTAMINANTI

Alimenti e acqua possono veicolare PFAS, bisfenolo A, ftalati e arsenico inorganico. Alcune esposizioni sono studiate per possibili effetti sull'omeostasi lipidica e glucidica; le evidenze non sono ugualmente solide per tutte le sostanze.



Dieta e contaminanti possono agire su vie metaboliche comuni, con meccanismi ancora da chiarire.

COLTURE 2D CONVENZIONALI



- Mancano architettura tissutale, organizzazione multicellulare e gradienti locali
- Esposizioni spesso statiche, senza flusso né dinamiche post-prandiali
- Nutrienti o composti applicati direttamente alle cellule senza digestione, assorbimento e metabolismo intestinale/epatico
- Limitata rappresentazione degli effetti di xenobiotici/contaminanti alimentari, in condizioni di esposizione poco fisiologiche
- Assenza di comunicazione metabolica tra intestino, fegato, tessuto adiposo e pancreas

MODELLI ANIMALI



- Differenze specie-specifiche in assorbimento dei nutrienti, segnalazione insulinica e metabolismo lipidico
- Diete obesogeniche standardizzate che riflettono solo in parte la varietà e la dinamica della dieta umana
- Differenze in tessuto adiposo, ritmi circadiani e microbiota
- Differenze specie-specifiche nell'ADME/T degli xenobiotici, che limitano la trasferibilità dei risultati all'uomo
- Variabilità interindividuale umana difficilmente rappresentata



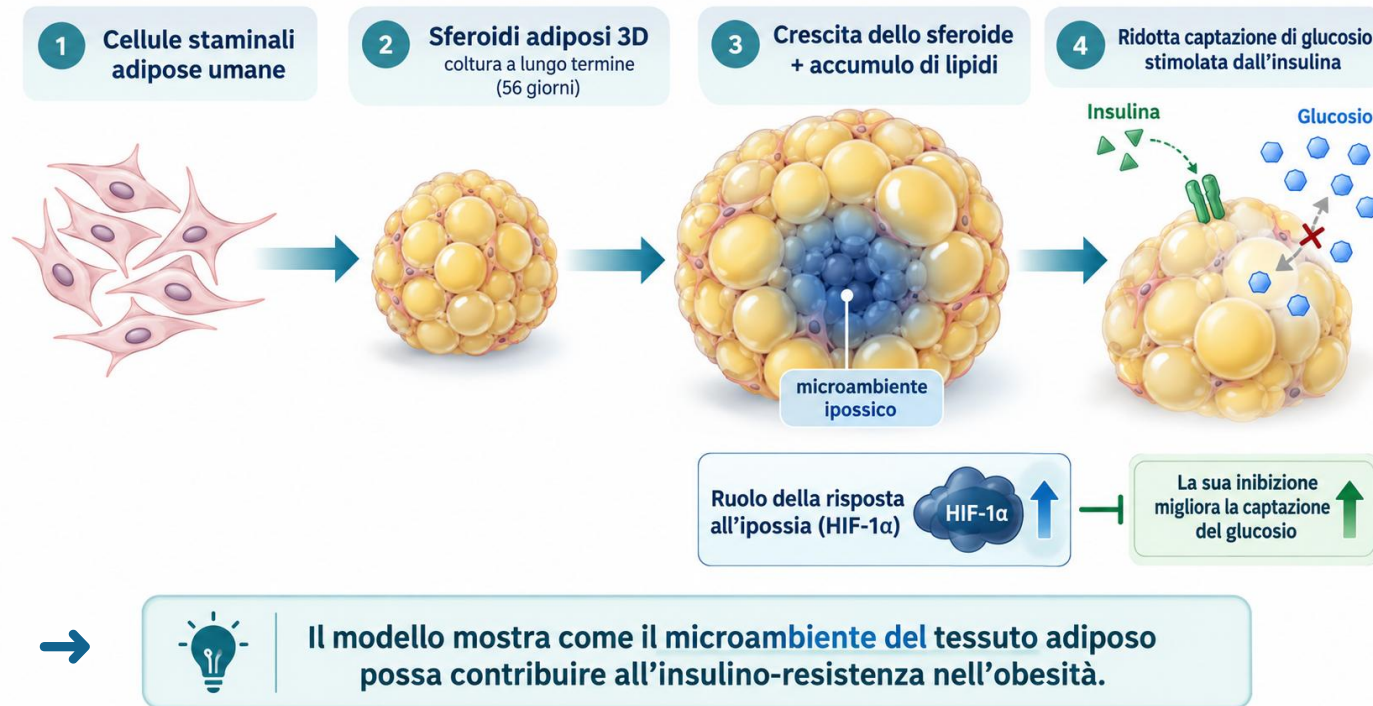
Limitata capacità di riprodurre la fisiopatologia umana e scarsa trasferibilità dei risultati alla pratica clinica.

Sistemi basati su cellule e tessuti umani per riprodurre aspetti della biologia umana

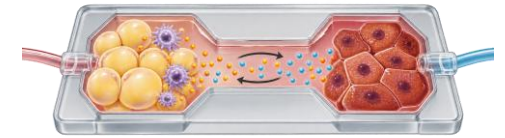
APPROCCIO	CARATTERISTICA PRINCIPALE
 iPSC e cellule derivate	Cellule umane riprogrammate , differenziabili in diversi tipi cellulari e utili anche per studiare la variabilità individuale.
 Sferoidi 3D	Aggregati cellulari tridimensionali che ricreano interazioni tra cellule e gradienti locali.
 Organoidi	Strutture tridimensionali auto-organizzate che riproducono le caratteristiche e funzioni chiave dei tessuti ed organi umani.
 Organ-on-chip / MPS	Sistemi microfisiologici che possono integrare flusso controllato e collegare compartimenti tissutali differenti.

Sferoidi adiposi: ipossia e disfunzione metabolica

Cellule staminali adipose umane sono state differenziate in sferoidi e coltivate per 56 giorni. Con la crescita è aumentata la risposta all'ipossia ed è diminuita la captazione di glucosio in presenza di insulina. Un inibitore della via dell'ipossia ha migliorato la captazione di glucosio.



Due modi diversi di studiare la disfunzione metabolica

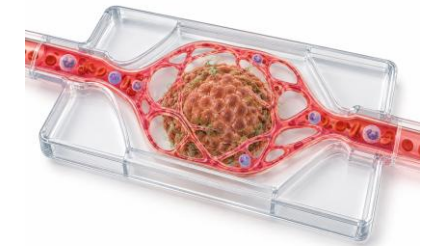


Tessuto adiposo–fegato su chip: comunicazione tra tessuti

In un chip sono stati collegati compartimenti adiposi ed epatici ottenuti da cellule umane derivate da iPSC, con macrofagi come componente infiammatoria. L'infiammazione adiposa ha favorito l'accumulo di lipidi nel fegato e l'insulino-resistenza nel sistema.

→ **Il circuito microfluidico permette di osservare come l'infiammazione del tessuto adiposo influenzi il metabolismo epatico.**

Qi L et al. Nature Communications. 2024. doi:10.1038/s41467-024-52258-w



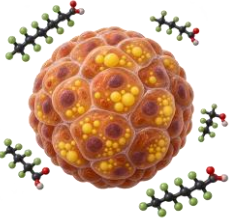
Fegato vascularizzato su chip: metabolismo e infiammazione

Sferoidi epatici umani sono stati integrati in una rete vascolare perfusa. In condizioni di sovraccarico metabolico, il sistema ha mostrato caratteristiche di insulino-resistenza e un maggiore reclutamento di monociti verso il tessuto epatico.

→ **Il modello collega funzione metabolica, microcircolo e risposta immunitaria in un unico sistema human-based.**

Tevonian EN et al. A vascularized liver microphysiological system captures key features of hepatic insulin resistance and monocyte infiltration. Nat Commun. 2026;17:950. doi:10.1038/s41467-025-68031-6

PFAS e sferoidi epatici umani

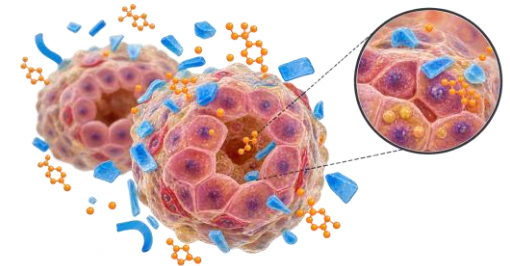


Sferoidi multicellulari di fegato umano sono stati esposti a quattro PFAS. PFOA e PFHxS hanno aumentato l'accumulo lipidico negli epatociti, con effetti differenti sui processi di sintesi e trasporto dei lipidi.

→ **Gli sferoidi epatici umani permettono di distinguere gli effetti di diversi PFAS sul metabolismo lipidico.**

Golden-Mason et al. Environment International. 2025. doi:10.1016/j.envint.2025.109763

Microplastiche e bisfenolo A in organoidi epatici

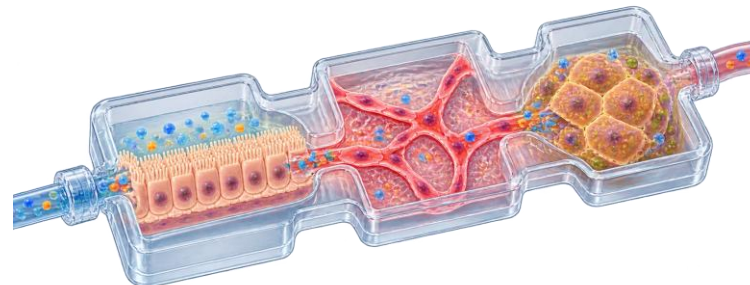


Organoidi epatici derivati da cellule staminali umane sono stati esposti a microplastiche di polistirene e bisfenolo A, singolarmente e in combinazione. La co-esposizione ha aggravato il danno epatico e alterato processi del metabolismo lipidico.

→ **Gli organoidi permettono di confrontare gli effetti dei singoli contaminanti con quelli della loro combinazione.**

Cheng et al. Combined effect of polystyrene microplastics and bisphenol A on human embryonic stem cell-derived liver organoids. Sci Total Environ. 2023;854:158585. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.158585

Un sistema microfluidico intestino–vaso–fegato



Dallo xenobiotico ai metaboliti: un sistema a tre compartimenti

Un chip tridimensionale ha collegato cellule intestinali, endoteliali ed epatiche umane. L'esposizione ad alcoli fluorotelomerici, precursori di alcuni PFAS, ha permesso di seguire la formazione di metaboliti e gli effetti sul compartimento vascolare, compresa un'alterazione dell'angiogenesi.

→ **Il chip permette di studiare nello stesso sistema la biotrasformazione degli xenobiotici e le risposte di tessuti diversi, aspetti rilevanti per le esposizioni per via orale.**

1. Meccanismi di obesità e T2D

Sferoidi e sistemi multi-tessuto umani modellizzano ipossia adiposa, insulino-resistenza, accumulo lipidico e comunicazione tra tessuti.

2. Effetti dei contaminanti

Sferoidi, organoidi e chip sono già usati per misurare effetti dei PFAS, del bisfenolo A e di miscele, nonché la biotrasformazione di xenobiotici.

3. Potenzialità per ambiente e salute

- Studiare esposizioni croniche e miscele di contaminanti, identificando alterazioni metaboliche precoci e possibili biomarcatori.
- Valutare se obesità e T2D possano modificare la suscettibilità agli effetti dei contaminanti.
- Contribuire alla prevenzione e alla valutazione del rischio, attraverso standardizzazione, validazione e integrazione con dati clinici e omici.

Integrazione con modelli computazionali, tecnologie omiche, studi su pazienti

Grazie per l'attenzione!

mcassotta@oltrelasperimentazioneanimale.eu

