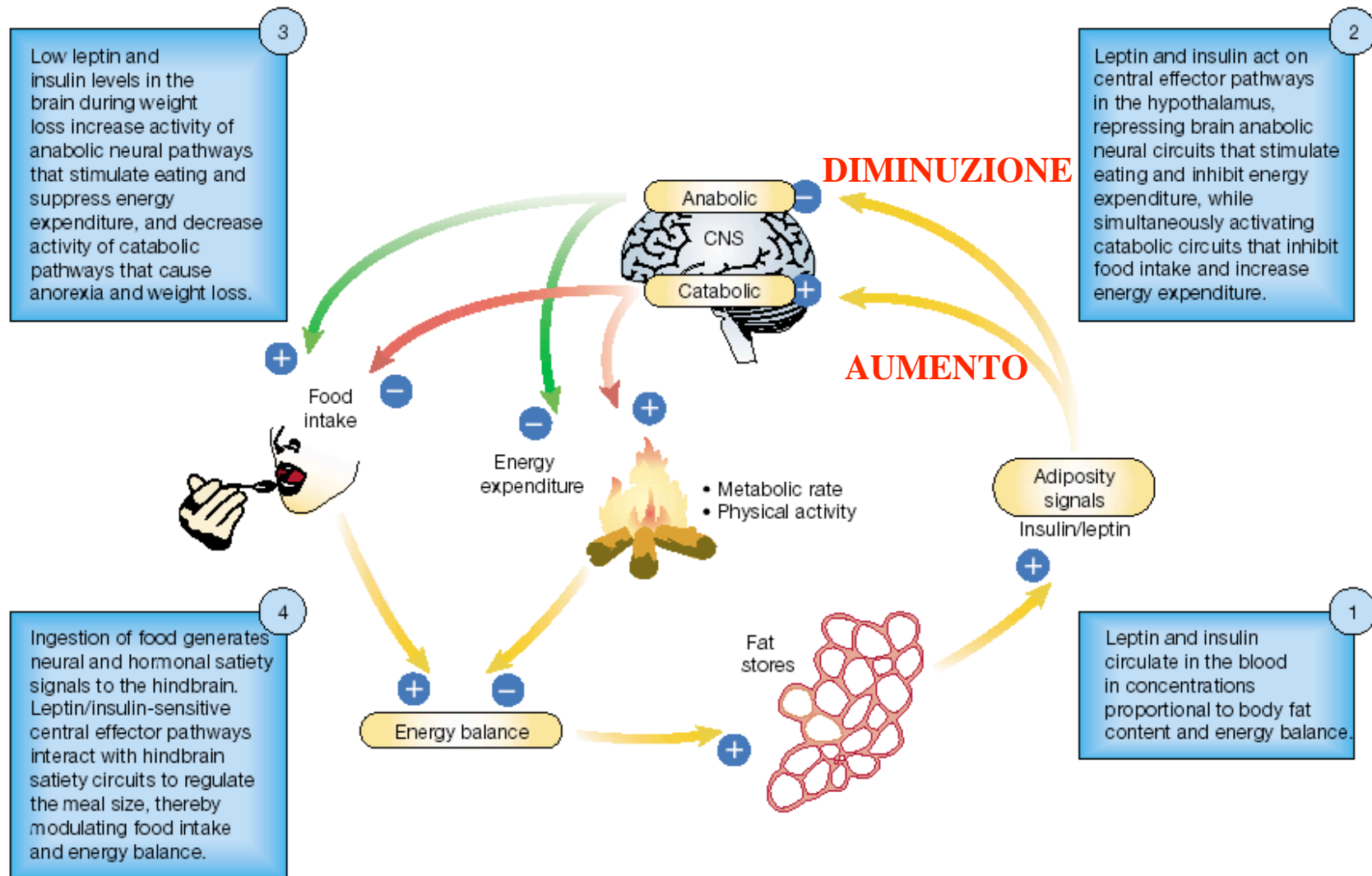


CONTROLLO NEUROENDOCRINO DELL'ASSUNZIONE DI CIBO

Assunzione di cibo

- ◆ **Il controllo dell'assunzione di cibo è un fenomeno molto complesso che coinvolge segnali che giungono dalla periferia per attivare specifici circuiti nervosi**

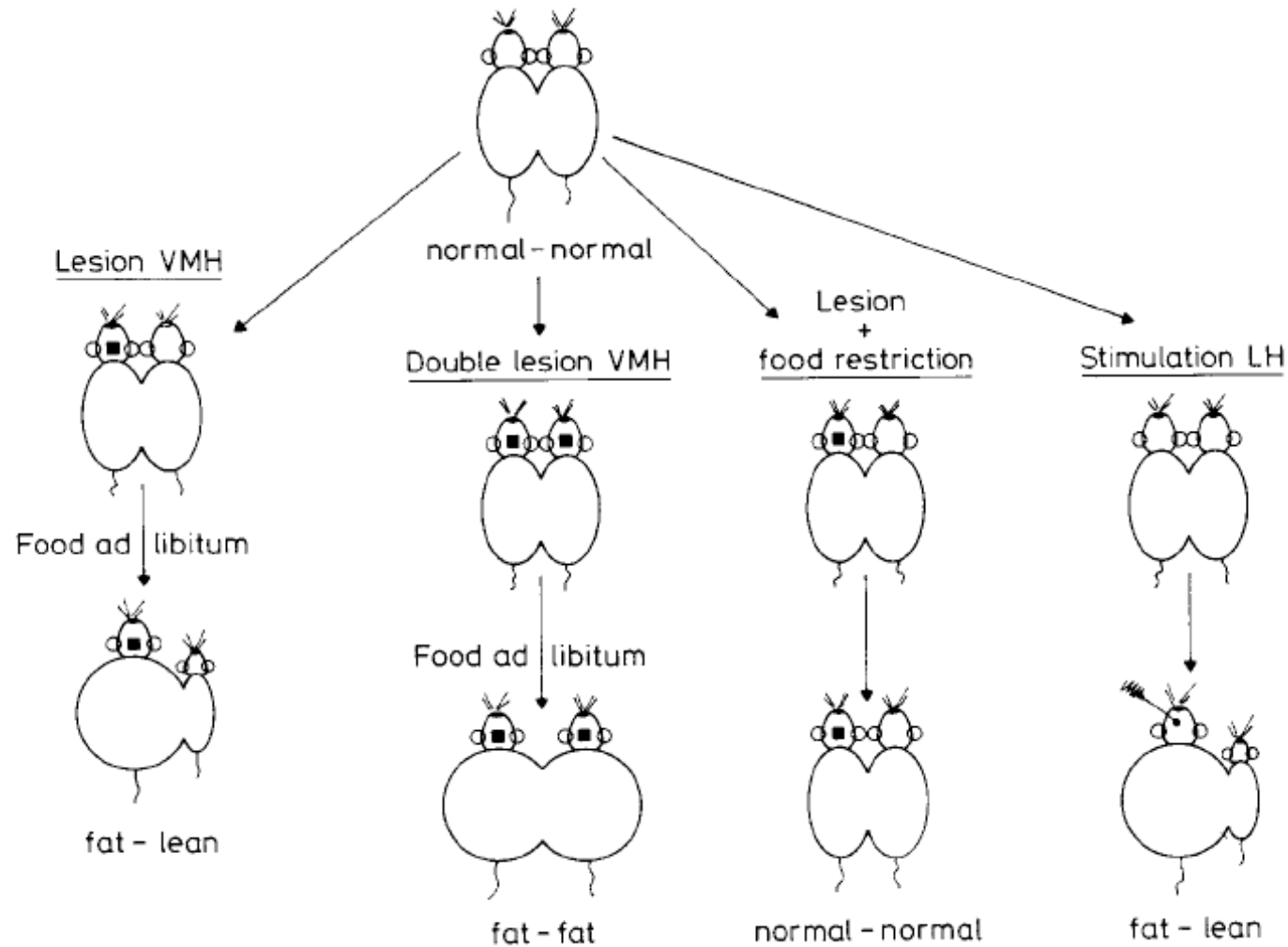
Ruolo della periferia



- ◆ La teoria “lipostatica” suggerisce che segnali provenienti dal tessuto adiposo possano influenzare i circuiti ipotalamici

Teoria lipostatica

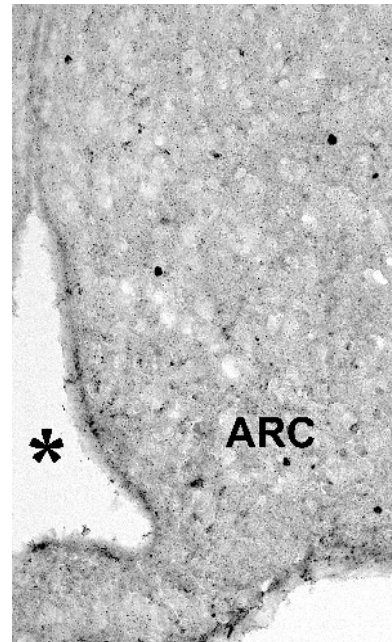
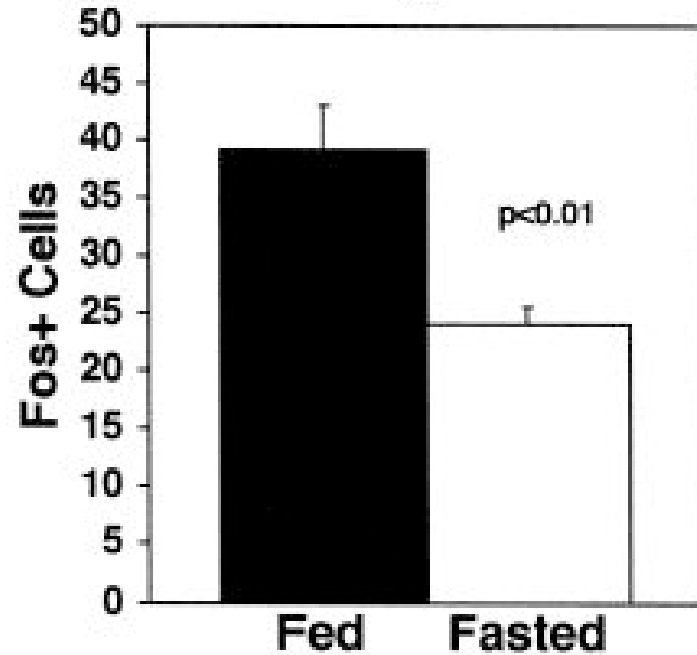
- ◆ L'aumento dei segnali **lipostatici** stimola gli aspetti del catabolismo per arrivare ad un maggiore consumo dei tessuti grassi, inoltre blocca l'assunzione di cibo (sazietà)
- ◆ La diminuzione dei segnali **lipostatici** stimola gli aspetti anabolici ed in particolare l'assunzione di cibo (fame)

APARABIOTIC RATS

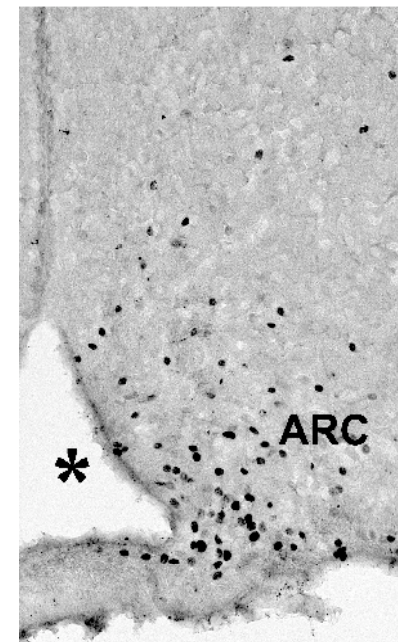
- ◆ **Uno dei punti principali della regolazione nervosa è sicuramente localizzato nell'ipotalamo, in quanto lesioni della regione tuberale portano a alterazioni del controllo dell'assunzione di cibo**

Assunzione di cibo

C-fos Activation in Arcuate Nucleus
Neurons During Food Intake



Digiuno



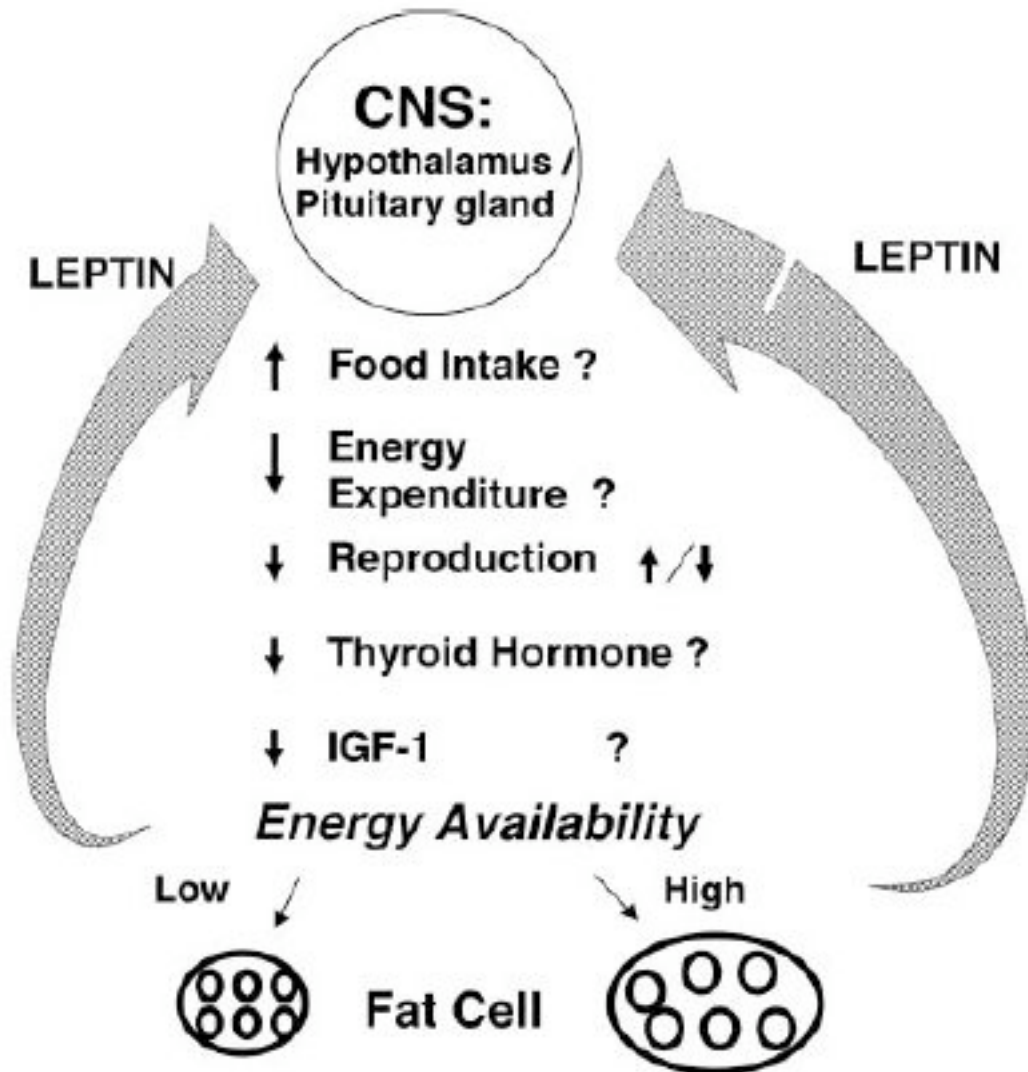
Dopo assunzione cibo

Durante l'assunzione di cibo aumentano i neuroni positivi per **c-fos** nel nucleo arcuato ipotalamico e non in altre aree come il PVN, il VMH, ed il DM

Ruolo della periferia

- ◆ Il gene *ob*, espresso principalmente nelle cellule adipose, produce una proteina di 167 aa, denominata **leptina**
- ◆ La leptina è in grado di stimolare i circuiti ipotalamici specifici
- ◆ I circuiti stimolati sono quelli che presentano un recettore specifico per la leptina, prodotto dal gene *db*

Leptina e regolazione delle funzioni neuroendocrine



La leptina agisce su:

1 - assunzione di cibo

2 - metabolismo

3 - riproduzione

4 - asse ipotalamo-ipofisi
- tiroide

Leptina

- ◆ **Il gene Ob si trova sul cromosoma 6 nel topo e sul cromosoma 7 nell'uomo**
- ◆ **Il grado di omologia è molto elevato:
84% di omologia uomo-topo
83% di omologia uomo-ratto**
- ◆ **L'analisi strutturale dimostra che questa molecola ha una notevole somiglianza con le citochine.**
- ◆ **Si pensa che il suo rilascio avvenga in maniera costitutiva e non regolata**

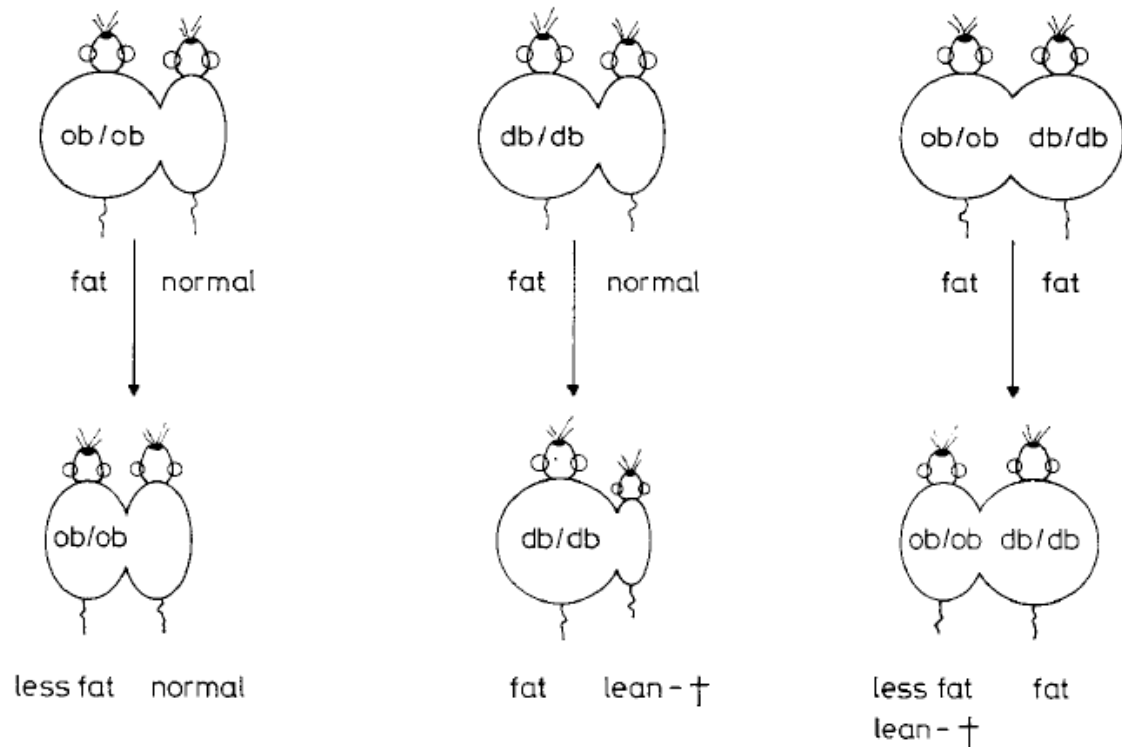
Risposte alle alterazioni del sistema leptina-recettore

- ◆ Mancata produzione di leptina (topi ob-/ob-)
- ◆ Mancata produzione del recettore (topi db-/db-)
- ◆ Comparsa precoce di obesità per mancato controllo di assunzione di cibo

Dimostrazione dell'importanza di fattori circolanti in topi parabioti

B

PARABIOTIC MICE



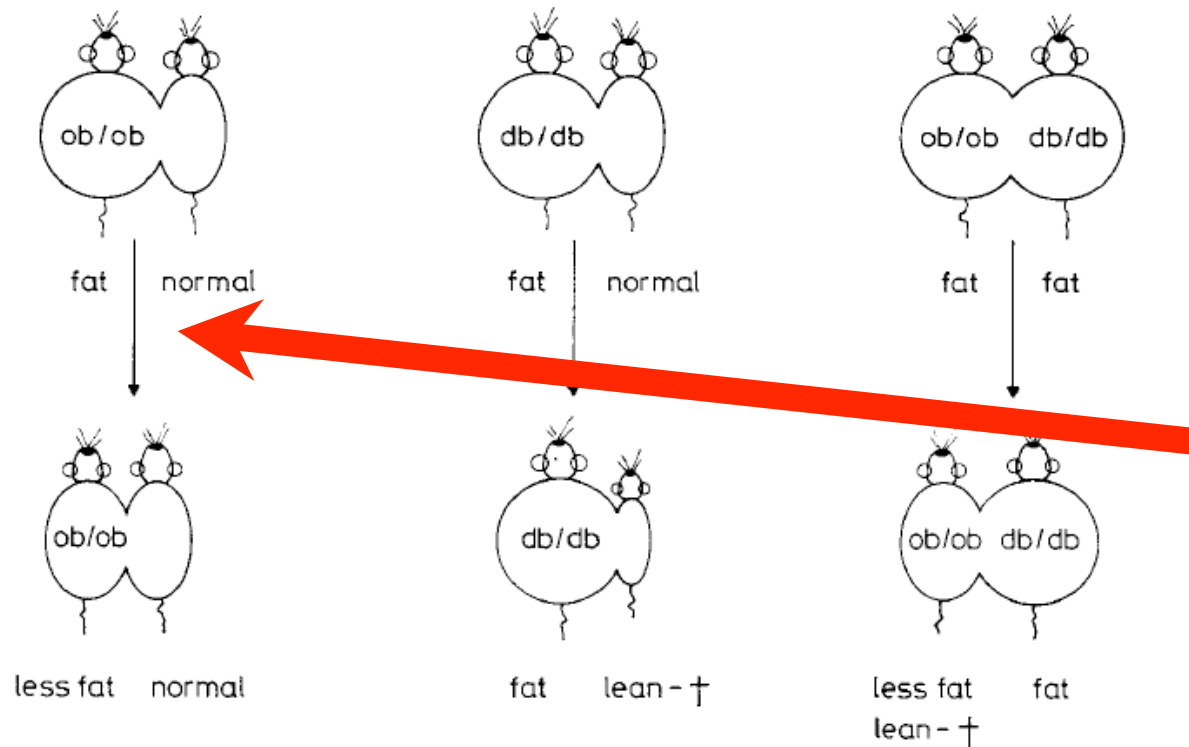
I topi usati in questo esperimento sono normali, ob/ob (non producono leptina) o db/db (non producono il recettore). I topi sono messi in comunicazione attraverso anastomosi dei loro apparati circolatori (parabiosi)

ob/ob → no signal
db/db → no receptor for the signal

Dimostrazione dell'importanza di fattori circolanti in topi parabionti

B

PARABIOTIC MICE



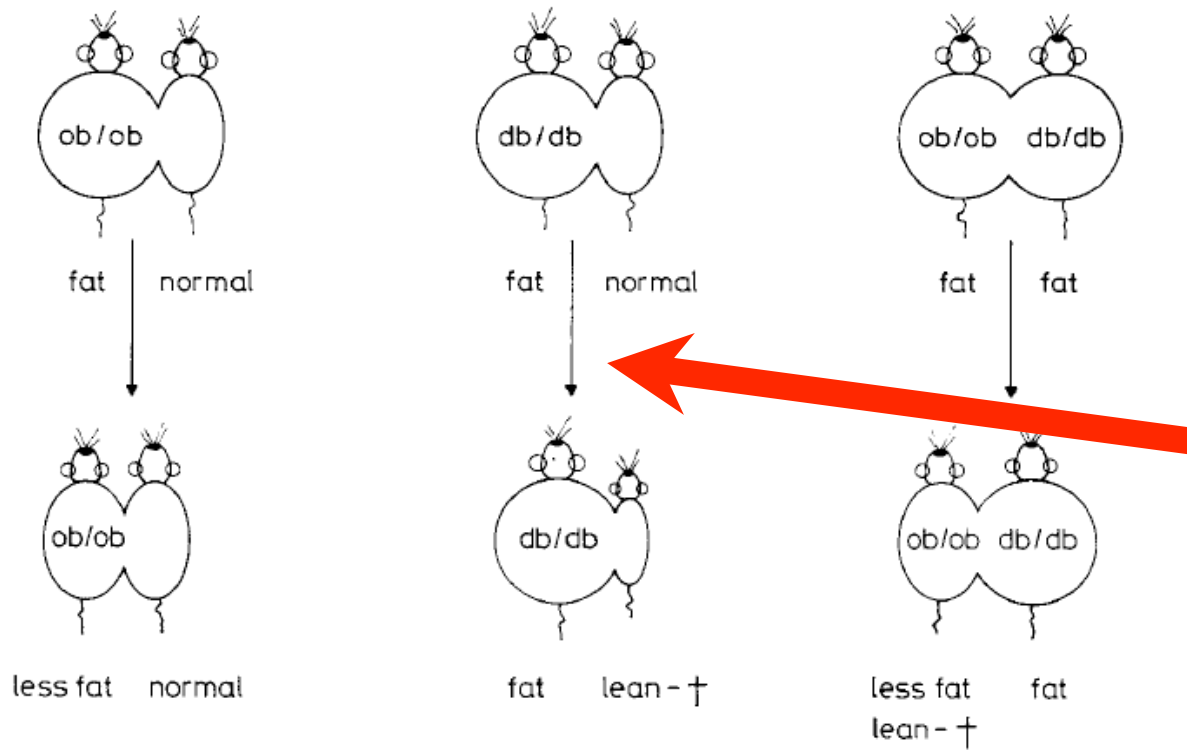
La leptina prodotta dal topo normale raggiunge il topo ob/ob (obeso) e ne riduce il grasso

ob/ob → no signal
db/db → no receptor for the signal

Dimostrazione dell'importanza di fattori circolanti (leptina) in topi parabionti

B

PARABIOTIC MICE



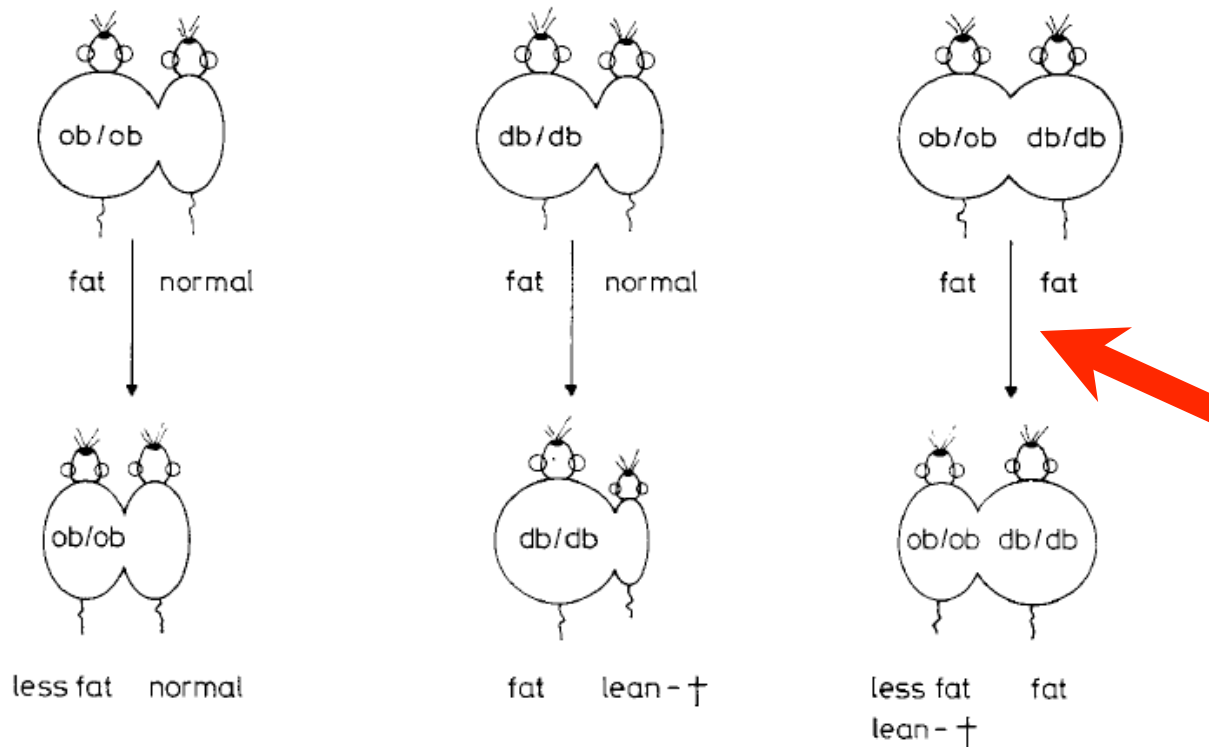
ob/ob → no signal
db/db → no receptor for the signal

La leptina prodotta dal topo normale raggiunge il topo db/db (obeso) ma è incapace a ridurre il grasso, essendo prodotta in maggiore quantità (da entrambi) determina una diminuzione di peso nel topo normale

Dimostrazione dell'importanza di fattori circolanti in topi parabionti

B

PARABIOTIC MICE



La leptina prodotta dal topo db/db (obeso perché manca del recettore) raggiunge il topo ob/ob (obeso perché manca della leptina) e ne riduce in parte il grasso

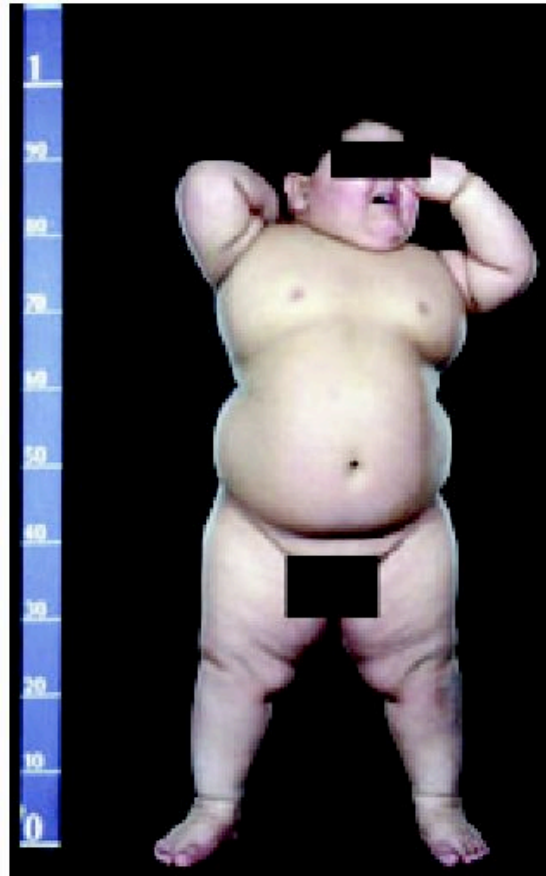
ob/ob → no signal
db/db → no receptor for the signal

Somministrazione di leptina



Topi mutanti incapaci di produrre leptina

Somministrazione di leptina in individui deficienti per la sua produzione



3 anni - 38 kg

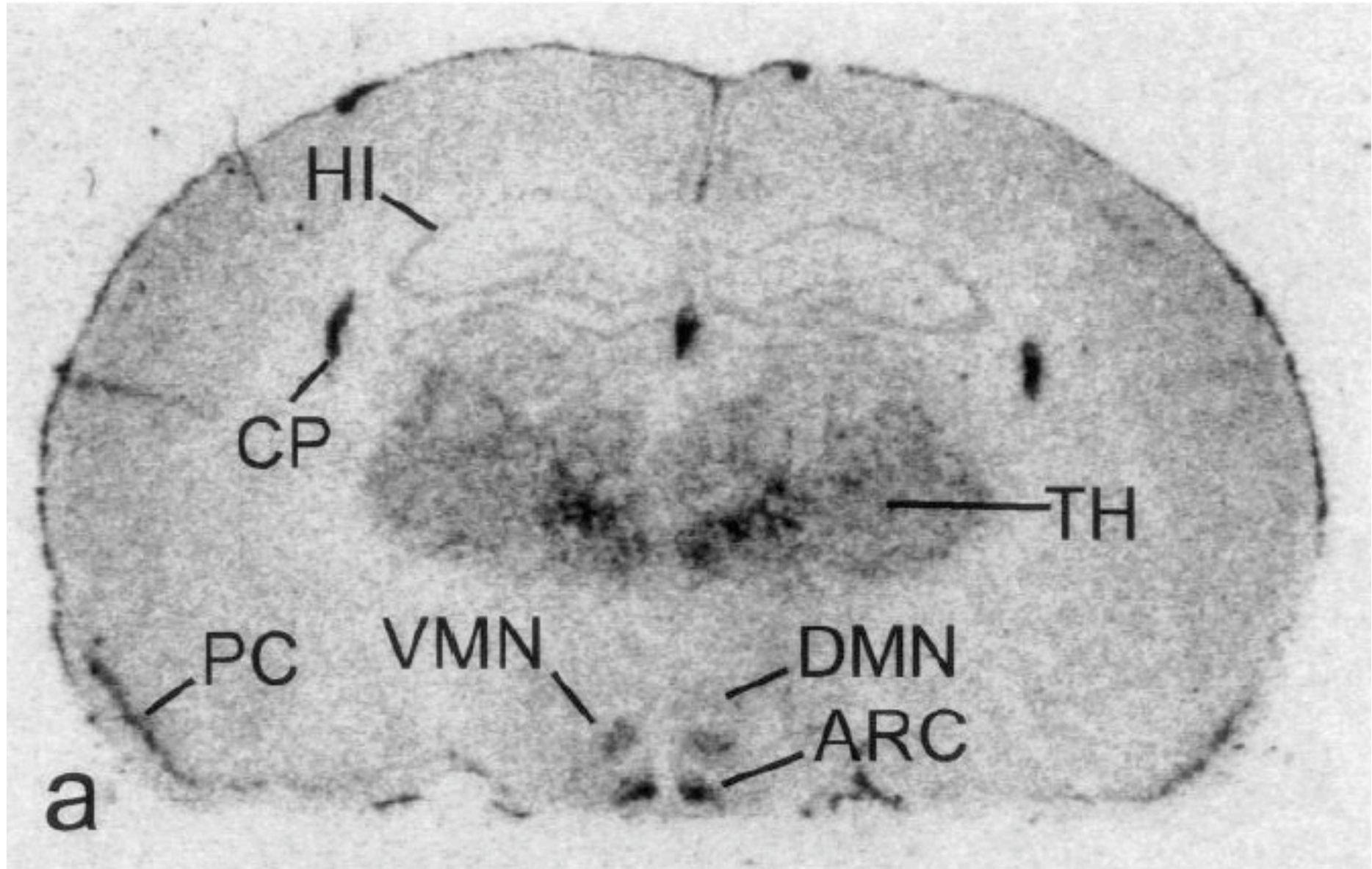


7 anni - 29 kg (iniezioni giornaliere di leptina)

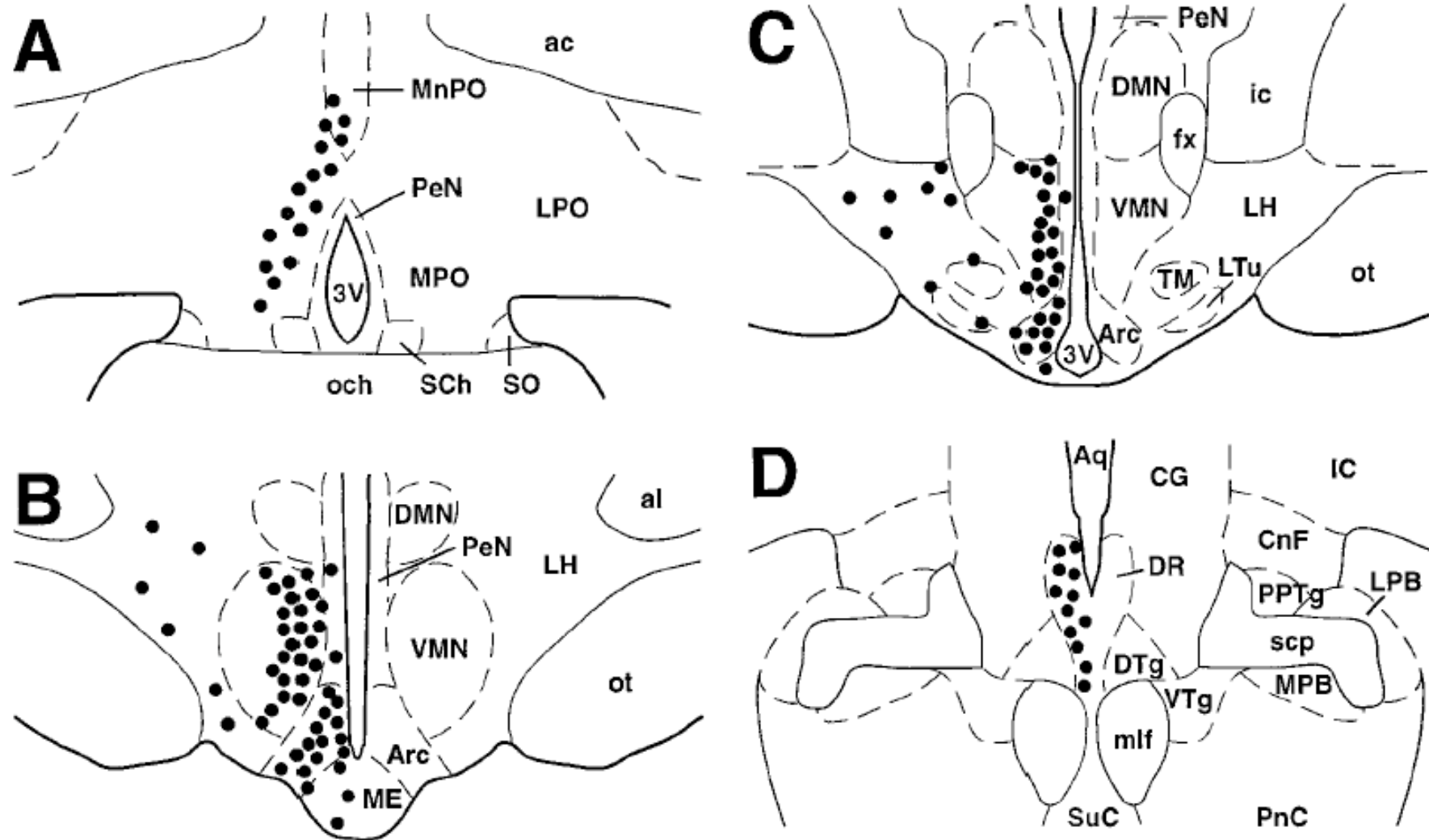
Leptina e ipotalamo

- ◆ La leptina raggiunge l'encefalo per azione di un trasportatore specifico che è localizzato a livello delle cellule endoteliali
- ◆ Anche l'insulina agisce nello stesso senso e con meccanismi analoghi
- ◆ I principali siti di legame della leptina nell'encefalo sono localizzati nell'ipotalamo

BINDING SITES PER LA LEPTINA



Distribuzione del recettore per la Leptina

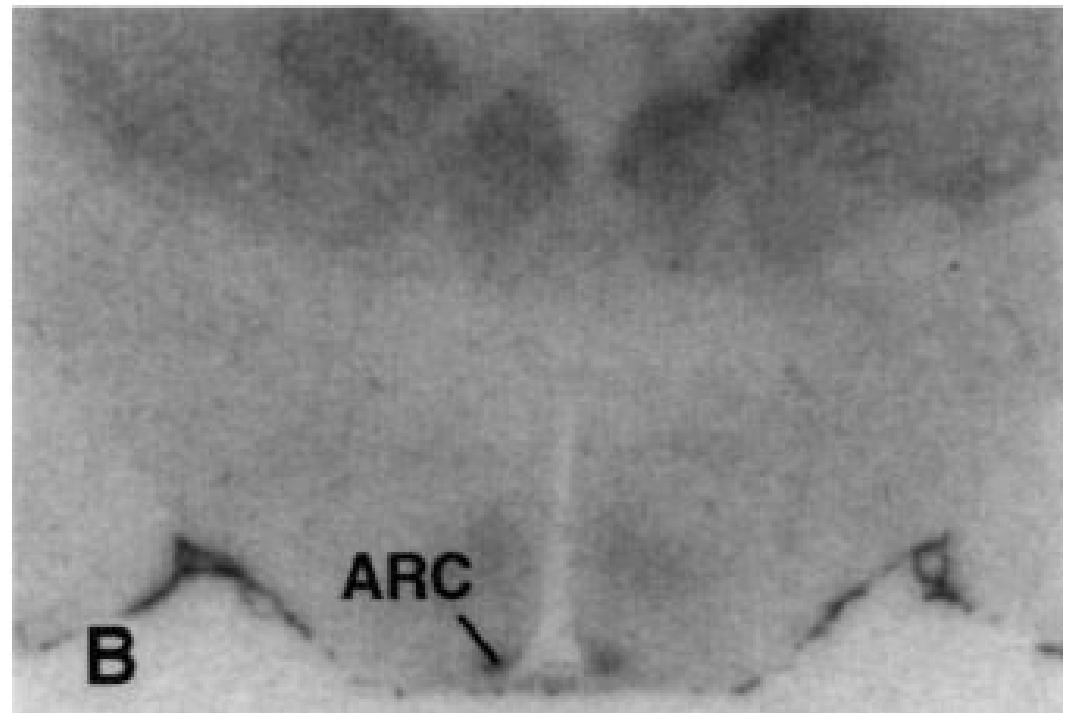
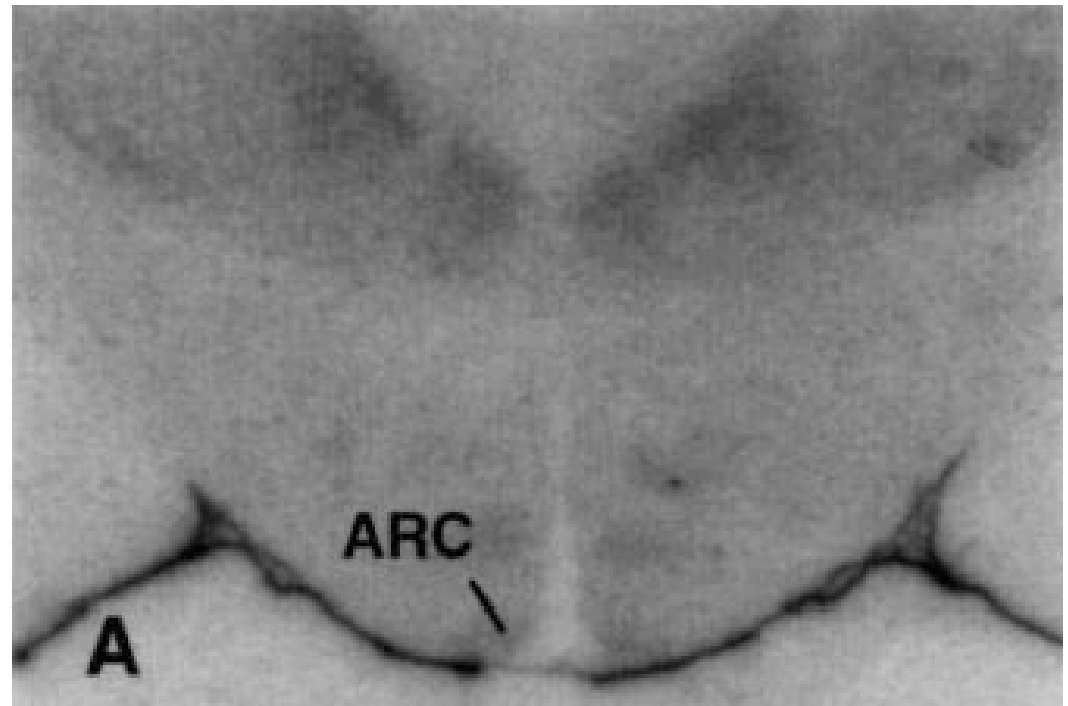
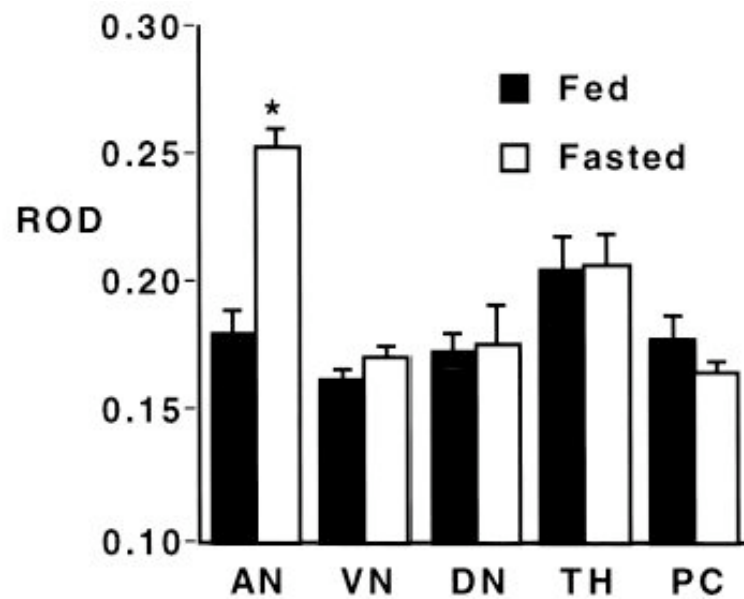


ARC - nucleo arcuato VMN - nucleo ventromediale MPO - area preottica mediale

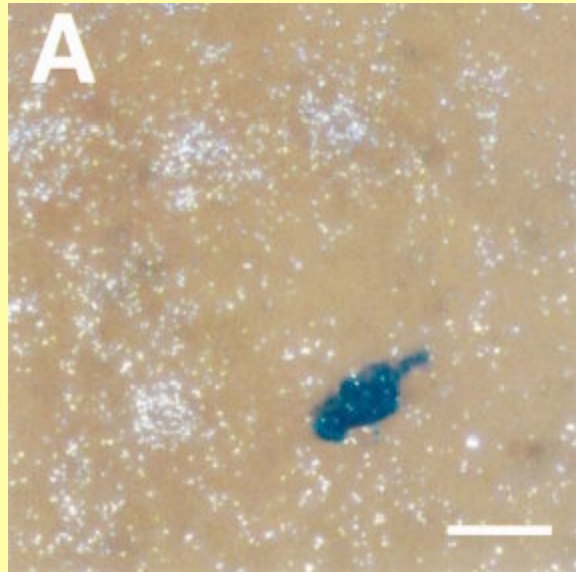
◆ Variazioni nel legame della leptina in ratti

A - sazi

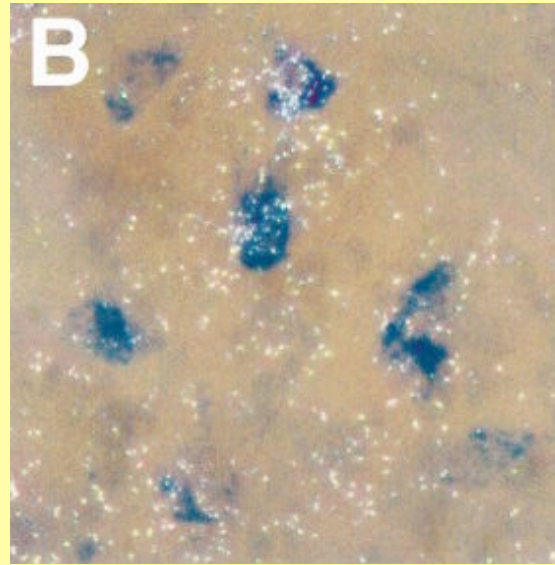
B - affamati



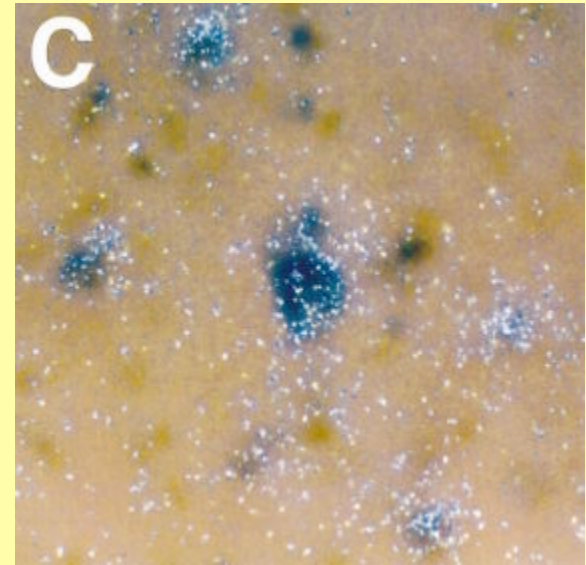
Coesistenza del recettore per la Leptina (OB-r) con vari peptidi



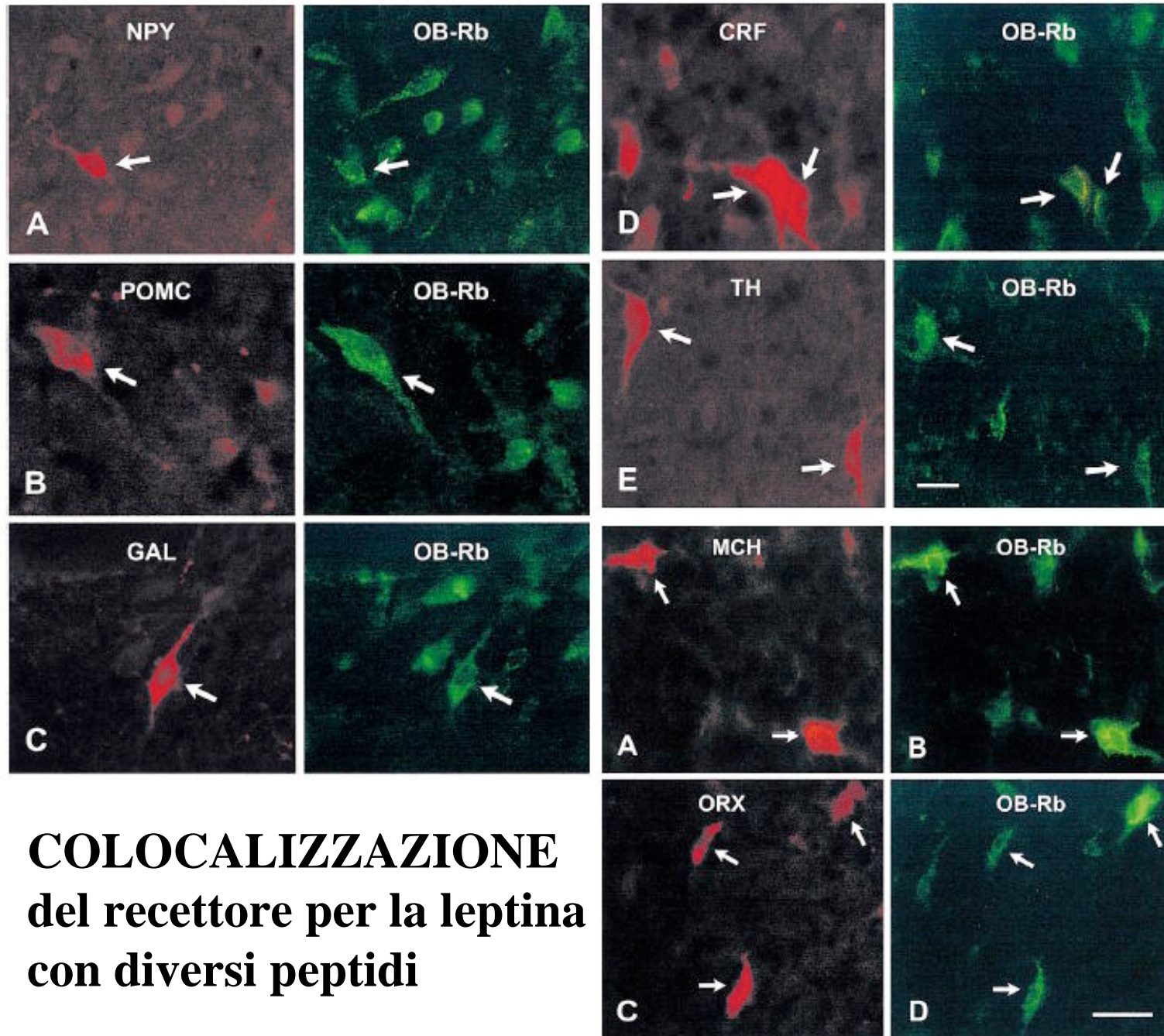
Leptin Receptor/GnRH



Leptin Receptor/NPY



Leptin Receptor/POMC



**COLOCALIZZAZIONE
del recettore per la leptina
con diversi peptidi**

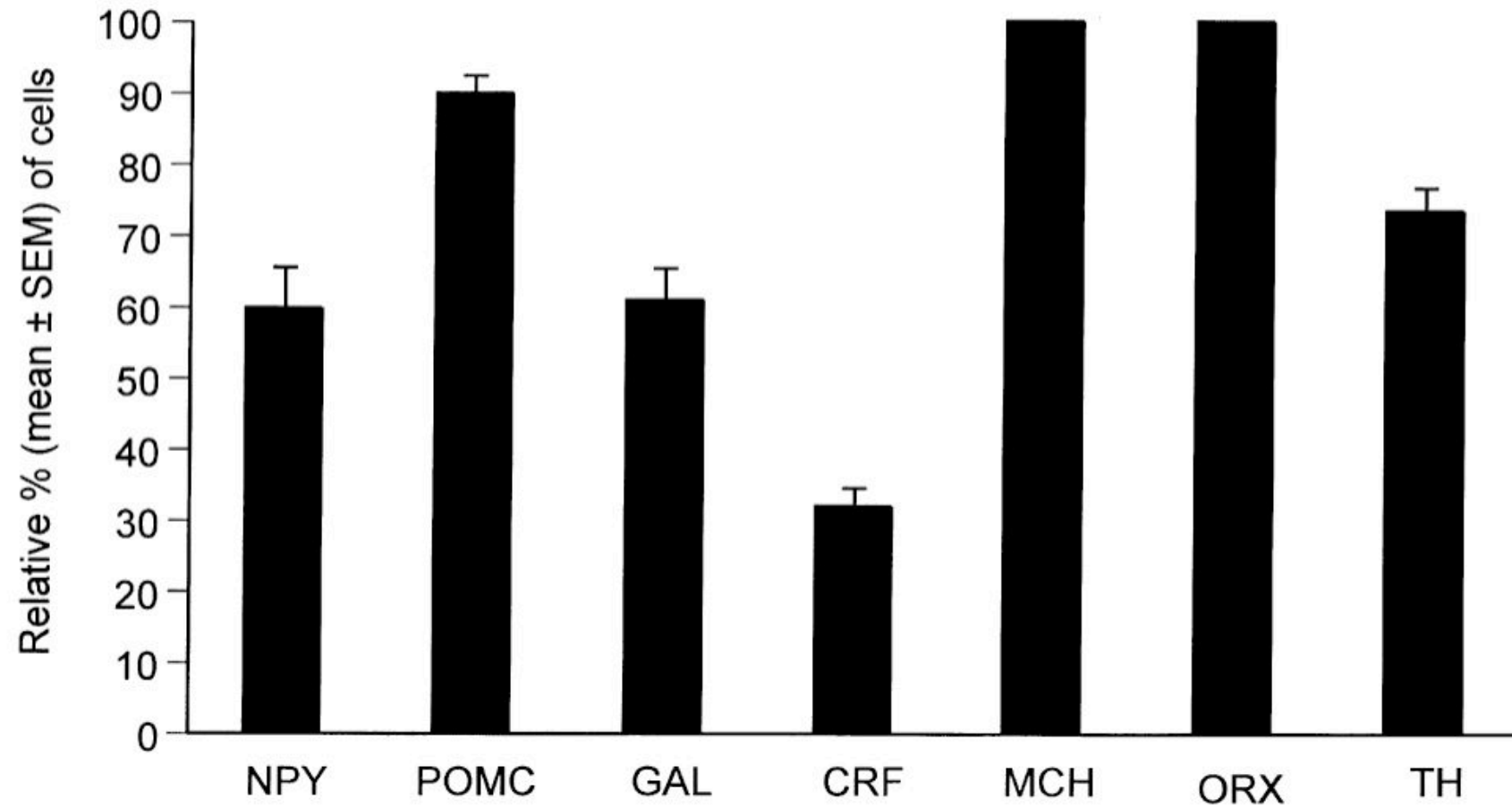
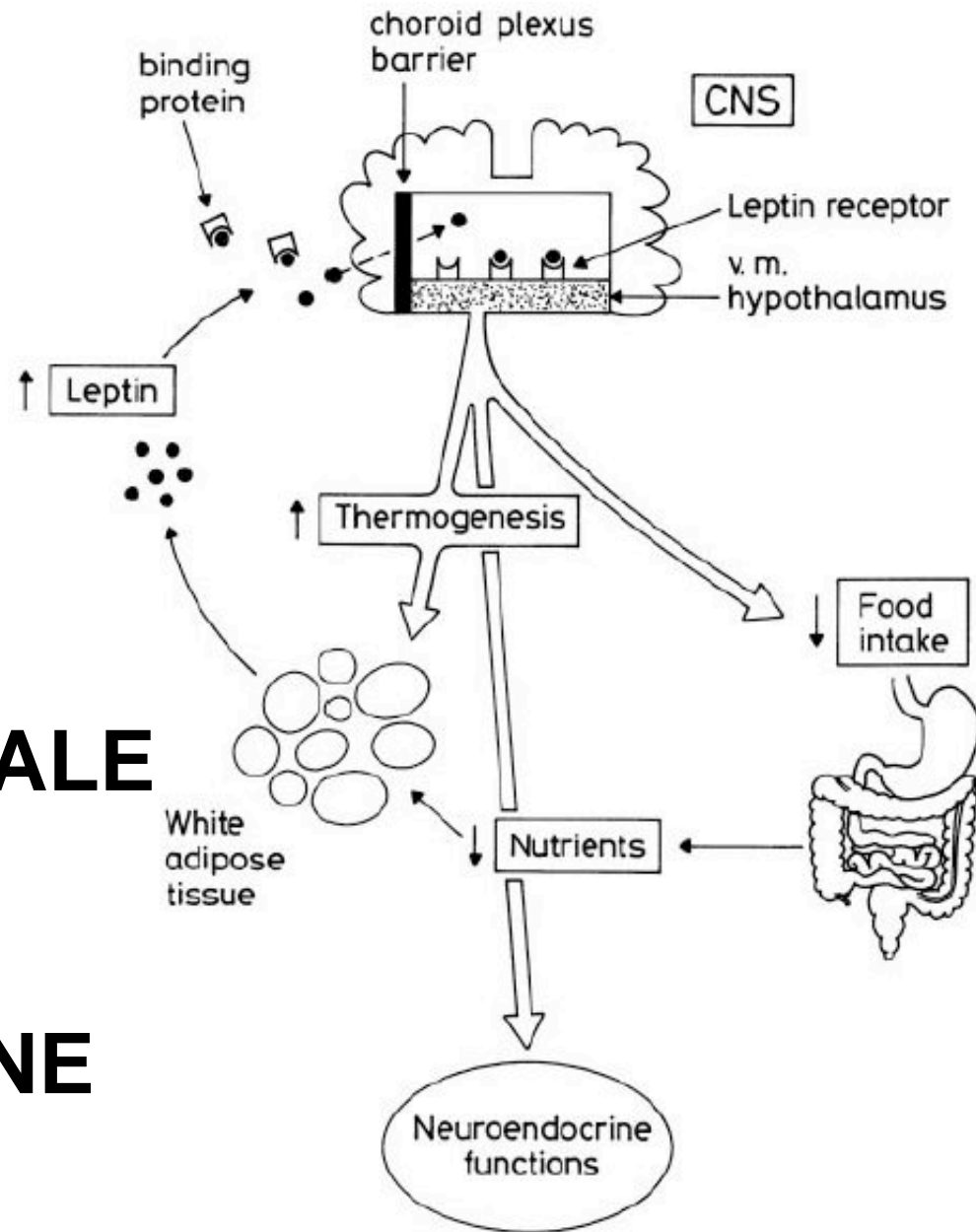
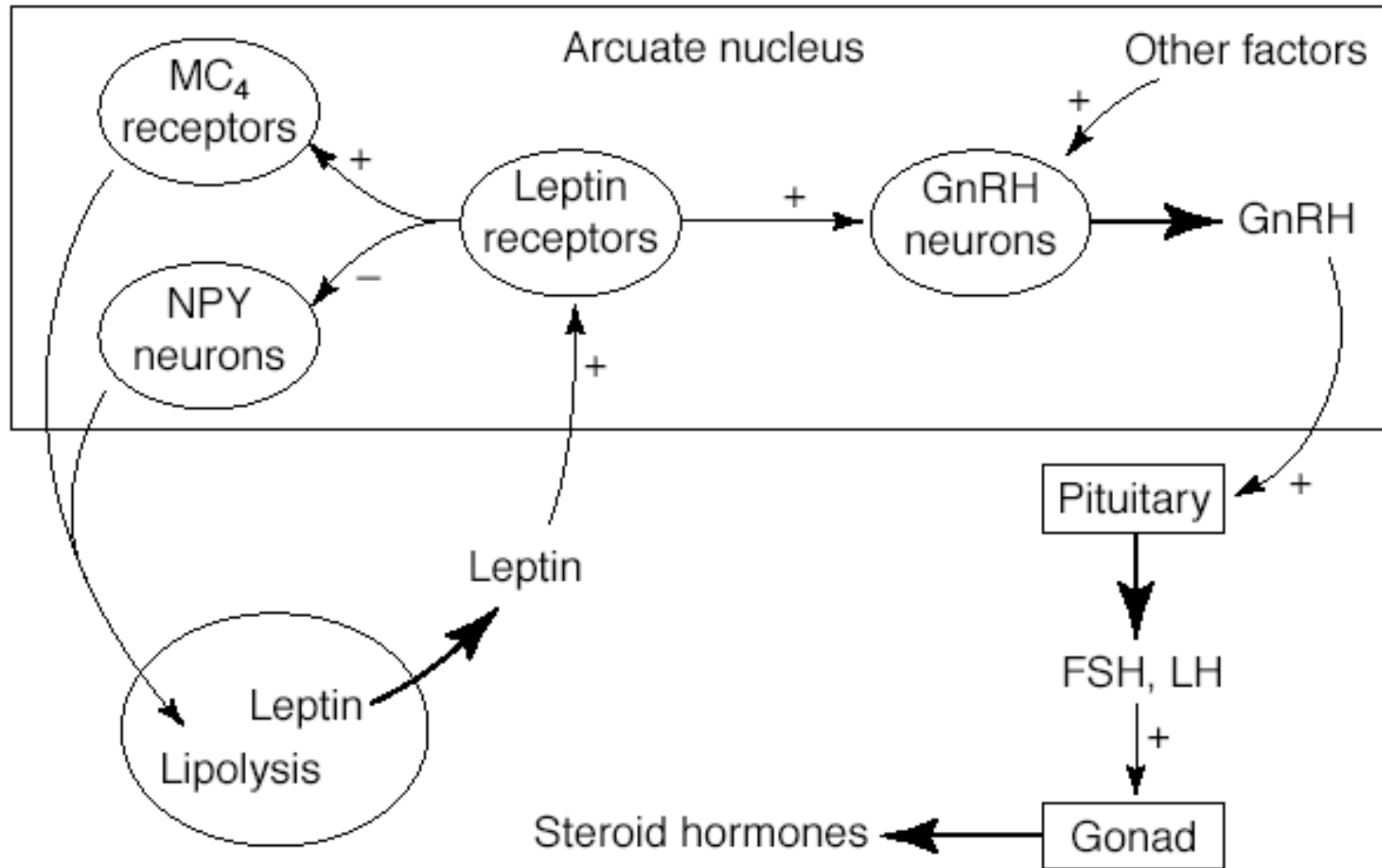


Fig. 2. The relative percentage (mean \pm S.E.M.) of various cell types that colocalize OB-Rb-ir in the ovine hypothalamus.

SCHEMA GENERALE DEGLI EFFETTI DELLA LEPTINA SULL'ASSUNZIONE DI CIBO

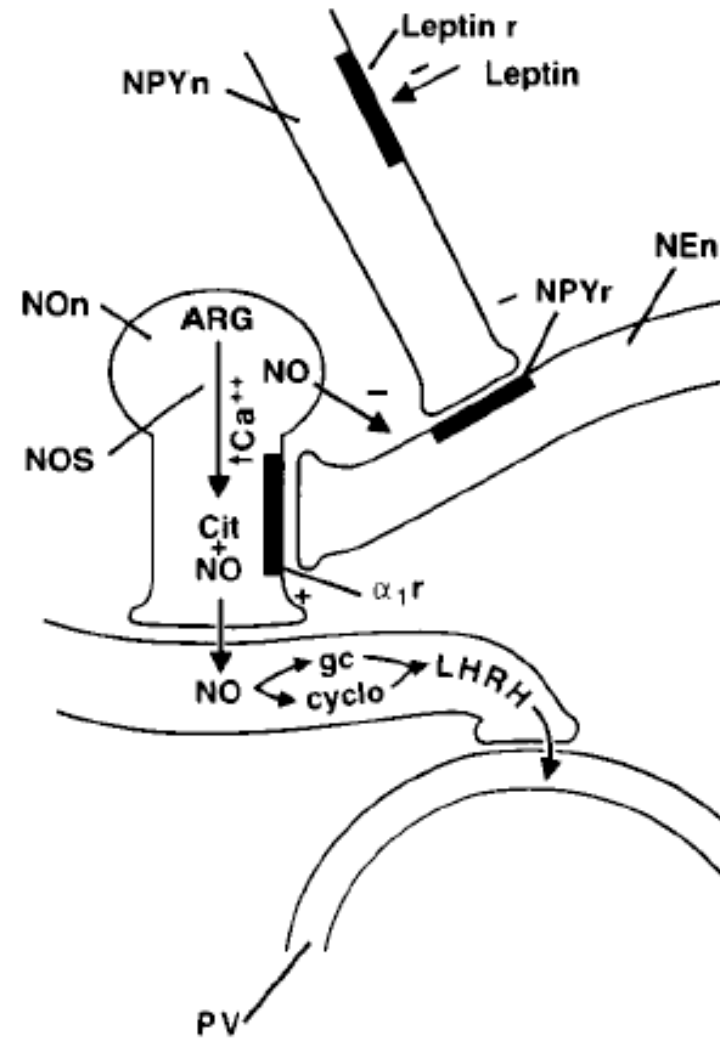
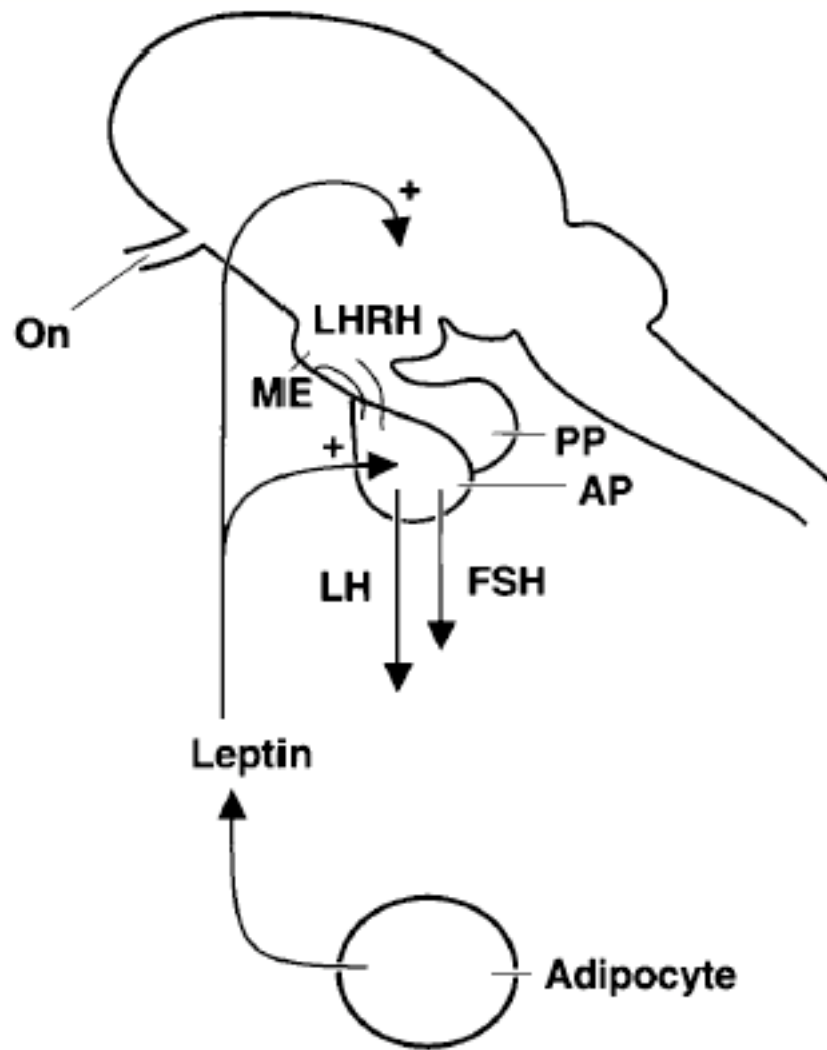


Leptina-Ipotalamo: azione duplice

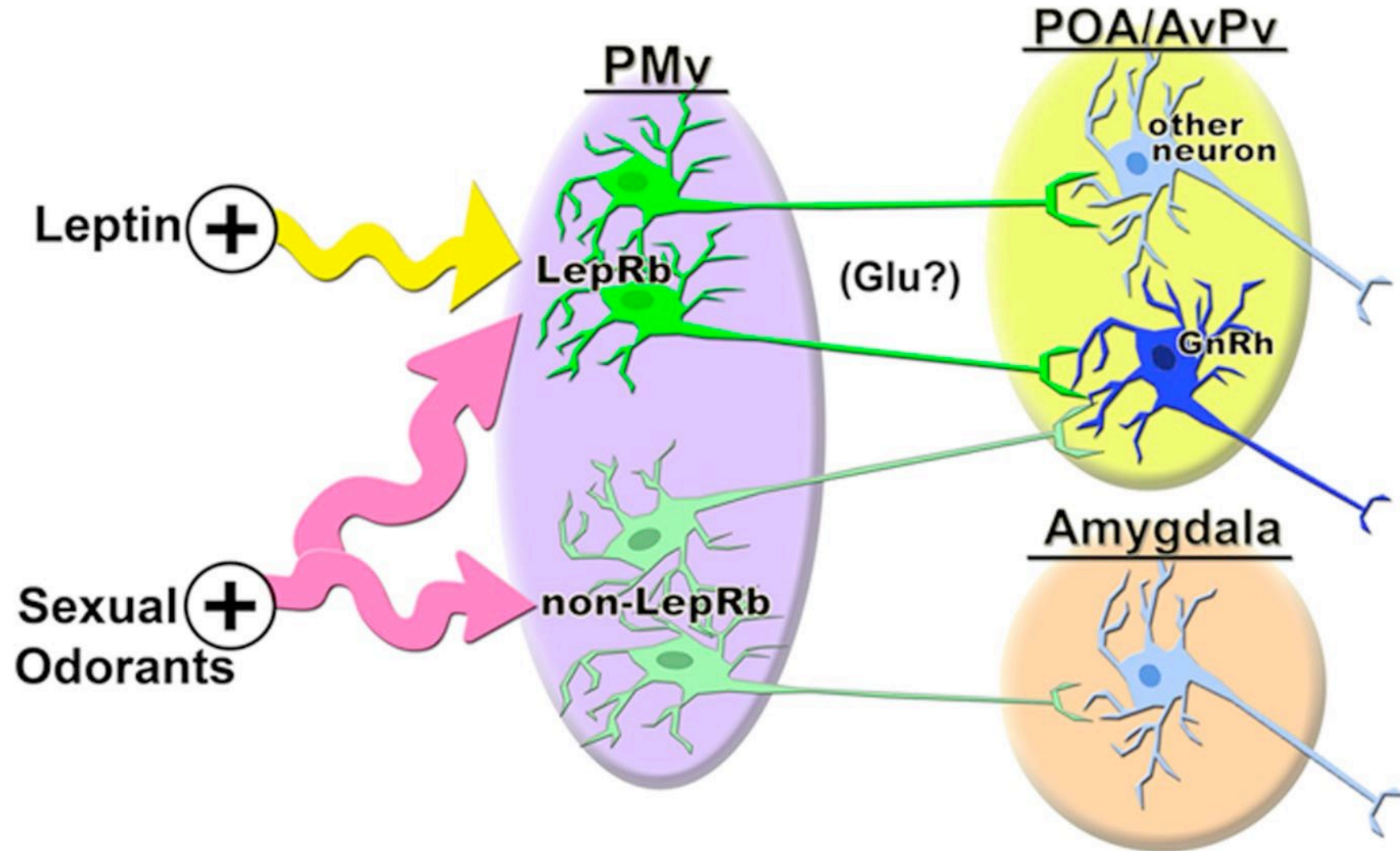


Altri ruoli ed altre relazioni

LEPTINA e GnRH

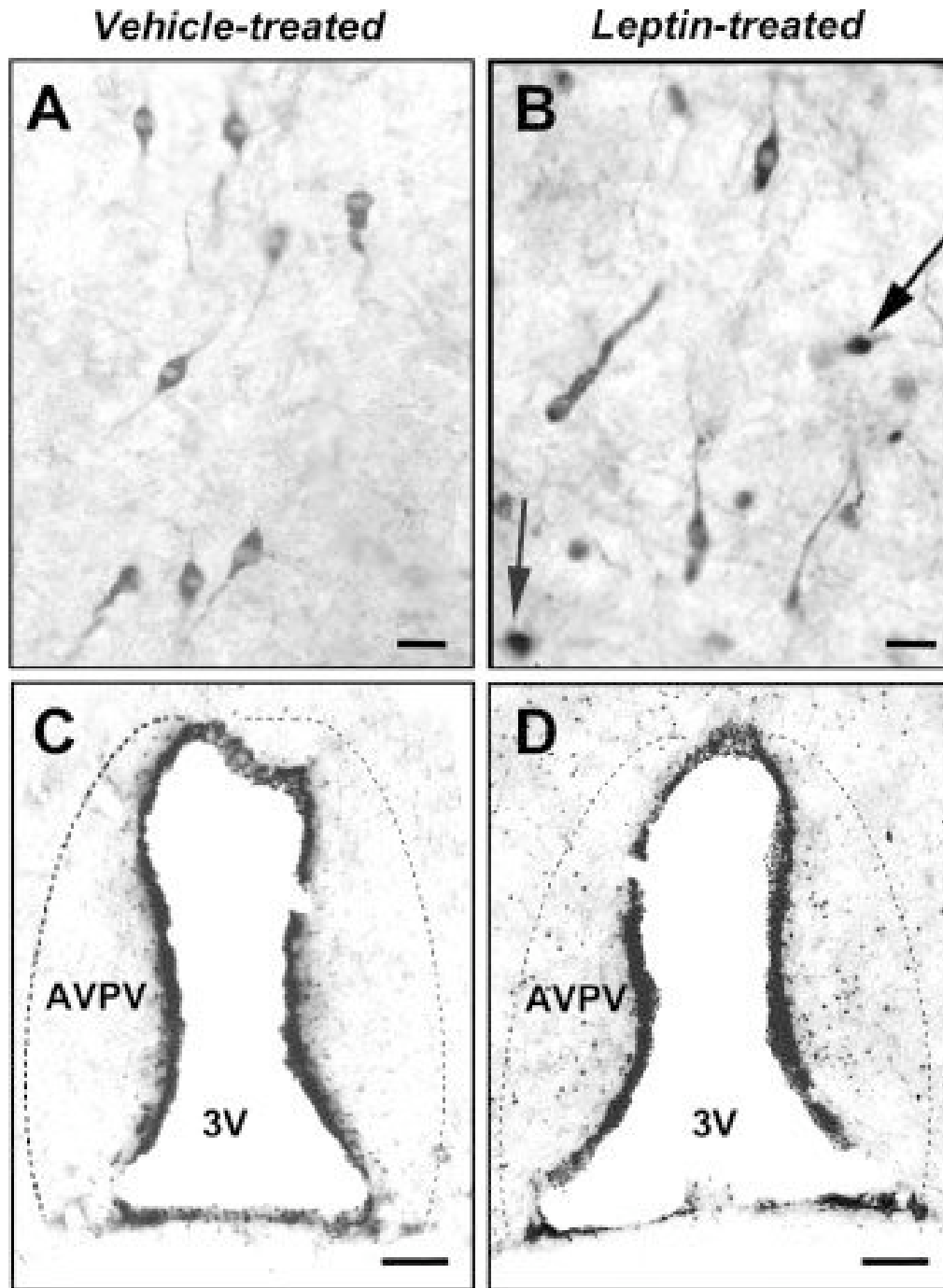


LEPTINA e GnRH



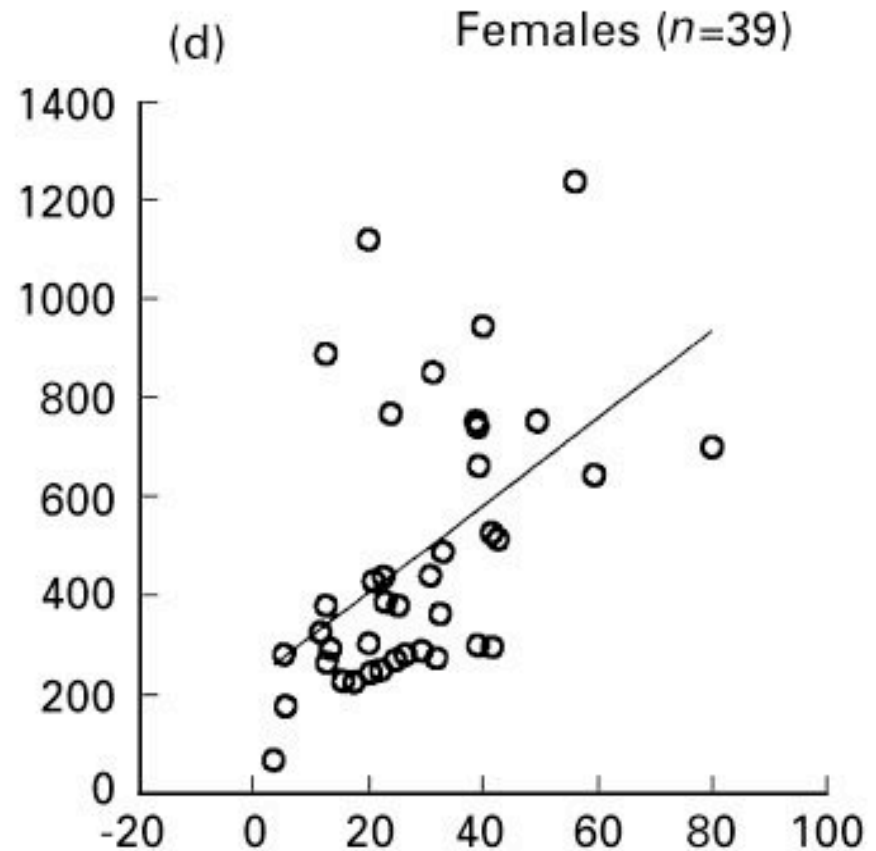
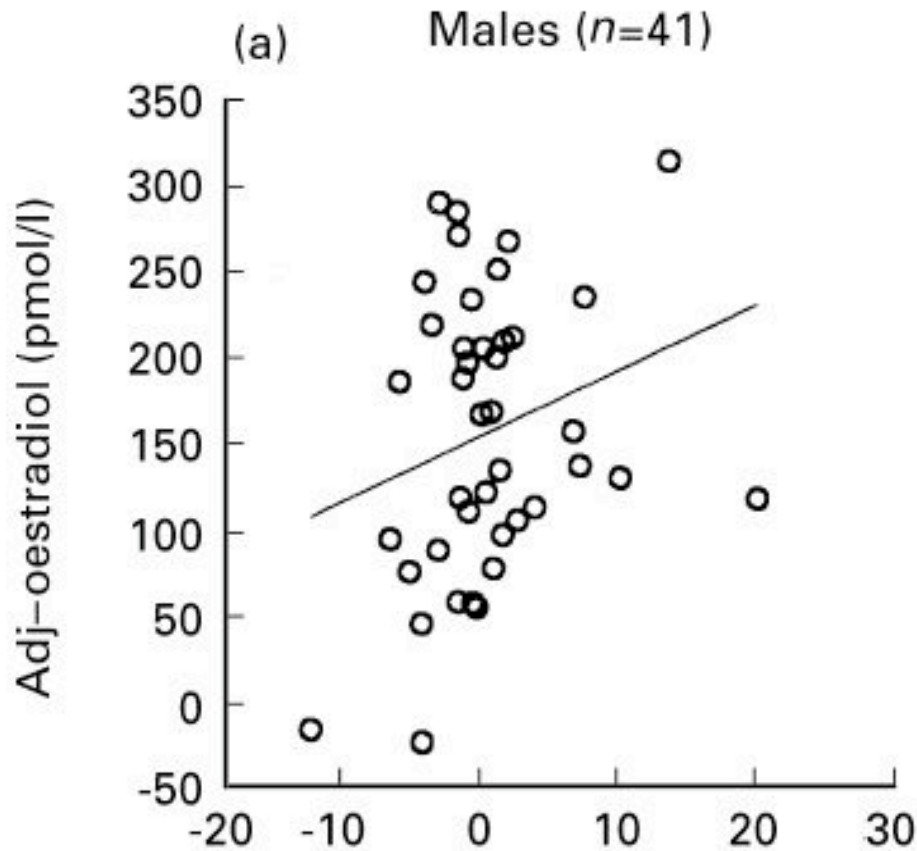
La leptina agisce su neuroni premamillari che hanno il recettore e che proiettano su neuroni a GnRH dell'area preottica. Gli stessi neuroni sono sensibili ai feromoni che regolano l'attività sessuale.

LEPTINA e GnRH



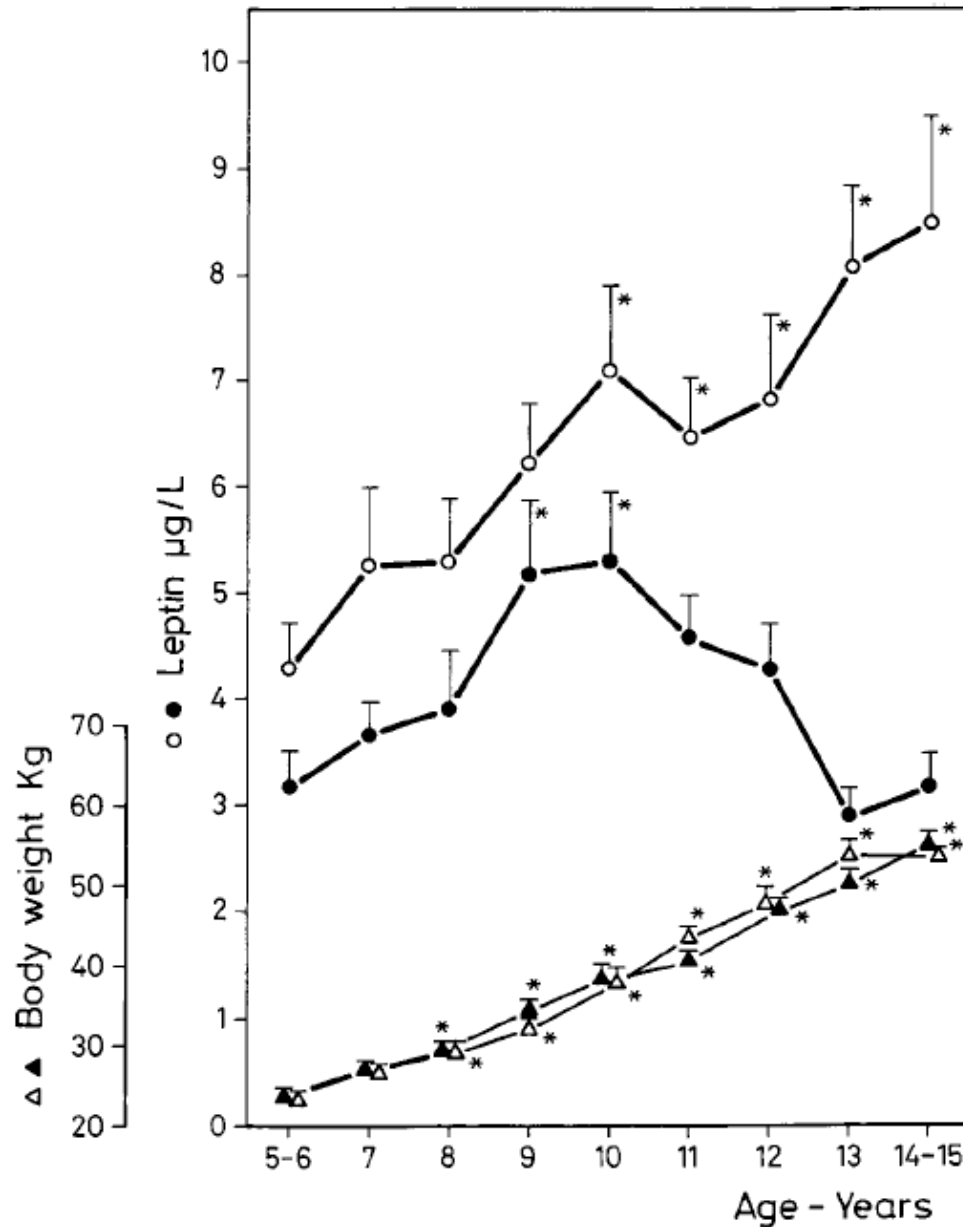
La leptina attiva il suo recettore (individuato con la reazione per la pSTAT3), non sui neuroni a GnRH, ma su cellule della regione AVPV (dove si trovano i neuroni a kisspeptina che controllano il circuito a GnRH).

Relazioni Leptina/estradiolo



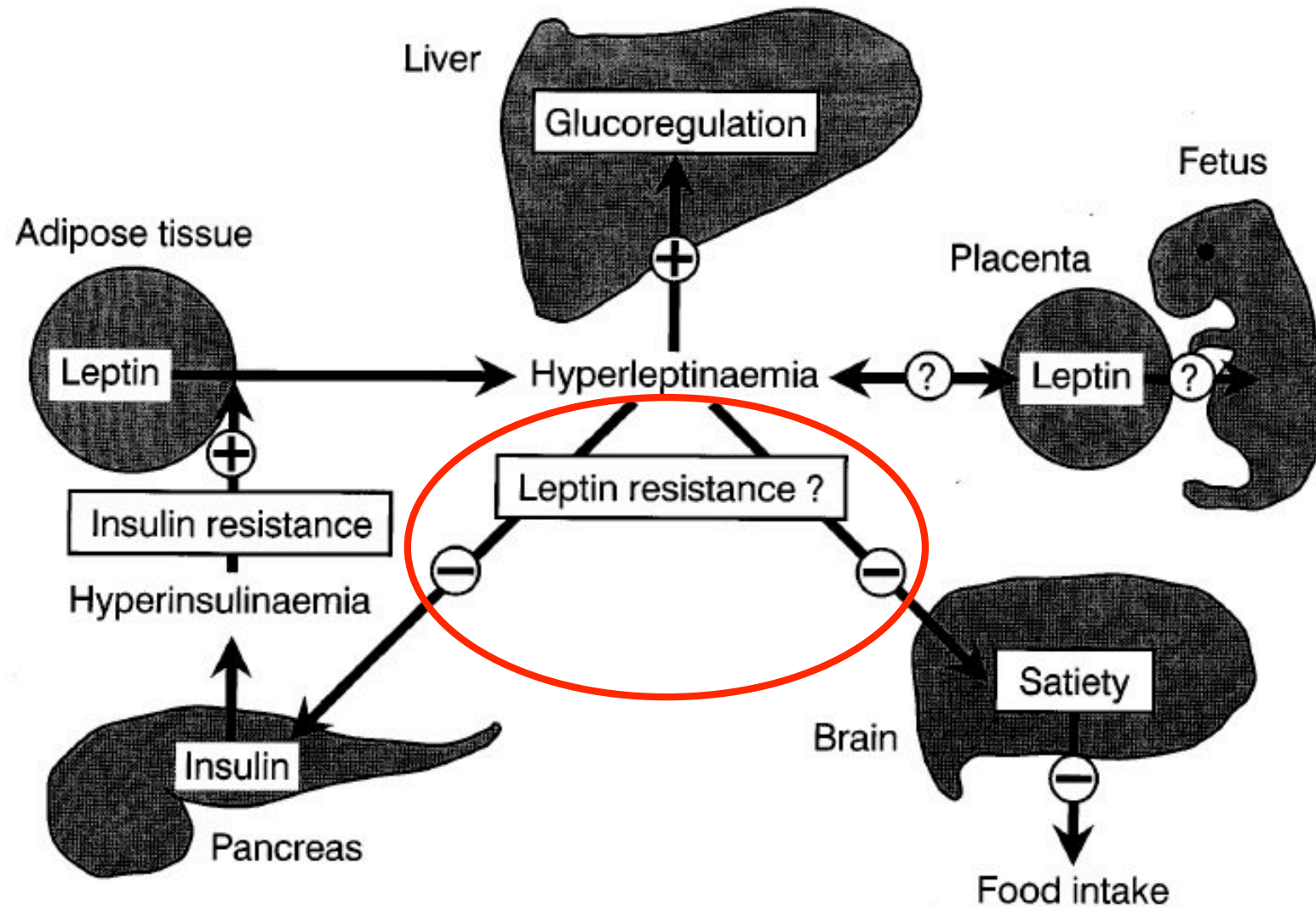
Nei maschi di roditori i valori di leptina sono indipendenti dai valori di estradiolo, nelle femmine esiste una correlazione positiva

Differenze sessuali

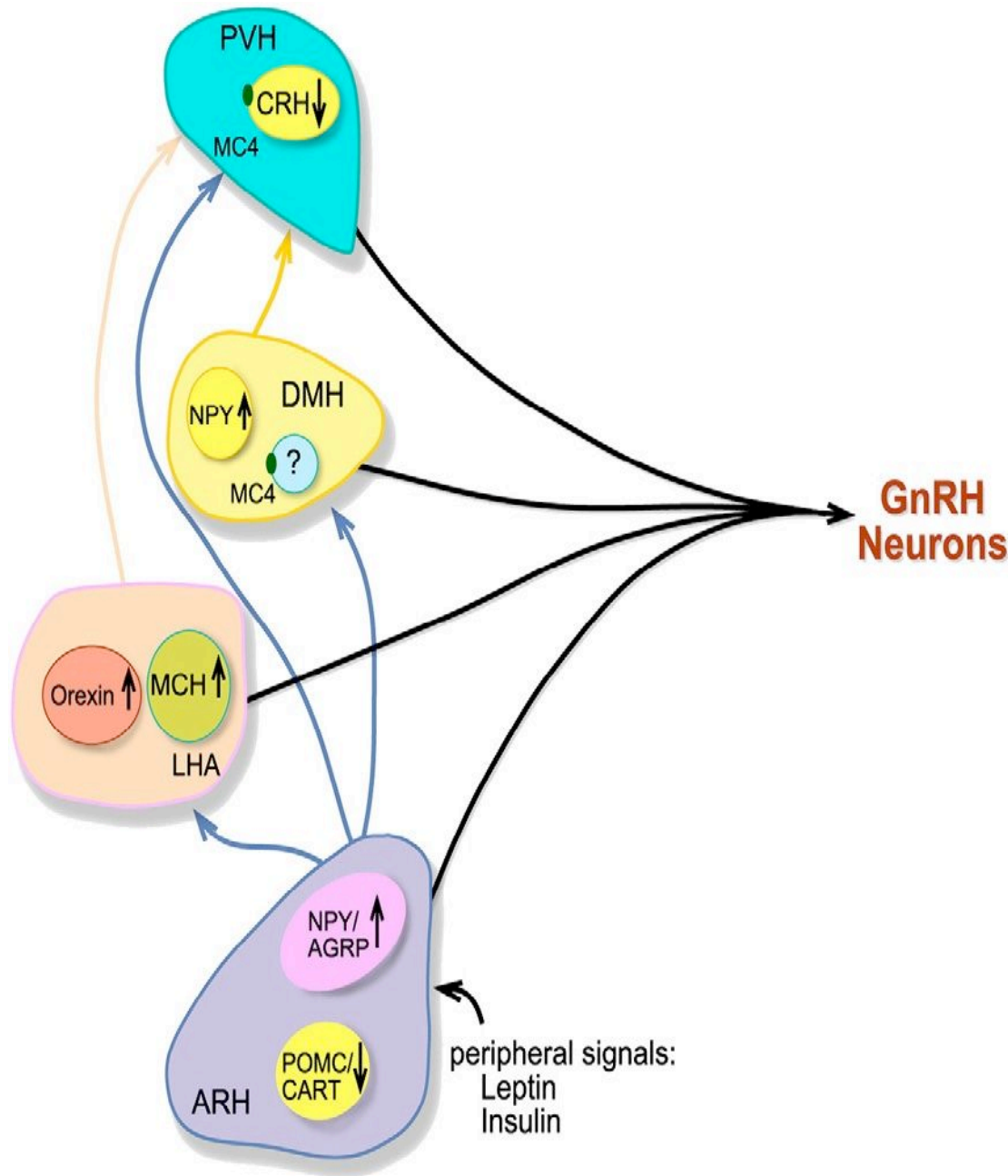


♀ (n) (38) (33) (33) (40) (35) (50) (36) (47) (31)
 ♂ (n) (54) (46) (53) (55) (36) (48) (55) (50) (49)

- ◆ Nei maschi i livelli di leptina aumentano fino ai 10 anni per poi diminuire
- ◆ Nelle femmine invece continuano ad aumentare
- ◆ Il peso aumenta in maniera simile in entrambi i sessi



Possibili ruoli della Leptina durante la gravidanza. I livelli di leptina sono elevati durante le fasi finali della gravidanza, ma non bloccano l'assunzione di cibo



Summary of the changes in hypothalamic appetitive neuropeptide systems during lactation.

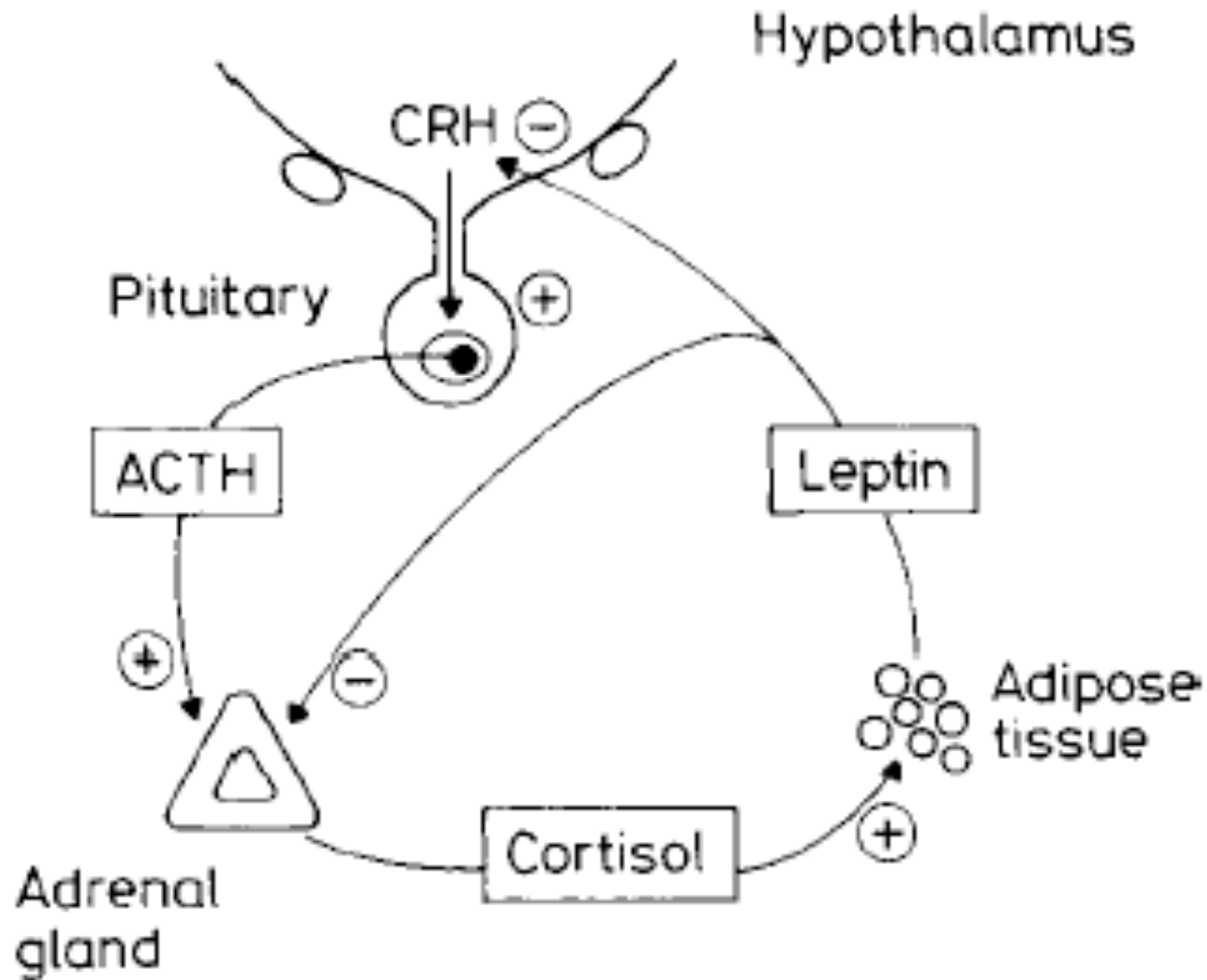
Lactation causes an increase in the activity of orexigenic systems (NPY, AGRP, MCH, OX) and a decrease in anorexigenic systems (POMC and CART).

The integration of these systems results in a sustained hyperphagic drive at the level of the PVH. The physical suckling stimulus can activate some of these systems and is responsible for the induction of NPY in the DMH, an adaptation of lactation that may be critical for the sustained hyperphagia. The low levels of serum leptin and insulin also provide signals for the alterations in ARH NPY/AGRP and POMC systems.

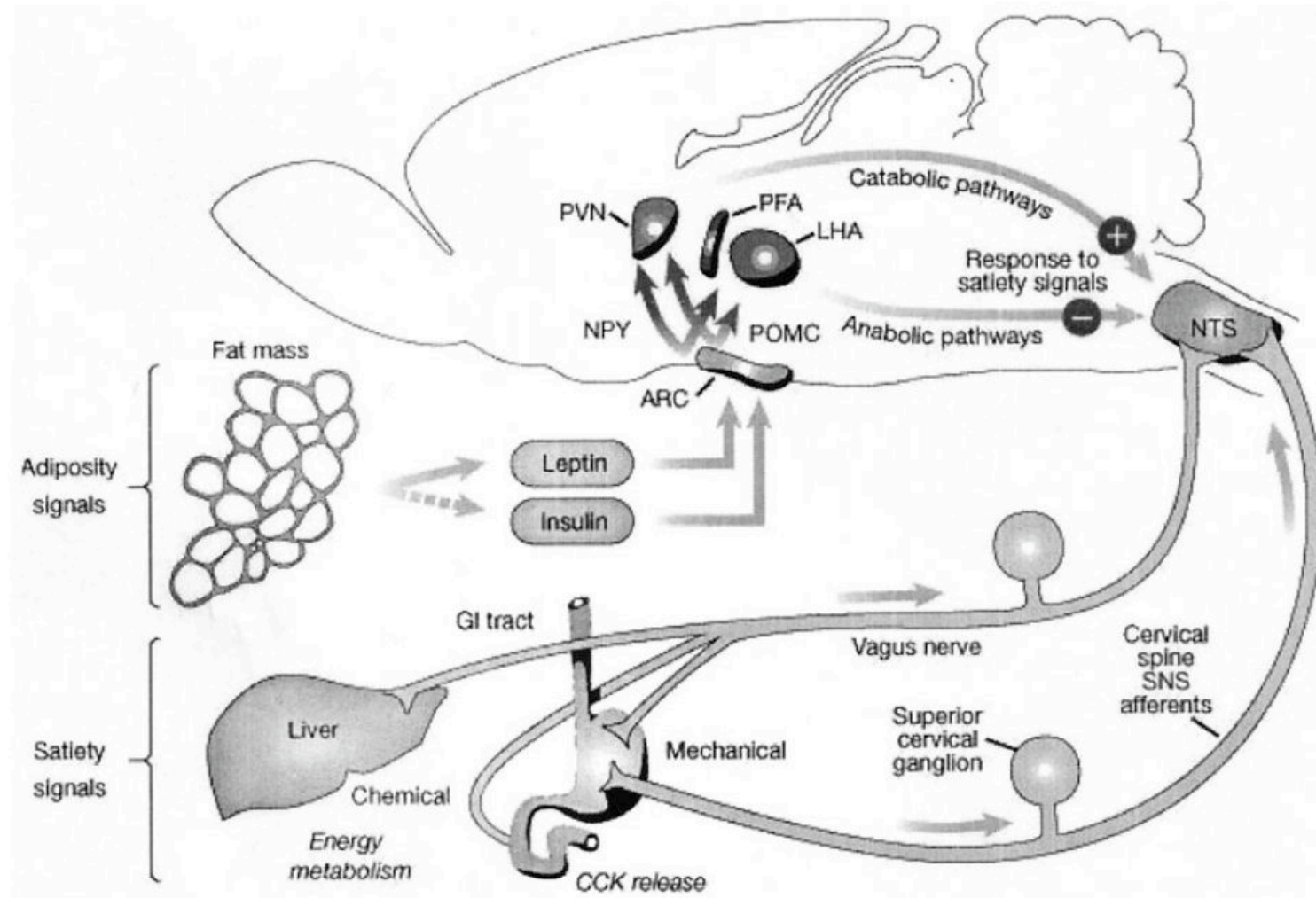
The combination of the suckling stimulus plus low levels of leptin and insulin ensure that a sustained hyperphagia is maintained to meet the energy demands of milk production.

The appetitive neuropeptide systems also provide overlapping regulation of GnRH neuronal activity, thus serving as integrating links between energy balance and reproduction.

LEPTINA E ASSE IOTALAMO-IPOFISI-SURRENE



Regolazione centrale dell'assunzione di cibo



Azione della Leptina ed integrazione ipotalamica

Tipo di risposta	Esempio	Circuito
Endocrina	Regolazione dei livelli di mRNA per TRH e T4-T3	Arc (POMC-NPY) => PVN (TRH)
Autonomica	Attivazione temperatura corporea - spesa energetica - pressione sanguigna	Arc (POMC) => PVN => Spinal cord (neuroni pregangliari)
Comportamentale	Inibizione dell'assunzione di cibo	Arc (POMC-NPY) => LHA (MCH e ORX)