
I SENSORI ENERGETICI CELLULARI NELLA REGOLAZIONE IPOTALAMICA DELL'APPETITO

di Daniela Cota

Obesity Research Center, University of Cincinnati, USA

first release: March 2007

Introduzione

L'obesità, patologia caratterizzata da un aumento della massa grassa e del peso corporeo, è il risultato di uno squilibrio tra calorie introdotte con la dieta e spesa energetica corporea. L'obesità e le sue conseguenze, come diabete di tipo 2, patologie cardiovascolari e cancro, rappresentano gravi minacce alla nostra salute. Alcuni dati recentemente pubblicati hanno associato una riduzione nella durata di vita con l'aumentata prevalenza di sovrappeso ed obesità (1). Purtroppo, l'aumentato riscontro di questa patologia è il diretto risultato dell'aumentata disponibilità ed eccessivo consumo di cibo (di solito ricco in grassi e zuccheri) e della ridotta attività fisica che caratterizzano la società industrializzata (2). Sebbene i dati statistici riguardanti l'incidenza e la prevalenza dell'obesità suggeriscano il contrario, i circuiti nervosi coinvolti nella regolazione dell'appetito sono di solito regolati con estrema precisione.

L'integrazione ipotalamica dei segnali

Il cervello ricopre un ruolo fondamentale nella complessa coordinazione dei processi metabolici che avvengono contemporaneamente nei vari organi e tessuti che costituiscono l'organismo, assicurando che la giusta quantità di sostanze nutritive arrivi quando ve ne sia bisogno. Il sistema nervoso centrale ha quindi elaborato nel corso del tempo sistemi di "monitoraggio" dell'attività metabolica dell'organismo, che utilizzano vari tipi di informazioni provenienti da stimoli nervosi, umorali e meccanici (3). Recenti studi hanno suggerito che segnali prodotti in relazione ai livelli di risorse energetiche immediatamente a disposizione (per esempio rappresentate da glucosio ed acidi grassi ottenuti dal cibo recentemente ingerito) e segnali prodotti in relazione ai livelli di energia accumulata sotto forma di grasso corporeo (per esempio, i livelli circolanti dell'ormone leptina) convergono sugli stessi circuiti nervosi, in particolare nell'ipotalamo, regolando l'attività di particolari vie intracellulari (3,4).

I sensori intracellulari dello stato energetico

A livello cellulare, i meccanismi che funzionano da "sensori energetici" sono rappresentati da un insieme di enzimi, metaboliti e reazioni biochimiche in grado di valutare i livelli disponibili di ATP (adenosintrifosfato), il "mattone energetico" di ogni cellula, così da regolare sia i processi

anabolici (che consumano ATP e, quindi, energia) che catabolici (che inducono la generazione di nuovo ATP). Questi sensori energetici cellulari, che rappresentano l'equivalente della spia luminosa dell'automobile che ci informa di quanto carburante la nostra auto ha a disposizione, sono stati recentemente implicati nella regolazione ipotalamica dell'appetito e del peso corporeo (4). Come già accennato, un complesso sistema di vie biochimiche assicura il coordinamento dei vari processi anabolici/catabolici con i livelli di energia disponibile, sia a livello cellulare che dell'intero organismo.

Il ruolo dell'AMPK

Un componente chiave di queste vie biochimiche è rappresentato dalla AMPK (una chinasi attivata dall'adenosinmonofosfato). Questa chinasi rappresenta un vero e proprio sensore cellulare in quanto la sua attività dipende direttamente dai livelli di energia che la cellula ha a disposizione. In particolare, l'attività di questo enzima risulta aumentata quando i livelli cellulari di ATP diminuiscono (5). Durante situazioni di stress metabolico cellulare (per esempio, ipossia), l'attività di AMPK aumenta, così da regolare altri enzimi e geni, con il risultato finale di indurre un aumento dei processi catabolici in grado di ristabilire la produzione di ATP (6,7). Nell'ipotalamo, l'attività di AMPK è direttamente regolata dai livelli energetici dell'intero organismo. Infatti, il digiuno (che rappresenta uno stato energetico negativo) induce un aumento dell'attività dell'enzima, mentre l'assunzione di cibo e la sazietà ne inducono una diminuzione dell'attività (5,8). Allo stesso tempo, segnali che a livello del sistema nervoso centrale inducono una diminuzione dell'appetito e del peso corporeo (per esempio, leptina ed insulina) o aumentati livelli di glucosio, riducono l'attività ipotalamica di AMPK; mentre segnali che inducono aumentato consumo di cibo (per esempio, ghrelina e cannabinoidi) aumentano l'attività ipotalamica di AMPK (5,8).

Il ruolo di mTOR

Al contrario, un bilancio energetico positivo, che a livello cellulare è rappresentato da aumentati livelli di ATP e a livello dell'intero organismo è segnalato da un aumento dei livelli plasmatici di insulina o amino acidi (di solito dopo il consumo di un pasto), normalmente induce l'attivazione di un'altra via biochimica cellulare, che include la chinasi mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) e altri enzimi che questa chinasi controlla (9,10). mTOR regola la sintesi proteica e la crescita cellulare, processi che sono molto costosi in termini energetici. Anche questa pathway, così come AMPK, è coinvolta nella regolazione ipotalamica dell'appetito. Il nostro laboratorio ha infatti recentemente dimostrato che mTOR (la cui attività è inibita da AMPK (11)) ed altri enzimi e proteine da esso regolati, sono modulati dallo stato energetico dell'organismo (l'attività della pathway a livello ipotalamico è infatti ridotta durante digiuno ed aumentata dopo il consumo di cibo) e sono essenziali nel mediare l'azione della leptina sui circuiti ipotalamici coinvolti nella regolazione del bilancio energetico corporeo (12). È interessante notare che mTOR non solo risponde a segnali

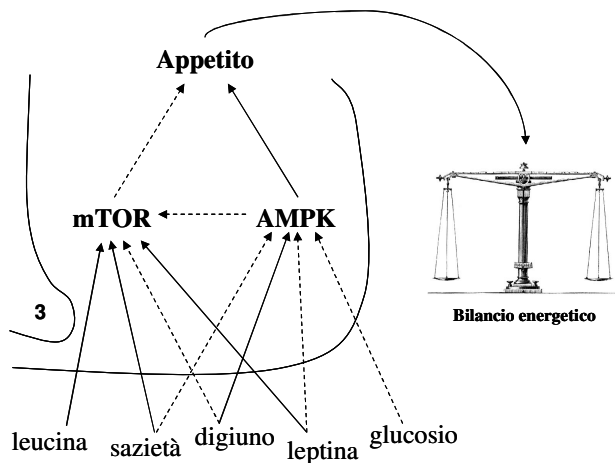


Figura 1. Il ruolo dei sensori cellulari nella regolazione dell'appetito.

Nell'ipotalamo, mTOR viene attivato da segnali che rappresentano un bilancio energetico positivo, come sazietà, leptina circolante e nutrienti (leucina). Questi stessi segnali, all'opposto, inibiscono l'attività di AMPK, una via intracellulare attivata da condizioni che segnalano un bilancio energetico negativo (digiuno, ghrelina, etc). AMPK è in grado di inibire l'attività di mTOR. La relativa attività dell'una o dell'altra via è in grado di regolare l'appetito e la spesa energetica, influenzando quindi il bilancio energetico.

Linea tratteggiata: inibizione; linea piena: attivazione; 3: terzo ventricolo cerebrale.

che informano sui livelli di riserve energetiche che il corpo ha a disposizione (i livelli di leptina sono infatti direttamente correlati alla quantità di grasso corporeo), ma anche a nutrienti, come glucosio ed amino acidi (9,10). Difatti, ratti a cui viene somministrata leucina (l'amino acido a catena ramificata che più di altri è in grado di stimolare mTOR) direttamente nel terzo ventricolo cerebrale, riducono il consumo di cibo e conseguentemente il loro peso corporeo (12).

I sensori nei tessuti periferici

Sebbene molto sia stato fatto nel tentativo di comprendere come meccanismi squisitamente intracellulari possano influenzare il comportamento alimentare e di conseguenza indurre la comparsa di un fenotipo, ancora non è chiaro che ruolo abbiano i sensori energetici cellulari nello sviluppo di sovrappeso ed obesità. A complicare ulteriormente il quadro è l'apparente dicotomia tra il ruolo svolto da queste vie cellulari nell'ipotalamo e quello che esse ricoprono in organi

periferici, come fegato, muscolo e tessuto adiposo (4). Per esempio, è ben noto che durante esercizio fisico vi è un aumento dell'attività di AMPK nel muscolo, effetto che favorirebbe l'aumento di consumo energetico e quindi la perdita di peso (5). D'altro canto, l'aumento dell'attività dell'AMPK nell'ipotalamo, induce un aumento dell'appetito con conseguente aumento del peso corporeo (8). Risulta quindi chiaro che, sebbene queste pathways metaboliche intracellulari rappresentino un affascinante bersaglio per la terapia farmacologica di sovrappeso ed obesità, esse siano anche un target difficile da controllare farmacologicamente senza incorrere in effetti collaterali capaci di oscurare i benefici della terapia stessa.

Bibliografia

1. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershov RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352:1138-1145.
2. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science* 2003;299:853-855.
3. Seeley RJ, Woods SC. Monitoring of stored and available fuel by the CNS: implications for obesity. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:901-909.
4. Cota D, Proulx K., Seeley, R.J. The Role of CNS Fuel Sensing in Energy and Glucose Regulation. *Gastroenterology* 2007 (in press).
5. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 2005;1:15-25.
6. Ruderman NB, Park H, Kaushik VK, Dean D, Constant S, Prentki M, Saha AK. AMPK as a metabolic switch in rat muscle, liver and adipose tissue after exercise. *Acta Physiol Scand* 2003;178:435-442.
7. Hardie DG, Scott JW, Pan DA, Hudson ER. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett* 2003;546:113-120.
8. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004;428:569-574.
9. Lindsley JE, Rutter J. Nutrient sensing and metabolic decisions. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2004;139:543-559.
10. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006;124:471-484.
11. Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell* 2003;115:577-590.
12. Cota D, Proulx K, Smith KA, Kozma SC, Thomas G, Woods SC, Seeley RJ. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science* 2006; 312:927-930.