

16. Dicembre

Dodici zollette di zucchero per pensare

*Conserva e tratta il cibo come se fosse il tuo corpo,
ricordando che nel tempo il cibo sarà il tuo corpo.*

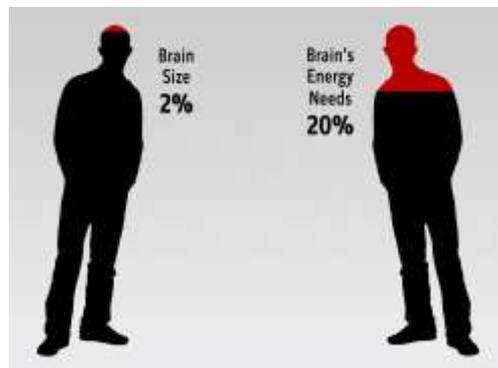
BW Richardson

Il cervello umano è un **organo energivoro**. Nonostante pesi solo circa un chilo e mezzo, consuma ben il **20%** dell'energia metabolica del corpo, ovvero circa **500 calorie al giorno**, una porzione molto più grande del cervello di qualsiasi altra specie.

*Karbowski J. **Global and regional brain metabolic scaling and its functional consequences**. BMC Biol. 2007 May 9;5:18.*

Rispetto ad altre specie, il cervello umano presenta una delle richieste energetiche più elevate rispetto al metabolismo corporeo

*Heldstab SA et al. van Schaik CP. **The economics of brain size evolution in vertebrates**. Curr Biol. 2022 Jun 20;32(12):R697-R708.*



Tuttavia sono sufficienti **12 zollette di zucchero** (4 g ognuna) metabolizzate da un cervello umano di medie dimensioni al giorno per farlo funzionare.



Ma come si distribuisce l'energia metabolica nel cervello?

La struttura fondamentale dei neuroni è stata conservata nel corso dell'evoluzione, con costi di segnalazione delle singole cellule paragonabili tra diversi mammiferi

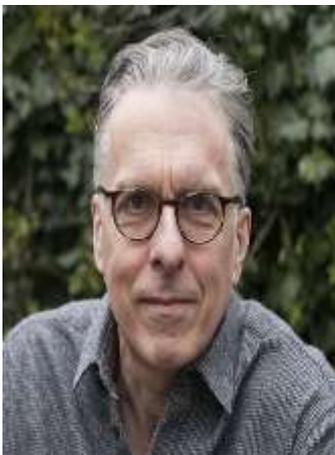
A livello di sistema, il cervello umano ha la quantità prevista di **neuroni e cellule non neuronali** per un cervello di primate delle sue dimensioni. Inoltre, mantiene una distribuzione dei neuroni in tutta la corteccia cerebrale simile a quella osservata in altre specie.

Herculano-Houzel S. The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jun 26;109 Suppl 1(Suppl 1):10661-8.

Ne consegue che le richieste energetiche regionali varieranno in base al grado di segnalazione all'interno del **connettoma cerebrale**.

Oltre al grado di **segnalazione neuronale**, i ricercatori suggeriscono che la **neuromodulazione** gioca un ruolo cruciale nel comportamento adattivo e nella cognizione negli esseri umani.

Ed Bullmore e Olaf Sporns del *Behavioural & Clinical Neuroscience Institute, University of Cambridge (UK)*



hanno dimostrato che **l'analisi topologica del connettoma cerebrale** suggerisce addirittura un compromesso nei costi energetici tra efficienza di segnalazione e modulazione.

Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. Nat Rev Neurosci. 2012 Apr 13;13(5):336-49

Sebbene la nostra conoscenza dell'impatto della **neuromodulazione** sull'evoluzione umana sia ancora in evoluzione, i dati dell'autoradiografia dei recettori provenienti da cervelli di donatori umani rivelano variazioni sostanziali nella distribuzione dei **recettori neuromodulatori** attraverso la corteccia.

Studi comparativi del **metaboloma cerebrale** dimostrano inoltre differenze sostanziali nei metaboliti legati al metabolismo energetico e alla modulazione sinaptica tra il cervello umano e specie di primati strettamente imparentate, con una notevole variabilità regionale.

In sintesi, i dati sulla metabolomica e sui recettori indicano un'eterogeneità regionale nella neuromodulazione e suggeriscono un potenziale collegamento con il metabolismo energetico. Tuttavia, non è noto se il metabolismo energetico vari nel connettoma umano e si adatti alla presenza di determinati meccanismi di segnalazione.



Il team del *Department of Neuroradiology at Klinikum rechts der Isar, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Nel report*

Castrillon G et al

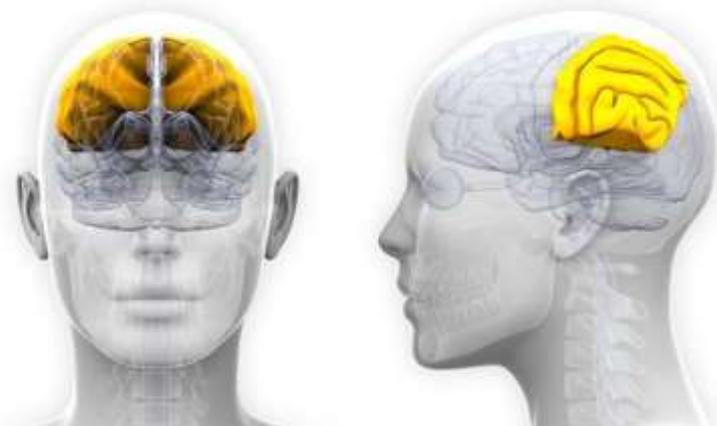
**An energy costly architecture of neuromodulators
for human brain evolution and cognition.**

Sci Adv. 2023 Dec 15;9(50):eadi7632.

Hanno dimostrato che alcune parti del cervello sono più “affamate” di altre, un dato questo che potrebbe far luce su come la nostra specie sia così evoluta ed intelligente (?).

Utilizzando le scansioni di 30 persone, i ricercatori hanno analizzato la **distribuzione del consumo di energia** nelle regioni del cervello.

Hanno scoperto che la rete **frontoparietale**, un insieme di strutture cerebrali che si è espanso maggiormente nel corso dell’evoluzione umana e svolge un ruolo importante nella memoria e nel processo decisionale, ha un costo energetico più elevato rispetto alle reti responsabili del movimento e delle sensazioni.



Anche i **circuiti ad azione lenta** regolati da neurotrasmettitori come la **dopamina** e la **serotonina** **richiedono molta energia**.

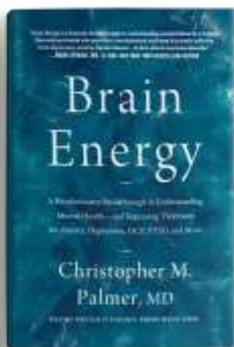
Gli scienziati hanno a lungo ipotizzato che l’aumento delle dimensioni del cervello sia ciò che ha permesso agli esseri umani di sviluppare capacità cognitive straordinarie. Ma alcuni mammiferi hanno cervelli più grandi, rapporti massa cervello-corpo più elevati e più neuroni di noi, mettendo in dubbio questa idea.

Queste nuove scoperte forniscono una prospettiva diversa, supportando l'idea che non è stata solo la crescita delle dimensioni in generale, ma piuttosto l'espansione di reti specifiche a contribuire all'evoluzione dell'intelligenza umana.

Nel dettaglio :

Utilizzando una configurazione di *imaging unica*, sono stati quantificati i costi energetici della segnalazione attraverso il cervello umano. In particolare è stata identificata un'eccessiva richiesta metabolica per la regolazione a lungo termine della segnalazione dei **neurotrasmettitori tramite neuromodulatori**. L'attività neuromodulatrice è densa nella corteccia evolutivamente più espansa ed è particolarmente coinvolta nell'elaborazione cognitiva.

I risultati relativi alla varianza regionale del metabolismo corrispondono ai risultati delle analisi **trascrittomiche** e **metabolomiche** di cervelli post mortem di esseri umani e primati, che suggeriscono un'up-regolazione metabolica nelle corteccie frontali



E' stato misurato **tasso metabolico medio di 31,35 μmol di glucosio/min per 100 g di tessuto** di materia grigia, che equivale a circa **12 zollette di zucchero** (4 g per cubi) che vengono metabolizzati da un cervello umano di medie dimensioni al giorno. A livello regionale, tuttavia, è stata rilevata una variazione fino al 50% nei costi energetici per le singole vie di segnalazione.

Un [BrainEnergyAtlas](#) pubblicato di recente modella il bilancio energetico di tutta l'attività dei neuropili e ha anche trovato distribuzioni regionali disuguali
Yu Y et al. A 3D atlas of functional human brain energetic connectome based on neuropil distribution. Cereb Cortex. 2023 Mar 21;33(7):3996-4012.

Qual è il meccanismo dietro le eccessive richieste di energia?

Utilizzando dati trascrittomici e di imaging dei recettori, è stato evidenziato un eccessivo metabolismo energetico nella corteccia evolutivamente espansa è correlato alla segnalazione neuronale e in particolare all'attività **neuromodulatrice metabotropica**. Questi neuromodulatori, come la **serotonina**, **la dopamina** e **la noradrenalina**, agiscono come modulatori generali dei circuiti cerebrali

Nadim F et al. Neuromodulation of neurons and synapses. Curr Opin Neurobiol. 2014 Dec;29:48-56.

La regolazione mediata dalle **proteine G** della segnalazione rapida dei neurotrasmettitori crea un effetto duraturo e diffuso sull'elaborazione delle informazioni. Questo effetto riguarda più l'impostazione del tono dell'eccitabilità generale che il trasferimento di singoli bit di informazione. La maggiore richiesta di energia dei **neuromodulatori ad azione lenta** rispetto alla segnalazione dei **neurotrasmettitori veloci** è dovuta a una sequenza di passaggi biochimici che includono secondi messaggeri e trasformazioni proteiche

Ricerche recenti di **Amjad Bazzari** della *Aston University Birmingham* hanno suggerito che i costi energetici della segnalazione aumentano durante processi a lungo termine come la formazione della memoria

Bazzari AH et al. , Neuromodulators and Long-Term Synaptic Plasticity in Learning and Memory: A Steered-Glutamatergic Perspective. Brain Sci. 2019 Oct 31;9(11):300.

Complessivamente i dati indicano che le regioni cerebrali con elevati **costi energetici di segnalazione metabotropica** svolgono un ruolo importante nell'elaborazione cognitiva su scale temporali più lunghe, compresa l'elaborazione della memoria, l'inibizione cognitiva e la lettura. Inoltre, i **neuromodulatori** sono stati collegati a disfunzioni cognitive associate a gravi disturbi mentali

Roth BL. Molecular pharmacology of metabotropic receptors targeted by neuropsychiatric drugs. Nat Struct Mol Biol. 2019 Jul;26(7):535-544.

Sfortunatamente, l'efficacia degli attuali farmaci psicoattivi nella regolazione dei neuromodulatori è limitata e sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio la disfunzione della segnalazione metabotropica in questi pazienti.

In sintesi: I risultati suggeriscono che l'evoluzione della cognizione umana potrebbe essere emersa non solo da un cervello complessivamente più grande, ma in particolare dallo sviluppo di circuiti neuromodulatori ad azione lenta.

Sembra che i benefici di un aumento del metabolismo energetico corticale, insieme ad un maggiore apporto di substrati energetici, hanno superato i rischi.

Tuttavia, la nostra conoscenza di come l'interazione dei **neuromodulatori** ad azione lenta con l'elaborazione rapida delle informazioni contribuisce alla cognizione umana è ancora limitata.



Sjögren



Quale dei seguenti test, se presente, è più appropriato per valutare **un livello elevato di fosfatasi alcalina** in una donna di mezza età con una storia di sindrome di Sjögren che ha un'ecografia addominale normale?

- 1- Test degli anticorpi immunoglobulina A della transglutaminasi tissutale
- 2- Test degli anticorpi anti-muscolo liscio
- 3- Test degli anticorpi antimitocondriali
- 4- Nessuna ulteriore valutazione
- 5- Test dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B

Domenica 17 Dicembre

La malinconia è una malattia ?



Il pensiero malinconico:

siamo programmati per soffermarci sul passato