

# La leptina antiepilettica. Da ormone del grasso a potente modulatore cerebrale.

di Francesco Bottaccioli\*

Recentemente sul *Journal of clinical investigation* è stato dimostrato su un modello animale che la somministrazione, tramite spray nasale, di leptina causa una brusca interruzione di un attacco epilettico sperimentalmente indotto. I ricercatori sperano che da questi studi possa emergere la possibilità di mettere sul mercato uno spray, a base di leptina, utile soprattutto nell'emergenza, quando insomma l'attacco mostra le prime classiche avvisaglie, per stopparlo sul nascere. Sarebbe indubbiamente un progresso rilevante, vista la mediocre efficacia dei farmaci attuali, la loro tossicità e il consistente numero di malati per i quali risultano inefficaci.

La leptina è un ormone di cui si è sospettata l'esistenza da più di mezzo secolo, da quando i fisiologi, studiando la regolazione della fame e della sazietà, ipotizzarono la presenza nel sangue di fantomatici "fattori di sazietà", prodotti da un gene, che era mutato in un topo obeso e per questo chiamato *ob*. Ma solo nel 1994, clonando il gene *ob*, si è potuto identificare con esattezza il suo prodotto, battezzato leptina, dal greco *leptos*, magro, proprio per la sua capacità di regolare l'assunzione di cibo.

I primi studi sperimentali furono entusiasmanti: l'iniezione di leptina in animali con *ob* mutato ne ridusse drasticamente il peso e la fame. L'estensione di questi esperimenti agli umani fu un fallimento. Per due ragioni: intanto perché la mutazione del gene negli umani è rara e poi perché, negli obesi, si riscontra molta leptina circolante nel sangue ma scarsamente efficace, perché si verifica quella che è stata chiamata "resistenza leptinica". E cioè il segnale di sazietà della leptina, che è abbondante nel sangue, non passa nel cervello (esattamente nell'ipotalamo dove stanno i centri della fame e della sazietà) perché la barriera sanguigna (cosiddetta ematoencefalica), che protegge il cervello, non fa passare il segnale. Perché? Sembra che ci sia una forte riduzione e/o mutazioni dei recettori per la leptina, causate proprio dall'eccesso di cibo e dal concomitante notevole incremento di trigliceridi e di insulina.

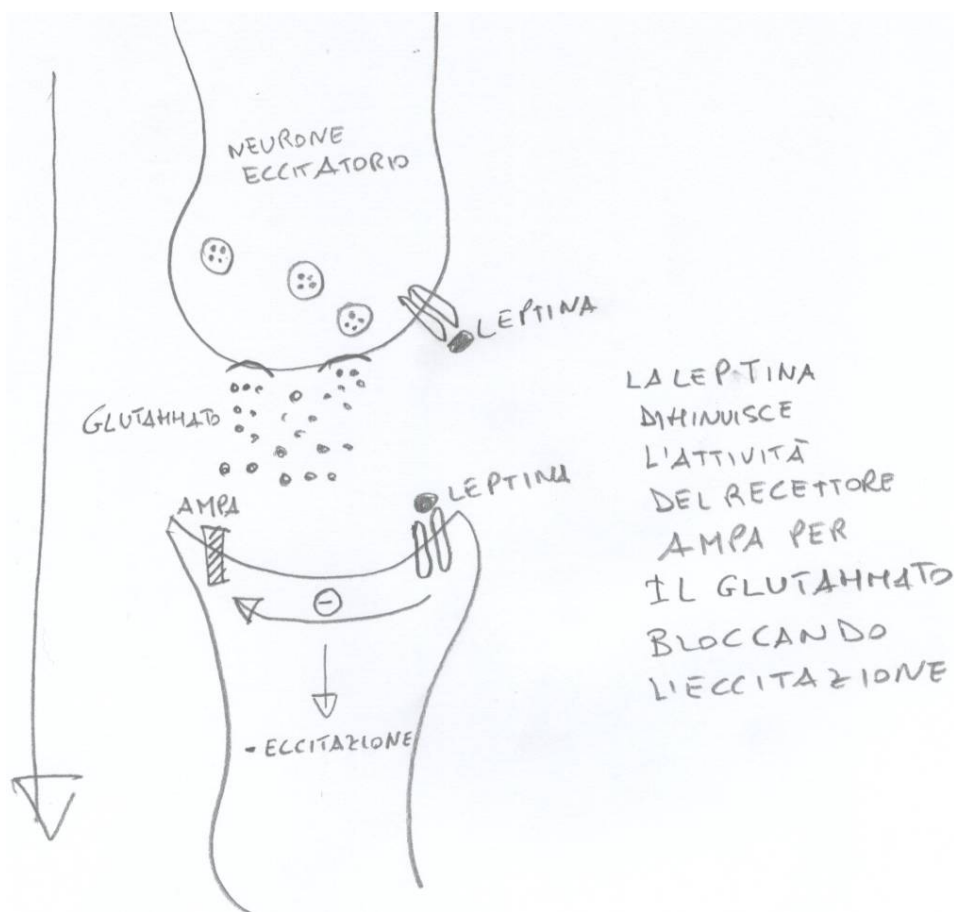
Ma se le applicazioni nel campo dell'obesità sono state un fallimento, negli ultimi anni c'è stato un fiorire di studi che hanno indagato altre funzioni cerebrali dell'ormone, che, come ho accennato sopra, è prodotto dalle cellule grasse del corpo ma è fortemente recepito nel cervello, in particolare nella sua "scatola nera", nell'ipotalamo e nell'ippocampo, le centrali di comando della produzione degli ormoni e di attività cerebrali superiori come la memoria.

Per esempio, si è scoperto che la leptina ha un ruolo nella sessualità e nella riproduzione. Animali deficienti in leptina hanno anche disfunzioni nel sistema riproduttivo. Umani con mutazioni nel gene *ob* hanno anche i testicoli poco sviluppati. Per inciso, questo spiegherebbe l'origine dell'autodichiarato ipogonadismo di Giuliano Ferrara, che per l'appunto si associa a obesità, mentre la sindrome di Klinefelter, da lui evocata, è associata a magrezza e androgenismo.

E spiegherebbe anche perché donne sofferenti di epilessia hanno più frequentemente problemi mestruali e ridotta fertilità.

Ma come fa la leptina a bloccare l'attacco epilettico? L'immagine mostra il meccanismo. La leptina diminuisce l'attività di un recettore per il glutammato, che è il principale neurotrasmettitore eccitatorio e che, nell'attacco epilettico, viene prodotto in grande quantità eccitando un'intera area cerebrale. Il blocco di questo recettore (in sigla AMPA) blocca l'eccitazione nervosa.

Questa ricerca rafforza le precedenti conoscenze sul ruolo terapeutico per l'epilessia di una dieta a bassissimo contenuto di zuccheri e ad alto contenuto di grassi, la cosiddetta dieta chetogenica che aumenta fortemente i livelli di leptina, la quale, in soggetti non obesi, passa facilmente nel cervello e controlla gli attacchi.



## Ha un'azione antidepressiva e di potenziamento della memoria

Diversi studi su animali e umani hanno dimostrato un rapporto inverso tra cortisolo e leptina. Il cortisolo è l'ormone dello stress per eccellenza e, spesso, nella depressione i suoi livelli sono sensibilmente più alti del normale. Quando la depressione se ne va, anche il cortisolo torna a livelli normali. Cortisolo alto e leptina bassa sono una caratteristica sia di modelli animali di depressione sia di persone affette da disturbi dell'umore e anche da disturbi psicotici. Recentemente, un gruppo di endocrinologi dell'Università di Belgrado ha documentato, sulla rivista "Neuroendocrinology", che i nuovi farmaci antipsicotici, quelli di "seconda generazione" o "antipsicotici atipici", fanno crescere i livelli di leptina mentre parallelamente fanno scendere i livelli di cortisolo. Questa regolazione ormonale sarebbe all'origine dell'efficacia superiore di questi farmaci rispetto ai precedenti. Ma, pur aumentando la leptina, i pazienti aumentano di peso. Ci sarebbe quindi comunque in queste persone un'alterazione del circuito cerebrale della leptina.

Rilevanti infine gli studi su leptina e memoria. Un segnale adeguato dell'ormone nel cervello potenzia la memoria. Un eccesso la disturba perché sopprime completamente il segnale del glutammato necessario per la memorizzazione. (f.b.)

## Anche il sistema immunitario è il suo bersaglio

Gli studi su leptina e immunità sono partiti da una insolita constatazione.

Quasi dieci anni fa, un gruppo di ricerca statunitense documentò una relazione tra sovrappeso e infiammazione. Misurando nel sangue i livelli della proteina c reattiva (*pcr*), un importante segnalatore dell'infiammazione, gli studiosi trovarono un aumento della proteina in adulti in sovrappeso e obesi.

Un paio d'anni dopo, lo stesso gruppo presentò i risultati di un analogo lavoro realizzato su ragazzi e ragazze tra gli 8 e i 16 anni di età. Anche in questo caso la conclusione fu la stessa: la *pcr* è più elevata quando i chili sono troppi.

L'altro dato interessante è che l'aumento della *pcr* è legato a un aumento dei globuli bianchi, che non deriva però da malattie. Ci troviamo, in sostanza, di fronte a un'infiammazione sistemica di grado lieve che, al momento, non produce danni, ma segnala rischi seri. Del resto, è da tempo noto che le più importanti conseguenze cliniche dell'eccesso di peso corporeo sono proprio le malattie infiammatorie dei vasi sanguigni.

Perché, dunque, il peso eccessivo stimola l'infiammazione? Quali sono i meccanismi biologici? Negli ultimi anni si sono avuti molti dati al riguardo.

Intanto c'è una somiglianza sorprendente tra le cellule adipose e i macrofagi, classiche cellule immunitarie. Quest'ultimi esprimono geni tipici degli adipociti e hanno una forte propensione ad ingoiare molecole grasse anche rischiando di combinare guai, come nel caso della formazione della placca aterosclerotica, che prende l'avvio proprio da macrofagi ingolfati di colesterolo (le cosiddette "cellule schiumose" o *foam cell*). Gli adipociti, a loro volta, producono sostanze immunitarie sia di tipo infiammatorio che di tipo antinfiammatorio. Cellule adipose e macrofagi producono entrambi leptina, ma la vicinanza tra le due cellule è tale che gli adipociti, nella prima fase dello sviluppo, possono anche trasformarsi in macrofagi e, da adulti, svolgere anche una funzione immunitaria (fagocitosi).

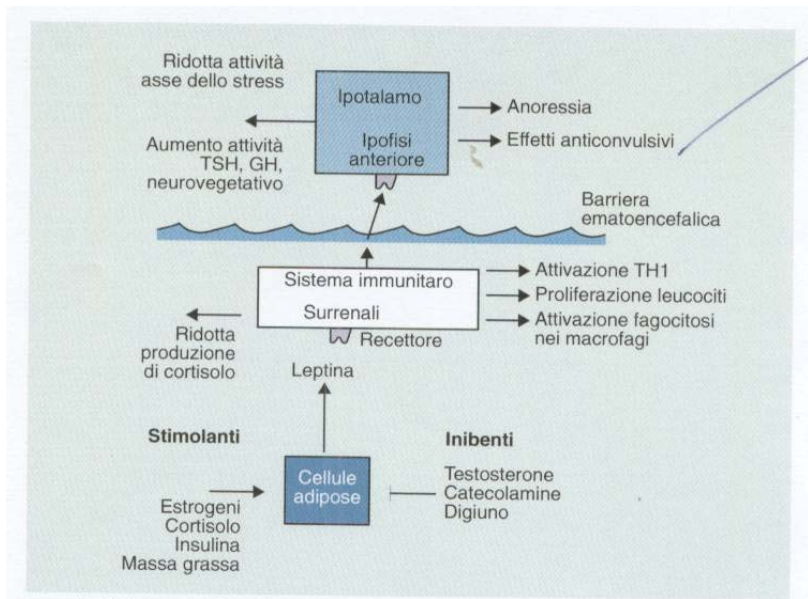
In questo quadro appare chiaro che l'eccesso di grasso, soprattutto quello di tipo viscerale (la pancia!) che appare molto più attivo di quello sottocutaneo, possa incrementare la segnalazione infiammatoria anche tramite un eccesso di leptina, che quindi ha un ruolo importante verso l'immunità.

Un suo deficit conduce a una riduzione dell'attività del circuito immunitario che ci difende da infezioni virali e tumori (cosiddetto Th1). Un eccesso, invece, causa un'iperattivazione infiammatoria con conseguente aumentato rischio di infiammazione cronica e autoimmunità.

In un recente modello sperimentale, Giuseppe Matarese, immunologo dell'Università di Napoli, ha dimostrato che la leptina è essenziale per il passaggio dal profilo Th2 al Th1: questo passaggio è legato, nell'esperimento, alla comparsa di una sclerosi multipla, una malattia autoimmune da Th1. Ma l'attività infiammatoria dell'eccesso di leptina non finisce con l'alterazione della bilancia immunitaria. L'ormone riduce anche la produzione di cortisolo. Questa azione controregolatrice sul cortisolo è inoltre chiaramente visibile dal fatto che il ritmo giornaliero della leptina è l'esatto opposto di quello del cortisolo, almeno nel topo. Infine la leptina riduce la sintesi degli androgeni da parte delle surrenali. L'effetto complessivo della riduzione della produzione di cortisolo e di androgeni dalle surrenali è un aumento dell'infiammazione.

La figura dà un quadro degli effetti generali, attualmente noti, della leptina su immunità e cervello. La combinazione di questi fenomeni potrebbe spiegare l'intrigante e clinicamente rilevante connessione tra cattivo controllo del peso, cattivo controllo dell'infiammazione e squilibrio neuroendocrino.

**Francesco Bottaccioli**



Legenda: TSH Ormone che stimola la tiroide, GH Ormone della crescita.

Fonte: F. Bottaccioli, *Il sistema immunitario, la bilancia della vita*, II edizione, Tecniche Nuove, Milano 2008