



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

L'AZIONE DELL'INSULINA NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE PER MODULARE
L'OMEOSTASI DEL GLUCOSIO DI TUTTO L'ORGANISMO, LA FUNZIONE METABOLICA E
L'EQUILIBRIO ENERGETICO.

INSULIN SENSING AND RESISTANCE IN THE BRAIN.

Tesi di Laurea di:
Kejsi Zeqiraj

Docente referente
Chiar.mo Prof.
Paolo Mariani

Sessione Estiva Luglio

A.A. 2019/2020

Insulin action in the hypothalamus and dorsal vagal complex

Mona A. Abraham^{1,2}, Beatrice M. Filippi¹, Gil Myoung Kang³, Min-Seon Kim³ and Tony K. T. Lam^{1,2,3,4,5}

¹Toronto General Research Institute and Department of Medicine, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

²Department of Physiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

³Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

⁴Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

⁵Banting and Best Diabetes Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Abstract

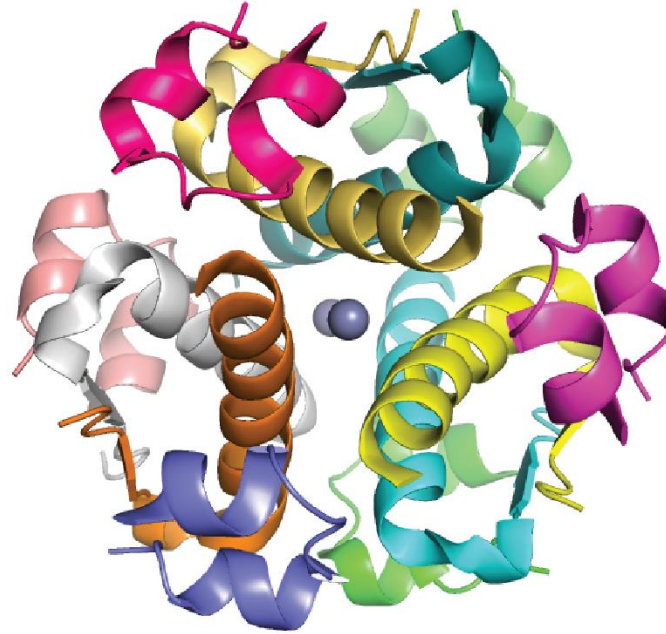
L'obesità è una patologia multifattoriale che rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale ed è un importante fattore di rischio per varie malattie croniche, quali diabete mellito di tipo 2 (T2D), malattie cardiovascolari e tumori. Nell'articolo preso in esame è stato analizzato come l'insulina agisce a livello del cervello per regolare e mantenere l'omeostasi energetica, in particolare il complesso vagale dorsale (DVC) e l'ipotalamo medio basale (MBH) rispondono ai cambiamenti del livello dell'insulina controllando il metabolismo del glucosio e il comportamento alimentare. La resistenza all'insulina associata alla sovralimentazione, è uno dei maggiori fattori di rischio per il T2D, può essere sviluppata negli organi periferici (fegato, muscoli etc...) ed anche nel cervello, con MBH e DVC le due aree maggiormente affette.

Il bilancio energetico viene controllato da un complesso insieme di sistemi fisiologici in equilibrio che coinvolgono i segnali di appetito e di sazietà al nostro cervello e regolano l'attività di consumo energetico da parte dell'organismo. Il sistema nervoso centrale (SNC) ha un ruolo dominante di controllo dello stato metabolico, influenzando l'attività di altri sistemi e ricevendo informazioni da essi. Per esempio ipotalamo e DVC non sono sottoposti solo ad un flusso continuo di segnali ma possono gestire direttamente il metabolismo energetico, producendo dei neuropeptidi che possono modulare il comportamento alimentare e la spesa energetica degli organi periferici.

Capire i meccanismi d'azione dell'insulina nel MBH e DVC è fondamentale per identificare nuovi target terapeutici contro l'obesità e il T2D.

INSULINA

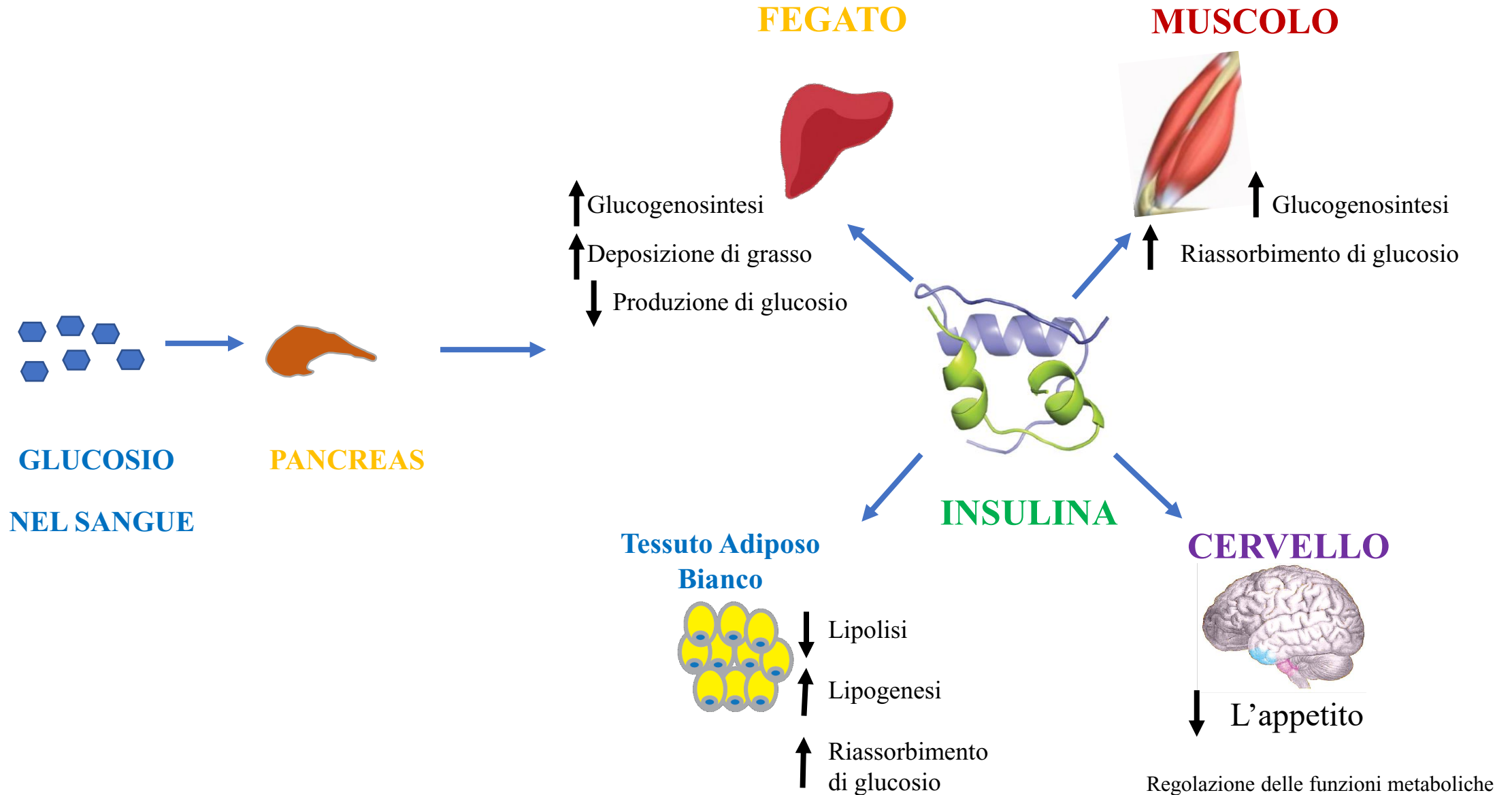
- L'insulina è un ormone polipeptidico prodotto dalle cellule endocrine di tipo β che si trovano nelle isole di Langerhans, disperse all'interno del pancreas. L'insulina viene chiamato l'ormone anabolico per eccellenza.



- Nel 1922 l'isolamento dell'insulina dal pancreas e la dimostrazione che l'ormone effettivamente normalizza i livelli del glucosio nel sangue in casi quasi fatali del diabete è stato una pietra miliare della scienza medica moderna.

Nel 1923 ai ricercatori Frederick Banting e John Macleod viene assegnato il premio Nobel per la scoperta ed estrazione dell'insulina, premio che hanno condiviso con Charles Best e James Collip.

COME FA L'INSULINA A MANTENERE L'EQUILIBRIO ENERGETICO?

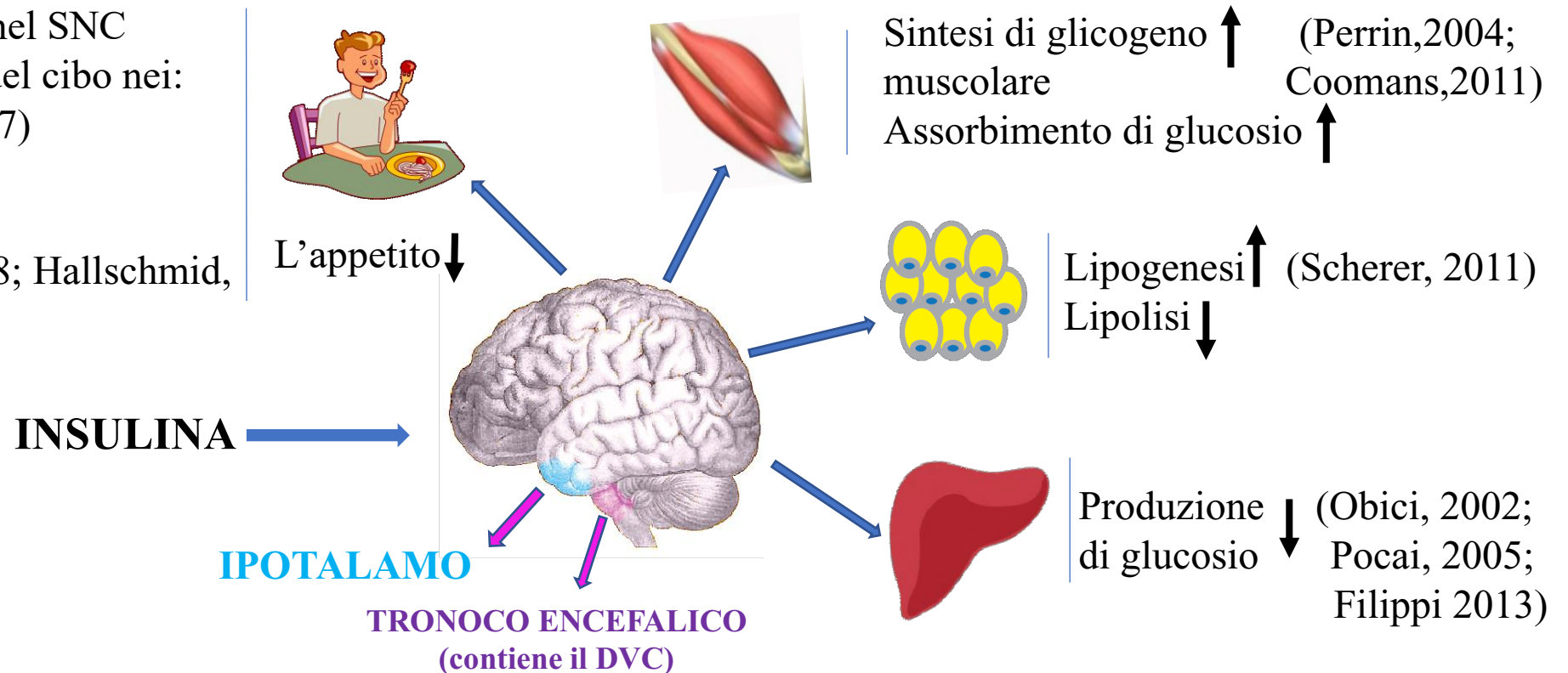


AZIONE DELL'INSULINA NEL CERVELLO

L'insulina è un **regolatore chiave** del metabolismo periferico del glucosio. Attraversando la barriera ematoencefalica raggiunge diverse aree del cervello interagendo con i recettori dell'insulina (IR), ciò si traduce in molteplici effetti, sia nel corpo che nel cervello.

L'iniezione dell'insulina nel SNC diminuisce l'assunzione del cibo nei:

- Babbuini (Woods, 1997)
- Ratti (Clegg, 2003)
- Topi (Zhang, 2008)
- Umani (Benedict, 2008; Hallschmid, 2012)



L'insulina intranasale nell'uomo aumenta la concentrazione dell'insulina nel liquido cefalorachidiano, diminuisce l'assunzione del cibo e i livelli del glucosio nel sangue. (Benedict et al, 2008; Hallschmid et al, 2012)

L'IPOTALAMO E LA REGOLAZIONE DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

L'ipotalamo è coinvolto nella regolazione del comportamento alimentare, percepisce segnali oressizzanti o anoressizzanti provenienti dall'organismo e gestisce il metabolismo energetico, producendo **neuropeptidi che possono modulare sia il comportamento alimentare che la spesa energetica degli organi periferici.**

Una regione ipotalamica che ha una valenza primaria nel controllo del comportamento alimentare è il **Nucleo Arcuato (ARC)** nel **MBH** in cui troviamo due **popolazioni di neuroni**:

Neuropeptide Y (NPY) oressigeni che coesprimono :	Pro-opiomelanocortina (POMC) anoressigeni che coesprimono:
NPY	POMC
Agouti-Related Peptide (AgRP)	CART (Cocaine and amphetamine-regulated transcript)

✓ **Somministrazione di insulina nell' ARC:**

↓ espressione di NPY

↑ espressione POMC

Diminuzione dell'appetito e controllo della glicemia

(Schwartz et al, 1992; Benoit et al, 2002; Obici et al, 2003; Poci et al, 2005)

In topi IR knockout (NIRKO), l'eliminazione del gene per IR specifica nei neuroni ha portato ad un aumento dell'assunzione di cibo nelle femmine, allo sviluppo dell'obesità in maschi e femmine con aumento dei livelli di grasso corporeo, leptina plasmatica ed insulina. *(Bruning et al, 2000)*

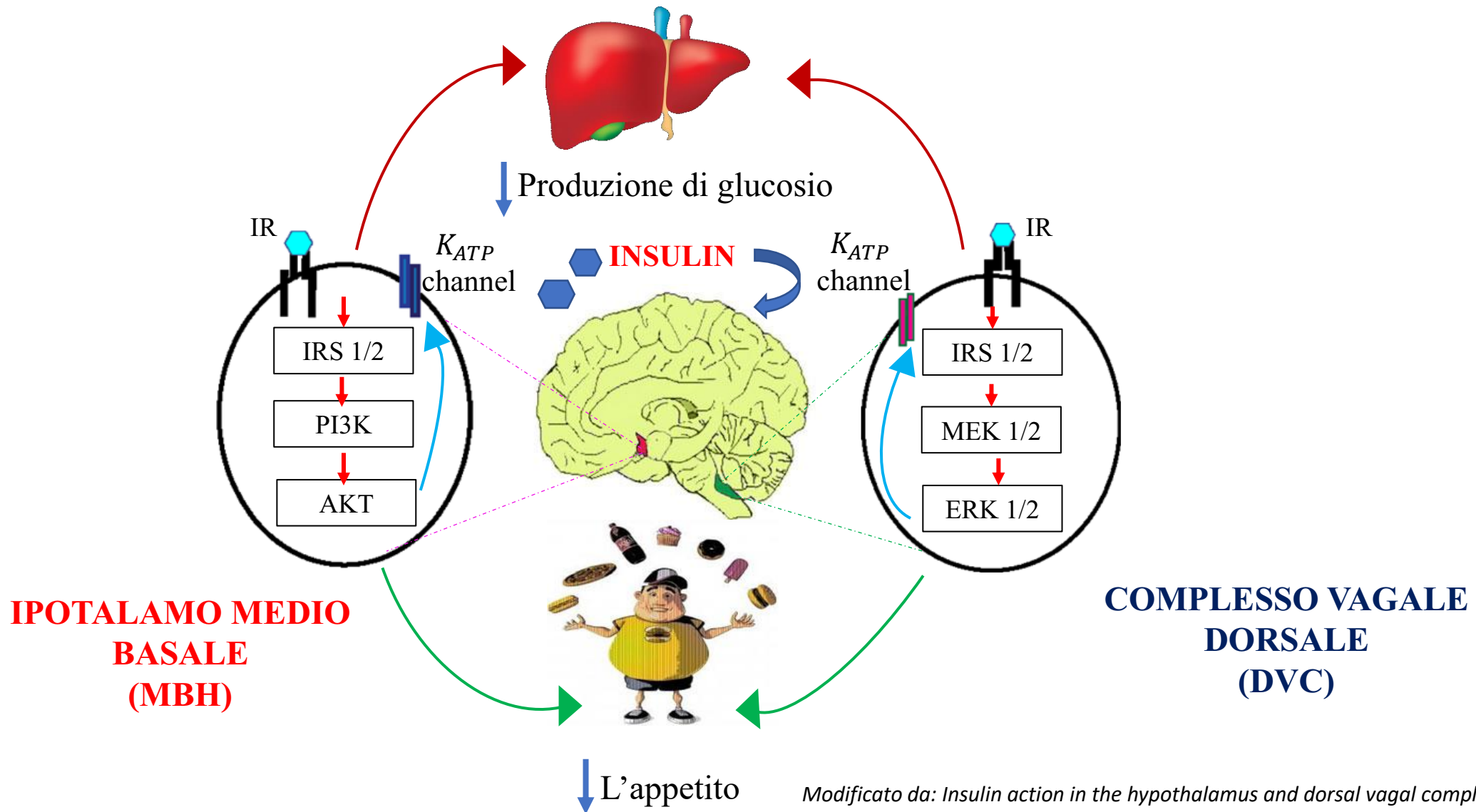
IL DVC E LA REGOLAZIONE DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

IL DVC comprende:

Il Nucleo del tratto solitario (NTS); il nucleo motorio dorsale del nervo vago (DMX); l'Area Postrema (AP).

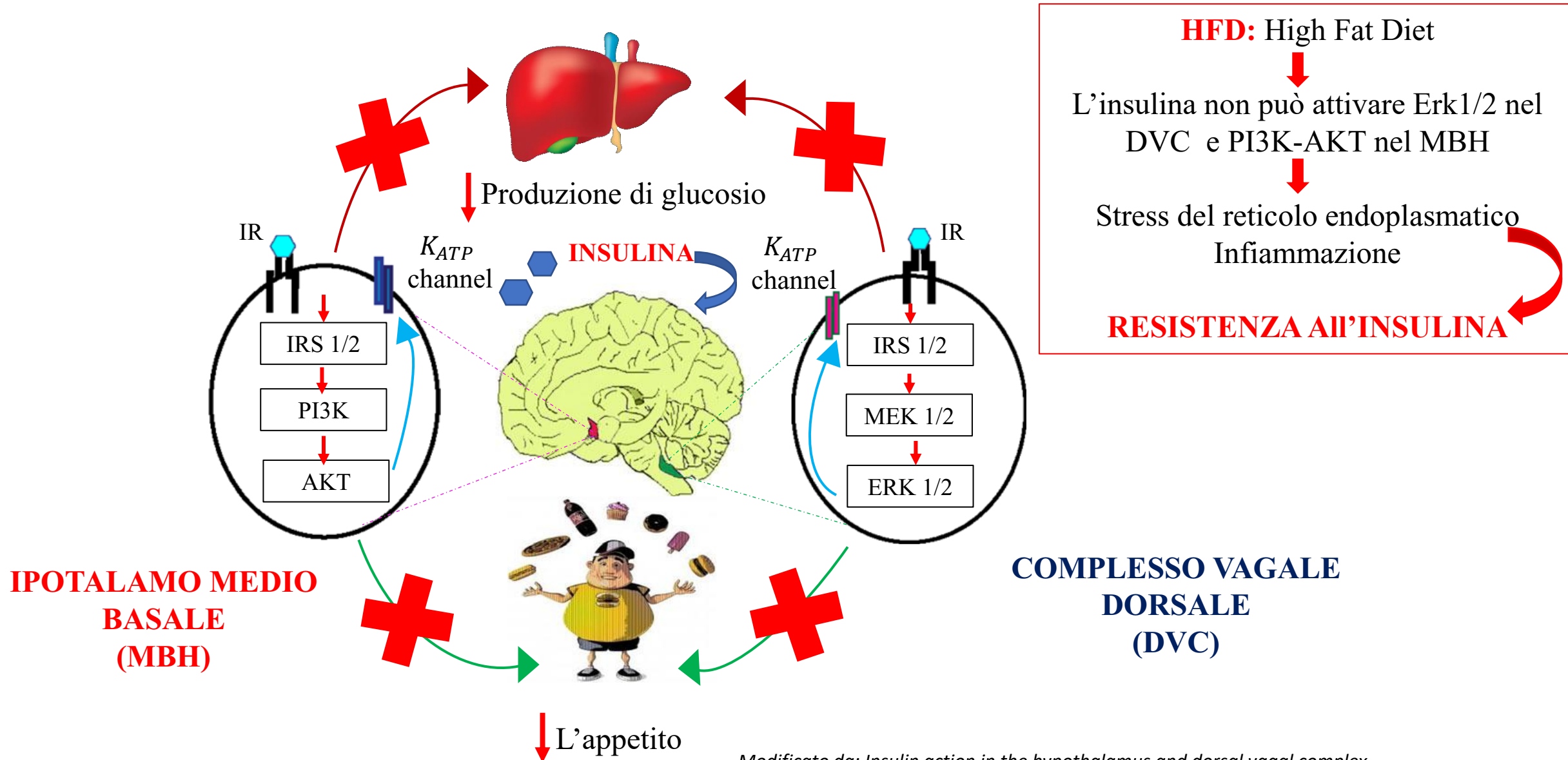
- L'attivazione diretta dei recettori NMDA (N-Methyl-D-aspartate) nel DVC riduce la produzione di glucosio (*Wang et al.2008; Cheung et al.2009; Lam, 2010; Breen et al.2012 Rasmussen et al.2014*) e il fatto che glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e leptina (*Hayes et al., 2009 and 2012*) segnalano nel DVC per regolare l'assunzione del cibo hanno portato a testare la possibilità che il **DVC sia un sito glucoregolatorio per l'azione insulinica del cervello.**
- Infusione diretta di insulina nel DVC (mirando NTS) attiva gli eventi di segnalazione mediati dal recettore dell'insulina in modo dose-dipendente inibendo GP nei roditori (*Filippi et al 2012*).
- L'inibizione della trasduzione del segnale dell'insulina nel DVC annulla l'effetto di riduzione del GP (*Filippi et al 2012*) e causa l'obesità (*Flippi et al 2014 Diabetes*).

L'AZIONE DELL'INSULINA NEL MBH E DVC



Modificato da: *Insulin action in the hypothalamus and dorsal vagal complex.*
Abraham et al 2014.

L'AZIONE DELL'INSULINA NEL MBH E DVC



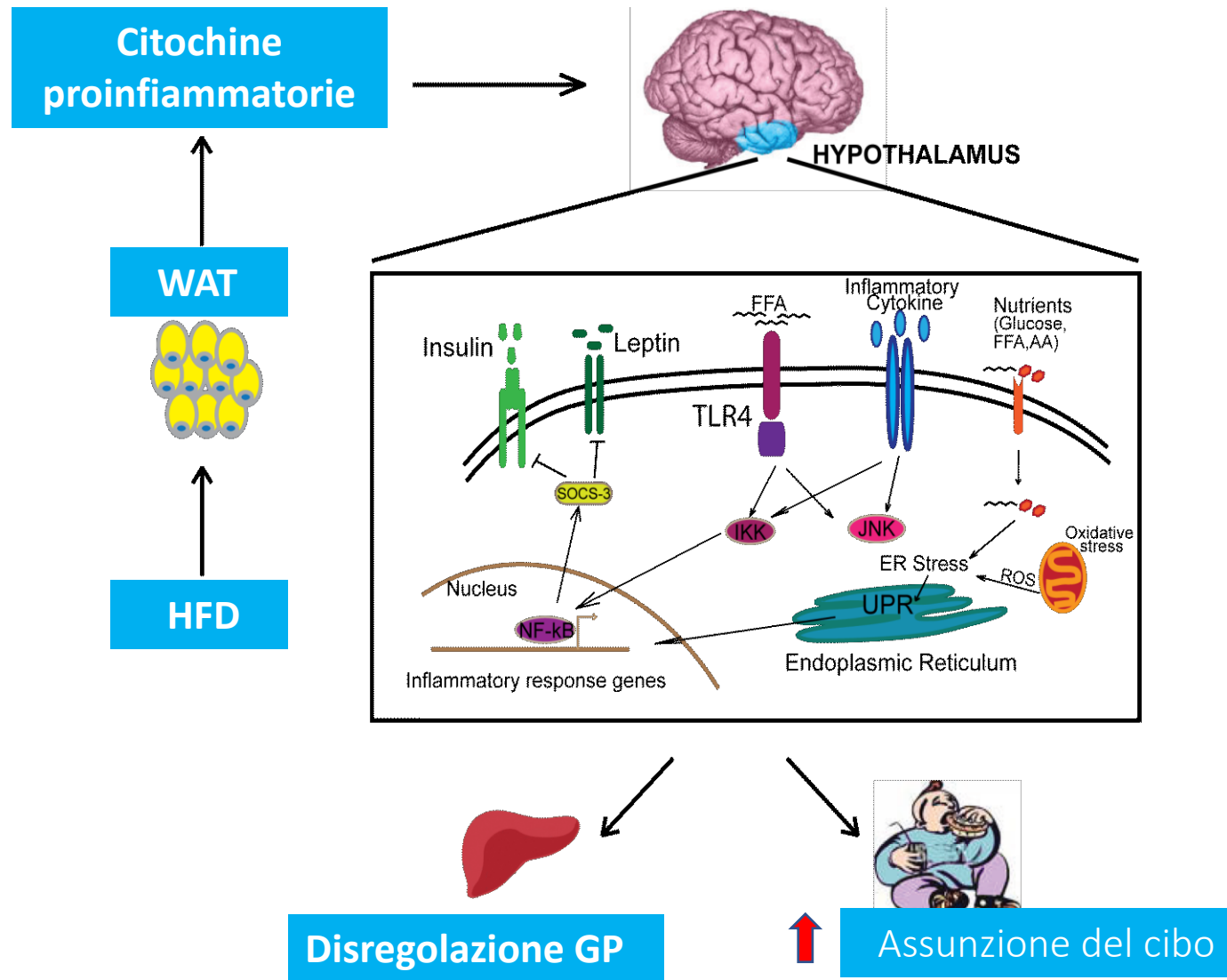
Modificato da: *Insulin action in the hypothalamus and dorsal vagal complex.*
Abraham et al 2014.

L'INFIAMMAZIONE E LO STRESS DEL RETICOLO ENDOPLASMATICO CAUSANO LA RESISTENZA INSULINICA

Zhang, et al. (2008). *Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. Cell*

Peng, et al. (2011). *Dynamin-related protein 1 is implicated in endoplasmic reticulum stress-induced pancreatic β -cell apoptosis. International Journal of Molecular Medicine*

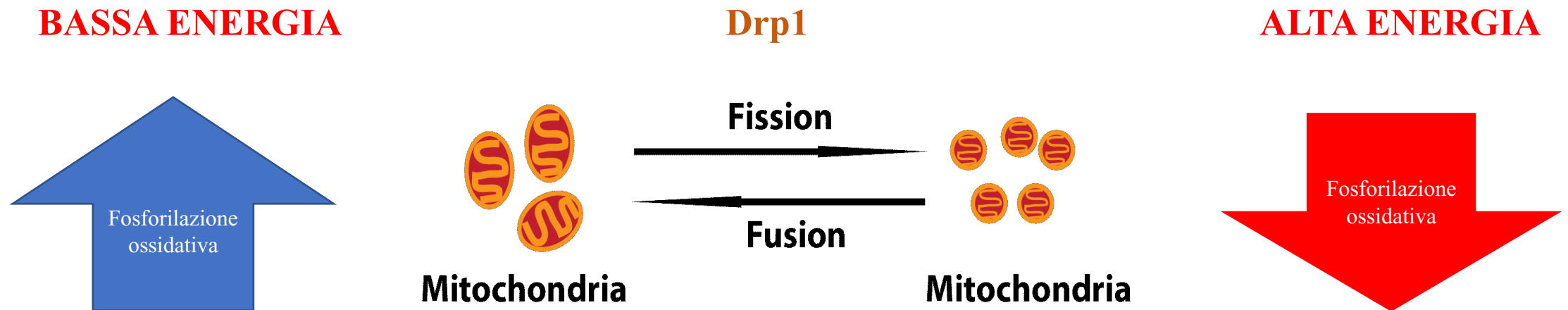
Schneeberger, M. et al., (2013) *Mitofusin 2 in POMC Neurons Connects ER Stress with Leptin Resistance and Energy Imbalance. Cell Metabolism*



DINAMICA DEI MITOCONDRI E IL BILANCIO ENERGETICO

I mitocondri sono quegli organelli dove viene prodotta la maggior parte di ATP delle cellule eucariotiche. La loro dinamica, compresa la fissione e la fusione mitocondriale, consente ai mitocondri di adattare costantemente la loro forma e funzione in risposta all'eccesso o mancanza di energia.

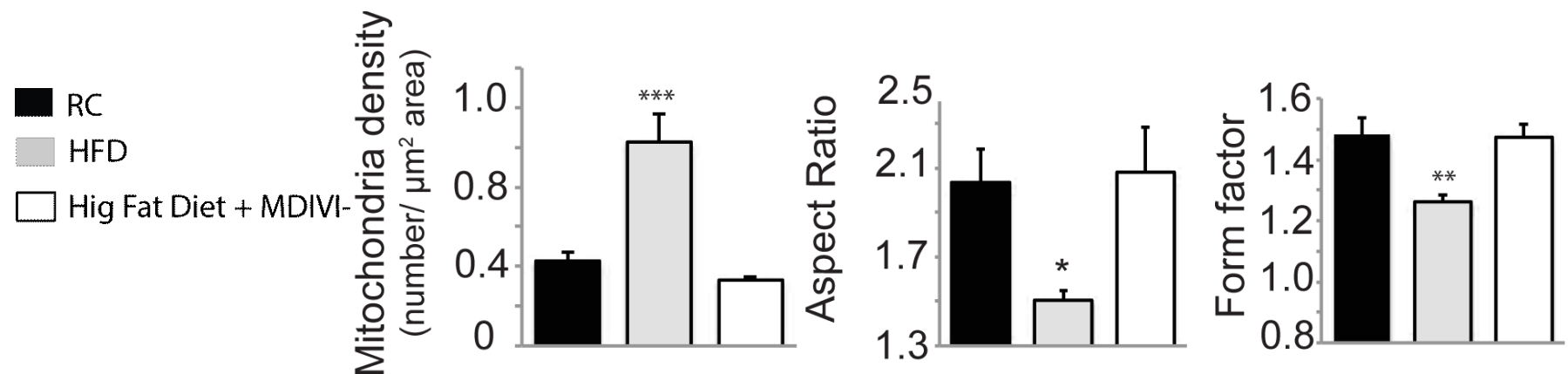
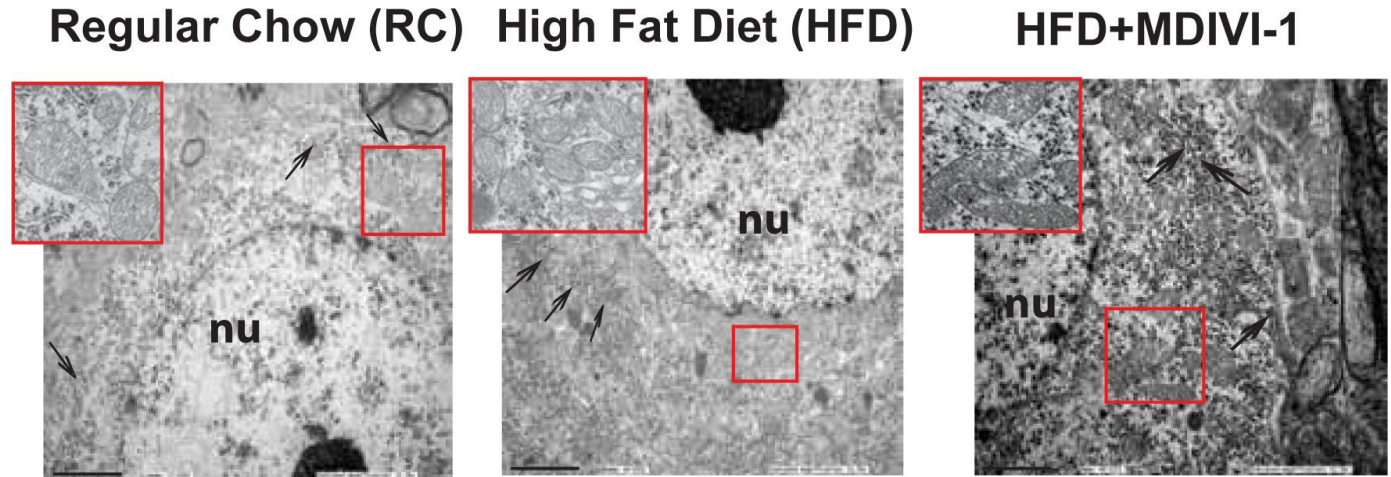
La quantità dell'ATP prodotta dipende dalla grandezza dei mitocondri, più grandi sono, maggiore efficienza. Una delle proteine coinvolte nella dinamica dei mitocondri è dynamin-related protein 1 (**DRP1**).



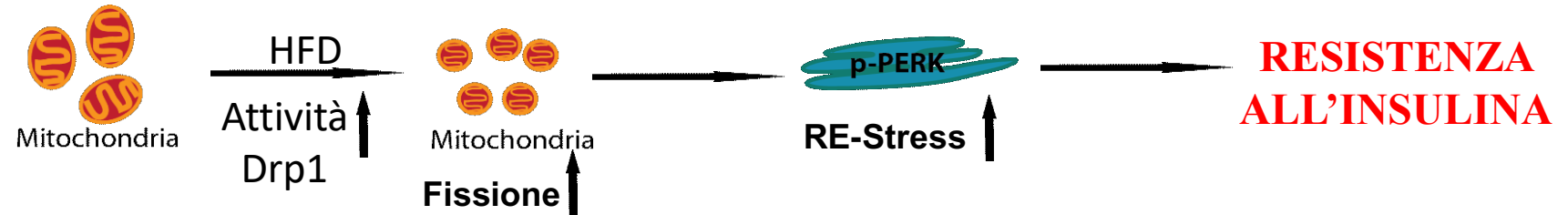
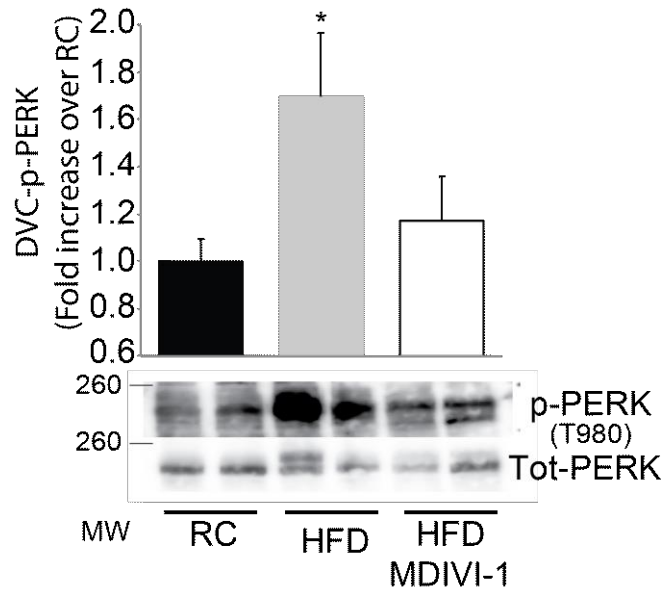
HFD INFLUISCE NEGATIVAMENTE SULLA SENSIBILITA' ALL'INSULINA NELL'IPOTALAMO E NEL DVC.

Fissione dei mitocondri nel DVC di HFD → Resistenza insulinica nel DVC

- MDIVI-1, inibitore di DRP1
- **Regular Chow**, dieta normale
- **High Fat Diet**, dieta ad alto contenuto di grassi → obesità.



LA FRAMMENTAZIONE DEI MITOCONDRI DOVUTA ALL'HFD, CAUSA IL RE-STRESS E L'INSULINO-RESISTENZA.



- PERK → Marcatore dello stress del RE (Reticolo endoplasmatico)
- Proteine malpiegate → UPR, unfolded protein response → si attiva PERK (Fosforilazione)
- HFD → ↑ RE-stress marker PERK
- Nel DVC, l'inibizione dello stress del RE ripristina la sensibilità all'insulina nel DVC dei ratti cibati con l' HFD

CONCLUSIONI

- Il SNC ha un ruolo dominante di controllo dello stato metabolico, influenzando l'attività di altri sistemi e ricevendo informazioni da essi. L'ipotalamo e DVC non sono sottoposti solo ad un flusso continuo di segnali ma possono gestire direttamente il metabolismo energetico, producendo dei neuropeptidi che possono modulare il comportamento alimentare e la spesa energetica degli organi periferici.
- In condizioni normali l'aumento dell'insulina circolante attiva una cascata di reazioni dipendente dalla chinasi PI3K nel MBH e un'altra dipendente dall'Erk1/2 nel DVC in modo tale da ridurre i livelli di produzione di glucosio dal fegato e il food intake (l'assunzione del cibo).
- High Fat Diet induce la resistenza all'insulina sia nel MBH che nel DVC.
- Studi più recenti hanno dimostrato che nel DVC degli animali trattati con HFD cambia la dinamica dei mitocondri e il livello dello stress nel reticolo endoplasmatico, inducendo la resistenza all'insulina.