



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria

"Scuola Medica Salernitana"

**Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale dello Sviluppo e
dell'Invecchiamento Attivo**

XXXVIII CICLO

Coordinatore: Prof. Palmiero Monteleone

TESI DI DOTTORATO

Le alterazioni epigenetiche di AKT1 orchestrano una riprogrammazione metabolica nel lipedema avanzato: intuizioni traslazionali da uno studio multi-omico.

Il Tutor:

Ch.mo Prof.

Luigi Schiavo

Candidato/a:

Biagio Santella

Matr.: 8861700017

ANNO ACCADEMICO 2024/2025

Abstract

Contesto

Il lipedema è un disturbo adiposo cronico e progressivo che colpisce prevalentemente le donne, caratterizzato da un accumulo doloroso di grasso sottocutaneo, e tipicamente resistente agli interventi sullo stile di vita. La fisiopatologia del lipedema in stadio avanzato rimane poco definita e attualmente non sono disponibili biomarcatori validati o terapie mirate.

Metodi

In questo studio abbiamo applicato un approccio multi-omico completo per analizzare le alterazioni molecolari e metaboliche alla base del lipedema in stadio avanzato.

Risultati

Il profilo di metilazione del DNA a livello genomico ha identificato oltre 5.000 siti CpG metilati differentemente, che influenzano geni coinvolti nel metabolismo e nel sistema immunitario. L'analisi trascrittomica ha rivelato una profonda riduzione delle funzioni mitocondriali, inclusa la fosforilazione ossidativa, il ciclo del TCA e la β -ossidazione degli acidi grassi, insieme al rimodellamento della matrice extracellulare. L'analisi integrativa ha individuato AKT1 come nodo regolatore centrale: la sua regione promotrice era ipometilata, correlando con un aumento dell'espressione genica e della fosforilazione proteica. Le indagini di metabolomica hanno confermato una disregolazione metabolica legata ad AKT1, inclusi livelli alterati di L-arginina, NADP⁺, ATP, guanosina, glicerolo e glutammato, indicando un compromesso dell'equilibrio redox e del metabolismo energetico. L'analisi transomica ha posizionato AKT1 come marker comune di più vie disregolate, suggerendo il suo ruolo chiave nel lipedema in stadio avanzato.

Conclusioni

I risultati dell'indagine multi-omica ha evidenziato il ruolo principale di AKT, suggerendo il potenziale non solo come biomarcatore per la stratificazione della malattia, ma anche come presunto bersaglio farmacologico per interventi terapeutici. Questi risultati offrono nuove prospettive sulla fisiopatologia del lipedema e forniscono un target per future strategie di trattamento personalizzate guidate dall'impronta molecolare di AKT1.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria

"Scuola Medica Salernitana"

**Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale dello Sviluppo e
dell'Invecchiamento Attivo**

XXXVIII CICLO

Coordinatore: Prof. Palmiero Monteleone

TESI DI DOTTORATO

Epigenetic alterations of AKT1 orchestrate a metabolic reprogramming in
advanced lipedema:
translational insights from an integrated multi-omics study

Il Tutor:

Ch.mo Prof.

Luigi Schiavo

Candidato/a:

Biagio Santella

Matr.: 8861700017

ANNO ACCADEMICO 2024/2025

Abstract

Background

lipedema is a chronic, progressive adipose disorder predominantly affecting women, characterized by painful, symmetrical subcutaneous fat accumulation, and typically resistant to lifestyle interventions. The pathophysiology of advanced-stage lipedema remains poorly defined, and no validated biomarkers or targeted therapies are currently available.

Methods

in this observational study, we applied a comprehensive multi-omics approach to dissect the molecular and metabolic alterations underlying late-stage lipedema.

Results

Genome-wide DNA methylation profiling identified over 5,000 differentially methylated CpG sites affecting genes involved in receptor tyrosine kinase signaling, phospho-metabolism, and immune pathways. Transcriptomic analysis revealed profound downregulation of mitochondrial functions, including oxidative phosphorylation, the TCA cycle, and fatty acid β -oxidation, alongside disruption of the sirtuin pathway and extracellular matrix remodeling. Integrative analysis pinpointed AKT1 as a central regulatory node: its promoter region was hypomethylated, correlating with increased gene expression and protein phosphorylation. Metabolomic profiling confirmed AKT1-linked metabolic dysregulation, including altered levels of L-arginine, NADP⁺, ATP, guanosine, glycerol, and glutamate, indicating impaired redox balance and energy metabolism. Trans-omic network analysis positioned AKT1 at the intersection of multiple dysregulated pathways, suggesting its key role in advanced-stage lipedema.

Conclusions

the consistent enhancing of AKT pathway signaling across omic layers highlights its potential not only as a biomarker for disease stratification but also as a putative druggable target for therapeutic intervention. These findings offer new mechanistic insights into lipedema pathophysiology and provide a rationale for future personalized treatment strategies guided by AKT1-centric molecular profiling.