

16. Agosto

L'insulina può promuovere la rigenerazione dei dendriti e delle sinapsi retiniche umane

*Prima dei cervelli non c'erano colori o suoni nell'universo,
né c'erano sapori o aromi e probabilmente poco senso e nessuna sensazione o emozione.*

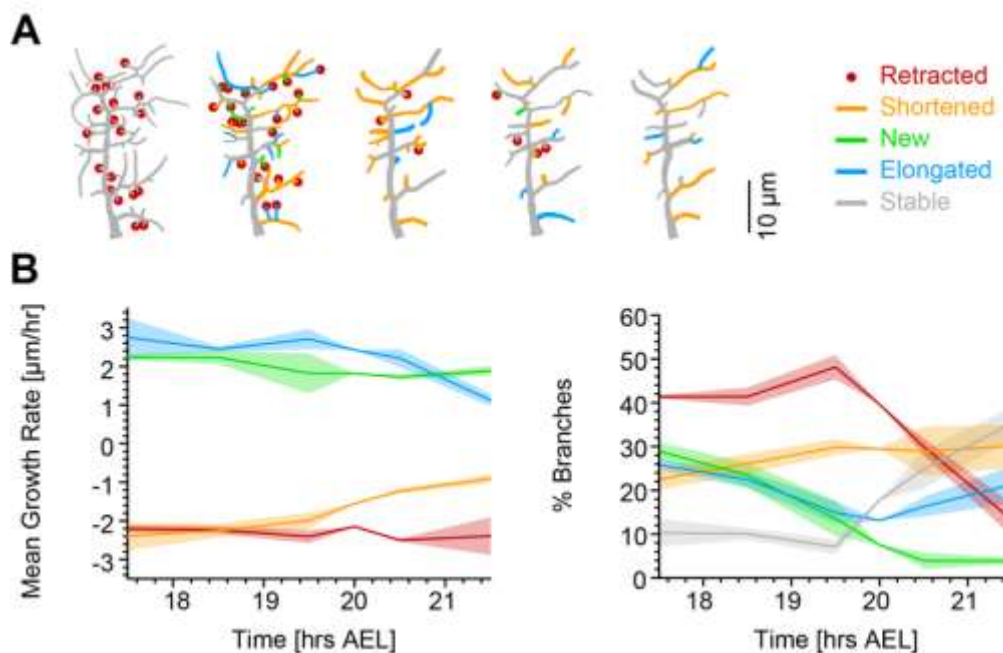
Roger W. Sperry

I singoli neuroni non lavorano in isolamento, ma fanno parte di *circuiti neuronali complessi* che stabiliscono schemi di connettività sinaptica. *L'integrità strutturale* di queste reti neurali è essenziale per il funzionamento ottimale del sistema nervoso centrale (SNC), in cui i circuiti disregolati possono avviare una cascata di eventi patologici che culminano nella perdita funzionale

Il lavoro preclinico sui modelli di neurodegenerazione nei roditori fornisce prove che le alterazioni dei circuiti derivano da cambiamenti complessi nelle sinapsi, che interrompono l'eccitabilità e la connettività cellulare all'interno dei microcircuiti locali, promuovendo così la successiva morte neuronale

Vyas Y, et al Hippocampal Deficits in Amyloid- β -Related Rodent Models of Alzheimer's Disease. Front Neurosci. 2020 Apr 7;14:266.

La **retrazione dendritica con disassemblaggio sinaptico** è uno dei primi cambiamenti che portano alla disregolazione del circuito nelle malattie neurodegenerative. I deficit funzionali spesso si verificano prima della perdita neuronale offrendo così una *finestra di opportunità* per l'implementazione di strategie terapeutiche che stimolano la rigenerazione dendritica e sinaptica per ripristinare la funzione del circuito.



Analisi di tracciamento di singoli rami quantifica la dinamica della fase di retrazione. A, Dinamica della fase di retrazione per un campione di morfologia dendritica c1vpda con rami colorati in base alle rispettive dinamiche, cerchi rossi: da retrarre; arancione: accorciato; verde: di recente formazione; blu: in allungamento; grigio: stabile. B, (sinistra) Dinamica dei rami simile ad A ma quantificata come tassi di crescita () per tutti i rami di tutti i dendriti tracciati durante la fase di retrazione, $n = 1, 139$; stessi colori di A. (destra) Assegnazione dei rami ai cinque tipi in A in funzione del tempo. L'ombreggiatura rappresenta l'errore standard della media.

I neuroni del SNC, tuttavia, hanno una capacità estremamente limitata di rigenerarsi, una condizione che è solo esacerbata da lesioni o malattie. Pertanto, è fondamentale identificare i fattori e i percorsi di segnalazione a valle che influenzano la ricrescita dei dendriti, ristabiliscono le sinapsi funzionali e la connettività e migliorano la resilienza neuronale allo stress.

Wareham LK et al. *Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments. Mol Neurodegener.* 2022 Mar 21;17(1):23.

Scoperta più di 100 anni fa, l'insulina è un ormone peptidico secreto dal pancreas che può attraversare la barriera emato-encefalica e attivare i recettori dell'insulina espressi dai neuroni e dalla glia

Nel sistema nervoso adulto, l'insulina esercita una profonda influenza sui processi fisiologici tra cui l'omeostasi energetica, la plasticità dendritica, la neurotrasmissione, la funzione del circuito, la salute vascolare, la sopravvivenza neuronale e le prestazioni cognitive

Shaughness M, Acs D, Brabazon F, Hockenbury N, Byrnes KR. *Role of Insulin in Neurotrauma and Neurodegeneration: A Review. Front Neurosci.* 2020 Sep 23;14:547175.

Scherer T, Sakamoto K, Buettner C. *Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease. Nat Rev Endocrinol.* 2021 Aug;17(8):468-483.

L'insulina promuove la crescita dei neuriti promuovendo la produzione di tubulina α e β , suggerendo un ruolo cruciale durante lo sviluppo neurologico

van der Heide LP, Ramakers GM, Smidt MP. *Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. Prog Neurobiol.* 2006 Jul;79(4):205-21

Una segnalazione insufficiente dell'insulina e la resistenza all'insulina, osservate negli stati prediabetici o diabetici, sono state associate a malattie neurodegenerative

Kellar D, Craft S. *Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):758-766..

Ad esempio, i pazienti con diabete mellito di tipo 2 hanno un rischio aumentato di sviluppare l'Alzheimer e il morbo di Parkinson. È stato dimostrato che la disregolazione dell'insulina, indipendentemente o concomitantemente all'iperglicemia, influisce su aspetti chiave della neuropatologia del morbo di Alzheimer, come l'aggregazione di amiloide- β e tau, nonché la perdita sinaptica

Kellar D et al.. *Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):758-766.

In linea con ciò, è stato riportato che la somministrazione intranasale di insulina migliora la memoria e l'umore in questi pazienti

Woodfield A et al. *Current Insights on the Use of Insulin and the Potential Use of Insulin Mimetics in Targeting Insulin Signalling in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci.* 2022 Dec 13;23(24):15811.

Tuttavia, al momento non è noto se l'insulina promuova la rigenerazione dei dendriti e delle sinapsi, portando al ripristino della funzione del circuito, e quali siano i meccanismi alla base di questa risposta.

Per colmare questa lacuna di conoscenza,

ci siamo concentrati sulle cellule gangliari retiniche (RGC), una popolazione di neuroni del SNC che fungono da unico output per la neurotrasmissione dalla retina al cervello tramite i loro assoni

nel nervo ottico. La morte selettiva delle **RGC** è un elemento centrale nella fisiopatologia del glaucoma, la principale causa di cecità irreversibile in tutto il mondo. Non esiste una cura per il glaucoma e il trattamento standard consiste nel ridurre la **pressione intraoculare (IOP)**, un importante fattore di rischio per lo sviluppo della malattia.

La **retrazione precoce dei dendriti delle RGC con perdita sinaptica** è una risposta patologica nel glaucoma, che è altamente conservata dai topi agli esseri umani

Almasieh M et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. Prog Retin Eye Res. 2012 Mar;31(2):152-81.

Aydın R et al. Early localized alterations of the retinal inner plexiform layer in association with visual field worsening in glaucoma patients. PLoS One. 2021 Feb 25;16(2):e0247401.

I **recettori dell'insulina** sono espressi dalle **RGC adulte** e i deficit nella segnalazione dell'insulina compromettono la crescita dei neuriti in questi neuroni

Song J et al. Impairment of insulin receptor substrate 1 signaling by insulin resistance inhibits neurite outgrowth and aggravates neuronal cell death. Neuroscience. 2015 Aug 20;301:26-38.

L'insulina può promuovere la rigenerazione dei dendriti e delle sinapsi delle RGC dopo un trauma al nervo ottico attraverso l'attivazione del pathway del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR)

Agostinone J et al. Insulin signalling promotes dendrite and synapse regeneration and restores circuit function after axonal injury. Brain. 2018 Jul 1;141(7):1963-1980.



Il team del *Department of Neuroscience*, *Université de Montréal* coordinato da Adriana il 9 agosto ha pubblicato il report:

El Hajji S et al
**Insulin restores retinal ganglion cell functional connectivity
and promotes visual recovery in glaucoma.**

Sci Adv. 2024 Aug 9;10(32):ead15722

In cui si è posto tre domande chiave: **l'INSULINA**

**Può invertire la retrazione dendritica
e compensare la perdita di sinapsi causate da una pressione oculare elevata?**

Può stimolare la riconnessione del circuito che porta al neurorecupero?

**Quali sono gli effettori molecolari
coinvolti nel ripristino del circuito mediato dall'insulina?**

L'analisi dei risultati rivela che **l'insulina** è un potente agente per promuovere la rigenerazione dei dendriti e delle sinapsi che porta al recupero della **funzione delle RGC** evocata dalla luce e del

comportamento visivo e che queste risposte sono guidate da mediatori di segnalazione critici della sintesi proteica, del metabolismo e della crescita.

Complessivamente i risultati sperimentali dimostrano che:

Le gocce oculari giornaliere di insulina umana ricombinante stimolano la rigenerazione dei dendriti e delle sinapsi delle cellule gangliari della retina (RGC) durante l'ipertensione oculare, un fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma.

La proteina ribosomiale p70S6 chinasi (S6K) è essenziale per la ricrescita dendritica insulino-dipendente. Inoltre, la fosforilazione S6K della proteina chinasi-interagente attivata dallo stress 1 (SIN1), un collegamento tra i complessi bersaglio della rapamicina nei mammiferi 1 e 2 (mTORC1/2), è necessaria per la rigenerazione dendritica indotta dall'insulina.

Utilizzando l'imaging retinico in vivo con microscopia a due fotoni, è possibile verificare come l'insulina salva le dinamiche del calcio (Ca^{2+}) evocate dalla luce di un singolo RGC.

Inoltre l'insulina migliora la sopravvivenza neuronale e la connettività retina-cervello, portando a comportamenti indotti dal riflesso optomotorio nettamente migliorati.

I nostri dati supportano il fatto che l'insulina è una strategia pro-rigenerativa convincente con potenziali implicazioni cliniche per il trattamento e la gestione del glaucoma.

Conclusione l'insulina instillata come collirio raggiunge facilmente la retina senza causare ipoglicemia e studi clinici su colliri insulinici in volontari sani o pazienti con diabete hanno dimostrato che questo approccio è ben tollerato e che nei pazienti con glaucoma, prevediamo che l'insulina verrà utilizzata insieme alle cure standard per abbassare la PIO.

In sintesi lo studio fornisce un esempio convincente di ripristino della vista mediante somministrazione di insulina, offrendo la possibilità di sviluppare questa strategia per il trattamento del glaucoma e di altre neuropatie ottiche.

Vacanze alternative

Cosa ho imparato in Groenlandia

Aimee Nezhukumatathil



Pensavo di aver capito l'estate, per esempio,
la stagione della frutta e del bagliore delle lucciole,
ma non l'ho mai saputo con il sole di mezzanotte sul viso.

Ora conosco l'estate come pois di licheni a raggi di sole,
come ellissi attraverso grandi pieghe di gneiss e colline di granito.

E l'estate ora significherà sempre ghiaccio per me, perché se la calotta glaciale
dovesse sciogliersi e fluire nell'oceano, il livello del mare salirebbe oltre venti piedi.

E la Terra girerebbe più lentamente, la durata del giorno dell'halibut
si allungherebbe di circa due millisecondi.

E anche se voglio sempre più tempo con te, rinuncerò volentieri a tutto questo così potrò realizzare
l'estate dal salto e dalla torsione dell'amo di un pesce lupo maculato che digrigna la lenza.

Spero che l'estate scoppi e crepi sempre per il respiro degli iceberg e si estendono all'orizzonte
nella luce rosa del sole, come porte sbattute in fretta.

Non ci sono abbastanza parole nella lingua Kalaallisut (o in qualsiasi altra lingua) per prepararti
alle cinquecento sfumature di blu negli iceberg.

Non importa quante estati del Mississippi bevo, anche a luglio, conosco almeno tre balenottere
comuni che mi hanno promesso clap-slap e spruzzi di mare se fossi tornato, un particolare giro di
applausi ghiacciati che non dimenticherò mai



Aimee Nezhukumatathil (Chicago, 1974), di origini indiane e filippine, è poetessa e saggista e insegna Lettere e Scrittura creativa nel programma MFA dell'Università del Mississippi. Negli Stati Uniti, dove vive, ha pubblicato diverse raccolte poetiche, ricevendo numerosi premi e riconoscimenti. *Un mondo di meraviglie*, tradotto in tutto il mondo, è stato a lungo tra i best seller del *New York Times* ed è stato giudicato uno dei migliori libri del 2020 da numerose testate, tra cui *NPR*, *Esquire* e *BuzzFeed*.