

4. Ottobre

Il trasporto della Colina intracerebrale attraverso la barriera ematoencefalica

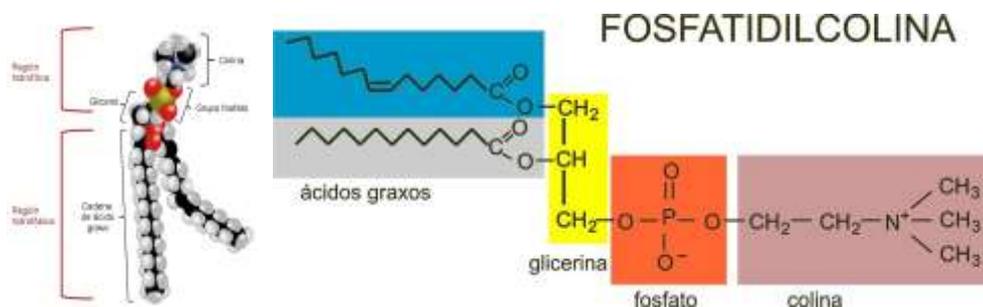
Il giusto atteggiamento può trasformare una barriera in una benedizione.

Cory Booker

Il cervello è il nostro organo più importante e sofisticato. Sviluppare questo organo, dall'embrione al cervello adulto, con le sue centinaia di miliardi di neuroni e cellule gliali e 400 migliaia di vascolarizzazione, non è un compito da poco. Ogni cellula di mammifero contiene più di un miliardo di fosfolipidi. Più della metà di questi lipidi sono **fosfatidilcolina**. La densità delle cellule nel cervello gli conferisce un'immensa fame di questo componente cellulare critico.



Nel 1956, **Eugene P. Kennedy** scoprì che la **fosfatidilcolina** viene sintetizzata de novo attraverso una serie di tre passaggi enzimatici, in quella che oggi è nota come via Kennedy [KENNEDY EP, WEISS SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. J Biol Chem. 1956 Sep;222\(1\):193-214. PMID: 13366993.](#)



Le frazioni di acido grasso e glicerolo della fosfatidilcolina possono essere sintetizzate dalle cellule, ma il gruppo di testa della colina è una molecola idrosolubile che deve essere ottenuta da fonti alimentari. Agli adulti si consiglia di consumare da **400 a 500 mg di colina al giorno** da fonti alimentari ricche di colina, come uova, pesce e broccoli.

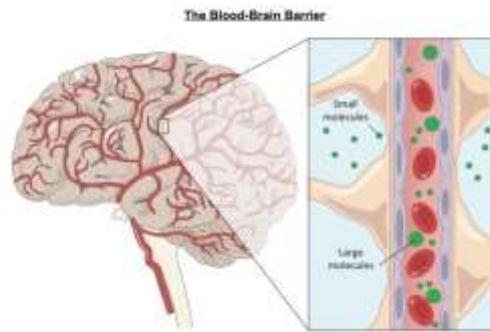
[Zeisel SH et al Choline: an essential nutrient for public health. Nutr Rev. 2009 Nov;67\(11\):615-23..](#)

Questo numero aumenta a **700 mg** per le donne incinte, che devono soddisfare sia i propri bisogni sia quelli dei loro bambini in crescita.

[Zeisel SH . Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. Annu Rev Nutr. 2006;26:229-50.](#)

Il bisogno di colina del cervello è chiaramente immediato, vasto e incessante, ma la somministrazione di colina al cervello in crescita è complicata. L'importanza del cervello e la sua complessa struttura fragile richiedono un livello estremo di cautela quando si tratta di ammettere

l'ingresso di molecole trasportate dal sangue. A tal fine, i vasi sanguigni che permeano il cervello hanno sviluppato un ulteriore strato di difesa: la **barriera ematoencefalica (BBB)**.



Le cellule endoteliali che rivestono questi vasi sanguigni sono più compatte e mostrano meno transitosi, che limita il passaggio di molecole dal sangue al cervello

Daneman R et al. The blood-brain barrier. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Jan 5;7(1):a020412.

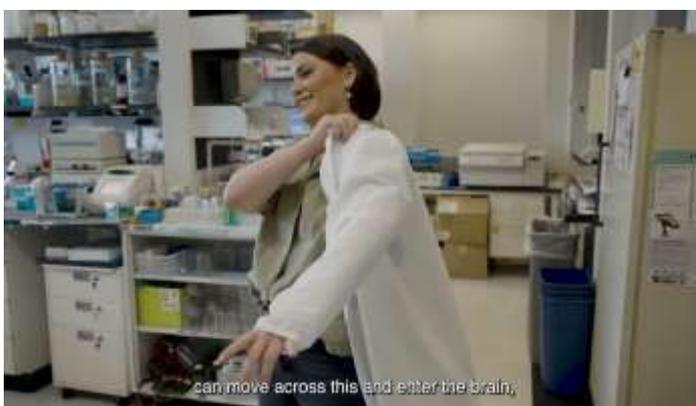
L'ingresso nel cervello attraverso queste cellule è mediato da proteine trasportatrici altamente vigili. Ognuna di queste proteine ha una distinta struttura tridimensionale con siti di legame specificamente studiati per adattarsi alle forme e alle proprietà elettrochimiche di particolari molecole che richiedono la somministrazione al cervello.

È difficile identificare e caratterizzare il trasportatore responsabile dello spostamento di una qualsiasi molecola attraverso la **BBB**. Comprendere questo complesso processo nella sua interezza richiede anni di sperimentazione deliberata e interdisciplinare a livello atomico, cellulare e organismico.

Ad esempio, nel 2014, il laboratorio di *David Silver a Singapore* ha scoperto che la proteina 2A contenente il dominio della superfamiglia dei **facilitatori principali (MFSD2A)** trasporta gli acidi grassi omega-3 essenziali attraverso la **BBB**

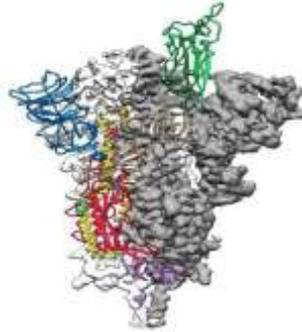
Nguyen LN et al Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. Nature. 2014 May 22;509(7501):503-6.

Sebbene sappiamo da 50 anni che il cervello non può produrre colina e quindi deve acquisirla dalla dieta tramite il flusso sanguigno, il trasportatore responsabile del passaggio della colina attraverso la **barriera ematoencefalica** è rimasto elusivo.



il team del *Department of Physiology and Cellular Biophysics, Columbia University* diretto da **Rosemary Cater** ha recentemente determinato l'identità di questo misterioso trasportatore una proteina chiamata

FLVCR2
Recettore cellulare 2 del virus della leucemia felina
sottogruppo C



un membro della superfamiglia dei **facilitatori principali (MFS)** originariamente chiamata così per la sua relazione con il virus della leucemia felina.

Cater RJ et al

**Structural and molecular basis of choline uptake
into the brain by FLVCR2.**

Nature. 2024 May;629(8012):704-709.

Negli esseri umani, le mutazioni in **FLVCR2** causano un disturbo vascolare cerebrale associato a compromissione dell'angiogenesi cerebrale, idrocefalo e letalità embrionale

Meyer E et al. Mutations in FLVCR2 are associated with proliferative vasculopathy and ydranencephaly-hydrocephaly syndrome (Fowler syndrome). Am J Hum Genet. 2010 Mar 12;86(3):471-8.

Quando FLVCR2 viene eliminato nelle cellule endoteliali embrionali, la formazione dei vasi sanguigni cerebrali è gravemente compromessa

Kalailingam P et al Deficiency of MFSD7c results in microcephaly-associated vasculopathy in Fowler syndrome. J Clin Invest. 2020 Aug 3;130(8):4081-4093.

Il **team della Columbia** ha recentemente dimostrato che **FLVCR2** è altamente arricchito nelle cellule endoteliali che rivestono i capillari del cervello e che l'eliminazione di **FLVCR2** nei topi compromette significativamente l'assorbimento di colina radiomarcata per via endovenosa nel cervello. Abbiamo anche utilizzato saggi sia cellulari che privi di cellule per dimostrare che **FLVCR2** si lega e trasporta la colina. Insieme, questi esperimenti dimostrano che **FLVCR2** è il principale importatore di colina del cervello

Cater RJ et al Structural and molecular basis of choline uptake into the brain by FLVCR2. Nature. 2024 May;629(8012):704-709.

Come trasportatore **MFS**, **FLVCR2** utilizza un meccanismo a bilanciere per trasportare la colina che comporta un ampio movimento di oscillazione del corpo rigido tra uno stato rivolto verso l'esterno (OFS) e uno stato rivolto verso l'interno (IFS), per fornire alla colina legata centralmente un accesso alternato a entrambi i lati della membrana. Per comprendere il trasporto di colina mediato da **FLVCR2** a livello atomico, abbiamo determinato due strutture ad alta risoluzione di **FLVCR2** di topo nell'OFS e nell'IFS utilizzando la microscopia elettronica criogenica a singola particella

Cater RJ et al. Structural and molecular basis of choline uptake into the brain by FLVCR2. Nature. 2024 May;629(8012):704-709.

Queste strutture rivelano che la colina si lega a un sito altamente conservato al centro di FLVCR2, dove interagisce con diversi residui aromatici ed è ulteriormente stabilizzata da una complessa

rete di legami a idrogeno, e dimostrano come questa macchina molecolare si muove per mediare il passaggio della colina attraverso la BBB.

Il lavoro ha identificato e caratterizzato i trasportatori responsabili dell'importazione di acidi grassi omega-3 essenziali e colina nel cervello e ha rivelato i dettagli atomici del loro trasporto. Queste scoperte chiariscono come il cervello ottiene nutrienti essenziali per consentire la sua crescita e il suo mantenimento per tutta la vita.

Forniscono anche approfondimenti e nuove vie terapeutiche per il trattamento di malattie neurologiche associate a un apporto di nutrienti compromesso, come il morbo di Alzheimer o a una crescita sovrastimolata, come il glioblastoma

Chartampila E et al. Choline supplementation in early life improves and low levels of choline can impair outcomes in a mouse model of Alzheimer's disease. Elife. 2024 Jun 21;12:RP89889.

Viatico:

L'apporto di nutrienti al cervello è un processo decisamente intricato. Dal momento in cui consumiamo cibo all'apporto di nutrienti vitali al cervello, un sistema complesso lavora instancabilmente per garantire che il nostro cervello funzioni in modo ottimale. Comprendendo questo processo, possiamo apprezzare meglio l'importanza di una dieta equilibrata e di uno stile di vita sano nel mantenimento della salute del cervello. Quindi, la prossima volta che ti godi un pasto, ricorda che stai alimentando l'organo più sofisticato del tuo corpo, aiutandolo a pensare, sentire e prosperare.