

ACTH E COMPORTAMENTO ALIMENTARE *

A.V. VERGONI, R. POGGIOLI, F. VACCINA e A. BERTOLINI

Istituto di Farmacologia, Università degli Studi, Modena

Riassunto. - La somministrazione intracerebroventricolare di ACTH-(1-24) nel ratto provocava, nel corso della prima ora dopo il trattamento, una drastica riduzione del tempo trascorso nell'attività fagica e del tempo di riposo, ed un notevole aumento del tempo speso nell'attività di auto-cura (grooming). Nella seconda ora era ancora presente una diminuzione altamente significativa del tempo trascorso nell'attività fagica, mentre l'attività di grooming non era diversa dai controlli e gli animali trattati trascorrevano la maggior parte del tempo in riposo. Il profilo dell'azione anoressante dell'ACTH sembra quindi essere analogo a quello di sostanze che inducono la precoce comparsa di una sequenza fisiologica di sazietà. I dati ottenuti permettono di escludere che l'effetto anoressante dell'ACTH sia dovuto semplicemente a uno scivolamento del comportamento dell'animale verso l'attività di grooming e indicano un'azione diretta dell'ACTH sui sistemi monoaminergici e peptidergici che regolano l'appetito a livello del SNC.

Summary (ACTH and eating behavior). - During the first hour after intracerebroventricular ACTH-(1-24) administration in rats, a drastic reduction in eating and resting time and a great increase in grooming time were observed. During the second hour, ACTH still significantly reduced food intake and eating time, but grooming activity did not differ from controls, and treated animals spent the largest part of their time resting. The profile of ACTH anorectic action seems to resemble that of substances inducing an earlier appearance of satiety physiological sequences. Our data seem to exclude that the ACTH anorectic action could be simply due to a shift of animal's behavior towards excessive grooming; they indicate a direct effect of ACTH on CNS monoaminergic and peptidergic mechanisms regulating appetite and satiety.

Introduzione

Abbiamo precedentemente dimostrato che l'ormone adrenocorticotropo ACTH-(1-24) è dotato di un potente effetto anoressante dopo somministrazione intracerebro-

ventricolare (i.c.v.) [1]. Tuttavia, come accade per molti altri neuropeptidi [2], la somministrazione di ACTH induce la comparsa di varie alterazioni comportamentali [3] che possono influenzare indirettamente l'assunzione di cibo (*food intake*). In particolare è stato postulato che l'effetto anoressante del CRF (*corticotropin releasing factor*) sia dovuto a uno scivolamento del comportamento dell'animale verso l'attività di auto-cura (*grooming*) [4]. Date le strette relazioni funzionali tra CRF e ACTH e anche in considerazione del fatto che l'attività di *grooming* è ancora più tipicamente evidente dopo la somministrazione di ACTH, abbiamo effettuato un'analisi microstrutturale del comportamento alimentare e non-alimentare del ratto [5] per verificare se l'effetto anoressante indotto dall'ACTH sia semplicemente secondario a un'interferenza comportamentale o se, viceversa, sia legato a un'interazione effettiva con i meccanismi neurochimici che regolano i processi di fame e di sazietà.

Materiali e metodi

Sono stati impiegati ratti maschi Wistar (200-250 g) mantenuti individualmente in gabbie di plastica trasparenti in condizioni controllate di temperatura, umidità ed illuminazione. Almeno 5 giorni prima del test, ai ratti, anestetizzati con Nembutal, veniva impiantata in un ventricolo laterale una cannula guida in acciaio inossidabile. Ventiquattro ore prima dell'inizio del test agli animali veniva tolto il mangime, mentre l'acqua rimaneva disponibile *ad libitum*. L'ACTH-(1-24) (Synacthen, Ciba-Geigy, Basel, Switzerland) veniva disciolto immediatamente prima del trattamento in soluzione fisiologica e somministrato agli animali consci attraverso una cannula interna connessa a una microsiringa Hamilton. Subito dopo il trattamento gli animali erano risistemati nella loro gabbia di origine. Dopo un intervallo di 10 min, in un primo esperimento, o di 60 min, in un secondo esperimento, ai ratti veniva fornita una quantità prepesata di mangime e contemporaneamente aveva inizio l'osservazione.

* Lavoro presentato al 1° Convegno Nazionale "Giovani Cultori delle Neuroscienze" (Roma, Consiglio Nazionale delle Ricerche, 11-12 dicembre 1987) su invito del Comitato scientifico del convegno.

Per l'analisi strutturale il comportamento di ogni animale è stato categorizzato nei seguenti elementi: *eating*: morsicamento, masticazione e deglutizione di frammenti di mangime; *drinking*: leccamento dell'imboccatura della bottiglia d'acqua; *grooming*: attività di pulizia e grattamento della testa, del corpo, delle zampe e dei genitali; *locomotion*: movimenti di spostamento attraverso la gabbia con le quattro zampe; *resting*: stato di inattività o sonno con occasionali cambiamenti di posizione.

Al termine del test il mangime rimasto veniva di nuovo pesato insieme alla quota andata in briciole.

Risultati e discussione

Il profilo comportamentale che si osserva nel corso della prima ora, dopo 10 min dalla somministrazione i.c.v. di ACTH-(1-24) è mostrato in Tab. 1 (A). Gli animali trattati con ACTH, come era atteso, spendono la maggior parte del loro tempo in attività di *grooming*, mentre si osserva una drastica riduzione del tempo di *eating* e una diminuzione del tempo di *resting* rispetto ai controlli. La latenza all'inizio del primo pasto degli animali trattati è analoga a quella dei controlli, mentre è significativamente più breve la latenza alla fine dell'ultimo pasto; inoltre, il numero di episodi per ogni attività intrapresa non è diverso tra controlli e trattati, ad eccezione che per il *grooming*. Ne deriva che, negli animali trattati con ACTH, la durata di ciascun episodio

di *eating* risulta molto accorciata. Complessivamente, quindi, il profilo comportamentale ottenuto sembra riflettere quello di una sostanza che induce anticipatamente una sensazione di sazietà: dopo un normale approccio al cibo e un precoce allontanamento da esso, si osserva la comparsa di sequenze fisiologiche di sazietà in cui episodi di *grooming* (in questo caso particolarmente prolungati) e di attività locomotoria al termine del pasto sono seguiti da periodi di riposo.

Quando il mangime viene dato agli animali 60 min dopo il trattamento, Tab. 1 (B), il profilo comportamentale si modifica profondamente. Mentre infatti il tempo speso in attività di *eating* è di nuovo significativamente ridotto negli animali trattati con ACTH rispetto ai controlli, il tempo dedicato alle attività di *grooming* e di esplorazione è pressoché identico nei due gruppi; gli animali trattati trascorrono viceversa la maggior parte del loro tempo in "non-attività". In queste condizioni sperimentali la latenza al primo pasto è significativamente aumentata.

Sia in (A) che in (B) la quantità di cibo consumata dagli animali trattati con ACTH è diminuita in maniera altamente significativa.

Sulla base di questi dati possiamo concludere che l'effetto anoressante dell'ACTH non dipende da un'interferenza nel comportamento dell'animale: i due elementi comportamentali principali (*eating* e *grooming*) si dissociano e l'effetto anoressante permane, anzi si intensifica, una volta che l'attività di *grooming* si è esaurita. Possia-

Tabella 1. - Profilo comportamentale indotto dalla somministrazione intracerebroventricolare di ACTH-(1-24) durante un periodo di osservazione di 60 min con inizio 10 min (A) o 60 min (B) dopo il trattamento, in ratti a digiuno da 24 ore

	(A)		(B)	
	Soluzione fisiologica (5 µl/ratto)	ACTH-(1-24) (4 µg/5 µl/ratto)	Soluzione fisiologica (5 µl/ratto)	ACTH-(1-24) (4 µg/5 µl/ratto)
Quantità di cibo consumata (g)	5,1 ± 0,8	1,6 ± 0,4**	6,2 ± 0,7	1,6 ± 0,7**
Durata (s) di:				
<i>eating</i>	1448 ± 205	346 ± 87**	2439 ± 56	791 ± 256**
<i>drinking</i>	133 ± 55	28 ± 11	244 ± 56	4 ± 4**
<i>grooming</i>	319 ± 88	2082 ± 172**	200 ± 29	210 ± 90
<i>locomotion</i>	374 ± 81	453 ± 104	424 ± 42	233 ± 59
<i>resting</i>	1326 ± 223	689 ± 115*	293 ± 102	2362 ± 291**
Latenza all'inizio del primo pasto (s)	823 ± 162	1235 ± 163	212 ± 80	1389 ± 452**
Latenza al termine dell'ultimo pasto (s)	2939 ± 247	1611 ± 313**	3247 ± 164	1550 ± 290**
Episodi di:				
<i>eating</i>	4,5 ± 0,8	3,0 ± 0,7	7,3 ± 1,1	2,0 ± 0,8**
<i>drinking</i>	2,7 ± 1,4	0,8 ± 0,6	5,0 ± 1,2	0,2 ± 0,2**
<i>grooming</i>	3,3 ± 0,5	6,3 ± 1,2**	4,1 ± 0,6	2,2 ± 0,7
<i>locomotion</i>	4,8 ± 0,9	6,8 ± 1,3	4,8 ± 0,7	2,0 ± 0,5*
<i>resting</i>	3,3 ± 0,5	2,7 ± 0,5	1,3 ± 0,7	2,2 ± 0,5

Tutti i valori sono espressi come $m \pm SEM$; $n = 12$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ verso il gruppo di controllo (test U di Mann-Whitney)

mo quindi ragionevolmente pensare che l'effetto anoressante dipenda da un'interazione diretta dell'ACTH sui complessi meccanismi monoaminergici e peptidergici che regolano l'appetito a livello del sistema nervoso centrale (SNC) [6]. D'altra parte anche uno stress di tipo acuto è in grado di provocare anoressia [4]; è probabile che i meccanismi coinvolti siano gli stessi: le analogie di distribuzione nel SNC [7] tra neuroni secernenti CRF e neuroni produttori di proopiomelanocortina (POMC) e la similitudine degli effetti comportamentali indotti da CRF e ACTH può far supporre che l'ACTH sia una delle sostanze, liberate a cascata in corso di stress acuto, principalmente responsabili della comparsa di anoressia. Il fatto che l'ACTH sia in grado, come abbiamo precedentemente dimostrato [8], di antagonizzare l'iperfagia indotta dagli agonisti dei recettori κ degli oppiacei, induce a ritenere che l'effetto anoressante dell'ACTH risieda, almeno in parte, nel contrastare l'effetto tonico di attivazione dell'appetito esercitato dagli oppioidi endogeni [6].

Il profilo comportamentale ottenuto sembra avvicinarsi a quello di una sostanza che induce anticipatamente la comparsa di una sequenza fisiologica di sazietà analogamente a quanto fanno le sostanze ad attività serotoninergica [5]. D'altra parte, in corso di stress acuto, la liberazione di ACTH determina un drastico aumento dei livelli di 5-HT cerebrale [9]; non si può quindi escludere un'interazione anche con questo mediatore. Abbiamo anche dimostrato in precedenza [10] come l'attività dell'ACTH sia fortemente influenzata da manipolazioni farmacologiche agenti sui sistemi monoaminergici centrali. Dato che anche noradrenalina e dopamina svolgono un ruolo centrale nella regolazione dell'appetito [6], il passo successivo sarà quello di identificare con quali meccanismi neurochimici l'ACTH interagisce principalmente nello svolgere il suo effetto anoressante.

Ricevuto il 22 marzo 1988.

Accettato il 22 aprile 1988.

BIBLIOGRAFIA

1. VERGONI, A.V., POGGIOLI, R. & BERTOLINI, A. 1986. Corticotropin inhibits food intake in rats. *Neuropeptides* 7: 153-158.
2. LEVINE, A.S., MORLEY, J.E., GOSNELL, B.A., BILLINGTON, C.J. & KRAHN, D.D. 1986. Neuropeptides as regulators of consummatory behavior. *J. Nutr.* 116: 2067-2077.
3. BERTOLINI, A. & GESSA, G.L. 1981. Behavioral effects of ACTH and MSH peptides. *J. Endocrinol. Invest.* 4: 241-246.
4. MORLEY, J.E., LEVINE, A.S. & WILLENBRING, M.L. 1986. Stress-induced feeding disorders. In: *Pharmacology of eating disorders: theoretical and clinical developments*. M.O. Carruba & J.E. Blundell (Eds). Raven Press, New York. pp. 71-99.
5. BLUNDELL, J.E. 1986. Serotonin manipulations and the structure of feeding behavior. *Appetite* 7(Suppl.): 39-56.
6. MORLEY, J.E. & LEVINE, A.S. 1982. The central control of appetite. *Lancet* i: 398-401.
7. JOSEPH, S.A., PILCHER, W.H. & KNIGGE, K.M. 1985. Anatomy of the corticotropin-releasing factor and opiomelanocortin systems of the brain. *Fed. Proc.* 44: 100-107.
8. POGGIOLI, R., VERGONI, A.V. & BERTOLINI, A. 1986. ACTH-(1-24) and α -MSH antagonize feeding behavior stimulated by kappa opiate antagonists. *Peptides* 7: 843-847.
9. DONOHOE, T.P. 1984. Stress-induced anorexia: implications for anorexia nervosa. *Life Sci.* 34: 203-218.
10. POGGIOLI, R., VERGONI, A.V. & BERTOLINI, A. 1985. Influence of yohimbine on the ACTH-induced behavioral syndrome, in rats. *Pharmacol. Res. Commun.* 17: 671-678.