

12: dicembre

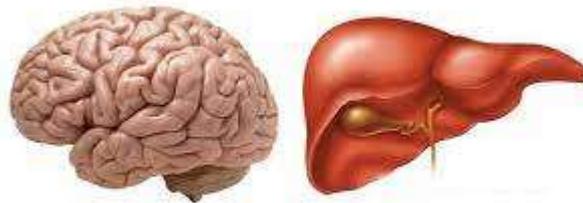
Il Cross-talk fegato-cervello circadiano è regolato dal vago

Vago e nebuloso è l'inizio di ogni cosa, ma non la sua fine.

Khalil Gibran

I meccanismi di temporizzazione si sono evoluti in tutti i regni della vita per anticipare i cambiamenti quotidiani nell'ambiente luminoso e per ottimizzare le opportunità di nutrizione. Nei mammiferi, l'orologio circadiano centrale nel nucleo soprachiasmatico ipotalamico si sincronizza con la luce esterna. Tuttavia, altre cellule, tessuti e organi nel corpo hanno i loro orologi circadiani.

Ad esempio, il fegato ha un orologio molecolare che può essere sincronizzato da cicli di alimentazione-digiuno. La desincronia tra il nucleo soprachiasmatico sincronizzato dalla luce e il fegato sincronizzato dal cibo può comportare conseguenze negative sulla salute, tra cui un aumento del rischio di malattie cardiometaboliche o diabete di tipo 2; tuttavia, il modo in cui questi orologi si disallineano rimane sostanzialmente sconosciuto.



Da più autori è stato segnalato un collegamento funzionale responsabile di creare un asse Fegato cervello responsabile di guidare i cambiamenti nel comportamento alimentare, nel mantenimento del peso corporeo e nel metabolismo energetico. Ciò rivela un potenziale bersaglio terapeutico per mitigare l'impatto metabolico dell'interruzione circadiana.



Institute for
Diabetes,
Obesity, and
Metabolism



Il team del Istituto per il diabete, l'obesità e il metabolismo, Perelman School of Medicine, Università della Pennsylvania, diretto da Mitchel Lazar nel report

Woodie LN et al.

Hepatic vagal afferents convey clock-dependent signals to regulate circadian food intake.

Science. 2024 Nov 8;386(6722):673-677.

Ha ipotizzato che le persone che lavorano di notte o a orari strani e mangiano a orari irregolari sono più inclini all'aumento di peso e al diabete, probabilmente a causa di abitudini alimentari non sincronizzate con la luce naturale del giorno e con gli orari in cui le persone mangiano di solito. Ma è possibile prevenire gli effetti negativi del mangiare in questi orari "insoliti" nonostante non siano biologicamente preferibili?



Il report fa luce su come il corpo sa quando mangiare.

Lo studio spiega come i ricercatori abbiano scoperto una connessione tra l'orologio interno del fegato e i centri di alimentazione nel cervello.

La ricerca del team ha dimostrato che il fegato invia segnali al cervello tramite il nervo vago, facendogli sapere se si sta mangiando in un momento che segue il ritmo circadiano del corpo. Questi segnali possono essere interrotti da orari di lavoro insoliti.

Il cervello compensa eccessivamente, portando a mangiare troppo nei momenti sbagliati.

Sia i topi che gli esseri umani normalmente mangiano in orari in cui sono svegli e vigili, e questo circuito fornisce un feedback dal fegato all'orologio centrale nel cervello che mantiene il sistema in funzione senza intoppi

I ricercatori hanno preso di mira in modo specifico i **geni REV-ERB** nelle cellule epatiche dei topi che coricano appunto per **REV-ERB** proteine importanti che aiutano a regolare il ritmo circadiano del corpo.

Il ritmo circadiano del corpo (un ciclo interno di 24 ore che regola varie attività, tra cui i cicli sonno-veglia, il rilascio di ormoni e le abitudini alimentari.)

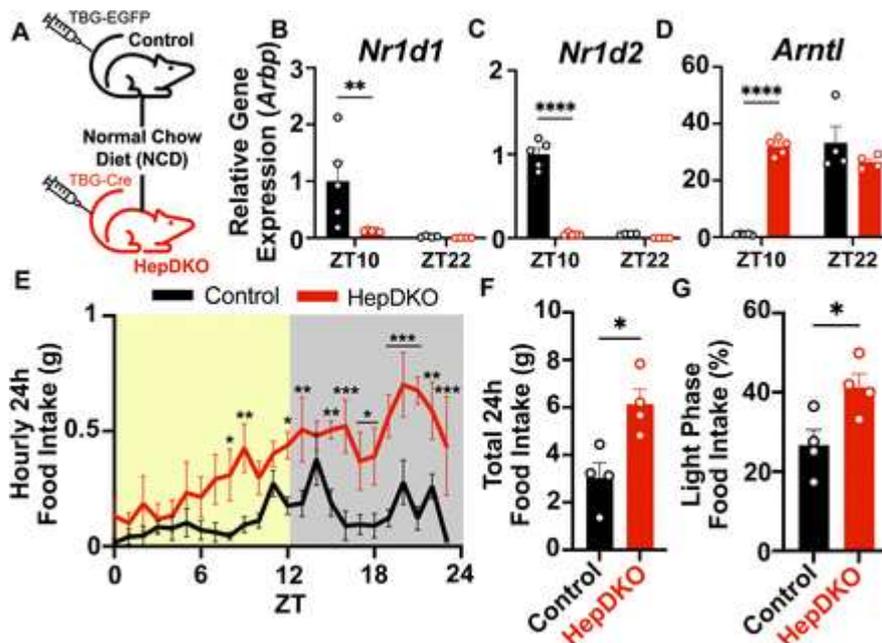
Quando questi **geni REV-ERB** sono stati disattivati nei topi, rendendo il fegato dotato di un orologio difettoso, i modelli alimentari sono cambiati drasticamente, con più cibo consumato durante i periodi meno attivi.

Gli effetti erano reversibili. Tagliare la connessione nervosa nei topi obesi ha ripristinato i normali schemi alimentari e ridotto l'assunzione di cibo. Questo suggerisce che prendere di mira questo percorso di comunicazione fegato-cervello potrebbe essere un approccio promettente per la gestione del peso negli individui con ritmi circadiani alterati.

In particolare la vagotomia del ramo epatico previene anche le interruzioni dell'assunzione di cibo indotte da un'alimentazione ricca di grassi e riduce l'aumento di peso corporeo. I nostri risultati rivelano un segnale di feedback omeostatico che si basa sulla comunicazione tra fegato e cervello per controllare i modelli di assunzione di cibo circadiani. Ciò identifica il nervo vago epatico come un potenziale bersaglio terapeutico per l'obesità nel contesto della cronodisruption.

Il team di ricerca suggerisce che colpire parti specifiche del nervo vago potrebbe aiutare le persone che lavorano di notte o soffrono di jet lag, affrontando l'eccesso di cibo causato da orologi biologici alterati.

Queste scoperte aprono la porta a future terapie che possono colpire percorsi neurali specifici per aiutare coloro che lottano con disturbi metabolici causati da orari alimentari irregolari. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sul tipo di segnali chimici che il fegato invia al nervo vago, per aiutarci a capire come il fegato influenza il cervello e il corpo attraverso questa comunicazione.



LA DESINCRONIA INTERNA INDOTTA DALLA PERDITA DI REV-ERB DEGLI EPATOCITI (HEPDKO) INTERROMPE I MODELLI DI ASSUNZIONE DEL CIBO.

(A) LA DELEZIONE SPECIFICA DEGLI EPATOCITI DI REV-ERB È STATA OTTENUTA MEDIANTE INIEZIONE ENDOVENOSA DI TOPI MASCHI NR1D1 FL/LF /NR1D2 FL/FL CON AAV8-TBG-CRE. IL GRUPPO DI CONTROLLO È STATO CREATO MEDIANTE INIEZIONE ENDOVENOSA DI COMPAGNI DI CUCCIOLATA NR1D1 FL/FL /NR1D2 FL/FL CON AAV8-TBG-EGFP.

(B D) CONFERMA DELLA DELEZIONE DI REV-ERB NEL FEGATO E DEL SUO EFFETTO SU BMAL1 (ARNTL) MEDIANTE RT-QPCR AL TEMPO ZEITGEBER (ZT) 10 E 22 (N = 4-5, MEDIA ± SEM).

(E) ASSUNZIONE DI CIBO OGNI ORA PER 24 ORE MISURATA IN ANIMALI DI CONTROLLO E HEPDKO IN CONDIZIONI DI LUCE:OSCURITÀ (N = 4, MEDIA ± SEM).

(F G) L'ASSUNZIONE TOTALE DI CIBO NELLE 24 ORE E LA PERCENTUALE DI ASSUNZIONE DI CIBO NELLE 24 ORE NELLA FASE DI LUCE SONO STATE CALCOLATE NEGLI ANIMALI DI CONTROLLO E HEPDKO (N = 4, MEDIA ± SEM). (B D E F G) I RISULTATI SONO STATI CONFRONTATI MEDIANTE IL TEST U DI MANN-WHITNEY.

(E) I RISULTATI SONO STATI CONFRONTATI MEDIANTE ANOVA A MISURE RIPETUTE. *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, ****P<0,0001.

