

Quando il fegato comunica con il cervello

Francesco Bottaccioli - Direttore

In questi ultimi anni si è parlato molto del ruolo del butirrato per la sua documentata attività antinfiammatoria e di regolazione epigenetica dei linfociti T. Gli studi però si sono concentrati sul butirrato prodotto dal microbiota intestinale. Adesso arriva una ricerca¹ di neuroscienziati della Scuola Normale Superiore e della Università di Pisa che documenta gli effetti sul cervello del butirrato rilasciato come corpo chetonico dal fegato in condizione di digiuno. Infatti, quando l'organismo non ricava più glucosio e altri nutrienti dagli alimenti, il fegato rilascia in quantità acidi grassi a catena corta (detti corpi chetonici) che servono al nutrimento soprattutto del cervello che, essendo un organo vorace, andrebbe in crisi senza il nuovo combustibile.

I neuroscienziati pisani, come ci racconta la coordinatrice della ricerca intervistata dalla nostra Paola Cicerone, sono andati a vedere se il butirrato fosse giunto al cervello dell'animale da esperimento e che ruolo avesse svolto. È stato accertato che il butirrato (esattamente il beta-idrossibutirrato) si è legato a 8000 loci del genoma dei neuroni della corteccia cerebrale del topolino con un ruolo epigenetico e cioè di modulazione della espressione dei geni dei neuroni che producono serotonina, ossitocina e anche in altri circuiti cerebrali.

Qui, i temi interessanti sono due: 1) che cosa possiamo ipotizzare sul ruolo della segnalazione epigenetica cerebrale svolto dal butirrato? 2) che rapporto c'è tra fegato e cervello? Il fegato comunica con cervello solo quando deve rifornirlo di nuovo combustibile in assenza di glucosio?

Dalla ricerca citata emerge che la segnalazione epigenetica del beta-idrossibutirrato nel cervello è imponente e riguarda sia i geni del circuito che comanda il ritmo sonno veglia (i cosiddetti "geni clock" del nucleo soprachiasmatico) sia quelli che producono serotonina e ossitocina. Sui primi è intuibile che la segnalazione epigenetica serva a regolare anche la ricerca del cibo connessa alla veglia. Sui secondi si può speculare che una migliore espressione delle due molecole cerebrali serva a sorreggere il tono dell'umore e la socialità (utile anche all'approvvigionamento di cibo in una fase di digiuno).

Questi aspetti rafforzano l'utilità terapeutica, sia in neuropsichiatria (epilessia, autismo, cefalea cronica, neurodegenerazione) del digiuno e della dieta mima digiuno e di quelle diete che aumentano la produzione di corpi chetonici come la dieta chetogenica.

Sul secondo interrogativo che ci siamo posti, invito a leggere l'articolo della nostra vicepresidente Ilaria Demori sull'asse fegato-cervello che trovate a p. 7, che documenta il triangolo intestino-fegato-cervello con effetti infiammatori sul cervello che non necessariamente possono essere catastrofici come nel caso dell'encefalopatia epatica, ma che possono essere più routinari, di basso grado, con rilascio di sostanze tossiche che possono comunque alterare l'attività cerebrale.

Mi viene in mente che nell'antica medicina cinese questa connessione è ben stabilita. Il fegato danneggia la mente perché ha una connessione diretta con il cuore, che è la sede dello Shen, della funzione psichica principale. Il fegato infiammato libera il suo calore (che può anche essere intenso: fuoco) che arriva al cervello con segni clinici chiari: nodo alla gola, cefalea al vertice, occhi rossi, rabbia, polso a corda nella posizione intermedia del polso sinistro.

¹ Cornuti S, Chen S, Lupori L, Finamore F, Carli F, Samad M, Fenizia S, Caldarelli M, Damiani F, Raimondi F, Mazziotti R, Magnan C, Rocchiccioli S, Gastaldelli A, Baldi P, Tognini P. Brain histone beta-hydroxybutyrylation couples metabolism with gene expression. *Cell Mol Life Sci.* 2023 Jan 6;80(1):28. doi: 10.1007/s00018-022-04673-9. PMID: 36607453.