

UNIVERSITÀ DI PISA



Dipartimento di Farmacia

Corso di Laurea specialistica in Farmacia

Tesi di Laurea

L' umore, il cibo e l' obesità

Relatore:

Prof. Antonio Lucacchini

Candidato:

Resta Donato

Correlatore:

Prof. Gino Giannaccini

Anno accademico 2014/2015

INDICE

Introduzione.....	3
Elenco delle abbreviazioni.....	4
Glossario.....	5
Sezione introduttiva.....	8
1 L' umore e l' assunzione del cibo.....	8
1.1 Obesità e umore.....	8
1.2 Collegamenti bidirezionali di alimenti ed emozioni...	10
1.2.1 Relazione psicobiologica del cervello sulla ricompensa legata alla fame.....	10
1.2.2 Disturbi psichiatrici e alimentari legati all' asse HPA e ai glucocorticoidi.....	14
2 Sistema periferico nella regolazione dell' umore, del cibo e dell' obesità.....	17
2.1 Principali ormoni e fattori periferici.....	18
2.2 Leptina.....	22
2.2.1 Resistenza alla leptina.....	28

3	Possibile coinvolgimento del 15d-PGJ ₂ nello sviluppo della resistenza alla Leptina.....	29
3.1	Studio clinico.....	32
3.1.1	Il 15d-PGJ ₂ inverte gli effetti inibitori della leptina sull' assunzione di cibo.....	32
3.1.2	Effetti del 15d-PGJ ₂ sulla fosforilazione STAT3 indotta dalla leptina.....	34
3.1.3	Coinvolgimento di PPAR- γ nello sviluppo della resistenza alla leptina.....	36
3.1.4	La resistenza alla leptina indotta dal 15d-PGJ ₂ non dipende da SOCS3 o dallo stress del ER.....	40
	Conclusioni.....	42
	Bibliografia.....	43
	Ringraziamenti.....	52

Introduzione

Nel lavoro proposto, come argomento di tesi, sono stati analizzati e descritti i principali meccanismi regolatori alla base dell' assunzione del cibo dipendenti sia da fattori psicologici, che possono influenzare il comportamento alimentare, che da fattori metabolici in grado di alterare le vie di segnalazione a livello del SNC.

Esistono meccanismi di dipendenza, legati all' assunzione di cibo, che ricalcano i modelli di dipendenza legati all' assunzione di droghe.

Nello specifico, tra i vari ormoni prodotti a livello periferico, che regolano l' assunzione di cibo, è stata presa in considerazione l' azione svolta dalla leptina, prodotta principalmente a livello del tessuto adiposo, in grado di modulare a livello centrale il senso di sazietà agendo con meccanismo definito di feedback.

La leptina proprio per la sua azione è definita ormone anti-obesità, ed è stato inizialmente ipotizzato un suo uso proprio per curare questo tipo di patologia.

Nuovi studi hanno però dimostrato che l' alterata azione della leptina potrebbe essere legata maggiormente allo sviluppo della resistenza all' ormone.

Precedentemente lo sviluppo della resistenza è stato associato a fattori come il SOCS3 e lo stress del reticolo endoplasmatico, mentre nuovi studi propongono l' intervento della 15-deossi- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandina J₂ nello sviluppo della resistenza. E' sempre più accettata, infatti, la considerazione che un' infiammazione cronica a livello cerebrale giochi un ruolo fondamentale nello sviluppo della resistenza alla leptina e nell' obesità.

Sono stati quindi descritti e analizzati nuovi meccanismi, che interessano proprio l'azione di questa citochina, a livello della fosforilazione del STAT 3 e a livello del PPAR- γ .

Elenco delle abbreviazioni

- Dopamina (DA)
- Nucleo paraventricolare (PVN)
- Area ventrale tegmentale (VTA)
- Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)
- Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (DSM-5)
- Ormone Adenocorticotropo (ACTH)
- Corticotropina (CRH)
- Nucleo del tratto solitario (NST)
- Neuropeptide Y(NPY)
- Peptide correlato alla proteina Agouti(AgRP)
- Proopiomelanocortina(POMC)
- Trascritto regolato da cocaina e anfetamina(CART)
- 15-deossi- $\Delta_{12,14}$ -prostaglandina J₂ (15d-PGJ₂)
- Janus chinasi 2 (JAK2)
- Trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione 3 (STAT3)
- Proliferatore dei perossisomi attivato da recettore gamma (PPAR- γ)
- Stress del reticolo endoplasmatico (ER stress)
- Soppressore della segnalazione delle citochine 3 (SOCS3)

Glossario

Area tegmentale ventrale: La VTA è situata nel mesencefalo fra numerose aree di importante considerazione. I neuroni dopaminergici della VTA, svolgono diverse funzioni nel sistema della ricompensa, motivazione, cognizione, assuefazione e dipendenza da droghe, e possono essere la causa di numerosi disturbi mentali.

Sistema mesolimbico: comprende fibre che originano da cellule poste attorno al nucleo interpeduncolare che salgono parallelamente a quelle del sistema nigro-striatale in posizione però più mediale, un ramo entra nel nucleo accumbens e nel nucleo interstiziale della stria terminale, mentre un altro ramo passa latero-ventralmente e va a finire nei tubercoli olfattivi. Altre fibre, sempre di origine mesencefalica, non si fermano a livello delle suddette strutture ma arrivano a regioni della paleocorteccia e della neocorteccia frontale costituendo il sistema dopaminergico meso-corticale.

Asse ipotalamo-ipofisi-surrene: coniugazione di sistemi interdipendenti che collaborano alla produzione di ormoni, primo fra tutti il cortisolo, secreto dalla zona fascicolata della corticale del surrene su stimolazione dell' ormone ipofisario (ACTH) a sua volta prodotto per azione del fattore ipotalamico (CRH). Tutto il sistema è regolato da meccanismi di feedback.

Nucleo paraventricolare: è un nucleo neuronale localizzato nell'ipotalamo. Contiene diverse sottopopolazioni di neuroni, i quali sono attivati da una varietà di stimoli stressanti e cambiamenti fisiologici che comportano la regolazione del rilascio di neurotrasmettitori tra cui CRH e DA.

SOCS3: il soppressore della segnalazione delle citochine 3 è una proteina della famiglia SOCS facente parte di un sistema di feedback negativo che regola il segnale di trasduzione di citochine. Il SOCS3 è coinvolto nella regolazione negativa di citochine che segnalano attraverso la via JAK / STAT. Inibisce il segnale di trasduzione di citochine legandosi ai recettori tirosina chinasi, tra cui quelli dell' insulina e della leptina. L' associazione a JAK2 inibisce l'attività chinasi.

PPAR- γ : il proliferatore dei perossisomi attivato da recettore gamma si trova soprattutto negli adipociti, nelle cellule intestinali e nei macrofagi. Attivato, il PPAR- γ forma un eterodimero con il recettore X per i retinoidi e il complesso attivato si lega a specifiche sequenze di DNA per indurre la trascrizione di specifici elementi responsivi al PPAR- γ . Da questo meccanismo deriva l'aumento del trascritto di numerosi geni adipogenetici (lipoprotein-lipasi, proteina che lega gli acidi grassi, GLUT4, acil-CoA-sintetasi, ecc.) che determinano effetto ipoglicemizzante.

Sezione Introduttiva

1 L' umore e l' assunzione del cibo

1.1 Obesità e umore

Il cibo è una ricompensa naturale potente e l' assunzione di cibo è un processo complesso. La ricompensa e la gratificazione associate al consumo del cibo portano alla produzione della dopamina (DA), che a sua volta attiva i centri nel cervello della ricompensa e del piacere. Un individuo vorrà ripetutamente mangiare un alimento particolare per sperimentare questa sensazione positiva di gratificazione. Questo tipo di comportamento ripetitivo nell' assunzione del cibo porta all' attivazione di percorsi cerebrali di ricompensa che alla fine prevalgono altri segnali come la sazietà e la fame. Così, l' abitudine alla gratificazione attraverso un favorevole cibo porta a mangiare troppo e quindi all' obesità patologica. L' eccesso di cibo e l' obesità derivano da molti fattori biologici che svolgono entrambi i sistemi centrali e periferici in modo bi-direzionale coinvolgendo l' umore e le emozioni. Il modo di mangiare emotivo e l' umore alterato possono anche portare ad una diversa scelta di cibo e questo porta a mangiare troppo e all' obesità. I risultati della ricerca degli studi sull' uomo e sugli animali supportano un collegamento bidirezionale tra tre concetti: l' umore, il cibo e l' obesità.

Lo stress può influenzare il comportamento di retroazione (1), conseguente sia all' assunzione aumentata o ridotta di cibo a seconda dei tipi di fattori di stress esterni o psicologici (2-3).

Allo stesso modo, lo stress cronico può portare a un maggiore consumo di alimenti appetibili e gratificanti che porta all' obesità o a una diminuzione dell' appetito con conseguente perdita di peso (4-5). Inoltre, seguendo l' esposizione ad un fattore di stress, gli studi dimostrano che l' assunzione di alimenti appetibili riduce i segni di stress e ansia (6-7).

È interessante notare che i cibi particolarmente gradevoli al palato attivano le stesse regioni cerebrali di ricompensa e di piacere che sono attive nella tossicodipendenza (8), suggerendo un meccanismo neuronale della dipendenza da cibo che porta a mangiare troppo e all'obesità (8-9-10). La dopamina, che, attiva direttamente i centri di ricompensa e di piacere, colpisce sia l' umore sia l' assunzione del cibo (11-12), sostenendo ulteriormente il legame tra la psicologia e i comportamenti del mangiare.

Gli stati d' animo come l' ansia e la depressione influenzano la scelta degli alimenti e il metabolismo energetico. L' eccesso di cibo e l' obesità sono spesso associati con la depressione e l' ansia negli esseri umani e nei modelli animali (13).

I cibi gustosi sono in grado di fornire un po' di sollievo dalle emozioni e dagli stati d' animo negativi, il consumo cronico di alimenti ricchi di calorie alla fine porta all' obesità favorendo quindi la depressione e l' ansia (13-14). Allo stesso tempo, ci sono risultati che dimostrano che un' alimentazione prolungata ad alto contenuto di grassi porta a stati emotivi negativi, all' aumento della sensibilità allo stress e ad alterati livelli di corticosterone basali (15). Così, le emozioni negative incidono sulla scelta e l' assunzione del cibo che trasforma l' umore in modo bi-direzionale.

1.2 Collegamenti bidirezionali di alimenti ed emozioni

Uno studio dimostra che frequenti emozioni, come la rabbia e la gioia, hanno la più forte influenza sull' appetito e sulla scelta alimentare (16).

I percorsi sensoriali e psicologici influenzano la scelta del cibo, la quantità e la frequenza del pasto che non possono essere una parte normale della richiesta fisiologica.

1.2.1 Relazione psicobiologica del cervello sulla ricompensa legata alla fame

I circuiti di ricompensa coinvolti nella dipendenza si estendono su due regioni cerebrali fondamentali, la regione pre-frontale e l' amigdala e il sistema limbico che integra l' amigdala con l' ipotalamo e il setto dei nuclei.

Il meccanismo neurale delle vie di segnalazione perturbate della dopamina, essendo centrali per l' eccesso di cibo e dei farmaci di uso, presenta quindi un comportamento di dipendenza.

Ci sono diversi sistemi di neurotrasmettitori coinvolti nell' alimentazione come la serotonina, la dopamina, gli oppiacei e il GABA, di cui la serotonina e la dopamina sono state più strettamente correlate al comportamento sull' alimentazione. La dopamina media la ricompensa in particolare dei comportamenti del " volere" rilevanti più del "gradimento" o di un aspetto piacevole (17-18).

Gli oppioidi sono stati implicati più nel " gradimento " o nell' aspetto edonistico della ricompensa ed entrambi i percorsi dei neurotrasmettitori lavorano insieme.

Il comportamento del "volere" verso un obiettivo biologico rilevante che è mediato dalla dopamina è probabilmente dovuto al modo in cui i neuroni dopaminergici ricevono segnali e il modo in cui sono organizzati nel cervello (FIG. 1).

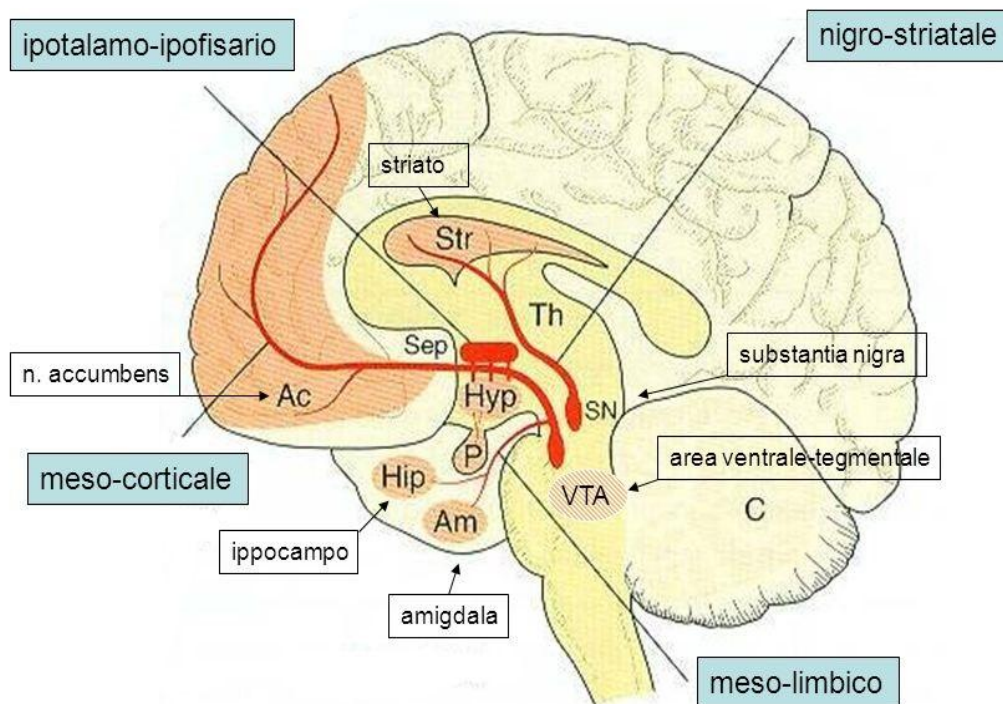


FIG. 1 Sistemi dopaminergici del SNC

I neuroni dopaminergici sono stati trovati nella regione del mesencefalo dell'area ventrale tegmentale (VTA) e nella parte compatta della sostanza nera che sporge alle regioni limbiche e corticali striatali.

I neuroni dopaminergici ricevono informazioni dall' ipotalamo e dalle regioni staminali cerebrali coinvolte nelle risposte autonome, l' ippocampo che è coinvolto nella memoria, l' amigdala coinvolta nella reattività emotiva, il talamo coinvolto nell' eccitazione e la corteccia prefrontale e il cingolo che sono coinvolti nella reattività emozionale attraverso neuropeptidi e neurotrasmettitori. I circuiti di ricompensa neurochimica e neuroanatomica coinvolti nella dipendenza da alcol e dalle droghe si traducono in un modello di dipendenza nell' eccesso di cibo e nell' obesità. Alcuni studi dimostrano che la fame può influenzare la memoria degli stimoli legati all' alimentazione dove la corteccia orbitofrontale è specificamente impegnata negli stimoli correlati al cibo in stato di fame (19).

Negli studi sul roditore, la dopamina ha dimostrato di giocare un ruolo determinante per l' alimentazione, dalla dimensione, alla durata del pasto, all' obesità (20-21)

La dopamina nel nucleo *accumbens* è stata associata ad aspetti di rinforzo del cibo mentre nell' ipotalamo, la dopamina svolge un ruolo nell' insorgenza del senso di fame e nella durata del pasto (22).

Gli studi sui roditori hanno fornito la migliore comprensione dell' assunzione di cibo mediata dalla dopamina. Quando la dopamina è carente, i topi muoiono rapidamente a causa della diminuita assunzione del cibo (23). La dopamina quando data nello striato soccorre alla carente assunzione di cibo riavviando il comportamento alimentare. Inoltre, quando la dopamina è data al nucleo accumbens, si osserva una preferenza alimentare per i prodotti alimentari piacevoli.

Un' alterata espressione dei recettori della dopamina è anche associata al comportamento alimentare (20-24).

La maturazione dell' mRNA come l' editing dell' RNA potrebbero anche svolgere un ruolo in un' alterata circuitazione della ricompensa mediando l' eccesso di cibo. È interessante notare che un alterato montaggio del recettore 2C della serotonina (5HT_{2C}R) è stato associato con la produzione della dopamina, alla ricompensa, all' umore, all' alimentazione e recentemente all' obesità (25-26-27-28-29). Curiosamente, sia il sistema serotoninergico che il dopaminergico sono alterati nei topi transgenici con un disregolato montaggio dell'enzima dell' RNA, ADAR2 (30).

È interessante notare che, è stata osservata comorbidità dei comportamenti di depressione e ansia e alterato montaggio di 5HT_{2C}R nei topi transgenici ADAR2.

Inoltre, l' alterata espressione del recettore della dopamina, ha mostrato preferenze alimentari per la dieta ricca di grassi nei topi transgenici ADAR2. La dopamina regola il consumo alimentare che coinvolge il percorso mesolimbico e l' ipotalamo (31). Dal cambiamento dei livelli di dopamina, nella dipendenza, in queste regioni del cervello, è concepibile che un meccanismo simile di rinforzo del cibo possa essere coinvolto anche nella dipendenza da cibo (22).

1.2.2 Disturbi psichiatrici e alimentari legati all' asse HPA e ai glucorticoidi

I Manuali Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (DSM-5), che sono stati sviluppati dall' Associazione Psichiatrica Americana nel 1994, hanno riportato i disturbi del comportamento alimentare nella categoria dei disturbi psichiatrici (32). Negli esseri umani, la depressione malinconica è associata con ipercortisolismo, anedonia, ipofagia e alla perdita di peso (33-34). In contrasto alla depressione atipica, le forme più comuni della depressione sono caratterizzate dalla ridotta attività dell' asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), da un aumento dell' appetito, dal desiderio di carboidrati e dall' aumento di peso (35). Quelle che comportano obesità addominale sono associate all' iperattività dell' asse HPA a causa di una risposta elevata che stimola il rilascio dell'ormone corticotropina (CRH o CRF) e una maggiore risposta stimolata dallo stress (36). Un alterato cortisolo, l' asse HPA e l' assunzione di cibo sono stati associati alla depressione (37). I percorsi neuronali che regolano l' assunzione di cibo, e circuitazioni che agiscono tramite l' asse HPA sono implicati in un complesso rapporto bidirezionale di tre concetti: umore, cibo e comportamento alimentare (37-38-39).

Si osserva che è una sovrapposizione in circuiti neurali di assunzione di cibo e di stress che probabilmente rafforzano un legame tra lo stress e il comportamento alimentare (40). Queste sovrapposizioni di circuitazioni dell' asse HPA che modulano il comportamento alimentare e lo stress convergono l' ormone del corticosterone a produrre neuroni nel nucleo paraventricolare (PVN).

Così, glucocorticoidi elevati e un HPA disfunzionale sono comuni sia alla depressione che all'obesità.

I glucocorticoidi esercitano effetti multipli sulle funzioni metaboliche, endocrine, immunitarie e comportamentali. In particolare regolano la ricompensa e i processi emotivi attraverso i loro recettori nei circuiti del mesencefalo e limbico (41-42), quindi non agiscono solo perifericamente per mantenere l'omeostasi energetica ma anche centralmente per modulare l'attività HPA, emozionale e gli effetti comportamentali dello stress. I glucocorticoidi, essendo liposolubili, diffondono nel citosol attraverso la membrana cellulare e si legano a specifici recettori dei glucocorticoidi (GR). Il legame con l'ormone determina l'attivazione e dunque un cambio di conformazione nel recettore, che viene traslocato all'interno del nucleo. Qui il complesso glucocorticoide-recettore dimerizza a seguito dell'interazione con altri complessi e si lega all'elemento di risposta per i glucocorticoidi (GRE), una specifica sequenza nucleotidica del promotore del gene di cui si regola l'espressione. Così il dimero glucocorticoide-recettore agisce da fattore di trascrizione attivante, stimolando così la trascrizione di determinati geni e la sintesi di specifiche proteine nel citoplasma. In particolare, agendo a livello nucleare, non attivano solo singoli geni, ma fanno partire un programma genico che serve a spegnere il processo infiammatorio. Sotto stress fisiologico acuto, l'asse HPA è attivato e i glucocorticoidi vengono rilasciati. Questo porta ad un importante restauro di bilancio energetico aumentando l'insulina, lo stimolo per il cibo gustoso (39-43) e alla mobilitazione dell'energia immagazzinata verso magazzini centrali che porta all'obesità.

Così, l' obesità e i disturbi dell' umore sono legati tramite l' asse HPA. Nei roditori, l' esposizione cronica al corticosterone porta ad un aumento del recettore dei glucocorticoidi (GC) con maggiore espressione nel cervello anteriore e nell' amigdala basolaterale che si traduce in comportamenti simili alla depressione e all' ansia. È interessante notare che altri comportamenti che hanno ridotto l' esperienza di piacere / ricompensa, comportamento simile all' ansia, hanno accresciuto l' attivazione dell' asse ipotalamo-ipofisurrene (HPA).

Pertanto, questi risultati suggeriscono che un deficit nella segnalazione dei glucocorticoidi nelle diverse regioni cerebrali può giocare un ruolo nel disturbo affettivo. Inoltre, dopo un' dieta cronica ad alta percentuale di grassi e per poi passare a una normale dieta, i topi hanno mostrato voglia per saccarosio, cibi molto grassi e hanno mostrato un comportamento maggiore simile all' ansia (15).

Risultati simili dell' aumento dei segni comportamentali e fisiologici di depressione e ansia sono stati segnalati nell' uomo nel momento del passaggio da una dieta ad alto contenuto di grassi ad una a dieta normale (44-45). Tutti insieme, questi risultati suggeriscono che un' alimentazione cronica ricca di grassi promuove stati emozionali negativi e potenzia condizioni per una maggiore sensibilità allo stress che porta a continui cicli ripetitivi di eccesso di cibo, all' aumento di peso e alla depressione.

2 Sistema periferico nella regolazione dell' umore, del cibo e dell' obesità

L' asse intestino-cervello media la comunicazione tra cervello e intestino quando si tratta di appetito, sazietà e omeostasi energetica (46-47-48).

Alcuni dei neurotrasmettitori, molecole essenziali per il funzionamento del cervello, derivano da ammino acidi essenziali, ovvero che derivano solo dalla demolizione delle proteine della dieta. Per esempio la serotonina cerebrale viene sintetizzata a partire dal triptofano, la dopamina, la noradrenalina e l' adrenalina dalla tirosina.

Questi ammino acidi competono tutti per la stessa via di accesso cerebrale, quindi la loro captazione è in rapporto alla concentrazione plasmatica dipendente dai fenomeni di decarbossilazione a livello intestinale.

Inoltre, è stato dimostrato che gli ormoni periferici regolano l' umore, l' assunzione di cibo e l' obesità (47-49-50-51-52).

Segnali gastrointestinali come colecistochinina, bombesina, glucagone, enterostatina, insulina, resistina, somatedina, ciclo(istidina-prolina), leptina, amilina e apolipoproteina A-IV sono tutti noti per ridurre l' assunzione del cibo ad eccezione della grelina, che invece la aumenta.

2.1 Principali ormoni e fattori periferici

GRELINA

L'ormone intestinale orexigenico della grelina è sintetizzato nello stomaco e agisce centralmente per mediare una maggiore assunzione di cibo via percorsi centrali (53-54-55-56). L'ipotalamo nel cervello percepisce direttamente la grelina periferica e modifica lo stato di energia (57). Gli studi supportano che la grelina raggiunge il cervello attraverso le afferenze del vago al nucleo del tratto solitario (NST).

La grelina attiva la segnalazione a valle attraverso il recettore dell'ormone secretagogico (GSH-R1a) che viene ubiquitariamente espresso in tutte le regioni del cervello e nei tessuti periferici. A causa di più siti di espressione del GSH-R1A, non è sorprendente che la grelina esegua molte altre attività biologiche di secrezione dell'ormone della crescita, del glucosio e del metabolismo dei lipidi e della motilità gastrointestinale.

Il sistema grelinergico media anche gli aspetti non-omeostatici della ricompensa edonistica e gli aspetti motivazionali dell'assunzione del cibo via circuito dopaminergico-mesolimbico.

Numerosi studi prevedono un collegamento tra grelina e disturbi affettivi, come la depressione e l'ansia alleviate dalla stessa.

SEROTONINA

La serotonina ha numerose funzioni oltre alla regolazione dell' umore che comprendono la regolazione del sonno, dell' appetito e il controllo compulsivo.

I livelli di serotonina dei canali intestinale e alimentare costituiscono circa l' 80-90% della serotonina totale del corpo umano ed è sorprendente come essa detta la maggior parte del nostro umore e della felicità.

L' aminoacido essenziale del triptofano che proviene dal cibo è il precursore per la sintesi della serotonina (58). L' ingestione di carboidrati aumenta il rapporto plasmatico di triptofano rispetto agli altri grandi aminoacidi neutri che porta ad un aumento della sintesi della serotonina nel cervello alleviando la depressione ed è proprio questo desiderio di carboidrati durante la fase depressiva che spesso porta all' obesità.

La serotonina del cervello gioca un ruolo nella fisiopatologia della depressione in quanto allevia i sintomi depressivi tramite un aumento dell' attività serotoninergica centrale.

Una dieta ricca di carboidrati può alleviare la depressione mentre le diete povere tendono a rendere depressi poiché i livelli di serotonina sono ridotti a causa della diminuzione nell' assunzione di carboidrati.

Il montaggio dell' RNA del 5HT_{2C}R è stato implicato nel disturbo affettivo, nello stress, nella separazione materna, nella sindrome di Prader Willi, nell' iperfagia e nell' obesità alterando molti aspetti della via di segnalazione della serotonina in 24 differenti isoforme del recettore. Queste forme modificate del 5HT_{2C}R sono in diverse regioni del cervello e suggeriscono un ruolo importante nel collegare l' umore, l' assunzione di cibo e l' obesità tramite la 5HT_{2C}R.

ADIPONECTINA

Bassi livelli di un altro ormone derivato dai tessuti adiposi, l' adiponectina, sono implicati nell' omeostasi energetica, nei disturbi metabolici, nell'insulino-resistenza (59-60) e recentemente, nella depressione nell' uomo (61-62-63-64)

Ci sono rapporti conflittuali di associazioni positive o negative dei livelli di adiponectina con il disturbo dell' umore o nessun cambiamento nei pazienti con disturbo depressivo maggiore o con gli antidepressivi. Un' interessante amministrazione centrale dell' adiponectina ha effetti antidepressivi (65). Così, un legame tra i livelli di adiponectina plasmatica e depressione si osserva nei topi. Al contrario, gli esseri umani mostrano risultati ambigui a seconda del tipo di disturbo depressivo, del sesso e del trattamento.

RESISTINA

La resistina derivata dagli adipociti è legata alla resistenza dell' insulina nei modelli di roditori con comportamento simile alla depressione mentre nell' uomo, il ruolo della resistina è meno definito.

Nei topi obesi indotti dalla genetica e dalla dieta i livelli di resistina sono elevati mentre nell' uomo la quantità è maggiormente regolata.

I livelli di resistina sono comunque inferiori nei pazienti che ricevono un trattamento antidepressivo con remissione dalla depressione.

INSULINA

L' insulina è un ormone polipeptidico che è indispensabile per l' assorbimento del glucosio all' interno delle cellule, esso si lega a un recettore proteico che si trova nella membrana cellulare, questo legame causa a sua volta tutta una serie di eventi metabolici che causano l' ingresso del glucosio all' interno della cellula.

Va detto che molti ormoni (cortisolo, glucocorticoidi, GH, glucagone, adrenalina), antagonizzano l' azione insulinica, perché se questa non fosse limitata si andrebbe incontro ad un eccessivo assorbimento cellulare di glucosio, con conseguente ipoglicemia e morte, tuttavia quando gli ormoni che antagonizzano l' insulina sono in eccesso si instaura l' insulino-resistenza. Appare esserci una significativa associazione trasversale tra la depressione e l' insulino-resistenza (66) e vi è un' associazione bidirezionale tra il diabete e l' umore depresso.

L' alto contenuto di grassi nella dieta ostacola la segnalazione del recettore insulinico-ipotalamico e riduce la segnalazione dell' insulina ipotalamica favorendo l' aumento di peso e degli stati emotivi negativi.

Il farmaco Pioglitazone insulino-sensibilizzante mostra un ridotto segno di depressione, ansia e una ridotta insulino-resistenza (67).

Allo stesso modo, Rosiglitazone somministrato a normali topi chow e ratti mostra un' azione antidepressiva in test comportamentali.

Il complementare RNA, bersagliando il recettore dell' insulina nei ratti, risulta aumentare il comportamento simile alla depressione e all' ansia.

2.2 LEPTINA

La leptina è l'ormone definito anti-obesità ed è stato identificato nel 1994 dal gruppo di Friedman. La leptina è secreta principalmente dal tessuto adiposo e agisce sui neuroni ipotalamici del cervello per ridurre l'assunzione di cibo. Bassi livelli di leptina sono stati associati alla depressione umana e a comportamenti simili alla depressione nei roditori (68-69-70).

Un effetto simile ad un antidepressivo della leptina nell'insufficienza di leptina o nella resistenza alla leptina, suggerisce che l'ormone contribuisce ad alterare l'umore (71). Un aumento del grasso viscerale e dislipidemia sono associati con diversi cambiamenti endocrini e metabolici che portano al controllo da parte del sistema nervoso centrale degli stati emotivi e dell'umore (72). Come una ghiandola endocrina, il tessuto adiposo secreta numerosi ormoni peptidici che colpiscono i tessuti cerebrali e periferici a regolare il metabolismo e il comportamento. La leptina impatta diversi processi fisiologici, come l'appetito, il dispendio energetico e la funzione neuroendocrina. L'ormone è stato anche collegato alla depressione umana ed è stato dimostrato che nei roditori può avere effetti antidepressivi e ansiolitici (73-74-75).

Il Disturbo depressivo maggiore (MDD) è stato dimostrato essere associato a bassi livelli di leptina plasmatici rispetto ai controlli sani (68-76-77).

D'altra parte, ci sono relazioni che mostrano un aumento dei livelli di leptina plasmatica nella depressione (78-79-80), nello specifico un aumento in genere dei livelli di leptina nelle donne con disturbo depressivo (81-82), come pure nessun cambiamento di leptina mediante trattamento antidepressivo (79).

Negli individui depressi che soffrono di perdita di appetito, i livelli di leptina nel plasma non differiscono da quelli dei controlli sani (83).

In un altro studio, si è constatato che una leptina maggiore nel sangue è associata ai pazienti depressivi atipici con un aumento dell' appetito (84). Negli uomini più anziani, una combinazione di livelli elevati di grassi viscerali e leptina è stata associata alla depressione (85) e l' alta leptina è stata correlata positivamente con i sintomi depressivi nei pazienti con diabete di tipo 2 (86).

È interessante notare che gli studi sui roditori hanno fornito la maggior parte conclusiva dei risultati. La leptina modula l' asse HPA e topi che hanno un deficit di leptina (obesi *ob/ob* topo) o del suo recettore della leptina (obesi *db/db* topo) hanno mostrato un maggiore comportamento simile alla depressione (75-87-88-89). Inoltre, *ob/ob* topo carenti di leptina hanno elevato il corticosterone (CORT) che può essere ridotto mediante la sostituzione della leptina (90-91). Al contrario, un lieve stress imprevedibile cronico nei ratti attiva l' asse HPA e conduce a comportamenti simili alla depressione che sono collegati ad una diminuzione dei livelli di leptina nel sangue (92).

La leptina agisce nella cellula tramite il suo recettore di membrana Ob-Rb che appartiene alla prima classe della famiglia dei recettori di interleuchine. I recettori della leptina (Ob-Rb o Lep-Rb) che sono situati nei loci del mesencefalo e del proencefalo influenzano i processi emotivi.

È la via di segnalazione JAK/STAT (FIG. 3) la principale responsabile per la segnalazione della leptina. Essa, accoppiata al recettore OB-Rb (uno fra i tipi di recettore OB-R), induce la dimerizzazione di quest'ultimo ed anche

L'attivazione delle proteine JAK (Janus Kinasi), che sono capaci di fosforilare entrambi i monomeri del recettore OB-R.

Questa fosforilazione crea siti nel recettore a cui si legano le proteine STAT (Signal transducers and activators of transcription, ossia trasduttori del segnale ed attivatori della trascrizione). Queste ultime, infine, vengono anch'esse fosforilate dalla JAK, dopodiché lasciano il recettore e si accoppiano, formando dei dimeri. I dimeri di STAT fosforilate si legano a sequenze specifiche di DNA, promuovendo l'espressione di alcuni geni. Nel caso della leptina vengono regolati i geni NPY, CRH e POMC.

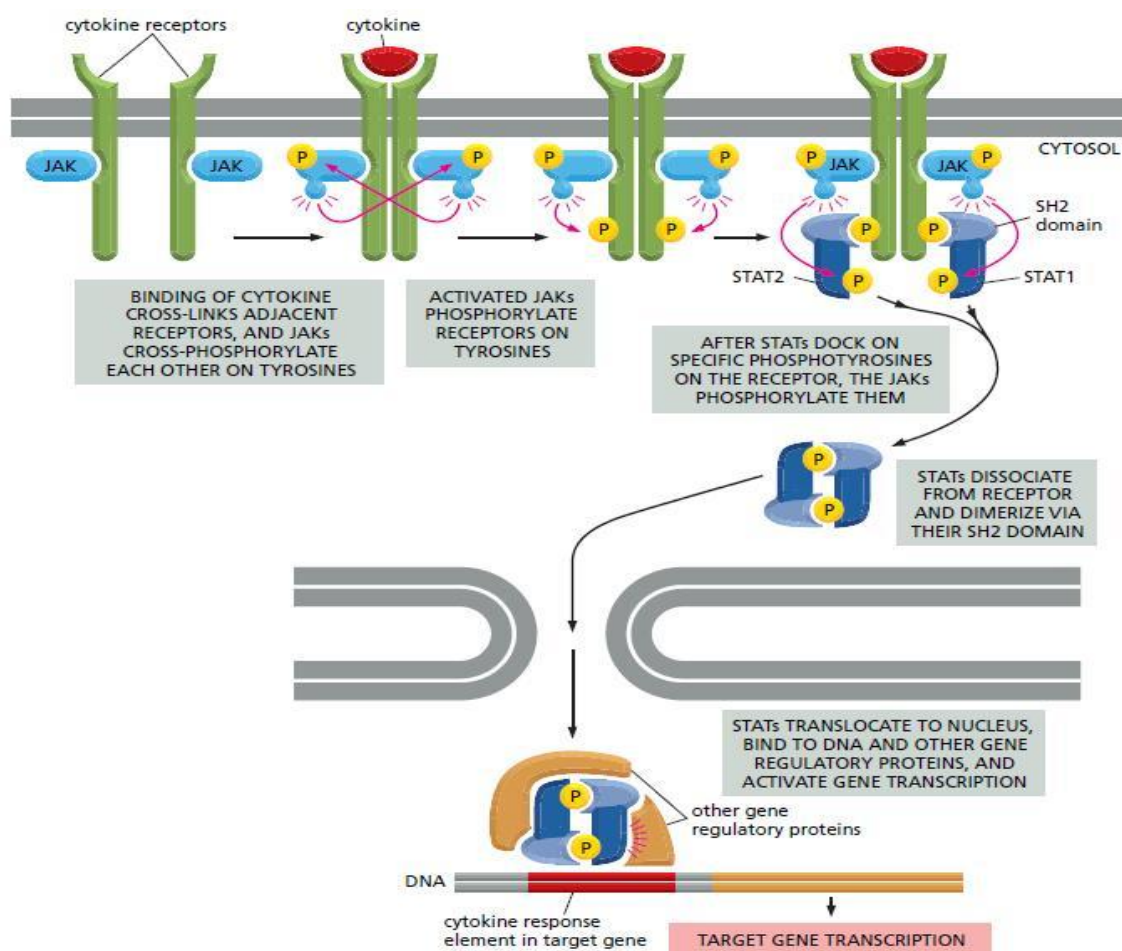


FIG. 2 Via di segnalazione JAK/STAT

Per iniziare la sua azione, la leptina si accoppia con l' isoforma completa del suo recettore, quella OB-Rb.

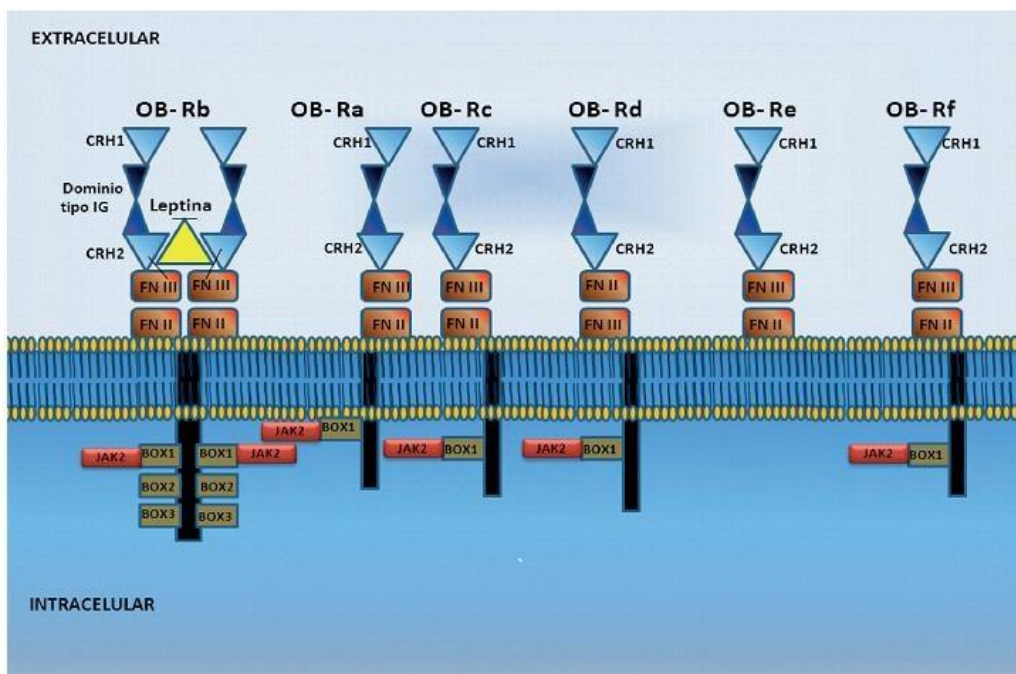


FIG. 3 Isoforme del recettore della leptina. L' isoforma b contiene un dominio extracellulare comune a tutte le isoforme e un dominio intracellulare. Il dominio extracellulare è composto per due domini dall' unione di citochine(CRH1 e CRH2), da un dominio di fibronectina III e uno di fibronectina II e da un dominio di unione all' immunoglobulina. Il dominio intracellulare varia a seconda dell' isoforma. Nell' Ob/Rb contiene tre box che consentono la fosforilazione della molecola STAT per l' attivazione della via di segnalazione.

Nel nucleo arcuato dell' ipotalamo si trovano due popolazioni di neuroni che rispondono alla leptina. La prima popolazione di neuroni è quella che produce il neuropeptide Y (NPY) ed il peptide correlato alla proteina Agouti (AgRP, dall'inglese *Agouti-related peptide*). Questi neuroni sono in grado di aumentare l' attività di un altro tipo di neurone ipotalamico, quello che produce l'ormone concentrante della melanina (MCH) e oressine, che sono potenti promotori dell' appetito.

L' altra popolazione di neuroni è quella che produce la pro-opiomelanocortina (POMC) e il CART (*cocaine-amphetamine regulated transcript*, ossia, trascritto regolato dalla cocaina e dall' anfetamina). Quest' altra popolazione inibisce fortemente l' appetito perché diminuisce l'attività dei neuroni produttori di sostanze che lo promuovono (oressigene).

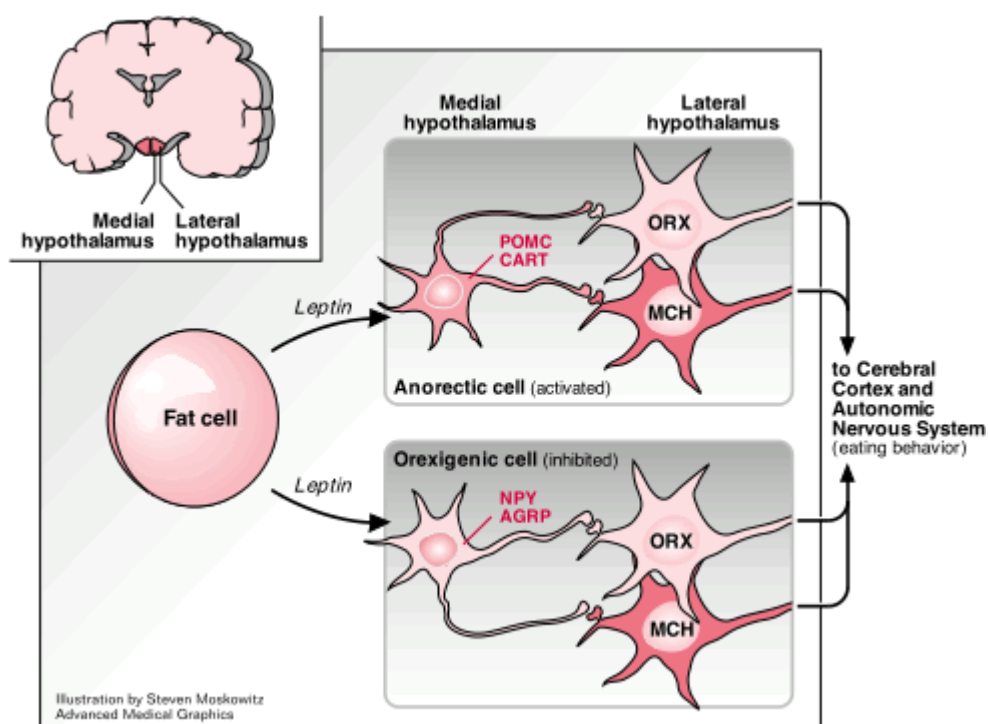


FIG. 4 Azione della leptina sulle popolazioni neuronali nel nucleo arcuato dell' ipotalamo

La leptina diminuisce l' attività della prima popolazione di neuroni e, quindi, inibisce le connessioni di questi con i neuroni che producono sostanze oressigene.

La seconda popolazione di neuroni, invece, è stimolata dalla leptina e, quindi, è in grado di generare un' inibizione più forte sui neuroni che producono le sostanze oressigene. Così, tramite questa inibizione, l'appetito viene diminuito.

La delezione genetica del Lep-Rb nell' ippocampo si traduce in un fenotipo simile alla depressione, stato che si riduce mediante la somministrazione di leptina all' ippocampo ottenendo così effetti antidepressivi (74-88-89-93-94).

La perdita di Lep-Rb specificamente nei neuroni glutamatergici del proencefalo suscita un comportamento simile alla depressione senza influenzare l' ansia (69). Il rilascio della dopamina indotta dallo stress è anche associato con un' alta leptina (95). La leptina attiva i neuroni della dopamina nel VTA del mesencefalo riducendo il rilascio di dopamina neuronale e aumentando la disponibilità di dopamina (96-97).

L' eliminazione selettiva di Lep-Rb dai neuroni dopaminergici nel mesencefalo ha riportato un aumento del comportamento simile all' ansia, ma non un comportamento simile alla depressione (98). Le segnalazioni di LepRb nei nuclei limbici e prefrontali mediano invece l'azione antidepressiva della leptina.

Al contrario, la leptina nei neuroni dopaminergici del mesencefalo ventrale e nel nucleo centrale della segnalazione della leptina dell' amigdala esercita le azioni ansiolitiche della leptina. Così, la segnalazione della leptina nelle diverse regioni del cervello esercita comportamenti fisiologici diversi.

Per quanto riguarda il controllo del peso l' importanza della leptina è verificata nei ratti ob/ob, che hanno una mutazione nel gene responsabile dalla produzione di leptina e sono, quindi, estremamente obesi, presentando anche un appetito vorace.

La somministrazione di leptina a questi ratti, comunque, è capace di invertire i sintomi, controllare l'appetito e, così, ridurre il peso. Ciò dimostra che la deficienza di leptina è la causa dell'obesità in questi ratti.

La leptina, comunque, non è stata efficace in altri casi di obesità, visto che la sua deficienza è una condizione rara e non è l'unica causa dell'obesità. Gli studi puntano adesso all'ipotesi di resistenza alla leptina, che può essere una causa importante di obesità.

2.2.1 Resistenza alla leptina

Mutazioni nel gene del recettore OB-R possono causare resistenza alla leptina, un quadro in cui, nonostante alti livelli plasmatici di leptina, le attività biologiche della proteina non sono verificate. Studi su questo tipo di mutazione nei ratti, hanno rivelato che il recettore OB-R mutato ha un dominio citoplasmatico più piccolo rispetto al recettore normale. Questo dominio mutato non è capace di attivare la via delle proteine STAT e si verifica quindi una situazione di resistenza. Ciò può dipendere da una desensibilizzazione (in alcuni soggetti obesi si è riscontrata una scarsa presenza di leptina a livello cerebrale, a fronte di livelli molto elevati nel circolo ematico, come se si fosse attivata una sorta di impermeabilizzazione della barriera ematoencefalica) o da interferenze biochimiche (una situazione infiammatoria di basso grado, la cosiddetta infiammazione silente che altera la biochimica dell'organismo interferendo con la leptina, effetti simili sono causati dal cortisolo, l'ormone dello stress, e dall'insulina).

3 Possibile coinvolgimento del 15-deossi- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandina J₂ nello sviluppo della resistenza alla leptina

Il 15d-PGJ₂ è un membro della famiglia delle prostaglandine (PG), che comprende i prodotti disidratati della PGD₂ (99-100).

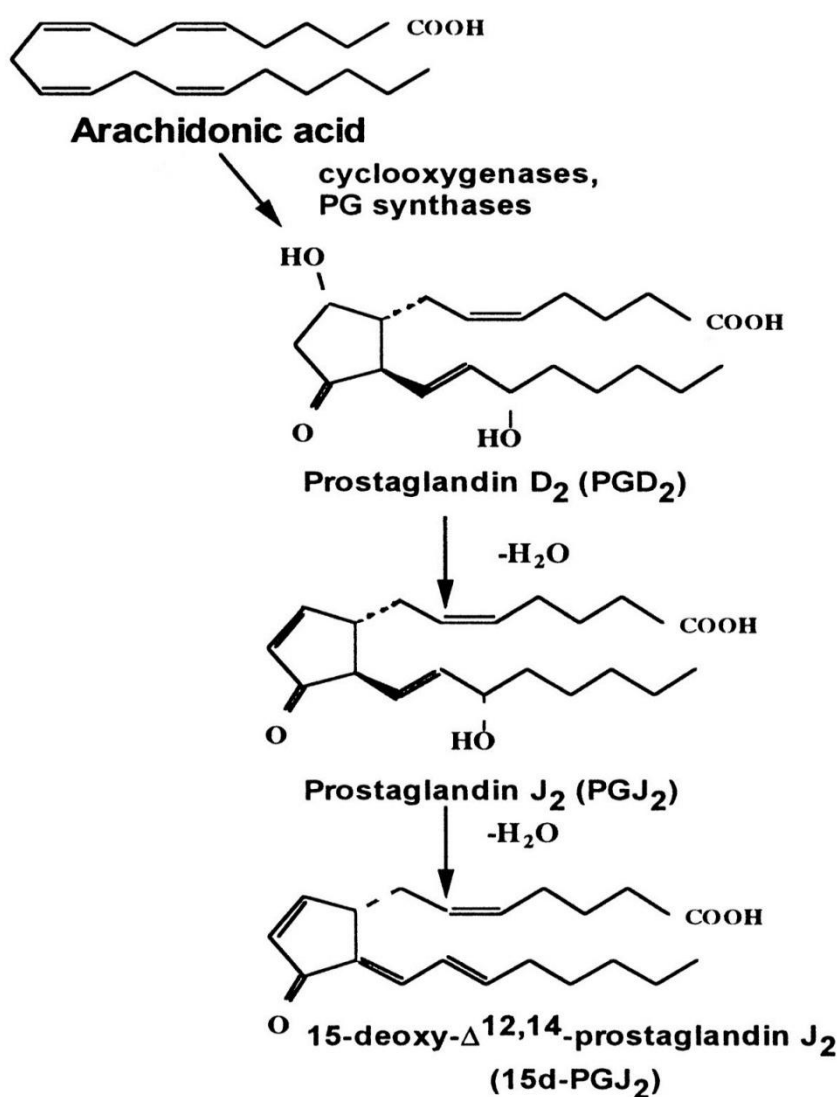


FIG. 5 Formazione 15d-PGJ₂ a partire dall' Acido Arachidonico

Ci sono sempre più prove che suggeriscono che il 15d-PGJ₂ gioca un ruolo nell'inibire le reazioni infiammatorie. È stato precedentemente dimostrato che il 15d-PGJ₂ attenua l'infiammazione inibendo la chinasi IκB attivata dall'eccessiva nutrizione. È risultato che l'attivazione del mediatore dell'infiammazione metabolica accresceva l'espressione di SOCS3, un inibitore di insulina e leptina, e determinava un aumento dell'assunzione di cibo.

La soppressione di IκB nei neuroni dell'ipotalamo del topo si è rivelata in grado di proteggere dall'obesità e dall'intolleranza al glucosio.

Il 15d-PGJ₂ può anche inibire l'infiammazione mediata dalla proliferazione di macrofagi e monociti attraverso i proliferatori dei perossisomi attivati dal recettore gamma (PPAR-γ), una superfamiglia di recettori nucleari (101-102-103-121). Il 15d-PGJ₂ è stato anche dimostrato attenuare l'infiammazione cerebrale inibendo la microglia inducibile dall'ossido nitrico sintasi (iNOS), il fattore α della necrosi tumorale (TNF-α) e l'interleuchina (IL)-12 (104-105). Il PPAR è stato precedentemente segnalato nell'ipotalamo e il 15d-PGJ₂ ha attenuato risposte febbrili indotte dal lipo-polisaccaride (LPS) (106). Inoltre, il 15d-PGJ₂ potrebbe essere coinvolto nelle malattie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer. Un precedente studio ha riportato che il 15d-PGJ₂ ha inibito l'infiammazione indotta dall'amiloide β nella malattia di Alzheimer (107). Presi insieme, questi risultati suggeriscono che il 15d-PGJ₂ può svolgere un ruolo importante nella regolazione della funzione immunitaria del cervello (104-105). È generalmente accettato che l'infiammazione ipotalamica contribuisce alle funzioni fisiopatologiche dell'obesità (108).

Acidi grassi saturi a catena lunga hanno dimostrato di attivare la segnalazione dei recettori di tipo toll 4 e di indurre l' espressione delle citochine nell' ipotalamo. Inoltre, l' infiammazione può essere coinvolta nello sviluppo della resistenza alla leptina (109).

Tuttavia, i meccanismi alla base dello sviluppo della resistenza alla leptina in uno stato infiammatorio rimangono poco chiari.

Diversi studi hanno proposto meccanismi per lo sviluppo della resistenza alla leptina riguardanti il soppressore della segnalazione delle citochine 3 (SOCS3) (111) della proteina tirosina fosfatasi 1B (PTP1B) (112-113) e lo stress del reticolo endoplasmatico (ER) (114-115-116).

Nello studio che segue (110), condotto presso l' Analysis Center of Life Science dell' Università di Hiroshima, è stato tuttavia dimostrato che la resistenza alla leptina indotta dal 15d-PGJ₂ non può essere mediata dallo stress del reticolo endoplasmatico o dal soppressore della segnalazione delle citochine 3(SOCS3), ma da meccanismi che interessano la fosforilazione STAT 3 e il PPAR- γ .

3.1 Studio clinico

3.1.1 Il 15d-PGJ₂ inverte gli effetti inibitori della leptina sull' assunzione di cibo

La leptina inibisce l' assunzione del cibo agendo sul cervello (117). Pertanto, è stato determinato in vivo se il 15d-PGJ₂ possa attenuare l' inibizione dell' assunzione di cibo indotta dalla leptina. Per valutare gli effetti del 15d-PGJ₂, sull' inibizione della leptina, sull' assunzione di cibo, sono stati iniettati centralmente il 15d-PGJ₂ insieme alla leptina nei topi e misurata la loro assunzione di cibo.

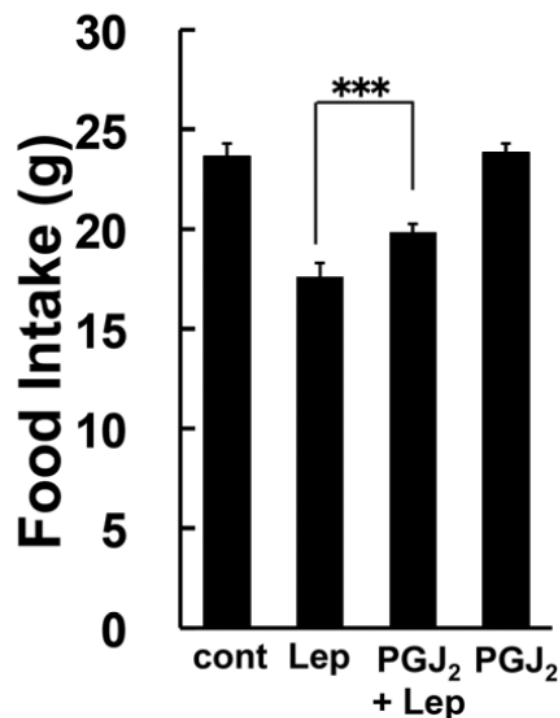


FIG. 6 Il 15d-PGJ₂ ha invertito l'azione saziante della leptina.

La leptina è stata somministrata attraverso un percorso intracerebroventricolare (ICV) a ratti maschi.

L' assunzione di cibo è stata misurata per 24 h. La leptina ha inibito l'assunzione di cibo. Il trattamento con 15d-PGJ₂ ha invertito gli effetti inibitori della leptina sul cibo. *** P <0.001

La somministrazione intra-cerebro-ventricolare della leptina da sola ha mostrato una diminuzione dell' assunzione di cibo entro le 24 ore (FIG. 6).

Tuttavia, il trattamento con il 15d-PGJ₂ ha invertito significativamente gli effetti inibitori della leptina sulla assunzione di cibo (FIG. 6).

Questi risultati suggeriscono che il 15d- PGJ₂ ha inibito l'azione della leptina sul cibo in vivo.

Pertanto, anche il 15d-PGJ₂ può essere coinvolto nello sviluppo della resistenza alla leptina. Per confermare ulteriormente questi risultati, sono stati iniettati successivamente il 15d-PGJ₂ intra-cerebro-ventricolare nel cervello del topo e analizzata la fosforilazione di STAT3 indotta dalla leptina nell' ipotalamo. Come mostrato nella figura 7, la fosforilazione di STAT3 indotta dalla leptina è stata inibita dalla somministrazione di 15d-PGJ₂.

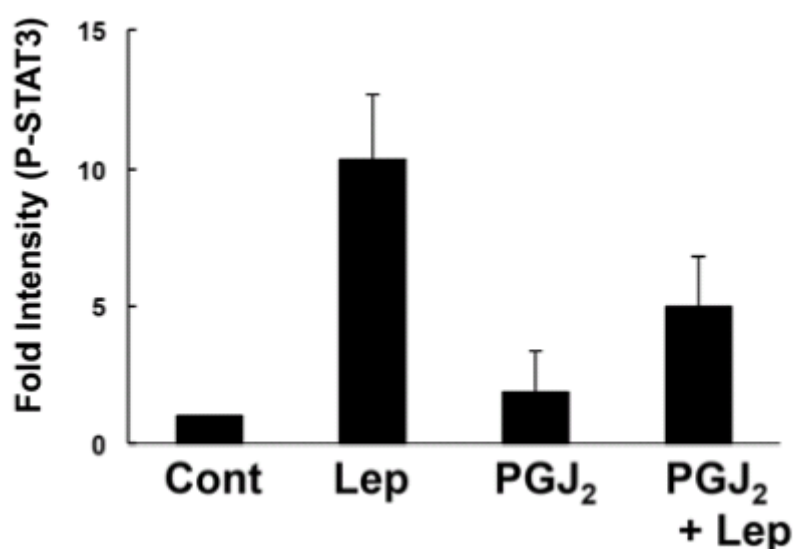


FIG. 7 Il 15d-PGJ₂ ha ridotto la fosforilazione STAT3 nell' ipotalamo indotta dalla leptina.

Il 15d-PGJ₂ e la leptina sono stati somministrati attraverso un percorso intracerebroventricolare (ICV) a topi maschi. Gli animali sono stati pretrattati con 15d-PGJ₂ prima dell'iniezione di leptina. Trenta minuti dopo il trattamento con leptina il livello di fosforilazione di STAT3 è stato analizzato con Western blotting.

3.1.2 Effetti del 15d-PGJ₂ sulla fosforilazione STAT3 indotta dalla leptina

La circolazione della leptina è un noto attivatore del recettore della leptina Ob-Rb, che si trova nei neuroni ipotalamici e successivamente induce la trasduzione del segnale JAK2-STAT3 (118). Sono stati studiati gli effetti del 15d-PGJ₂ sul segnale della leptina indotto dalla trasduzione utilizzando una linea cellulare del neuroblastoma umano stabilmente trasfettata con recettore Ob-Rb della leptina (linea SH-SY5Y-Ob-Rb cell) (119).

Il trattamento con la leptina ha marcatamente indotto la fosforilazione di STAT3 a Tyr705, indicando l'espressione del funzionale recettore nella linea cellulare SH-SY5Y-Ob-Rb. Pertanto, sono stati analizzati gli effetti del 15d-PGJ₂ sulla fosforilazione STAT3 indotta dalla leptina. Il trattamento con 15d-PGJ₂ tempo e dose-dipendente ha inibito la fosforilazione del STAT3 indotta dalla leptina da 30 minuti fino a 4 ore (FIG. 8A).

L'inibizione della 15d-PGJ₂ sulla fosforilazione del STAT3 indotta dalla leptina era dose-dipendente, con livelli significativi di inibizione osservati a 10 μ M (FIG. 8B).

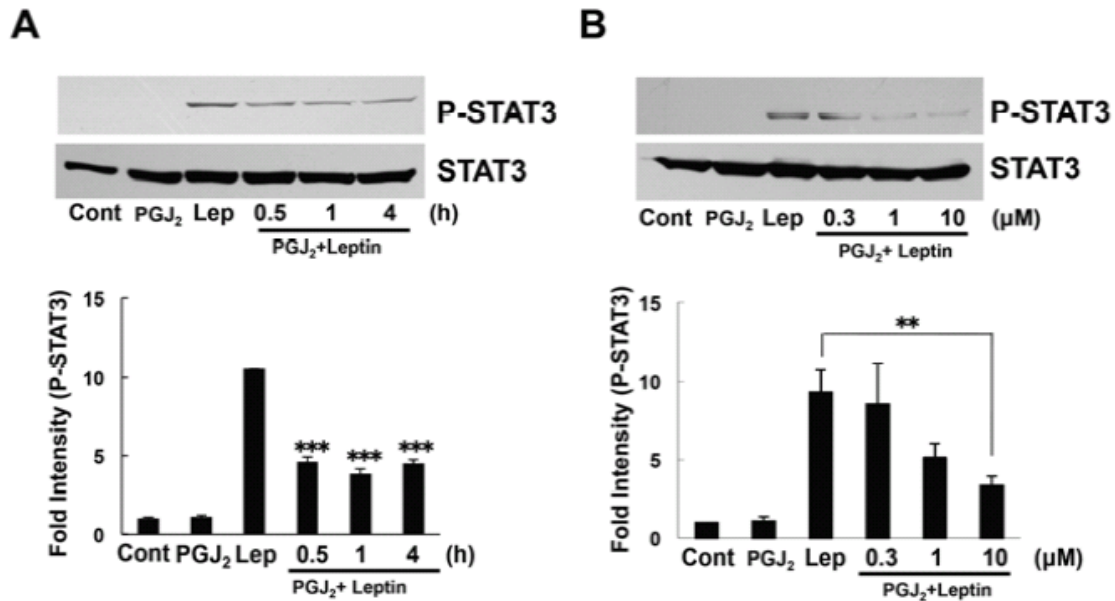


FIG. 8 15d-PGJ₂ ha indotto resistenza alla leptina.

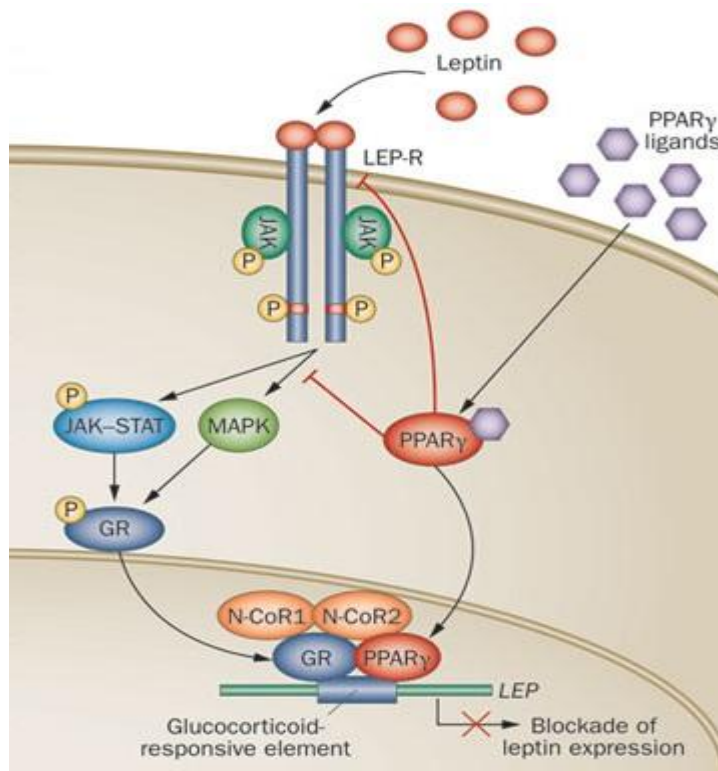
A) Cellule SH-SY5Y-ObRb trattate con 15-Deoxy-D12,14-prostaglandina J₂ (15d-PGJ₂: 10 micron) per i tempi indicati e quindi stimulate con leptina (Lep: 0,5 mg / ml) per 15 min. *** P <0.001

B) Cellule SH-SY5Y-ObRb trattate con 15d-PGJ₂ (15d-PGJ₂: 0.3 ~ 10 micron) per 1 ora e poi stimulate con leptina (Lep: 0,5 mg / ml) per 15 min. È stata effettuata un'analisi western blotting utilizzando anticorpi specifici per fosfo-STAT3 (Tyr705) e STAT3. ** P <0,01

Nessun cambiamento di rilievo è stato notato nello stato di fosforilazione delle proteine globali a residui di tirosina dopo che le cellule SH-SY5Y-ObRb sono state trattate con 15d-PGJ₂. Pertanto, 15d-PGJ₂ non può avere perturbato globali percorsi di tirosina chinasi. Questi risultati sono stati confermati dall'ulteriore immunostochimica, che ha rivelato che la leptina ha indotto una nucleare colorazione fosfo-STAT3 che è stata nettamente attenuata dal 15d-PGJ₂. Così, questi risultati, suggeriscono che il 15d-PGJ₂ ha specificamente inibito il segnale di trasduzione STAT3 a valle del recettore della leptina Ob-Rb.

3.1.3 Coinvolgimento di PPAR- γ nello sviluppo della resistenza alla leptina

Il recettore gamma attivato dalla proliferazione dei perossisomi (PPAR- γ), viene attivato dal 15d-PGJ₂ (120-121). Il PPAR- γ è espresso nel tessuto adiposo e nel fegato e regola l'espressione di geni coinvolti nella differenziazione degli adipociti, nella biosintesi e immagazzinamento dei lipidi e nel metabolismo del glucosio. Il ligando naturale di questo recettore è rappresentato dagli acidi grassi (FFAs) e dagli eicosanoidi. Quando è attivato, il recettore migra nel nucleo delle cellule ed attiva la trascrizione di un gruppo specifico di geni. Dopo l'attivazione del recettore PPAR- γ : si riduce l'insulino-resistenza, viene modificata la differenziazione degli adipociti e si verifica la diminuzione della sensibilità alla leptina con un aumento dell'appetito.



E' stato studiato se gli effetti inibitori del 15d-PGJ₂ sulle azioni della leptina sono mediati attraverso il PPAR- γ . Inizialmente è stata esaminata la sua espressione nella linea cellulare SH-SY5Y Ob-Rb. Coerentemente con i risultati precedenti (122-123), il PPAR- γ è stato espresso sulle cellule neuronali SH-SY5Y Ob-Rb nel cervello del topo così come nell' ipotalamo e nella corticale (FIG. 9A).

Pertanto, sono stati esaminati gli effetti del GW9662, un antagonista specifico del PPAR- γ . Il trattamento con GW9662 da solo non ha influenzato la fosforilazione del STAT3 indotta dalla leptina (FIG. 9B). Tuttavia, si è osservato che la lieve ripresa del 15d-PGJ₂ ha indotto la stimolazione della fosforilazione di STAT3 da GW9662 nelle cellule trattate con la leptina (FIG. 9B).

Questi risultati suggeriscono che il PPAR- γ può essere coinvolto nella resistenza alla leptina indotta dal 15d-PGJ₂. Per ulteriore conferma del coinvolgimento del PPAR- γ nella resistenza alla leptina, sono stati analizzati gli effetti degli agonisti del PPAR- γ sulle azioni della leptina trattando le cellule con Rosiglitazone, uno specifico agonista del PPAR- γ e analizzando la fosforilazione del STAT3 indotta dalla leptina.

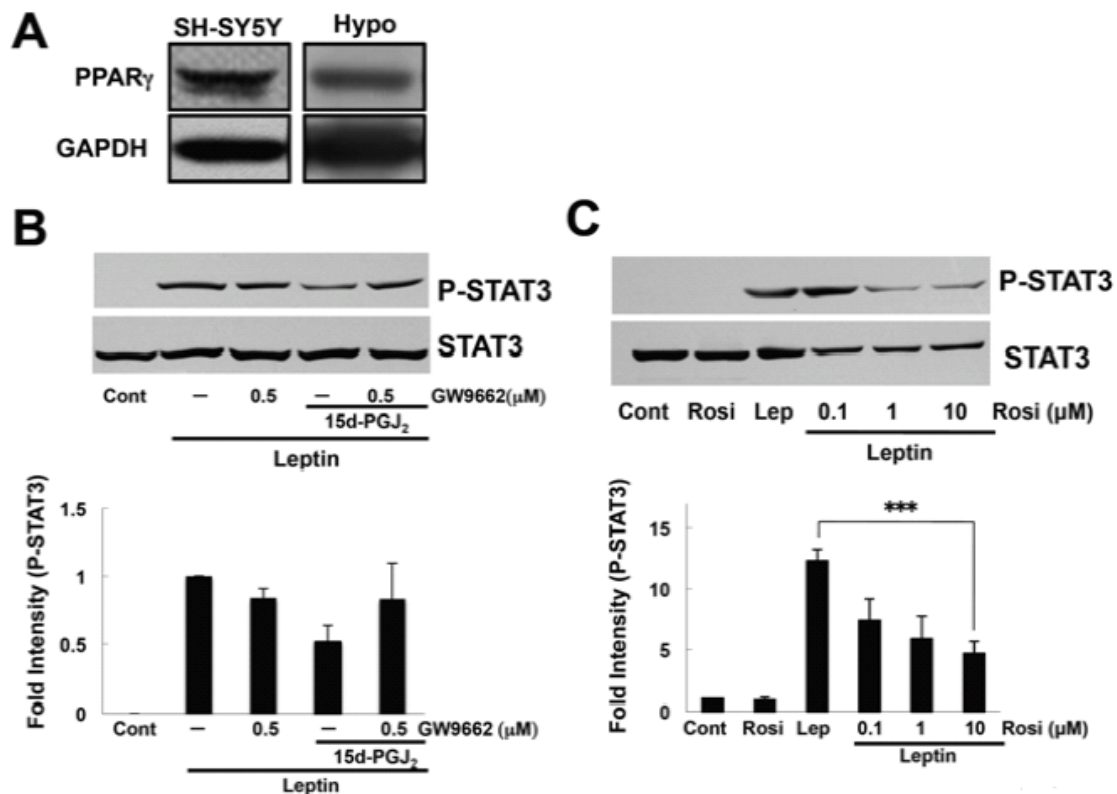


FIG. 9 PPAR- γ è stato coinvolto nella resistenza alla leptina indotta da 15d-PGJ₂.

A) PPAR è stata espressa in cellule SH-SY5Y-ObRb, l'ipotalamo e corteccia. L'analisi assorbente (Western Blotting) è stata effettuata utilizzando anticorpi specifici per PPAR e GAPDH.

B) L'antagonista PPAR- γ ha restaurato la resistenza alla leptina indotta da 15d-PGJ₂. Cellule SH-SY5Y-ObRb erano state pre-incubate con GW9662 (0,5 μ M) per 30 minuti e poi trattate con 15d-PGJ₂ (15d-PGJ₂:30 μ M) per 4 h. Sono poi state stimulate con Leptina (0,5 mg / mL) per 15 min. * P < 0.05 (v.s. leptina + 15d-PGJ₂).

C) L'agonista PPAR- γ ha indotto resistenza alla leptina. Cellule SH-SY5Y-ObRb sono state trattate con rosiglitazone (Rosi: 0.1 ~ 10 μ M) per 1 ora e poi stimulate con leptina (Lep: 0,5 mg / ml) per 15 min. Una analisi western blotting è stata eseguita utilizzando anticorpi specifici per fosfo-STAT3 (Tyr705) e STAT3. *** P < 0.001.

Il Rosiglitazone è un farmaco anti-diabetico, che è classificato come tiazolidinedione (TZD) ed è usato per trattare il diabete causato dall'insulino-resistenza.

Tuttavia, il principale effetto collaterale del TZD è l' aumento di peso, meccanismo di azione che non è ancora stato chiarito. Questa scoperta è di particolare interesse perché l'obesità è coinvolta nello sviluppo del diabete.

D' altra parte, sono stati segnalati trattamenti con TZD per aumentare l' assunzione di cibo, suggerendo l' esistenza di azioni sul SNC del PPAR- γ nella regolazione del peso.

Questi risultati indicano che il PPAR- γ induce resistenza alla leptina, che può contemporaneamente tenere conto degli effetti collaterali di TZD.

Come previsto, una riduzione dose-dipendente è stata osservata nella fosforilazione del STAT3 indotta dalla leptina dopo il trattamento con Rosiglitazone (FIG. 9C). Questi risultati indicano che il 15d-PGJ₂ ha indotto la resistenza alla leptina mediata attraverso il PPAR- γ . Pertanto, l' agonista PPAR- γ può attenuare le azioni della leptina nel SNC, aumentando così l' assunzione di cibo.

3.1.4 La resistenza alla leptina indotta dal 15d-PGJ₂ non dipende da SOCS3 o dallo stress del ER

Il soppressore della segnalazione di citochine 3 (SOCS3 o SOCS-3) è una proteina che nell' uomo è codificata dal gene SOCS3. Questo gene codifica per un membro della STAT indotta STAT inibitore (SSI). I membri della famiglia SSI sono regolatori negativi citochine-inducibile della segnalazione di citochine. L' espressione di questo gene è indotta da varie citochine, tra cui IL-6, IL-10, e interferone-gamma (IFN). La proteina codificata da questo gene può legare le JAK2 chinasi , e inibirne l' attività. Il trattamento con la leptina per 6 h ha aumentato i livelli di SOCS3, che hanno agito come un feedback negativo regolatore delle azioni della leptina (124). Sono stati misurati i livelli di SOCS3 dopo il trattamento con 15d-PGJ₂.

Tuttavia, non si è osservato un aumento dei livelli di SOSC3 dopo che le cellule sono state trattate con il 15d-PGJ₂ in tutti punti temporali indagati.

Così, la resistenza alla leptina indotta dal 15d-PGJ₂, non può essere mediata attraverso l' induzione del SOCS3. Il 15d-PGJ₂ inoltre, non ha indotto l' apparente attivazione dello stress di ER, come misurato dai geni regolati dallo stress del ER, come GRP78 e lo stato di attivazione delle proteine sensore dello stress del ER come IRE1 o PERK.

Come controllo positivo, il trattamento con Tunicamicina, un reagente che induce stress nel ER e inibisce la glicosilazione delle proteine, ha aumentato l' attivazione di IRE1 e Perk e l' induzione di GRP78 nelle cellule SH-SY5Y-Ob-Rb.

Pertanto, questi risultati suggeriscono che la resistenza alla leptina indotta dal 15d-PGJ₂ non era mediata attraverso lo stress del ER. Pertanto, la resistenza alla leptina indotta dal 15d-PGJ₂ non può essere mediata attraverso meccanismi precedentemente identificati, come il SOCS3 e lo stress del ER.

CONCLUSIONI

I meccanismi alla base dello sviluppo della resistenza alla leptina, si pensa possano essere mediati attraverso l' induzione di SOCS3 o dello stress del ER. Tuttavia, la resistenza alla leptina indotta dal 15d-PGJ₂ non può essere mediata attraverso questi meccanismi. E' emerso che il PPAR- γ sarebbe associato alla resistenza alla leptina indotta dal 15d-PGJ₂, leggermente attenuata dall' antagonista del PPAR- γ , il GW9662, nelle cellule trattate con la leptina. Inoltre, l' agonista del PPAR- γ , il Rosiglitazone, attenua l' attivazione di STAT3 indotta dalla leptina. Uno dei meccanismi alla base delle azioni dell' agonista del PPAR- γ sull' obesità può essere attribuito agli effetti periferici quali la differenziazione degli adipociti.

Si è visto che i segnali della leptina sono stati attenuati quando le cellule neuronali sono state trattate con l' agonista PPAR- γ .

Tuttavia, la molecola bersaglio fisiologica che attiva il PPAR- γ rimane attualmente sconosciuta. L' identità della molecola target neuronale che regola l' attivazione del PPAR- γ , collegata ai segnali della leptina, è uno dei principali problemi in questo campo di ricerca.

Il 15d-PGJ₂ può essere quindi un mediatore per l' attivazione del PPAR- γ , che è legato alla resistenza alla leptina. I risultati suggeriscono che l' attivazione del PPAR- γ indotta dal 15d-PGJ₂ può essere coinvolta nello sviluppo della resistenza della leptina nel SNC.

Pertanto, il bersaglio del 15d-PGJ₂ può rappresentare una nuova strategia per migliorare i meccanismi disfunzionali alla base delle patologie legate all' alimentazione.

BIBLIOGRAFIA

1. **Greeno C.G., and Wing R.R.**(1994).Stress-induce deating. *Psychol. Bull.* 115, 444–464.
2. **Oliver G., and Wardle J.**(1999).Perceived effects of stress on food choice. *Physiol. Behav.* 66, 511–515.
3. **Gibson E.L.**(2006).Emotional influences on food choice: sensory, physiological and psychological path ways. *Physiol. Behav.* 89, 53–61.
4. **Cartwright M., Wardle J., Steggle N., Simon A.E., Croker H. and Jarvis M.J.** (2003).Stress and dietary practices in adolescents. *Health Psychol.* 22, 362–369.
5. **Adam T.C. and Epel E.S.**(2007).Stress, eating and there ward system. *Physiol. Behav.* 91, 449–458.
6. **Pecoraro N., Reyes F., Gomez F., Bhargava A. and Dallman M.F.**(2004).Chronic stress promotes palatable feeding, which reduces signs of stress: feedforward and feedback effects of chronic stress. *Endocrinology* 145, 3754–3762.
7. **La Fleur S.E., Manalo S.L., Roy M., Houshyar H. and Dallman M.F.**(2005).Hepatic vagotomy alters limbic and hypothalamic neuropeptide responses to insulin-dependent diabetes and voluntary lard ingestion. *Eur. J. Neurosci.* 21, 2733–2742.
8. **Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Tomasi D. and Baler R.**(2012).Food and drug reward: over lapping circuits in human obesity and addiction. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 11, 1–24.
9. **Davis C., Curtis C., Levitan R.D., Carter J.C., Kaplan A.S. and Kennedy J.L.** (2011).Evidence that ‘food addiction’ is a valid phenotype of obesity. *Appetite* 57, 711–717.
10. **Dileone R.J., Taylor J.R. and Picciotto M.R.**(2012).The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction. *Nat. Neurosci.* 15, 1330–1335.
11. **Cantello R., Aguggia M., Gilli M., Delsedime M., Chiaro Cutin I., Riccio A., et al.**(1989).Major depression in Parkinson’s disease and the mood response to intravenous methylphenidate: possible role of the “hedonic” dopamine synapse. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 52, 724–731.
12. **Fochtmann L. and Fink M.**(1992).Role of dopamine in mood disorders. *Compr. Psychiatry* 33, 417–418.
13. **Novick J.S., Stewart J.W., Wisniewski S.R., Cook I.A., Manev R., Nierenberg A., et al.**(2005).Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder: preliminary findings from STAR*D. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1002–1011.
14. **Sharma S. and Fulton S.**(2013).Diet induced obesity promotes depressive-like behavior that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. *Int. J. Obes. (Lond.)* 37, 382–389.

15. **Sharma S., Hryhorczuk C. and Fulton S.**(2012).Progressive-ratio responding for palatable high-fat and high-sugar food in mice. *J. Vis. Exp.* e3754.
16. **Macht M.**(1999).Characteristics of eating in anger, fear, sadness and joy. *Appetite* 33, 129–139.
17. **Berridge K.C.**(1996).Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci.Biobehav.Rev.* 20, 1–25.
18. **Davis C.A.,Levitan R.D.,Reid C.,Carter J.C.,Kaplan A.S.,Patte K.A., et al.**(2009).Dopamine for “wanting” and opioids for “liking” :a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity(SilverSpring)* 17, 1220–1225.
19. **Morris J.S., and Dolan R.J.**(2001).Involvement of human amygdale aand orbitofrontal cortexin hunger enhanced memory for food stimuli. *J. Neurosci.* 21, 5304–5310.
20. **Clifton P.G., Rusk I.N., and Cooper S.J.**(1991).Effects of dopamine D1 and dopamine D2 antagonists on the free feeding and drinking patterns of rats. *Behav.Neurosci.* 105, 272–281.
21. **Schwartz G.J.**(2000).The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition* 16, 866–873.
22. **Wang G.J., Volkow N.D., Thanos P.K., and Fowler J.S.**(2004b).Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J. Addict.Dis.* 23, 39–53.
23. **Hnasko T.S., Szczypka M.S., Alaynick W.A., Daring M.J., and Palmiter R.D.**(2004).A role for dopamine in feeding responses produced by orexigenic agents. *BrainRes.* 1023, 309–318.
24. **Zeng B.Y., Heales S.J., Canevari L., Rose S., and Jenner P.**(2004).Alterations in expression of dopamine receptors and neuropeptides in the striatum of GTP cyclohydrolase deficient mice. *Exp.Neurol.* 190, 515–524.
25. **Burns C.M., Chu H., Rueter S.M., Hutchinson L.K., Canton H., Sanders-Bush E., et al.**(1997).Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature* 387, 303–308.
26. **Sodhi M.S., Burnet P.W., Makoff A.J., Kerwin R.W., and Harrison P.J.**(2001).RNA editing of the 5-HT(2C) receptor is reduced in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 6, 373–379.
27. **Rosenzweig-Lipson S., Sabb A., Stack,G., Mitchell P., Lucki I., Malberg J.E., et al.**(2007).Antidepressant-like effects of the novel, selective, 5-HT2C receptor agonist WAY-163909 in rodents. *Psychopharmacology(Berl.)* 192, 159–170.
28. **Hayes D.J., and Greenshaw A.J.**(2011).5-HT receptors and reward-related behaviour: a review. *Neurosci.Biobehav.Rev.* 35, 1419–1449.
29. **Schellekens H., Clarke G., Jeffery I.B., Dinan T.G., and Cryan J.F.**(2012a).Dynamic 5-HT2C receptor editing in a mouse model of obesity. *PLoSONE* 7:e32266.

30. **Singh M., Zimmerman M.B., Beltz T.G., and Johnson A.K.**(2009).Affect- related behaviors in mice misexpressing the RNA editing enzyme ADAR2. *Physiol.Behav.* 97, 446–454.
31. **Volkow N.D., Wang G.J., and Baler R.D.**(2011).Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *TrendsCogn.Sci.* 15, 37–46.
32. **American Psychiatric Association.**(2013).*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5thEdn.Arlington,VA:American Psychiatric Publishing.
33. **Fisher W.W., Thompson R.H., Piazza C.C., Crosland K. and Gotjen D.**(1997).On the relative reinforcing effects of choice and differential consequences. *J. Appl. Behav. Anal.* 30, 423–438.
34. **Hammack S.E., Roman C.W., Lezak K.R., Kocho Shellenberg M., Grimmig B., Falls W.A., et al.**(2010).Roles for pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP)expression and signaling in the bed nucleus of the stria terminalis (BNST)in mediating the behavioral consequences of chronic stress. *J. Mol. Neurosci.* 42, 327–340.
35. **Juruena M.F., and Cleare A.J.**(2007).[Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome]. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 29(Suppl.1),S19–S26.
36. **Pasquali R.**(2012).The hypothalamic-pituitary-adrenalaxis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1264, 20–35.
37. **Ulrich-Lai Y.M., and Herman J.P.**(2009).Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 397–409.
38. **Kyrou I., and Tsigos C.**(2009).Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr. Opin. Pharmacol.* 9, 787–793.
39. **Dallman M.F.**(2010).Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 21, 159–165.
40. **Maniam J., and Morris M.J.**(2012).The link between stress and feeding behaviour. *Neuropharmacology* 63, 97–110.
41. **Arnett M.G., Kolber B.J., Boyle M.P., and Muglia L.J.**(2011).Behavioral insights from mouse models of forebrain and amygdala specific glucocorticoid receptor genetic disruption. *Mol. Cell. Endocrinol.* 336, 2–5.
42. **Wang Q., Verweij E.W., Krugers H.J., Joels M., Swaab D.F., and Lucassen P. J.**(2013).Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients. *Brain Struct. Funct.*
43. **Piazza P.L.M., and LeMoal M.**(1997).Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. *Brain Res. Rev.* 25, 359–372.
44. **Avena N.M., Rada P., and Hoebel B.G.**(2008).Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 20–39.

45. **Cottone P., Sabino V., Steardo L., and Zorrilla E.P.** (2009). Consummatory, anxiety related and metabolic adaptations in female rats with alternating access to preferred food. *Psychoneuroendocrinology* 34, 38–49.
46. **Cummings D.E., and Overduin J.** (2007). Gastrointestinal regulation of food intake. *J. Clin. Invest.* 117, 13–23.
47. **Blevins J.E., and Baskin D.G.** (2010). Hypothalamic-brainstem circuits controlling eating. *Forum Nutr.* 63, 133–140.
48. **Gibson C.D., Carnell S., Ochner C.N., and Geliebter A.** (2010). Neuro imaging, gut peptides and obesity: novel studies of the neurobiology of appetite. *J. Neuroendocrinol.* 22, 833–845.
49. **Dickson S.L., Egecioglu E., Landgren S., Skibicka K.P., Engel J.A., and Jerlhag E.** (2011). The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. *Mol. Cell. Endocrinol.* 340, 80–87.
50. **Overduin J., Figlewicz D.P., Bennett-Jay J., Kittleson S., and Cummings D. E.** (2012). Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 303, R259–R269.
51. **Perello M., and Zigman J.M.** (2012). The role of ghrelin in reward-based eating. *Biol. Psychiatry* 72, 347–353.
52. **Karra E., O'daly O.G., Choudhury A.I., Yousseif A., Millership S., Neary M. T., et al.** (2013). A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J. Clin. Invest.* 123, 3539–3551.
53. **Kojima M., Hosoda H., and Kangawa K.** (2004). Clinical endocrinology and metabolism. Ghrelin, a novel growth-hormone-releasing and appetite stimulating peptide from stomach. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 18, 517–530.
54. **Nakazato M., Murakami N., Date Y., Kojima M., Matsuo H., Kangawa K., et al.** (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409, 194–198.
55. **Andrews Z.B.** (2011a). Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. *Peptides* 32, 2248–2255.
56. **Diz-Chaves Y.** (2011). Ghrelin, appetite regulation, and food reward: interaction with chronic stress. *Int. J. Pept.* 2011:898450.
57. **Schaeffer M., Langlet F., Lafont C., Molino F., Hodson D.J., Roux T., et al.** (2013). Rapid sensing of circulating ghrelin by hypothalamic appetite-modifying neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 1512–1517.
58. **Prasad C.** (1998). Food, mood and health: a neurobiologic outlook. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 31, 1517–1527.

59. **Hanley A.J., Bowden D., Wagenknecht L.E., Balasubramanyam A., Langfeld C., Saad M.F., et al.**(2007).Associations of adiponectin with body fat distribution and insulin sensitivity in non diabetic Hispanics and African-Americans. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 92, 2665–2671.
60. **Hryhorczuk C., Sharma S., and Fulton S.E.**(2013). Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front.Neurosci.* 7:177.
61. **Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., et al.**(1999).Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 257, 79–83.
62. **Ryo M., Nakamura T., Kihara S., Kumada M., Shibazaki S., Takahashi M., et al.**(2004).Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ.J.* 68, 975–981.
63. **Weber-Hamann B., Kratzsch J., Kopf D., Lederbogen F., Gilles M., Heuser I., et al.**(2007).Resistin and adiponectin in major depression: the association with free cortisol and effects of antidepressant treatment. *J. PsychiatryRes.* 41, 344–350.
64. **Yilmaz Y.**(2008).Psychopathology in the context of obesity: the adiponectin hypothesis. *Med.Hypotheses* 70, 902–903
65. **Liu J., Guo M., Zhang D., Cheng S.Y., Liu M., Ding J., et al.**(2012).Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 109, 12248–12253.
66. **Kan C., Silva N., Golden S.H., Rajala U., Timonen M., Stahl D., et al.**(2013).A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *DiabetesCare* 36, 480–489.
67. **Kemp A.H., Quintana D.S., Felmingham K.L., Matthews S., and Jelinek H. F.**(2012).Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients:implications for cardiovascular risk. *PLoS ONE* 7:e30777.
68. **Kraus T., Haack M., Schuld A., Hinze-Selch D., and Pollmacher T.**(2001). Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology* 73, 243–247.
69. **Guo M., Lu Y., Garza J.C., Li Y., Chua S.C., Zhang W., et al.**(2012).Forebrain glutamatergic neurons mediate leptin action on depression-like behavior and synaptic depression. *Transl.Psychiatry* 2, e83.
70. **Lawson E.A., Miller K.K., Blum J.I., Meenaghan E., Misra M., Eddy K.T., et al.**(2012).Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 76, 520–525.
71. **Lu X.Y.**(2007).The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr.Opin.Pharmacol.* 7, 648–652.
72. **Hryhorczuk C., Sharma S., and Fulton S.E.**(2013).Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front.Neurosci.* 7:177.

73. **Asakawa A., Inui A., Inui T., Katsuura G., Fujino M.A., and Kasuga M.**(2003). Leptin treatment ameliorates anxiety in ob/ob obese mice. *J. Diabetes Complicat.* 17, 105–107.
74. **Liu J., Garza J.C., Bronner J., Kim C.S., Zhang W., and Lu X.Y.**(2010). Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. *Psychopharmacology(Berl.)* 207, 535–545.
75. **Yamada N., Katsuura G., Ochi Y., Ebihara K., Kusakabe T., Hosoda K., et al.**(2011). Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology* 152, 2634–2643.
76. **Westling S., Ahren B., Traskman-Bendz L., and Westrin A.**(2004). Low CSF leptin in female suicide attempters with major depression. *J. Affect. Disord.* 81, 41–48.
77. **Jow G.M., Yang T.T., and Chen C.L.**(2006). Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J. Affect. Disord.* 90, 21–27.
78. **Kraus D., Fasshauer M., Ott V., Meier B., Jost M., Klein H.H., et al.**(2002). Leptin secretion and negative autocrine crosstalk with insulin in brown adipocytes. *J. Endocrinol.* 175, 185–191.
79. **Esel E., Ozsoy S., Tutus A., Sofuoglu S., Kartalci S., Bayram F., et al.**(2005). Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 565–570.
80. **Schilling C., Gilles M., Blum W.F., Daseking E., Colla M., Weber-Hamann B., et al.**(2013). Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? *J. Clin. Psychopharmacol.* 33, 99–103.
81. **Rubin R.T., Rhodes M.E., and Czambel R.K.**(2002). Sexual dimorphism of baseline plasma leptin and leptin suppression by arginine vasopressin in major depressive and matched controls. *Psychiatry Res.* 113, 255–268.
82. **Zeman M., Jirak R., Jachymova M., Vecka M., Tvrzicka E., and Zak A.**(2009). Leptin, adiponectin, leptin to adiponectin ratio and insulin resistance in depressive women. *NeuroEndocrinol. Lett.* 30, 387–395.
83. **Deuschle M., Blum W.F., Englaro P., Schweiger U., Weber B., Pflaum C.D., et al.**(1996). Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Horm. Metab. Res.* 28, 714–717.
84. **Gecici O., Kuloglu M., Atmaca M., Tezcan A.E., Tunckol H., Emul H.M., et al.**(2005). High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 59, 736–738.
85. **Milaneschi Y., Simonsic E.M., Vogelzangs N., Strotmeyer E.S., Yaffe K., Harris T.B., et al.**(2012). Leptin, abdominal obesity, and onset of depression in older men and women. *J. Clin. Psychiatry* 73, 1205–1211.

86. **Labad J., Price J.F., Strachan M.W., Fowkes F.G., Deary I.J., Seckl J.R., et al.**(2012).Leptin levels and depressive symptoms in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Psychosom.Med.* 74, 39–45.
87. **Collin M., Hakansson-Ovesjo M.L., Misane I., Ogren S.O., and Meister B.**(2000). Decreased 5-HT transporter mRNA in neurons of the dorsal raphe nucleus and behavioral depression in the obese leptin-deficient ob/ob mouse. *BrainRes.Mol.BrainRes.* 81, 51–61.
88. **Asakawa A., Inui A., Inui T., Katsuura G., Fujino M.A., and Kasuga M.**(2003). Leptin treatment a meliorates anxiety in ob/ob obese mice. *J. DiabetesComplicat.* 17, 105–107.
89. **Finger B.C., Dinan T.G., and Cryan J.F.**(2010).Leptin-deficient mice retain normal appetitive spatial learning yet exhibit marked increases in anxiety-related behaviours. *Psychopharmacology(Berl.)* 210, 559–568.
90. **Garthwaite T.L., Martinson D.R., Tseng L.F., Hagen T.C., and Menahan L. A.**(1980).A longitudinal hormoneal profile of the genetically obese mouse. *Endocrinology* 107, 671–676.
91. **Arvaniti K., Huang Q., and Richard D.**(2001).Effects of leptin and corticosterone on the expression of corticotropin-releasing hormone, agouti-related protein, and proopiomelanocortin in the brain of ob/ob mouse. *Neuroendocrinology* 73, 227–236.
92. **Ge J.F., Qi C.C., and Zhou J.N.**(2013).Imbalance of leptin pathway and hypothalamus synaptic plasticity markers are associated with stress-induced depression in rats. *Behav.BrainRes.* 249, 38–43.
93. **Lu X.Y., Kim C.S., Frazer A., and Zhang W.**(2006).Leptin:a potential novel antidepressant. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 103, 1593–1598.
94. **Guo M., Huang T.Y., Garza J.C., Chua S.C., and Lu X.Y.**(2013). Selective deletion of leptin receptors in adult hippocampus induces depression-related behaviours. *Int.J.Neuropsychopharmacol.* 16, 857–867.
95. **Burghardt P.R., Love T.M., Stohler C.S., Hodgkinson C., Shen P.H., Enoch M. A., et al.**(2012).Leptin regulates dopamine responses to sustained stress in humans. *J. Neurosci.* 32, 15369–15376.
96. **Fulton S., Pissios P., Manchon R.P., Stiles L., Frank L., Pothos E.N., et al.**(2006). Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron* 51, 811–822.
97. **Hommel J.D., Trinko R., Sears R.M., Georgescu D., Liu Z.W., Gao X.B., et al.**(2006).Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 51, 801–810.
98. **Liu J., Perez S.M., Zhang W., Lodge D.J., and Lu X.Y.**(2011).Selective deletion of the leptin receptor in dopamine neurons produces anxiogenic-like behavior and increases dopaminergic activity in amygdala. *Mol.Psychiatry* 16, 1024–1038.
99. **Fitzpatrick F. A. and Wynalda M. A.**(1983) Albumin-catalyzed metabolism of prostaglandin D2.Identification of products formed in vitro. *J. Biol. Chem.* 258, 11713-11718.

100. **Kikawa Y., Narumiya S., Fukushima M., Wakatsuka H. and Hayaishi O.** (1984) 9-Deoxy- δ 9, δ 12-13,14-dihydroprostaglandin D2, a metabolite of prostaglandin D2 formed in human plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 81, 1317-1321.
101. **Ricote M., Li A. C., Willson T. M., Kelly C. J. and Glass C. K.** (1998) The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 391,79-82.
102. **Jiang C., Ting A. T., Seed B.** (1998) PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 391, 82-86.
103. **Forman B. M., Tontonoz P., Chen J., Brun R. P., Spiegelman B. M. and Evans R. M.** (1995) 15-Deoxy- δ 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ . *Cell* 83, 803-812.
104. **Petrova T. V., Akama K. T. and Van Eldik L. J.** (1999) Cyclopentenone prostaglandins suppress activation of microglia: down-regulation of inducible nitric-oxide synthase by 15-deoxy- δ 12,14-prostaglandin J2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 96, 4668-4673.
105. **Drew P. D. and Chavis J. A.** (2001) The cyclopentone prostaglandin 15-deoxy- δ (12,14) prostaglandin J2 represses nitric oxide, TNF- α , and IL-12 production by microglial cells. *J. Neuroimmunol.* 115, 28-35.
106. **Mouihate A., Boissé L. and Pittman Q. J.** (2004) A novel antipyretic action of 15-deoxy- δ 12,14-prostaglandin J2 in the rat brain. *J. Neurosci.* 24, 1312-1318.
107. **Combs C. K., Johnson D. E., Karlo J. C., Cannady S. B. and Landreth G. E.** (2000) Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: inhibition of β -amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPAR γ agonists. *J Neurosci.* 20, 558-567.
108. **Thaler J. P., Choi S. J., Schwartz M. W. and Wise B. E.** (2010) Hypothalamic inflammation and energy homeostasis: resolving the paradox. *Front. Neuroendocrinol.* 31, 79-84.
109. **Zhang X., Zhang G., Zhang H., Karin M., Bai H. and Cai D.** (2008) Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell* 135, 61-73.
110. **Toru Hosoi, Syu Matsuzaki, Tsuyoshi Miyahara, Kaori Shimizu, Yuki Hasegawa, and Koichiro Ozawa.** Possible involvement of 15-deoxy- Δ 12,14-prostaglandin J2 in the development of leptin resistance.
111. **Bjørbaek C., Elmquist J. K., Frantz J. D., Shoelson S. E. and Flier J. S.** (1998) Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol. Cell*, 1, 619-625.
112. **Cheng A., Uetani N., Simoncic P. D., Chaubey V. P., Lee-Loy A., McGlade C. J., Kennedy B. P. and Tremblay M. L.** (2002) Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. *Dev Cell* 2, 497-503.

113. **Zabolotny J. M., Bence-Hanulec K. K., Stricker-Krongrad A., Haj F., Wang Y., Minokoshi Y., Kim Y. B., Elmquist J. K., Tartaglia L. A., Kahn B. B. and Neel B. G.** (2002) PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo. *Dev. Cell* 2, 489-495.
114. **Hosoi T., Sasaki M., Miyahara T., Hashimoto C., Matsuo S., Yoshii M. and Ozawa K.** (2008) Endoplasmic reticulum stress induces leptin resistance. *Mol. Pharmacol.*, 74, 1610-1619.
115. **Hosoi T. and Ozawa K.** (2010) Endoplasmic reticulum stress in disease: mechanisms and therapeutic opportunities. *Clin. Sci. (Lond)* 118, 19-29.
116. **Ozcan L., Ergin A. S., Lu A., Chung J., Sarkar S., Nie D., Myers M. G. Jr. and Ozcan U.** (2009) Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab.* 9, 35-51.
117. **Campfield L. A., Smith F. J., Guisez Y., Devos R. and Burn P.** (1995) Recombinant mouse OBprotein: evidence for a peripheral signal linking diposity and central neural networks. *Science* 269, 546-549.
118. **Ghilardi N., Ziegler S., Wiestner A., Stoffel R., Heim M. H. and Skoda R. C.** (1996) Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 93, 6231-6235.
119. **Hosoi T., Matsunami N., Nagahama T., Okuma Y., Ozawa K., Takizawa T. and Nomura Y.** (2006) 2-Aminopurine inhibits leptin receptor signal transduction. *Eur. J. Pharmacol.* 553, 61-66.
120. **Forman B. M., Tontonoz P., Chen J., Brun R. P., Spiegelman B. M. and Evans R. M.** (1995) 15-Deoxy- δ 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ . *Cell* 83, 803-812.
121. **Kliwer S. A., Lenhard J. M., Willson T. M., Patel I., Morris D. C. and Lehmann J. M. A** (1995) Prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 83, 813-819.
122. **Moreno S., Farioli-Vecchioli S. and Cerù M. P.** (2004) Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS. *Neuroscience*, 123, 131-145.
123. **Sarruf D. A., Yu F., Nguyen H. T., Williams D. L., Printz R. L., Niswender K. D. and Schwartz M. W.** (2009) Expression of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in key neuronal subsets regulating glucose metabolism and energy homeostasis. *Endocrinology* 150, 707-712.
124. **Bjørbaek C., El-Haschimi K., Frantz J. D. and Flier J. S.** (1999) The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J. Biol. Chem.* 274, 30059-30065.

Ringraziamenti

Ringrazio il professore Antonio Lucacchini per avermi dato la possibilità di svolgere questa tesi e per la sua cordiale disponibilità.

Un ringraziamento particolare e doveroso a mia madre e mio padre che hanno sempre creduto nella possibilità di arrivare a questo traguardo importante e che mi hanno sempre sostenuto in questi anni con i loro consigli e con la loro presenza anche se distanti.

Ringrazio mio fratello e mia sorella per il loro supporto e anche tutti i miei amici che mi sono stati vicini in questo percorso, in primis quelli con cui sono cresciuto e che mi hanno dato sempre la forza di affrontare quest' esperienza con la giusta carica rimarcando fortemente i valori ricevuti dalla mia famiglia e tutte le persone che ho avuto la fortuna di conoscere in questi anni, che mi hanno permesso, grazie alla loro compagnia, di arrivare a questo giorno in modo sereno.

Ringrazio tutti i miei parenti, primo fra tutti mio zio Antonio da cui ho imparato molto e tutti gli altri zii e cugini che hanno sempre creduto in me.

Un particolare ringraziamento alla mia ragazza che mi è stata sempre vicino e che mi ha sempre spronato a perseguire quest' obiettivo dandomi la tranquillità necessaria per impegnarmi negli studi.

Un ringraziamento doveroso anche al personale della farmacia presso cui ho svolto l'attività di tirocinio e soprattutto alla tutor Anna Rita che mi ha assistito in questa esperienza preparandomi, grazie ai suoi insegnamenti, a svolgere la professione di farmacista nel rispetto degli obblighi e dei doveri.

Infine un ringraziamento a tutti i miei professori da cui ho tratto insegnamenti importanti: di professionalità, impegno e dedizione a questa disciplina che rappresenta una base solida per il miglioramento di molti degli aspetti negativi della vita.

