

I nutrienti: molecole di *signalling* cellulare

Paola Palestini

Department of Health, Medical School, University of Milano-Bicocca, via Cadore 48, Monza 20900, Italy

Il controllo del peso corporeo è regolato da molteplici fattori. *In primis* il rapporto ematico insulina e glucagone: quando è alto induce nell'individuo un senso di sazietà, mentre quando è basso, appetito. Intervengono poi altre molecole come la leptina e la grelina che agendo a livello dei nuclei arcuati ipotalamici (ARC) inducono rispettivamente sazietà e appetito. Inoltre, negli ultimi anni sono state scoperte ulteriori molecole endogene che agendo a diversi livelli concorrono a regolare il peso corporeo. Recentemente, si è presa in considerazione l'ipotesi che l'azione di questi ormoni/molecole prodotte dall'organismo potesse essere potenziata o mitigata dai nutrienti presenti negli alimenti. In particolare, si è ipotizzato che i nutrienti, modulando le vie di *signalling* intracellulare, potessero direttamente e/o indirettamente essere implicate nel controllo del peso corporeo.

Le prime molecole esogene su cui è stata posta l'attenzione sono stati gli **acidi grassi** a lunga catena (C14-C22) insaturi della serie $\omega 3$ come l'acido docosaesaenoico, DHA e l'acido eicosapentaenoico, EPA. Numerose meta-analisi hanno confermato che l'azione più consistente degli $\omega 3$ nelle condizioni di insulina-resistenza e nel diabete di tipo 2, è quella di diminuire la concentrazione dei trigliceridi plasmatici (1), di migliorare la sensibilità all'insulina e soprattutto di inibire lo stato infiammatorio sia sistemico che nel tessuto adiposo, caratteristico di queste patologie. Questi acidi grassi agendo come ligandi positivi di uno specifico recettore (GPR120), inibiscono nei macrofagi la via del segnale mediata da TNF α e aumentano la sensibilità all'insulina negli adipociti (2). Topi privi del recettore GPR120, in seguito a una dieta ad alto contenuto lipidico, diventano intolleranti al glucosio, insulino-resistenti, obesi con parallelo aumento della lipogenesi epatica, della differenziazione degli adipociti e concomitante infiammazione. Nella popolazione umana, nei soggetti obesi è frequente una mutazione di GPR120 che trasduce il segnale in cellula in modo poco efficiente (3). Tutti questi dati hanno portato alla conclusione che GPR120 è un importante sensore di dieta lipidica, regola l'appetito e la preferenza del cibo. In ultimo, non bisogna dimenticare che metaboliti della acido arachidonico (C20:4) attivano le PPARs e in particolare le PPARs- γ importanti attivatori del metabolismo energetico lipidico e glucidico. Quest'ultime sono anche presenti a livello ipotalamico e la loro attivazione acuta o cronica può contribuire allo sviluppo di leptina-resistenza in diete ad alto contenuto lipidico (4).

Anche gli acidi grassi di media lunghezza (C6-C12) sono molecole di *signalling* importanti nella regolazione del peso corporeo. Infatti, l'acilazione della grelina mediata dall'enzima O-aciltransferasi, è indispensabile per il legame della grelina con il suo recettore. E' stato dimostrato che la grelina attiva in modo diverso il recettore in funzione della lunghezza dell'acido grasso legato e che gli acidi grassi a media lunghezza, introdotti con la dieta, sono quelli maggiormente utilizzati. Si è quindi arrivati alla conclusione che il sistema grelina/O-aciltransferasi, è una via del segnale che avvisa l'ipotalamo della presenza di cibo calorico (lipidi) nella dieta (5). Infine, gli acidi grassi a corta catena (C2-C4) prodotti dalla fermentazione batterica intestinale, attivano mediante i recettori GPR43 e GPR41, presenti nelle cellule intestinali, una via di *signalling* intracellulare che porta alla liberazione nel sistema circolatorio del *glucagon-like peptide*, modulando così la liberazione di insulina e quindi l'appetito (6).

Anche gli **amminoacidi** agiscono come modulatori di una importante via di *signalling* mediata da mTOR, una proteina chinasi cellulare del complesso proteico mTORC1. Quest'ultimo è un importante "sensore" sia cellulare che sistemico (tramite l'insulina) della disponibilità dei nutrienti. Alcuni

aminoacidi come leucina, glicina e arginina attivano mTORC1 con conseguente attivazione delle vie anaboliche, stimolando, per esempio, la biosintesi proteica. Negli adipociti aumenta in particolare la sintesi di leptina che a livello ipotalamico induce la riduzione dell'assunzione dei cibi (7,8). Infine, recentemente è stato dimostrato che la somministrazione orale di L-arginina stimola la produzione di *glucagon-like peptide1*, aumentando così la secrezione di insulina post-prandiale e migliorando la tolleranza al glucosio (9).

Per quanto riguarda i **glucidi**, oltre all'azione regolatoria principe del glucosio sul rapporto insulina/glucagone, non bisogna dimenticare il ruolo del fruttosio. L'organismo umano non risente delle variazioni ematiche di questo zucchero che negli ultimi anni è sempre più utilizzato dall'industria alimentare come dolcificante. Il fruttosio viene catabolizzato, a fini energetici nell'uomo, "incanalandolo" nella glicolisi aggirando però il sistema di controllo principale di questa via catabolica. Conseguentemente, si ha una produzione elevata di prodotti finali che vengono indirizzati in altre vie metaboliche (lipogenesi per es.) alterando il perfetto equilibrio metabolico cellulare e conducendo a poco a poco a condizioni fisiopatologiche che possono sfociare nel tempo in condizioni patologiche (insulina-resistenza, ipertensione, disfunzione epatica, ect)(10).

Si può concludere che i nutrienti possono essere definiti come ormoni che modulando le complesse vie di *signalling* cellulare controllano il metabolismo energetico e quindi il peso corporeo (11). Il poter identificare quali sono le molecole modulatorie e gli alimenti che le contengono, permetterà di comprendere in modo sempre più sofisticato il rapporto tra ciò che mangiamo e alcune malattie come l'obesità, l'ipertensione e il diabete.

REFERENZE

- 1) Abeywardena MY and Patten GS. (2011) Role of ω 3 long-chain polyunsaturated fatty acids in reducing cardio-metabolic risk factors. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 3:232-46.
- 2) Da Young Oh. et al. (2010) GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 142: 687-698
- 3) Ichimura A. et al (2012) Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature* 483: 350-356.
- 4) Ryan KK. et al. (2011) A role for central nervous system PPAR- γ in the regulation of energy balance. *Nature Medicine* 17:623-627.
- 5) Kirchner H. et al., (2009) GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. *Nature Medicine* 15:741-745.
- 6) Tolhurst G. et al., (2012) Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes* 61:364-371.
- 7) Dan SG. et al., (2006) The amino acid sensitive TOR pathway from yeast to mammals. *FEBS Letters* 580: 2821-2829.
- 8) Ricoult SJH. and Manning BD. (2013) The multifaceted role of mTORC1 in the control of lipid metabolism. *EMBO reports* 14: 242-251.
- 9) Clemmensen C. et al, (2013) Oral L-Arginine Stimulates GLP-1 Secretion to Improve Glucose Tolerance in Male Mice. *Endocrinology* doi: 10.1210/en.2013-1529.
- 10) Lustig RH. et al., (2012) The toxic truth about sugar. *Nature*, 482;27-29.
- 11) Ryan KK and Randy JS. (2013) Food as a Hormone. *Science* 339, 918-919.