

Digest

LE BASI MOLECOLARI DELL'OBESITÀ NEUROMEDIN U HAS A NOVEL ANOREXIGENIC EFFECT INDEPENDENT OF THE LEPTIN SIGNALING PATHWAY

HANADA R, TERANISHI H, PEARSON JT, ET AL.
Nature Medicine 2004;10:1067

La via segnaletica della leptina è considerata sinora la via regolatrice principale (l'unica sulla quale siano state raccolte conoscenze fisiopatologiche certe) del controllo dell'appetito, dell'equilibrio tra assunzione e consumo, dell'accumulo delle riserve sotto forma di adipese.

La scoperta dell'attività anoressigenica (indiretta ma potente) della leptina nel topino obeso *ob+* aveva fatto pensare che questa fosse la chiave unica, di semplice comprensione e di possibile cura dell'obesità. Da quel momento a oggi sono passati pochi anni, ma in questi anni il mondo scientifico è profondamente cambiato (rivoluzione molecolare) e si è fatto molto più complesso. Certamente nell'uomo (ma anche nel topino) le molecole, e quindi i difetti genetici quali- e quantitativamente diversi, coinvolti nel controllo dell'appetito e dell'immagazzinamento calorico, si sono rivelati più numerosi rispetto alla semplice produzione di leptina, e riguardanti piuttosto i recettori della leptina e i peptidi secreti dalle cellule dotate di quei recettori; questi peptidi sono vuoi anoressizzanti (come il peptide Y, NPY, e il peptide "Agouti-related", AGRP) vuoi oressigeni, come l'ormone alfa-melano-stimolante (MSH), o come il trascritto cocaina-amfetamino-regolato (CART), o anche ormoni a effetto più complesso, come l'ormone oressizzante tiroide-stimolante (TRH). Tuttavia, il ruolo della leptina e dei peptidi leptina-dipendenti resta cruciale nella comprensione del processo.

Oggi si è però individuato un nuovo circuito-segnale, indipendente da quello della leptina, ed è possibile che la strada della comprensione (e della cura?) dell'obesità compia una svolta.

Era stato isolato, ancora nel 1985, un neuropeptide attivo sulla muscolatura intestinale, la neuromedina U. Si è dimostrato ora che questa neuromedina, che viene espressa nel midollo spinale, nell'ipotalamo, nell'ipofisi, nell'intestino, regola anche il peso e la composizione del corpo, e agisce prevalentemente a livello ipotalamico.

Il topino *Nmu+* (che ha un difetto del gene che codifica per la neuromedina) mostra un aumento del peso corporeo, adiposità, iperfagia, diminuita attività motoria, diminuita spesa calorica. Il topino obeso *Nmu+* produce iper-leptinemia, iper-insulinemia, iper-glicemia a esordio tardivo e iper-lipidemia. Questo effetto appare interamente dissociato dalla via segnaletica della leptina. Infatti, la somministrazione di leptina esogena è efficace a ridurre il peso anche nel topino *Nmu+*, e la somministrazione intracerebrale di leptina non modifica, a livello ipotalamico, l'espressione del gene *Nmu+*.

Questi risultati indicano che il gene *Nmu* e il peptide neuromedina giocano un ruolo indipendente dal sistema leptinico nel regolare l'assunzione di cibo e il metabolismo energetico.

Commento

Vediamo dunque quali sono oggi le conoscenze sulla regolazione dell'assunzione e dell'accumulo energetico nell'uomo. Il tessuto adiposo, che deve essere considerato in qualche modo un tessuto ormonale, genera, assieme ad altre sostanze di cui parleremo tra poco, un peptide, la leptina, per il quale esistono dei recettori nel nucleo arcuato (ARC) e nel nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo. Più grasso c'è, più leptina si produce. I neuroni ipotalamici producono altri peptidi. Come sempre succede in natura, ogni effetto è ammorbidito e controllato da una bilancia interna (finemente regolata, ma spesso non sappiamo come), tra sostanze a effetto diverso e apparentemente contraddittorio. Sotto l'effetto della leptina, l'ipotalamo produce il neuropeptide Y e il neuropeptide Agouti, che agiscono sia sull'appetito, sia sull'accumulo di grasso, sia sulla resistenza all'insulina.

La neuromedina è al centro di un circuito diverso, con recettori diversi, ma con funzioni simili a quelle della leptina. La sua produzione principale, anziché nel tessuto adiposo, è localizzata probabilmente nell'intestino (ma forse anche altrove). Comunque, come la leptina, è un regolatore sia dell'appetito sia dell'accumulo energetico (vedi anche Howard AD et al. Identification of receptors for neuromedine U and its role in feeding. *Nature* 2000;406:70).

In realtà, nell'uomo (ma anche nel topo) le cose sono molto più complicate.

In primo luogo, conviene sapere che sono stati sinora individuati, per il topo, 7 geni i cui mutanti producono obesità, e altrettante, corrispondenti, molecole regolatorie dell'appetito e del metabolismo intermedio. Alcuni mutanti di geni omologhi dell'uomo producono, egualmente, obesità patologica, ristretta a poche famiglie nel mondo; inoltre, sempre nel topo reso knock-out per altrettanti geni/molecole di controllo, sono stati elaborati 14 modelli di obesità sperimentale (vedi la recente messa a punto su *Area Pediatrica* 2004, 10:4, di Servidio e Yolascon).

In secondo luogo, bisogna tener presente che il sistema è convoluto e complesso, che non esistono molecole che siano per sé oressizzanti o anoressizzanti, ma che ogni molecola agisca inibendo o attivando un'altra molecola, che a sua volta attiva o inibisce una terza molecola, e che l'effetto di ciascuna è influenzato da altre molecole.

Ma per capire meglio come stanno le cose, diamo un'occhiata al sistema di controllo nel suo insieme (Vedi Figura).

La centralina del sistema è l'ipotalamo (nucleo arcuato ARC e nucleo paraventricolare PVN). A questo livello agiscono, come regolatori, sia la leptina sia la neuromedina U, a cui si riferisce il contributo principale di questa recensione.

I nuclei ipotalamici, controllati dalla leptina e dalla neuromedina U, producono alcune molecole specificamente coinvolte nei meccanismi dell'appetito (assunzione di energia) ma anche dell'accumulo (obesità) e della dispersione di energia. Le principali tra queste sostanze sono: il neuropeptide Y (YNP) e la Agouti Related Peptide (AGRP), la ipocretina/oressina (HCRT) e il Melanine Concentrating Hormon (MCH). Queste, di cui abbiamo già fatto cenno, agiscono sull'appetito e sul metabolismo cellulare dei tessuti.

Ma, assieme a queste molecole di controllo (che possiamo

considerare anti-anoressizzanti, ma che in realtà stimolano o riducono l'appetito a seconda del loro livello, a sua volta, normalmente, regolato sui bisogni), l'ipotalamo secreta altre molecole, le cui funzioni principali sono di altro tipo, ma che risultano egualmente coinvolte sia nell'appetito che nel consumo. Tra queste, vogliamo considerare la Pro-opio-melano-cortina (che è la molecola madre da cui derivano ACTH, alfa-MSH o Melanocyte Stimulating Hormon, e beta-endorfina, che hanno tutte a che fare con la risposta dell'organismo allo stress, e al piacere), il Releasing Hormon per la tiroide, TRH, e il Trascritto Cocaina-Amfetamina-Regolato (CART) che, come si comprende dal nome, è uno dei campanelli del piacere.

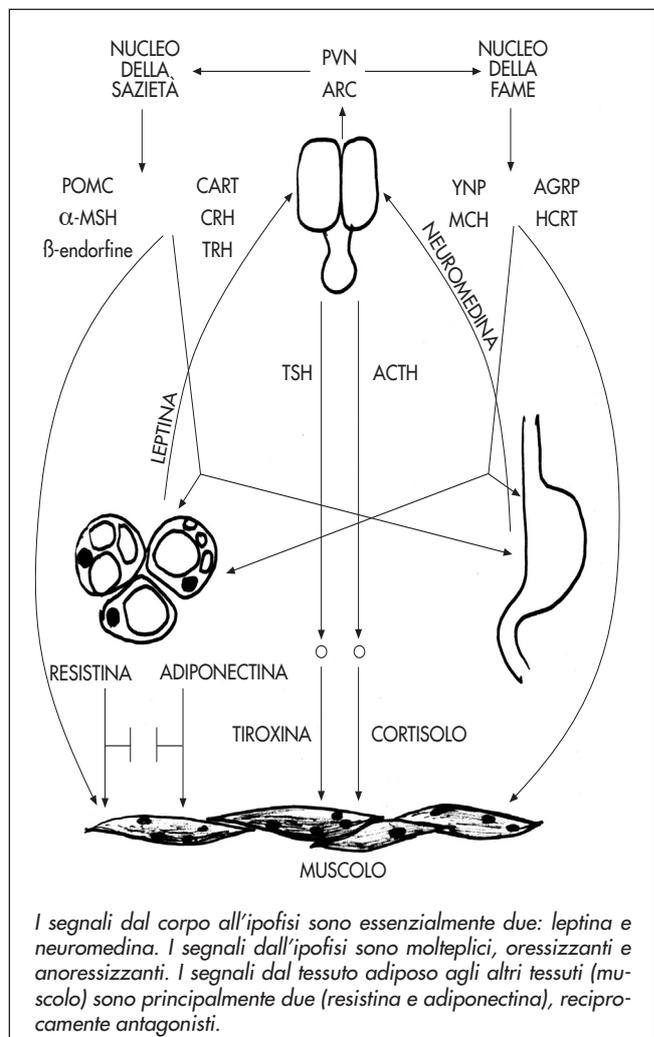
Tutto questo ci fa capire il ruolo sull'appetito di molecole endogene, il cortisolo, come gli oppioidi, come le amfetamine, e altre molecole attive sui recettori sia della cocaina, quindi degli stati d'animo, della situazione esistenziale, dell'amicizia, dello stress (e anche delle droghe).

Tutto questo riguarda prevalentemente il comportamento appetitivo, livello sul quale è ancora possibile costruirsi un'idea semplificata della situazione. Ma poi c'è anche il li-

vello tissutale periferico (accumulo-dispersione di energia). Una speciale attenzione è stata data al recettore MC4R della melanocortina (lo abbiamo già incontrato). Su questa molecola agiscono in maniera concorrenziale sia alfa-MSH, sia ARP, sia YNP. Varianti genetiche di MC4R sono fortemente associate al sintomo bulimia, all'obesità, e a una sindrome specifica bulimia-obesità-capelli rossi (Habener JF. Defective melanocortinn-4-receptor in hyperphagia and morbid obesity. N Engl J Med 2003; 348:1).

Un altro punto caldo, una vera sede di conflitto molecolare, è dato dalla resistenza/sensibilità all'insulina, snodo essenziale dell'obesità e specialmente della "sindrome metabolica" associata all'obesità. Su questo snodo concorre, oltre a YNP, una serie di proteine regolatorie (inibitore della k-b-kinasi; NO-sintetasi; proteina-segnale per l'insulina ecc.), che sono in parte agonisti in parte antagonisti dell'effetto insulinico.

Lo stesso tessuto adiposo, oltre che nella produzione di leptina, è coinvolto nella produzione di sostanze che interferiscono con la sensibilità all'insulina, sia aumentandola (adiponectina) che diminuendola (resistina) (Goldfire AB, et al. Adiponectin linking the fat cell to insulin activity. Lancet 2003;562:1431).



L'obesità rappresenta l'epidemia più massiccia del globo (Marx J. Cellular Warriors at the battle of bulge. Science 2003;299:846). La OMS (List JF, Jan A. Fighting obesity war. Lancet 2004;363:359) ha deciso di farne una sua battaglia, come a suo tempo ha fatto altre battaglie, quasi vinte, come quella del fumo e altre ancora, quasi perse, come quella (che oggi fa tristemente sorridere) per una "salute per tutti nell'anno 2000". Certo, è meno bruciante dell'epidemia dell'AIDS.

Certo, è meno dolorosa dell'epidemia della fame: tuttavia, è più connotata all'evoluzione, "naturale-innaturale" dell'umanità, un'evoluzione non priva di cadute e criticità, ma apparentemente obbligata, verso il benessere materiale. Sembra un'epidemia inguaribile e connaturata allo stato "innaturale" verso il quale il progresso ci spinge; più che una malattia, una mutazione societaria, un cambio del modo d'essere dell'uomo, destinato dall'evoluzione culturale alla pinguine e alla sedentarietà. Se è così (Peters et al. From Instinct to intellect, the challenge of maintaining healthy weight in modern world. Obes Rev 2003;3:69), e se è quasi inevitabile che lo sia, si tratta di una condizione alla quale dovremmo scegliere tra adattarci, oppure opporci mediante un universale sforzo "culturale" (non impossibile), oppure (nemmeno questo è escluso) correggendo "innaturalmente" la nostra tendenza a "mangiare troppo" con una pillola salvifica, così come è stata una pillola a dare al mondo (occidentale) un'altra decisiva svolta demografica, quella della riduzione del numero delle nascite e del peso prevalente della gerontocrazia.

Comunque, lo studio molecolare delle cause dell'adiposità non costituisce una questione remota, accademica, lontana dal dovere di scoperta e di conoscenza, proprio del medico, specialmente del pediatra, che si cura della generazione a venire.