

Meccanismi biologici di regolazione di fame, sazietà e piacere

Dott. Roberta Lala

*Endocrinologia Pediatrica
Ospedale Infantile Regina Margherita
Torino*

Torino, 26/11/2005

Molecole anoressanti(1)



	Introduzione di cibo	Presente in circolo	Effetto sull'adipocita	Ipotalamo	Adipocita
CRH (Corticotropin Releasing Hormone)	↓	+	↓	1 e 2 CRH-R	1 e 2 CRH-R
αMSH (Melanocyte Stimulating Hormone)	↓	+	↓	3 e 4 MC-R	3 e 4 MC-R
LEPTINA	↓	+	↓	Ob-Rb	Ob-Rb
ADIPONECTINA	↓	+	↓	?	1 e 2 Adipo-R

Peptidi cerebrali tradizionali

Peptidi adipocitari tradizionali

Molecole anoressanti(2)



	Introduzione di cibo	Presente in circolo	Effetto sull'adipocita	Ipotalamo	Adipocita
TNF α (Tumor Necrosis Factor)	↓	+	↓	1 e 2 TNF-R	1 e 2 TNF-R
IL-6 (Interleuchina)	↓	+	↓	IL-6-R	IL-6-R
GLP-1 (Glucagon Like Peptide)/ OXINTOMODULINA	↓	+	↑	GLP-1-R	TPRA40
INSULINA	↓	+	↑	Insulin-R	Insulin-R
PYY	↓	?	<i>non noto</i>	4 e 5 NPY-R	4 e 5 NPY-R

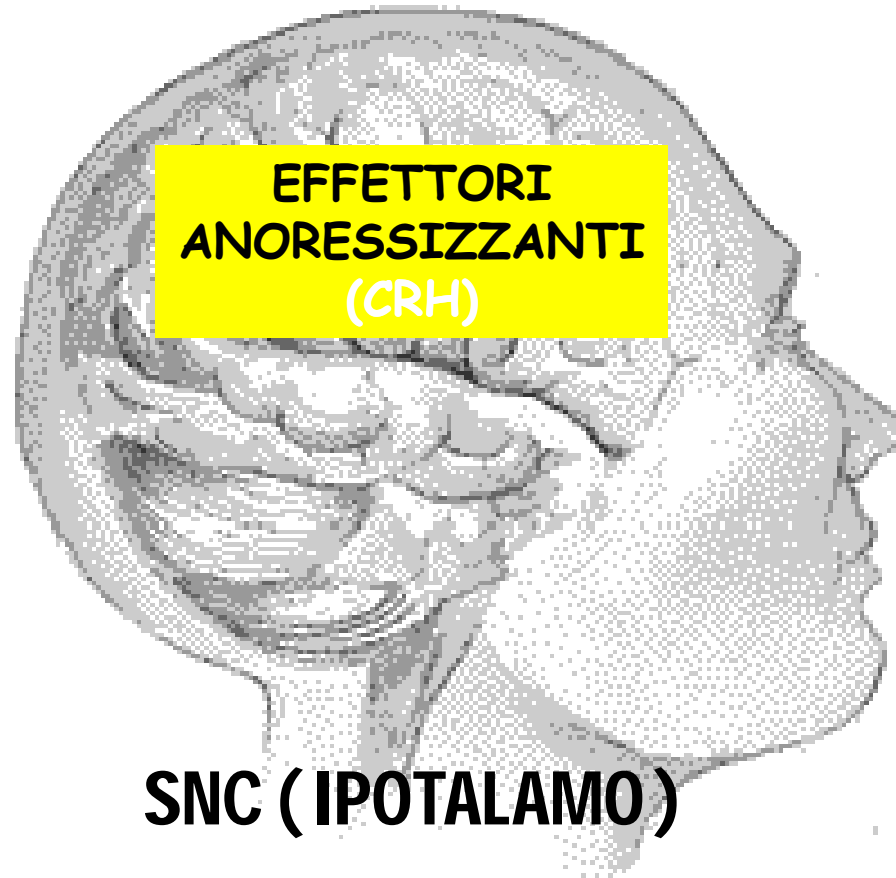
Peptidi infiammatori

Peptidi gastro-intestinali

Molecole oreessizzanti



	Introduzione di cibo	Presente in circolo	Effetto sull'adipocita	Ipotalamo	Adipocita
AGRP (Agouti Related Protein)	↑	+?	↑	3 e 4 MCR	1, 2 e 5 MCR
MCH (Melanin Concentrating Hormone)	↑	+	↑	MCH R-1	MCH R-1
GHRELINA	↑	+	↑	GHS-R	GHS-R
NPY (Neuropeptide Y)	↑	+	↑	1 e 5 NPY-R	1 e 5 NPY-R
OREXINA	↑	+	↑	1 e 2 OX-R	1 e 2 OX-R
CANNABINOIDE	↑	?	↑	CB1	CB1

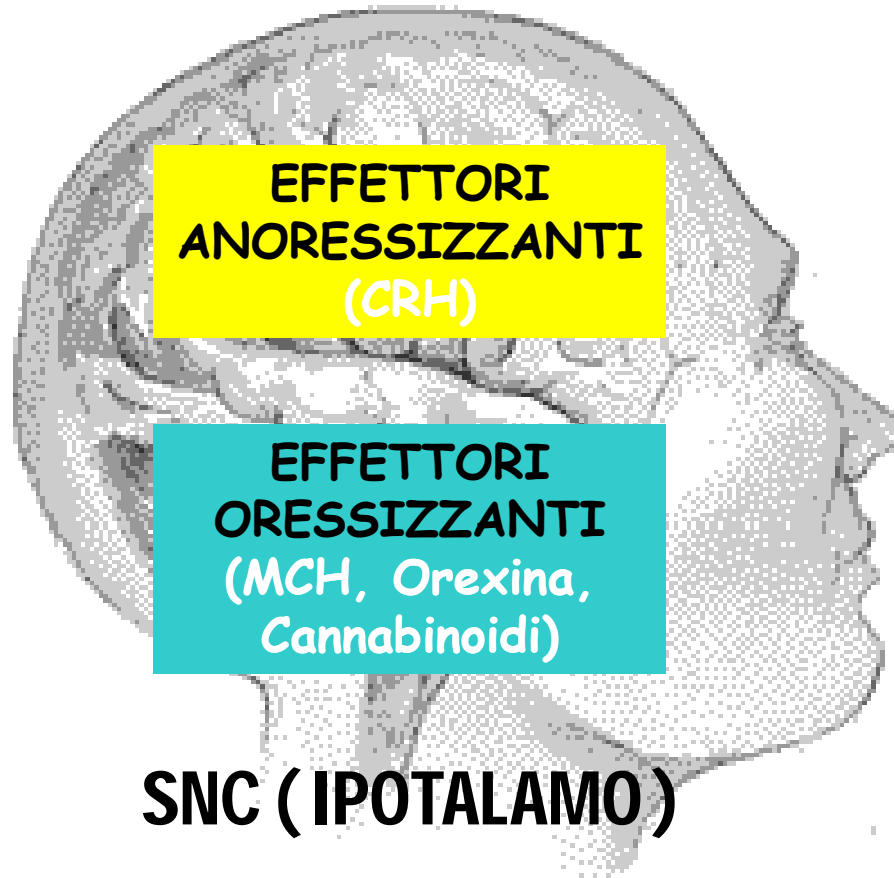


**EFFETTORI
ANORESSIZZANTI
(CRH)**

SNC (IPOTALAMO)

CRH (Corticotropin Releasing Hormone)

- Sintetizzato nel nucleo paraventricolare
⇒ agisce sull'*ipofisi* favorendo la produzione di proopiomelanocortina ed ACTH (recettore 1)
- Anoressizzante ⇒ stimola la via regolata dalla *leptina* (recettore 2)



**EFFETTORI
ANORESSIZZANTI
(CRH)**

**EFFETTORI
ORESSIZZANTI
(MCH, Orexina,
Cannabinoidi)**


SNC (IPOTALAMO)

MCH

(Melanin stimulating Hormone)

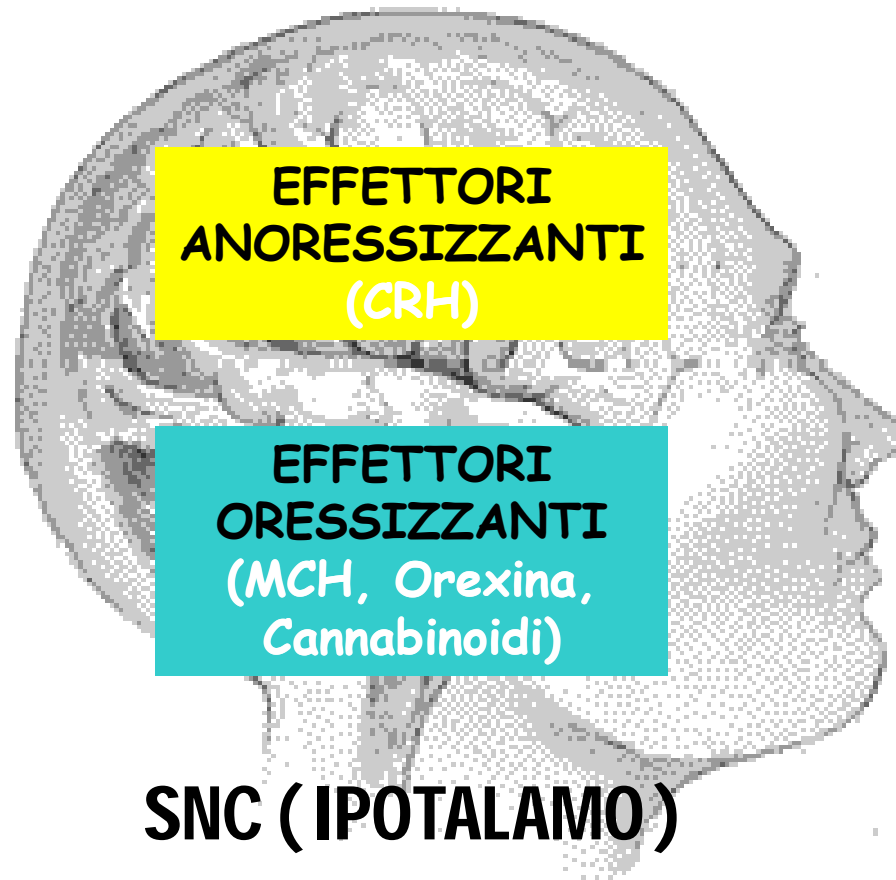
- È presente nell'ipotalamo laterale
- La sua attività è soppressa dalla leptina

OREXINA

- Ligando per un recettore G_s alfa orfano
- Ipotalamo laterale e nucleo arcuato
- Negli obesi *correla negativamente con BMI*
-  *in sleep apnea*

Cannabinoide

- Ipotalamo arcuato paraventricolare laterale
- Correlato al sistema della *Grelina*

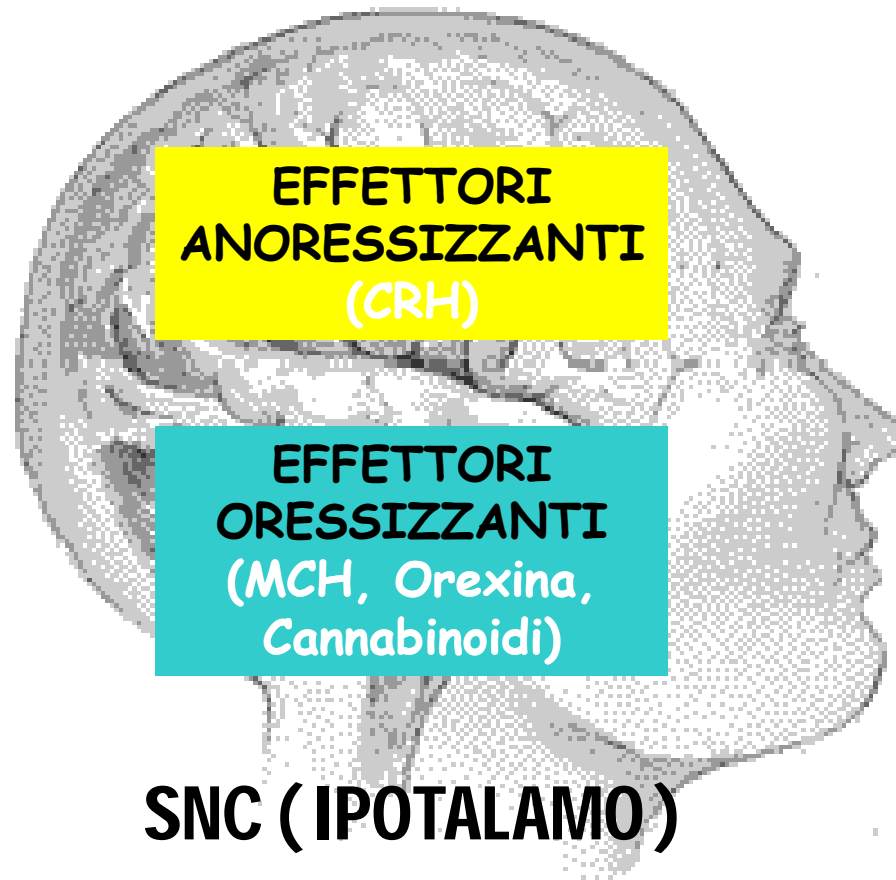


TNF



TNF alfa (Tumor Necrosis Factor alfa)

- Prodotta dal tessuto adiposo
- *Accelera la lipolisi*
- *Induce resistenza insulinica*



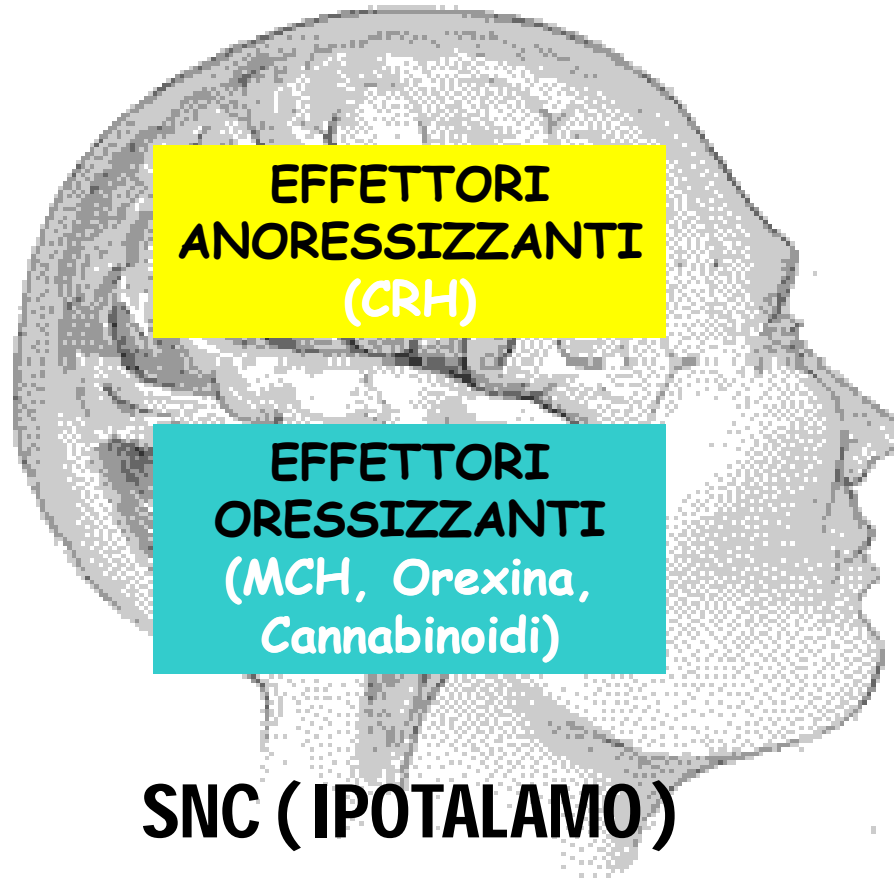
TNF

IL6



IL-6 (Interleuchina 6)

- Secreta dal tessuto adiposo prevalentemente viscerale
- Stimola lipolisi e sopprime adiponectina




**EFFETTORI
ANORESSIZZANTI
(CRH)**

**EFFETTORI
ORESSIZZANTI
(MCH, Orexina,
Cannabinoidi)**

SNC (IPOTALAMO)

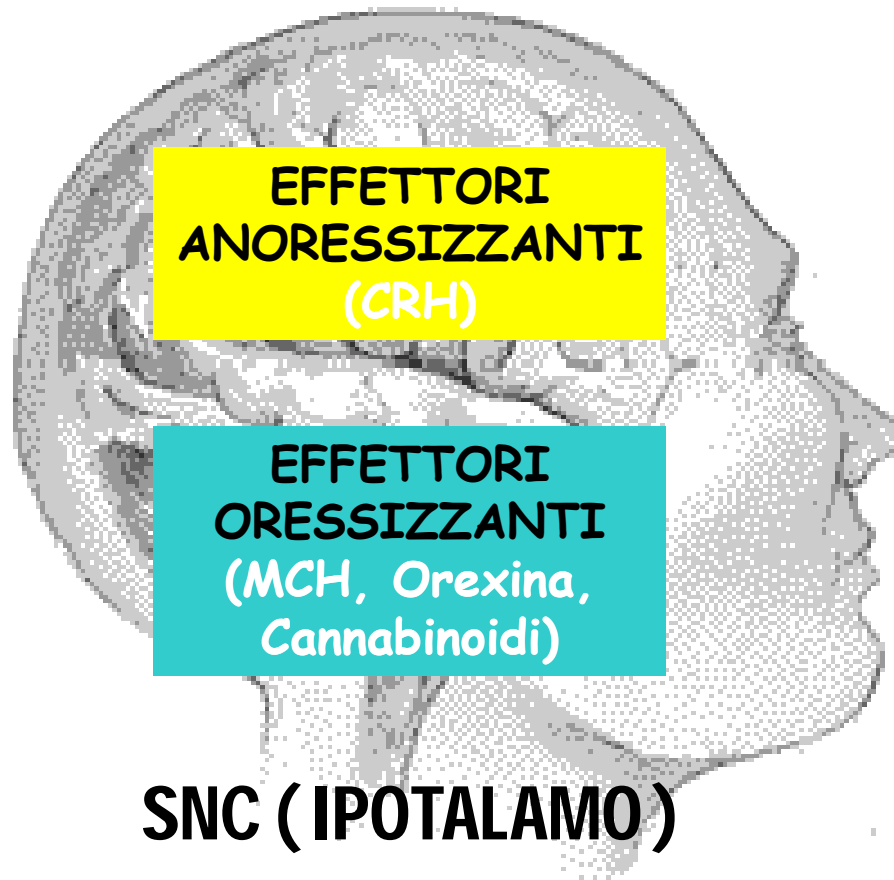
TNF
IL6
Leptina



**TESSUTO
ADIPOSO**

Leptina

- Secreta dagli adipociti
- Recettore nel nucleo arcuato
- Nel nucleo arcuato recettori che stimolano NPY (→ appetito) e POMC (→ sazietà)
- La leptina ↓ NPY e ↑ POMC
- È elevata negli obesi

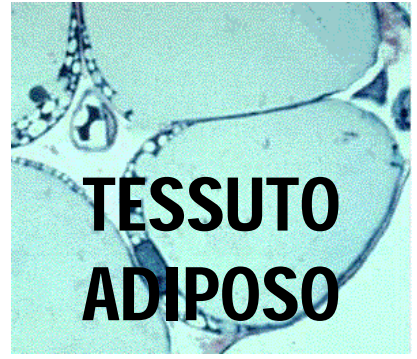


**EFFETTORI
ANORESSIZZANTI
(CRH)**

**EFFETTORI
ORESSIZZANTI
(MCH, Orexina,
Cannabinoidi)**

SNC (IPOTALAMO)

TNF
IL6
Leptina
Adiponectina

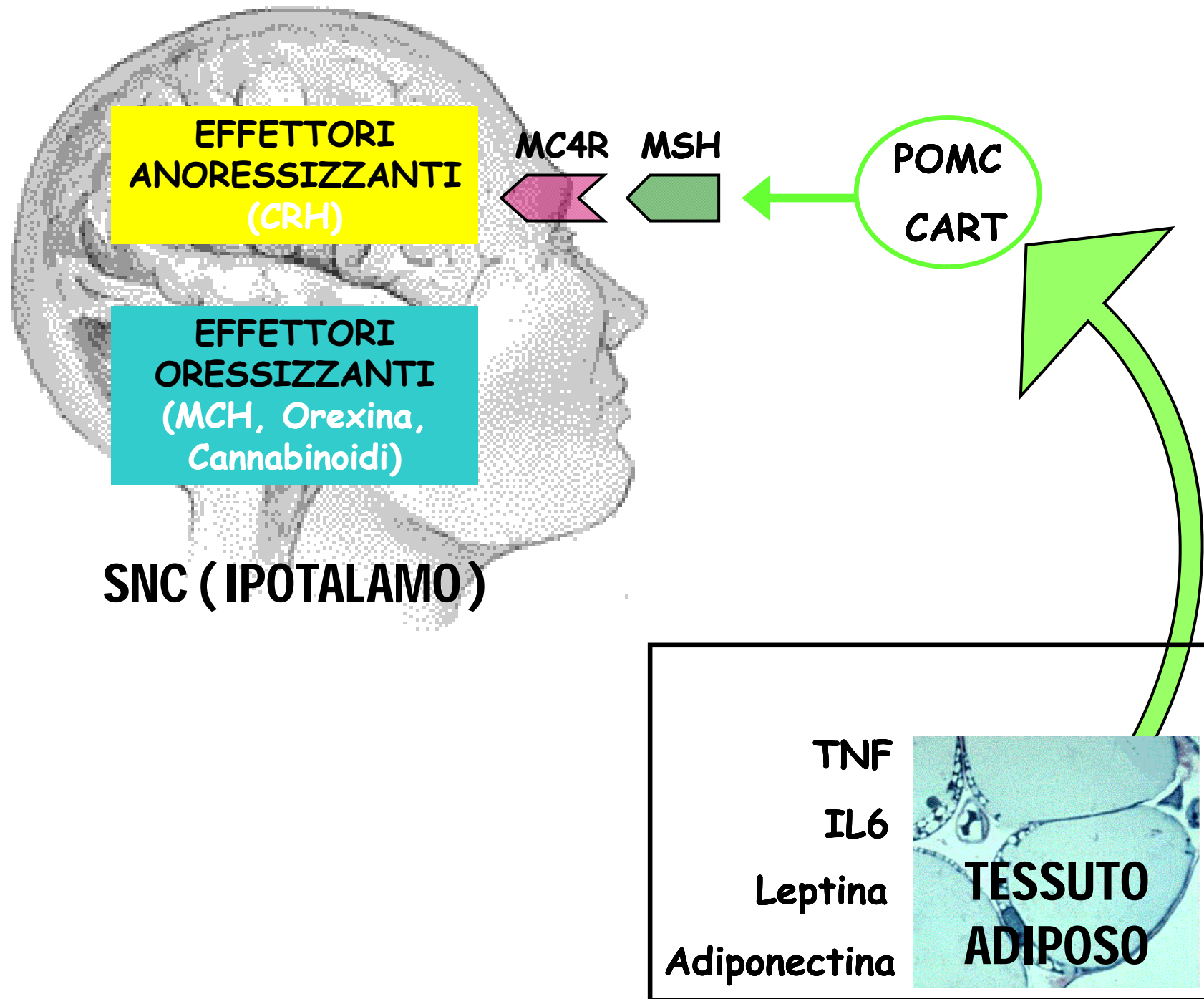


**TESSUTO
ADIPOSO**

A rectangular box containing a list of cytokines and hormones on the left and a microscopic image of adipose tissue on the right. The image shows large, clear adipocytes with thin cell walls. The text 'TESSUTO ADIPOSO' is overlaid on the image in bold black letters.

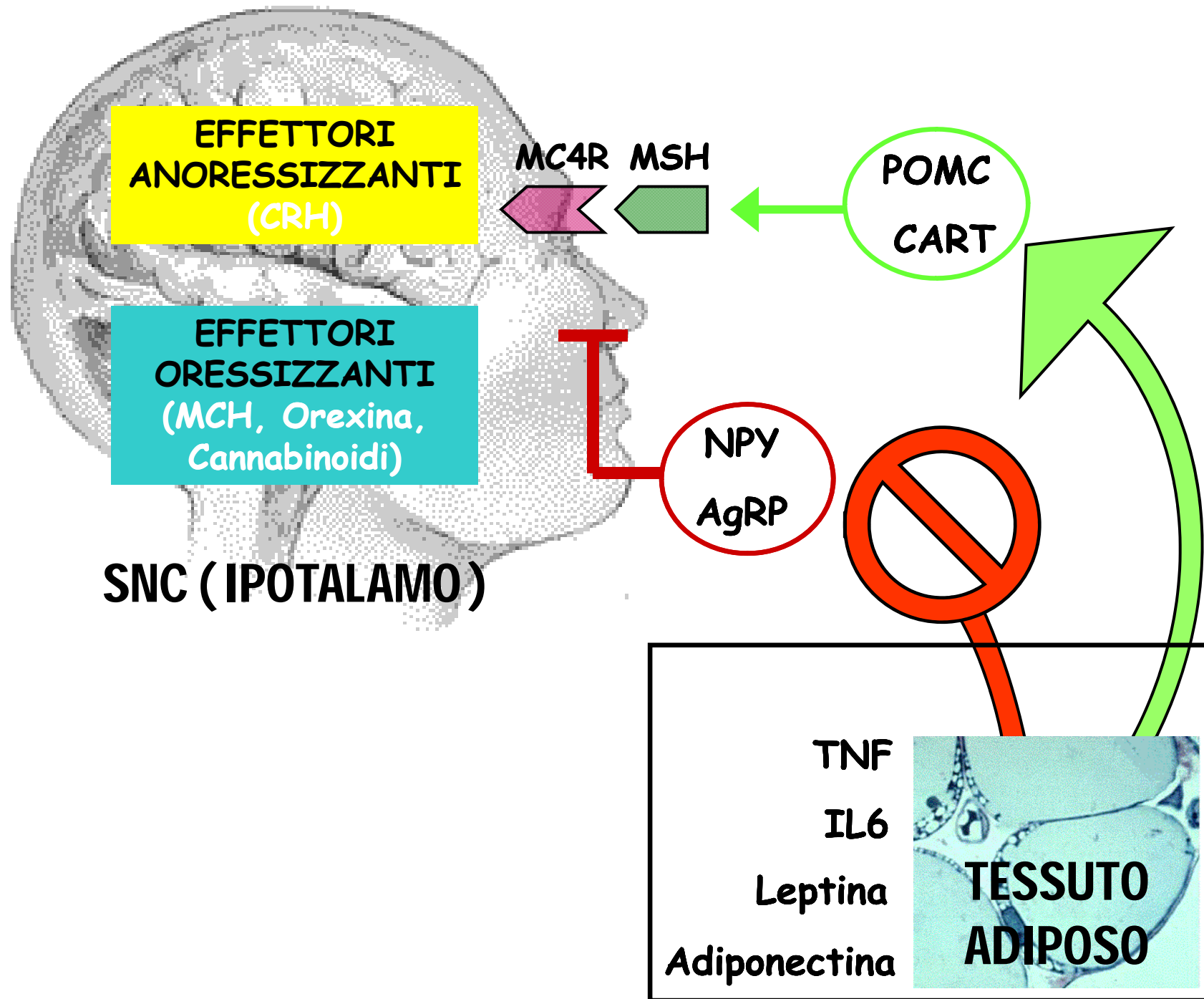
Adiponectina

- Prodotta dal tessuto adiposo
- È ridotta negli obesi e *inversamente correlata al grado di obesità*
- Si lega a recettori 1 e 2 in muscoli e fegato



Alfa MSH (Melanocyte Stimulating Hormone)

- Deriva dalla POMC (ipofisi) \Rightarrow stimola la pigmentazione cutanea (recettore 1)
- Anoressizzante (recettore 4)
- È attivato dalla leptina



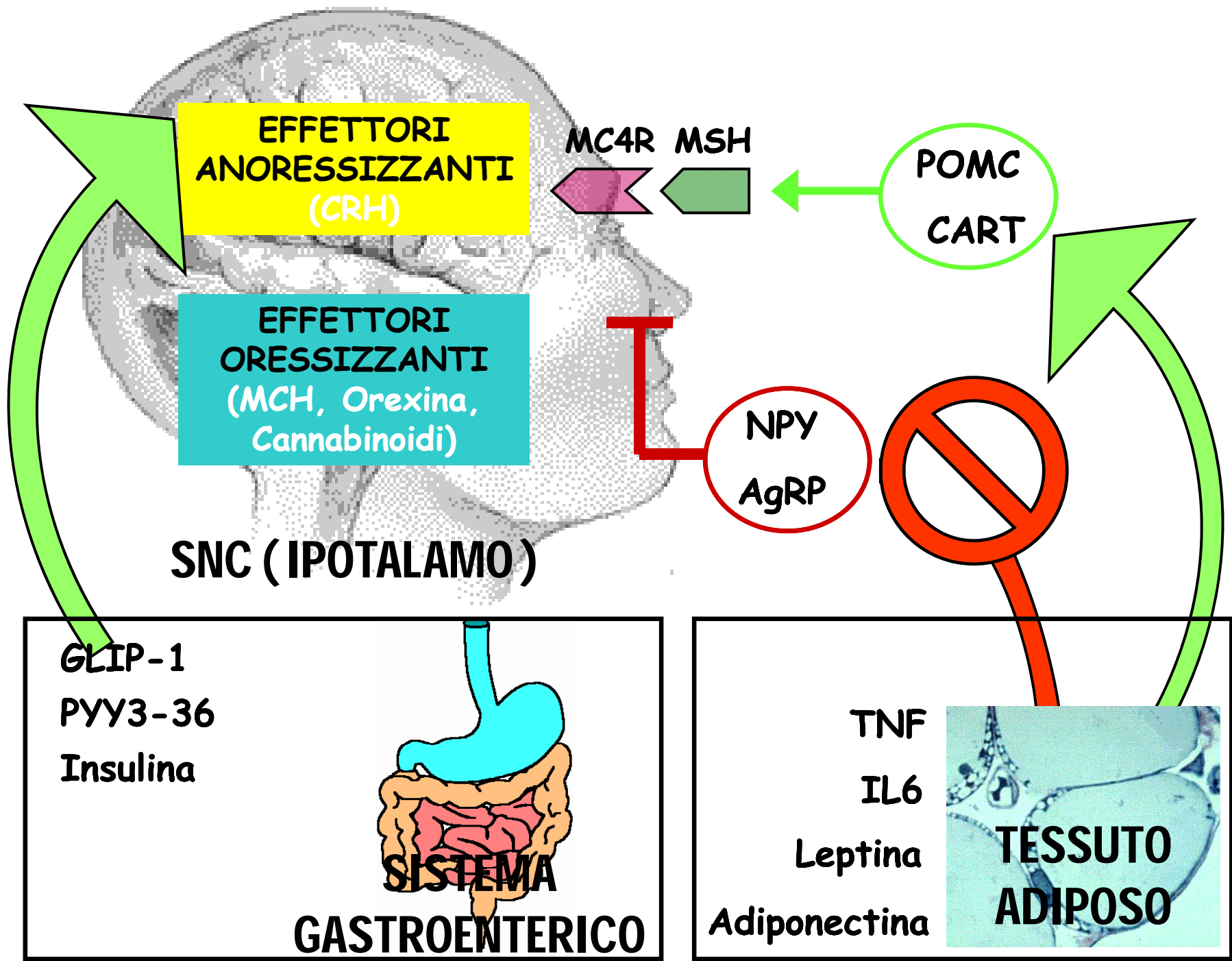
Neuropeptide Y

- Potente oreosizzante
- Prodotto nell'ipotalamo
- E' downregolato da leptina ed insulina

AGRP

(Agouti related peptide)

- Si lega competitivamente ai recettori MC 4
- Stimola adipogenesi mediante i recettori MC1 nel tessuto adiposo



GLIP 1

(glucagon like peptide 1)

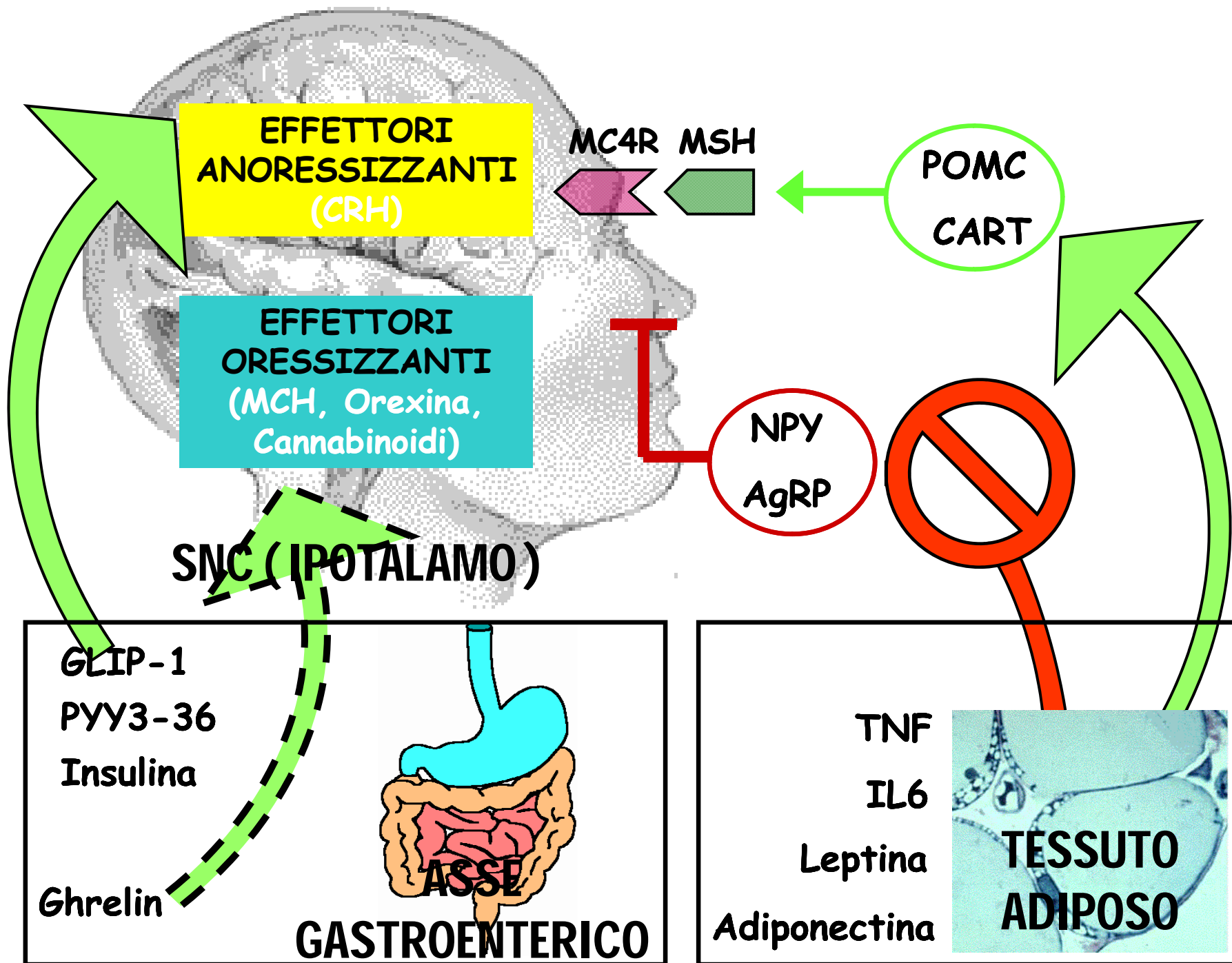
- Prodotto da intestino (cellule L) ed encefalo
- Migliora il compenso se somministrato a diabetici

PYY


- È di origine pancreatica
- Si lega ai recettori Y4 eY5
- Riduce l'apporto di cibo
- Aumenta dispendio energetico ?

Insulina

- ↓ l'NPY
- ↑ il tessuto adiposo
- È ↑ negli obesi



GRELINA

- Prodotta nello stomaco e nell'ipotalamo
- Svolge molte funzioni
-  in obesi

Mutazioni responsabili di obesità, fenotipo e localizzazione cromosomica dei geni corrispondenti



	FENOTIPO ASSOCIATO	
Leptina	<i>Ipogonadismo ipogonadotropo, alterazioni tiroidee, iperinsulinismo, riduzione dei linfociti T</i>	Lep 7q31
Recettore leptina	<i>Iperinsulinismo, deficit accrescitivo</i>	Lepr 1p31
Proopiomelanocortina	<i>Capelli rossi, ipocortisolemia</i>	Pomc 2p23
Proormone convertase 1	<i>Ipocortisolismo, difetto di assorbimento intestinale</i>	Pc-1 5q15
Melanocortin-4-R	<i>Alta statura, incremento massa ossea, iperinsulinismo</i>	Mc4r 18q22
Cocaine/amphetamine regulating transcript (CART)	<i>Depressione/ansia</i>	Cart 5q13

Piacere e meccanismi premianti: substrato anatomico

SISTEMA LIMBICO: lobo limbico che circonda il corpo calloso e consiste nel girus cinguli e nel lobo paraippocampale, ippocampo, giro dentato, amigdala, corpi mammillari dell'ipotalamo, area settale e talamo



AREA TEGMENTALE VENTRALE nella base dell'encefalo e
NUCLEO ACCUMBENS (valutazione dei meccanismi premianti)

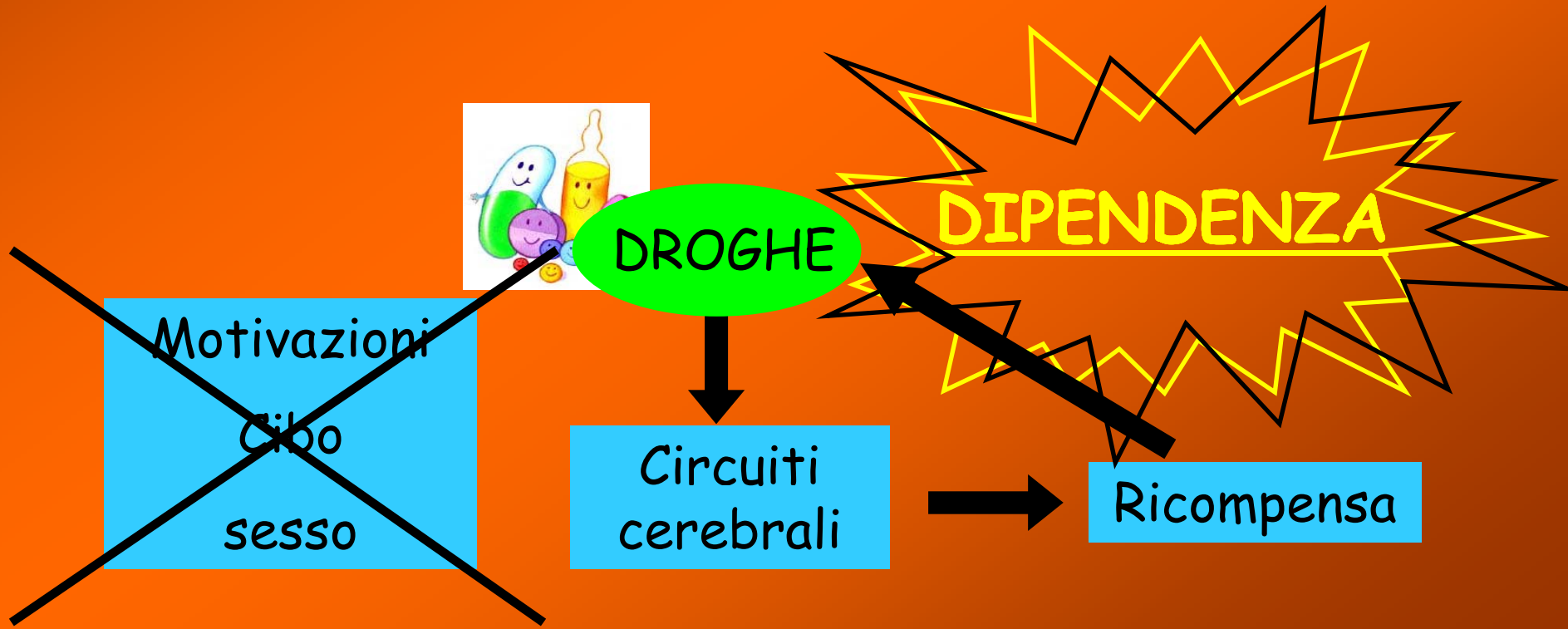
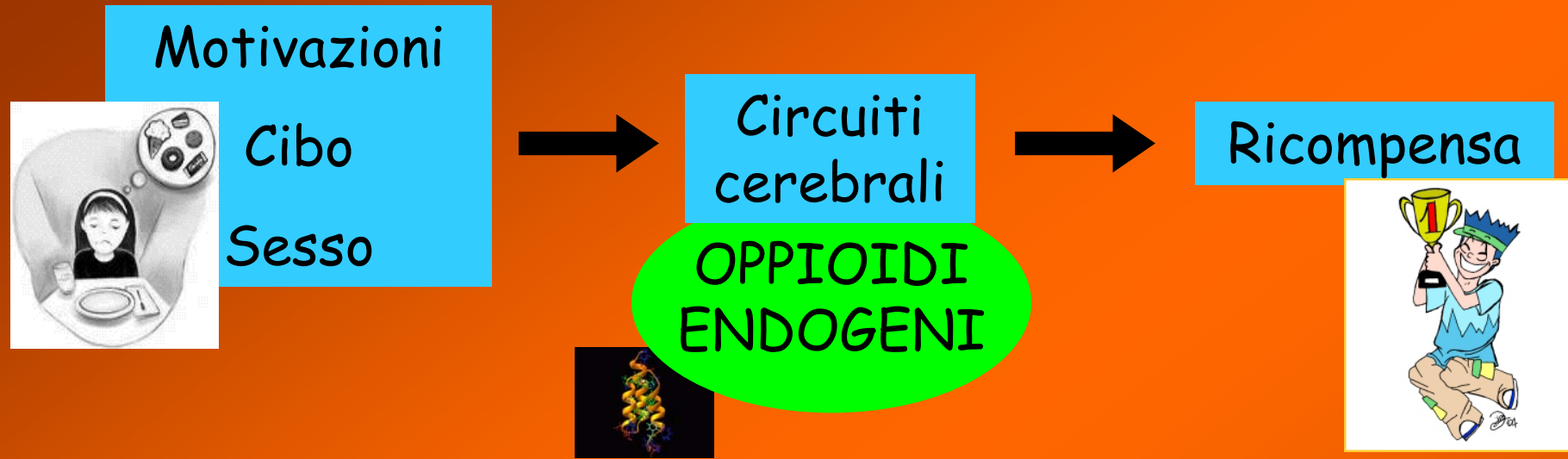
AREA CORTICALE FRONTO-ORBITARIA: integrazione delle afferenze ed efferenze nei meccanismi di premio/piacere

Piacere e meccanismi premianti: mediatori chimici

Dopamina: neuroni ad attività dopaminergica si proiettano dall'area ventrale tegmentale al nucleo accumbens alla corteccia cerebrale prefrontale e frontale.

Altri mediatori, come acetilcolina o endorfine, agiscono da soli o potenziando l'attività dopaminergica.

Droghe: morfina, cocaina, cannabinoidi incrementano i livelli cerebrali di dopamina migliorando l'umore ed il tono affettivo; questi effetti richiedono dosi crescenti di droghe per essere mantenuti, creando così dipendenza.



Piacere e meccanismi premiati: tossicità motivazionale

La motivazione può essere divisa in due categorie:



MOTIVAZIONE APPETITIVA
che riconduce al piacere



MOTIVAZIONE AVVERSA
che riconduce al dolore

Entrambe sono necessarie.

L'alternarsi di motivazione appetitiva ed aversiva governa i piaceri naturali come il cibo ed il sesso. In questo contesto il piacere è necessario per la sopravvivenza.

L'intervento di un eccesso di motivazioni appetitive non è più benefico perché può compromettere la flessibilità ed il controllo naturale del comportamento → Si viene a creare la TOSSICITÀ MOTIVAZIONALE e la DIPENDENZA.

Se una condizione simile sia in causa nel determinismo dell'obesità non è dimostrato, ma è un'ipotesi plausibile.



Grazie!