

1. Novembre

Piccolo e potente: l'ipotalamo

*Benedetti siano gli istanti,
e i millimetri, e le ombre
delle piccole cose.
Fernando Pessoa*



Se ti fermi un secondo e pensi alle attività che occupano gran parte della tua giornata, presumibilmente dormire, mangiare e impegnarsi in interazioni sociali sono tra le prime che ti vengono in mente. Forse sorprendentemente, una piccola area sepolta nelle profondità del cervello, chiamata ipotalamo, è responsabile del coordinamento dei segnali neuronali legati a queste attività.

Controllando *l'omeostasi dei sistemi nervoso neuroendocrino, limbico e autonomo*, l'ipotalamo è una regione cerebrale chiave per molti processi fisiologici e patologici.

Nonostante le sue piccole dimensioni, l'ipotalamo ha una *complessa organizzazione cellulare* e circuiti che ne determinano l'organizzazione strutturale e funzionale.

È composto da *11 nuclei raggruppati* in base alla loro posizione e ha vaste connessioni, per lo più bidirezionali, con molti sistemi neuronali ed endocrini.

In questo numero speciale di *Science*

viene evidenziato il ruolo principale che l'ipotalamo svolge nell'integrazione delle numerose funzioni corporee necessarie al mantenimento dell'omeostasi.

Se ciò non bastasse, modula anche le interazioni sociali, compresi i comportamenti affettivi, sessuali e aggressivi. Un'altra funzione ancora non del tutto compresa dell'ipotalamo è il modo in cui controlla il sonno.

Infine, per evitare di perdere la foresta per gli alberi, dobbiamo avere una visione più ampia dei circuiti neurali che mediano i comportamenti motivati e delle loro interazioni con il sistema dopaminergico per rafforzare le azioni in corso o pianificate per soddisfare le richieste motivazionali.

L'ipotalamo può essere piccolo, ma ha un impatto colossale su un'ampia gamma di comportamenti.

Ancora una volta, il potere di Davide su Golia risiede nell'organizzazione e nell'azione, non nelle dimensioni.

A proposito delle Piccole cose

Un uomo che coltiva il suo giardino, come voleva Voltaire.

Chi è contento che sulla terra esista la musica.

Chi scopre con piacere una etimologia.

Due impiegati che in un caffè del Sud giocano in silenzio agli scacchi.

Il ceramista che intuisce un colore e una forma.

Il tipografo che compone bene questa pagina che forse non gli piace.

Una donna e un uomo che leggono le terzine finali di un certo canto.

Chi accarezza un animale addormentato.

Chi giustifica o vuole giustificare un male che gli hanno fatto.

Chi è contento che sulla terra ci sia Stevenson.

Chi preferisce che abbiano ragione gli altri.

Tali persone, che si ignorano, stanno salvando il mondo.

Jorge Louis Borges

Assolutamente da leggere e riflettere:



The structural and functional complexity of the integrative hypothalamus

HARMONY FONG, JING ZHENG, DEBORAH KURRASCH

Neucircuits for motivation

BY GARRET D. STUBER

Hypothalamic control of innate social behaviors

LONG MEI, TAKUYA OSAKADA, DAYU LIN

Sleep and the hypothalamus

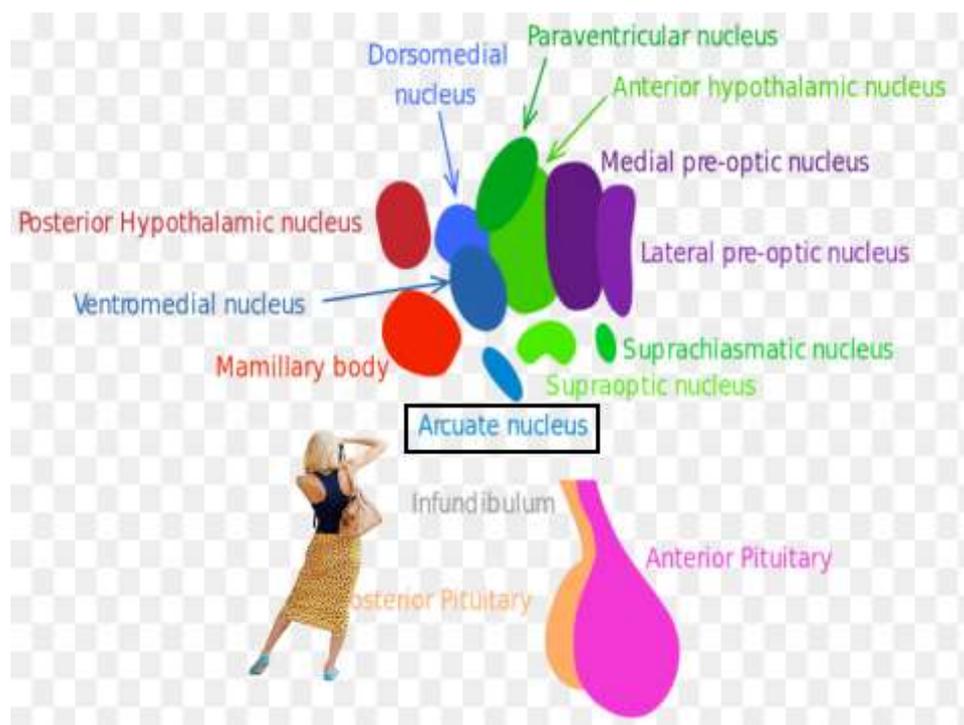
ANTOINE R. ADAMANTIDIS, LUIS DE LECEA

Il mantenimento del peso corporeo è regolato attraverso una complessa rete di segnali neuronali, ormoni e interazioni intestino-cervello che consentono l'adattamento all'assunzione di cibo e al dispendio energetico. Definire la natura dei neurocircuiti sottostanti e il modo in cui viene ottenuta la regolazione del feedback sono importanti per comprendere lo sviluppo dell'obesità e le patologie ad essa correlate, come il diabete mellito di tipo 2 e le malattie cardiovascolari

Esiste una popolazione sempre crescente di individui in sovrappeso e obesi che mostrano la predisposizione a una serie di disturbi associati all'obesità, come il diabete mellito di tipo 2, le malattie cardiovascolari, alcuni tipi di cancro e i disturbi neurodegenerativi.

Poiché sia l'omeostasi energetica che il metabolismo periferico sono coordinati attraverso il cervello, è urgentemente necessario definire i meccanismi neurobiologici di base della regolazione metabolica e definire come le alterazioni in questi percorsi promuovano lo sviluppo dell'obesità e l'insorgenza di disturbi metabolici associati all'obesità per ideare interventi terapeutici per questi disturbi prevalenti. malattie.

Il nucleo arcuato (ARC) dell'ipotalamo integra molteplici input ormonali e neuronali, segnalando la disponibilità di nutrienti dell'organismo.



Il nucleo di questo sistema di controllo ipotalamico comprende due popolazioni neuronali, che esercitano funzioni quasi opposte nella regolazione del comportamento alimentare, del dispendio energetico e del metabolismo del carburante.

I neuroni del peptide correlato all'agouti (AgRP) vengono attivati in condizioni di deficit energetico, sono inibiti dai segnali di comunicazione del carburante leptina e insulina e promuovono il foraggiamento e il consumo di cibo.

I neuroni pro-opiomelanocortina (POMC) si attivano negli stati di bilancio energetico positivo e nei cambiamenti ormonali associati e riducono l'assunzione di cibo e aumentano il dispendio energetico. Un'intensa ricerca negli ultimi 20 anni ha rivelato che le alterazioni in questo circuito sono causalmente collegate allo sviluppo dell'obesità nei modelli murini e negli esseri umani.

I recenti sviluppi di metodi di sequenziamento dell'RNA a singola cellula e a singolo nucleo ad alto rendimento hanno consentito la definizione di sottopopolazioni cellulari con una risoluzione molecolare senza precedenti. L'applicazione di queste tecnologie ha recentemente portato all'identificazione di numerose popolazioni di cellule neuronali e non neuronali che regolano l'assunzione di cibo e il metabolismo nell'ipotalamo. In parallelo, gli approcci ai sistemi molecolari funzionali hanno consentito di delineare non solo il ruolo funzionale di questi tipi cellulari appena identificati nel controllo del metabolismo, ma anche la definizione dell'organizzazione della rete neuronale e la valutazione della loro attività negli animali che si comportano liberamente.

Questi esperimenti hanno rivelato che i neuroni regolatori del metabolismo sono modulati su diverse scale temporali, inclusa la percezione sensoriale dei segnali alimentari, i segnali postgestivi che provengono dal tratto gastrointestinale e mediatori ormonali più a lungo termine. L'integrazione di questi segnali serve a mettere a punto l'adattamento metabolico e i comportamenti associati in modo allostatico.

Questi studi hanno ampiamente fatto avanzare la nostra conoscenza dei principi fondamentali del controllo del metabolismo dipendente dal sistema nervoso centrale. Hanno inoltre consentito la definizione di nuove strategie per combattere le malattie metaboliche.

Questi recenti progressi sono evidenziati nella Revisione .

Integrative neurocircuits that control metabolism and food intake.

Science. 2023 Sep 29;381(6665):eabl7398.

Di **Jens Brüning** e **Hanning Fenselau** del Department of Neuronal Control of Metabolism, Max Planck Institute for Metabolism Research,

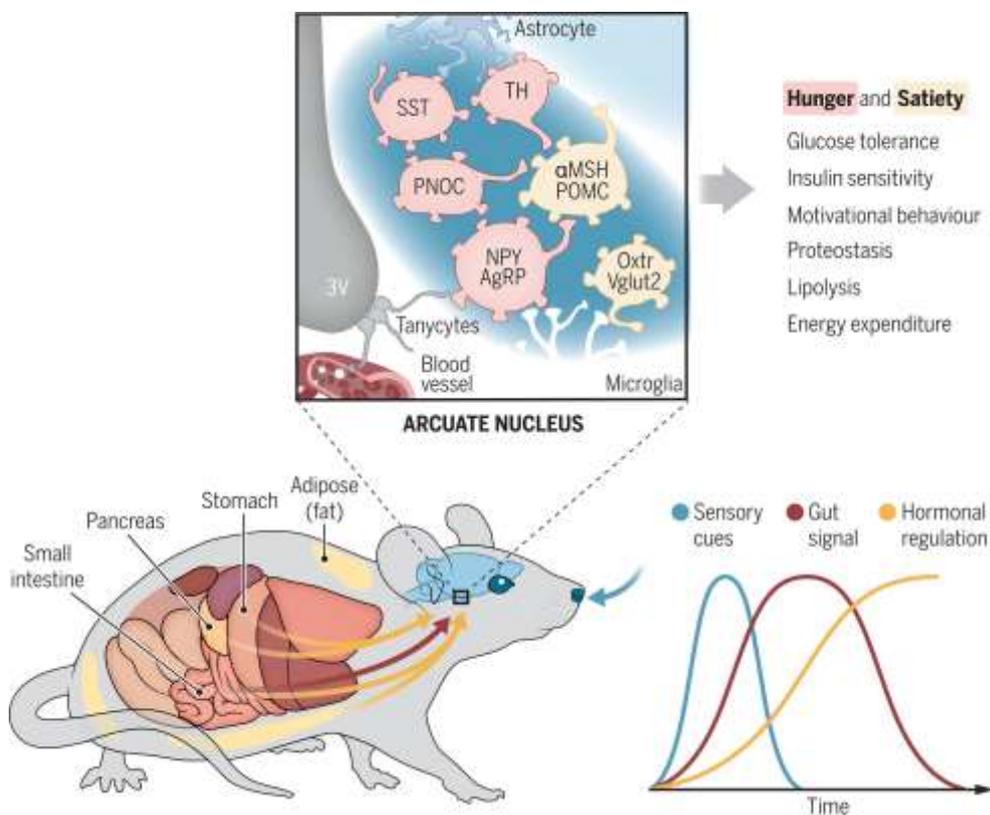


Che analizzano e discutono dei percorsi neurali che sono alla base dell'assunzione di cibo, del dispendio energetico e del metabolismo sistemico e di come questa conoscenza fornisca nuovi bersagli terapeutici per trattare l'obesità.

Complessivamente l'ulteriore espansione di questi sviluppi consentirà una visione più olistica dei tipi cellulari regolatori del metabolismo e dei neurocircuiti conservati non solo nei modelli di roditori ma anche negli esseri umani. Queste nuove conoscenze aiuteranno a definire come la loro deregolamentazione sia legata allo sviluppo di disturbi metabolici. Inoltre, tali studi aiuteranno a chiarire la modalità d'azione di nuove e promettenti terapie anti-obesità.

Questi includono gli agonisti del recettore del **glucagon-like peptide-1 (GLP-1)** e i **poliagonisti di nuova** concezione per diversi recettori dei peptidi derivati dall'intestino, per i quali studi clinici hanno fornito prove di un'efficacia promettente nella riduzione del peso corporeo e nel miglioramento metabolico. Inoltre, conoscenze più approfondite sulla firma molecolare dei tipi cellulari regolatori del metabolismo e sui meccanismi sinaptici alla base della loro interazione di rete portano il potenziale per favorire lo sviluppo di strategie terapeutiche alternative per le malattie metaboliche.

Integrazione ipotalamica dei segnali legati al cibo nel controllo metabolico.



I principali tipi di cellule neuronali che promuovono la fame e la sazietà nell'ipotalamo integrano segnali correlati ai nutrienti in diversi tempi: (i) sulla percezione sensoriale del cibo, (ii) segnali post-ingestivi derivati dall'intestino e (iii) segnali ormonali che comunicano lo stato energetico dell'organismo. Oltre all'alimentazione, questi neurocircuiti adattano anche molteplici comportamenti e altri parametri fisiologici nei tessuti periferici in base allo stato energetico dell'organismo.

CREDITO: (IMMAGINE DEL MOUSE) N. BURGESS/ SCIENZA

Letture consigliate

[La genetica dell'obesità: dalla scoperta alla biologia](#). *Naz. Rev. Genet.* **23**, 120–133 (2022).

[Tanycyte, il sussurratore di neuroni](#). *Fisiolo. Comportamento* **263**, 114108 (2023).

[Ruolo di astrociti, microglia e taniciti nel controllo cerebrale del metabolismo sistemico](#). *Naz. Neurosci.* **22**, 7–14 (2019).

[I giochi della fame](#). *Cell* **160**, 805–806 (2015).

[Tre pilastri per il controllo neurale dell'appetito](#). *Anna. Rev. Fisiolo.* **79**, 401–423 (2017).

[Segni distintivi dell'invecchiamento: un universo in espansione](#). *Cela* **186**, 243–278 (2023).

[I neuroni AgRP sensibili ai nutrienti trasmettono il controllo dell'autofagia epatica durante la deprivazione energetica](#). *Metab. cellulare* **35**, 786–806.e13 (2023).

[La disfunzione olfattiva prevede la mortalità a 5 anni negli anziani](#). *PLOS UNO* **9**, e107541 (2014).

