

Maurizio De Vanna

CONSEGUENZE EPIGENETICHE DEI TRAUMI PRENATALI

Abstract

L'epigenetica è un insieme di meccanismi che controlla la trascrizione del DNA, se accade un trauma epigenetico, questo meccanismo molecolare si può bloccare, pertanto la sintesi proteica viene impedita. Tutto ciò può portare a modificazioni nella trascrizione del DNA, con conseguenti modificazioni sul neurosviluppo. In particolare con incremento di patologie psichiatriche, abuso di sostanze e malattie croniche (diabete, ipertensione ecc.). L'ambiente intrauterino in caso di stressor può portare a complicazioni epigenetiche, con conseguenti malattie metaboliche. Un contributo di grande interesse viene dato anche dalla neuropsicoimmunologia (NPI) disciplina che studia l'interazione tra i sistemi nervoso, immunitario ed endocrino. Il recente diffuso interesse nell'interazioni mente-corpo e la malattia ha indubbiamente stimolato la necessità di integrare, all'interno di una struttura biologica concettuale, le interazioni tra questi sistemi. Gli studi evidenziano come i traumi portano a una compattazione del DNA, la buona notizia è che con la psicoterapia e quindi non solo con i farmaci, si può agire sul DNA, scompartandolo.

L'epigenetica spiega dal punto di vista oggettivo, biologico tutte le cose che già si sapevano. Già Freud parlava delle sofferenze prenatali, ma ora soltanto possiamo dimostrarlo. Questa rivoluzione epigenetica è la più grande rivoluzione scientifica degli ultimi 2-3 anni, quindi molto attuale. Prendiamo l'esempio delle famose sorelle Kessler, che sono gemelle sicuramente monozigoti ma tutti ci accorgiamo, tutti sappiamo che esse sono diverse fisicamente ma non solo, esse sono diverse anche dal punto di vista psicologico. Darwin nel 1888 dice: "il più grave errore che ho commesso è non aver dato sufficiente peso all'azione diretta dell'ambiente: il nutrimento, il clima, e così via, indipendentemente dalla selezione naturale ... Quando scrissi l'Origine delle Specie, e per molti anni a seguire, non trovai che scarsissime prove dell'azione diretta dell'ambiente; ora invece sono numerose". Nella doppia spirale del DNA, con tutte le sue manifestazioni, i nucleosomi che sono la parte del DNA avvolta attorno a delle proteine chiamate istoni, sono esposti a fattori di trascrizione. Se il DNA è molto compattato, ed è un trauma epigenetico che lo causa, lì i fattori di trascrizione non possono agire, e quindi c'è uno stacco alla sintesi proteica; basta un gruppo metilico CH₃, conseguente ad un trauma per bloccare la sintesi proteica. Due possono essere i cambiamenti genetici: le mutazioni genetiche, quindi le modificazioni delle 4 basi, purtroppo irreversibili. Per fortuna da una generazione all'altra le mutazioni sono poche (3-5) ma purtroppo tutte sfavorevoli. Le principali componenti dell'epigenomica, del codice epigenetico sono la metilazione del DNA e la modificazione degli istoni. Le quattro basi restano sempre le stesse. Basta un gruppo metilico oppure che le code istoniche si leghino a dei gruppi acetilici o deacetilici per modificare il funzionamento.

La mediazione epigenetica dei fattori ambientali durante lo sviluppo è in funzione dell'età dei genitori, infezioni materne, eventi prenatali, nutrizione, trauma infantile, stress della madre, ambiente di educazione, ambiente urbano, fino ad arrivare all'inserimento di droghe, per passare ad esperienze subcliniche sottosoglia, ad esordi di tipo maggiori di schizofrenia, disturbi bipolari, ecc.

Sappiamo che il neurosviluppo è quello che viene colpito dai traumi ambientali. Infatti l'età di insorgenza delle più comuni, principali patologie psichiatriche (disturbo del controllo degli impulsi, schizofrenia, abuso di sostanze, disturbo d'ansia, disturbo dell'umore) colpiscono i soggetti in fase di sviluppo. Nello sviluppo prenatale tanti fattori ambientali sono coinvolti, incidono nei principali disturbi psicotici nella vita prenatale: età dei genitori, ipossia, deficit nutrizionali, deficit di folati, infezioni materne e lo stress materno che va estremamente prevenuto e Anep se ne occupa in particolare di questo. Invece nell'infanzia/adolescenza incidono fattori come educazione, ambiente urbano, migrazioni, uso di sostanze.

Sappiamo che "lo stress nei primi momenti di vita inibisce la neurogenesi in età adulta" (Karten ed altri, 2005) – una scoperta eccezionale (tempo fa non si poteva affermare che i neuroni sono cellule che si riproducono). Abbiamo delle cellule staminali (6-8 %) che rimangono per fortuna di riserva, soprattutto a livello dell'ipocampo c'è questa possibilità di genesi neurologica ex novo. Inoltre esiste una plasticità cerebrale che è legata alla sintesi di alcune neurocortine di cui una è quella del nostro premio Nobel Levi Montalcini NGF? ma quella più studiata, anche a Trieste è BDNF soprattutto la forma pro vista in relazione con deficit cognitivi della schizofrenia. C'è una modificazione delle sinapsi colinergiche (che riconoscono l'acetilcolina) e delle funzioni mnesiche, quindi della memoria e dell'apprendimento spaziale.

Sappiamo inoltre che la programmazione epigenetica di cui parlavamo prima è anche legata specificamente al tipo di sesso. Se nella generazione F0 abbiamo stress materno oppure problemi dietetici di sotto o sovra alimentazione con il contributo fondamentale della placenta abbiamo delle modificazioni nel nascituro, in particolar modo sul tessuto somatico, incluso il cervello e si limiterà a questo. Se invece lo stress va ad agire sulle cellule embrionali primordiali, queste modificazioni epigenetiche si trasmettono anche alle generazioni successive. Queste modificazioni epigenetiche sono reversibili e questa è la notizia buona: come il DNA si è compattato, si può scompattare attraverso una buona fisio?terapia, un buon intervento farmacologico, un buon ambiente in cui la persona vive; ma la notizia cattiva è che tendono a trasmettersi alle generazioni successive (Sex – specificity in transgenerational epigenetic programming – Gregory A. Dunn, Christopher I. Morgan, Tracy L. Bale)

La modificazione del fenotipo può essere trasmessa ad una sola generazione, a due, a tre, a seconda se viene colpita la programmazione terminale somatica. Se riguarda le cellule primordiali andiamo a 2 generazioni ma se le modificazioni epigenetiche colpiscono cellule germinali stabili, andiamo alla 3^a – 4^a generazione. Quindi l'effetto materno può perpetuarsi al livello transgenerazionale – una trasmissione specifica della donna.

Esiste quindi la possibilità del cervello di modificarsi in modo plastico rispetto alle modificazioni ambientali. Normalmente gli assoni, i dendriti sono ricchi di spine dendritiche assoniche. Se invece andiamo a vedere il cervello di un soggetto depresso c'è una grossa diminuzione delle spine dendritiche di collegamento. Abbiamo circa 10 alla 16^a neuroni e circa 250 collegamenti sinaptici tra un neurone e l'altro. Nel caso di bisogno, con una buona ?terapia ed una buona farmacoterapia le spine dendritiche tornano nuovamente ad esserci e il DNA si svolge di nuovo, si scompatta. Questa programmazione epigenetica è dettata principalmente dal comportamento materno (Nature Neuroscience, 2004). La mamma ratta che accudisce fisicamente i propri figli, la piccola pupa (la piccola ratta) è fortunata perché poi, nella vita adulta potrà sopportare molto bene lo stress. Lo stress attiva l'asse ipotalamo - ipofisi - surrene con la produzione di cortisone. Nei soggetti normali questo equilibrio dell'asse ipotalamo - ipofisi – surrene permette e fa sì che l'eccesso di cortisone vada ad inibire la produzione di ormoni ipotalamici, nel depresso no, tutto questo si imballa, cioè il soggetto continua a produrre cortisone e questo rappresenta un guaio perché esso inibisce le difese immunitarie. Abbiamo circa 40 cellule tumorali da distruggere ogni giorno e se il cortisone ci inibisce le difese immunitarie, una cellula tumorale può dare sviluppo al

cancro con notevole facilità. Ma cosa determina l'equilibrio o lo scompenso di tale asse? Questo è determinato dal numero dei GR - recettori dei glucocorticoidi dell'ipotalamo (recettori messi nell'ipotalamo per accettare il cortisone). Modificazioni genetiche e soprattutto epigenetiche determineranno il numero di recettori per i glucocorticoidi. Ecco perché il soggetto è meno vulnerabile o più vulnerabile allo stress a seconda di quanti recettori per i glucocorticoidi si trovano nell'ipotalamo.

Un ambiente fetale avverso è associato all'aumento del rischio di disturbo cardiovascolare, metabolico, neuroendocrino e psicologico in età adulta. Nei modelli umani ed animali lo stress prenatale, l'eccesso di glucocorticoidi magari dati dall'esterno (terapie con cortisone) o l'inibizione di questo HSD 2 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2) che serve da barriera placentare ai glucocorticoidi della madre - lo zucchero passa la barriera placentare mentre non la passa l'insulina. Le conseguenze sono: ridotto peso alla nascita, iperglicemia, ipertensione, aumento della reattività dell'asse HPA (asse ipotalamo ipofisi surrene) che continua a produrre troppo cortisone e soprattutto si ha un aumentato comportamento di tipo ansioso nel decorso della vita. Quindi i giochi si fanno molto prima, in epoca prenatale. Questi meccanismi molecolari che oggi conosciamo sono quelli che sottendono la programmazione dello sviluppo, l'eccesso di stress di produzione di glucocorticoidi al livello prenatale includono questi cambiamenti epigenetici nei promoter dei geni che servono poi per sintetizzare enzimi che sono fondamentali.

L'ambiente precoce influisce sulla salute a lungo termine, per tutto l'arco della vita (S.K. Barnes, S.E. Ozanne). La programmazione intrauterina dei tessuti e degli organi da una parte può dar origine a complicazioni epigenetiche influenti (metilazione - un gruppo metilico che si lega al DNA, causando la compattazione, nucleosomi attaccati- modificazione degli istoni, sbilanciamento tra difese antiossidanti e processi ossidativi e quindi meccanismi tossici). Quando c'è un accumulo di ossigeno negativo abbiamo un accorciamento dalla parte finale del cromosoma (telomero). Dalla lunghezza del telomero possiamo derivare quello che è la nostra aspettativa di vita che dipende da questo telomero. Se esso viene accorciato abbiamo una senescenza prematura, cambi nel metabolismo, alterata espressione genica, e quindi un accorciamento della nostra vita, vita comunque determinata da una serie di malattie di tipo metabolico come diabete di tipo II, insulinoresistenza, ipertensione. Un'ipotesi molto moderna, del fenotipo thrifty (parsimonioso, risparmiato) sostiene che se ci sono delle alterazioni al livello prenatale, come per esempio lo scarso apporto calorico, la nostra natura umana tende a risparmiare determinati organi come se il tutto continuasse anche dopo, nella vita adulta - tenderà a produrre poca insulina, poco tessuto pancreatico - questo soggetto nella vita adulta se mangerà in modo normale, avrà meno insulina per poter sopportare il tutto e si avranno danni al livello dei muscoli, del tessuto grasso, del pancreas, dei reni, del cervello (ipotalamo), del fegato. Tutto questo porta all'invecchiamento precoce, porta all'obesità. Ecco perché nel nostro mondo occidentale abbiamo tanta obesità. Un ambiente postnatale di tipo conflittuale porta a ipertensione, malattia del fegato grasso non alcolico, diabete di tipo II, malattie cardiovascolari che sono al primo posto come causa di invalidità di morte. L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha posto la depressione al secondo posto come causa di invalidità e quindi una ridotta longevità. Herbert L. Mathews e Linda Witek Janusek, 2011, hanno tentato di spiegare quella che è una disciplina abbastanza nuova, che è la psiconeuroimmunologia. Sapevamo che esiste la psiconeuroendocrinologia, quello che dicevamo prima che altera la produzione di cortisone, ecc. ma questi sistemi, le citochine parlano tra di loro, al punto tale che anche l'immunità risente delle alterazioni al livello immunitario??

Mathews porta quelle che sono le ricerche che dimostrano sia nell'animale ma anche nell'uomo l'effetto della depressione prenatale, della metilazione del DNA sullo sviluppo. Inoltre, figli di genitori con problemi alcool correlati presentano in epoca adolescenziale un maggior rischio di abuso/dipendenza da alcool (Hill et al., 2010). Questo vale non solo per l'alcool ma anche per le

droghe, determinando oltre alla dipendenza disturbi depressivi, disturbi di comportamento, disturbi d'ansia. Sappiamo quindi che lo stress materno prenatale è strettamente correlato con il disturbo ADHD a 2 anni di età e inoltre con tratti autistici riscontrati questi però soltanto nei maschi. Disturbi post traumatici da stress (PTSD) durante la gravidanza spiegano alterazioni del comportamento e del temperamento del bambino. Se c'è PTSD materno c'è anche il distress di tipo infantile.

Se andiamo a misurare il cortisolo salivare del bambino c'è una diminuzione nei figli di madri con PTSD. Si osserva quindi una correlazione positiva degli sintomi del PTSD della madre con il distress del bambino.

Non ci sono dubbi che chi ha vissuto nei campi di concentramento ha avuto dei gravi problemi. Ci sono lavori però che dimostrano quello che non sapevamo è cioè che sia i figli che i nipoti di queste persone hanno avuto problemi.

Prendendo in considerazione la disperazione (hopelessness), temperamento, rabbia e relazioni interpersonali nella terza generazione di sopravvissuti all'Olocausto, Iliceto et al., 2009 rileva che non sono stati riscontrati nei nipoti dei sopravvissuti alla Shoah rispetto ai controlli alterati livelli di disperazione e percezione di sé, presenza di distimia/ciclotimia/ansia e temperamento ipertimico. Tuttavia si mostrano più irritabili ed arrabbiati ed hanno una visione dell'altro come rifiutante, ostile, sottomesso, insicuro, inattendibile e competitivo, complessivamente una percezione dell'altro profondamente negativa – è queste sono sicuramente delle modificazioni epigenetiche.

“Traumi subiti precocemente riducono i livelli di glucocorticoidi nel giro dentato (ipocampo): reversibilità degli antidepressivi” J.D.K. UYS et al., Neuroscience, 2006. Si è osservato che i livelli dei glucocorticoidi nel giro dentato dell'ipocampo tornano nei limiti normali non soltanto con interventi farmacologici ma anche la psicoterapia riesce ad avere come risultato queste modificazioni di tipo neurobiologico.

Quando studiamo l'uomo si devono tenere in considerazione gli aspetti neurobiologici, genomici, epigenomici. Oggi non c'è branca della medicina che non studi le malattie dal punto di vista dell'epigenomica. L'ambiente agisce comunque al livello epigenetico e che queste cose sono reversibili e purtroppo anche trasmissibili.

Ricerche come GWAS a Trieste al livello di tutto il genoma si va a vedere quelle che sono le modificazioni, i polimorfismi dei singoli nucleotidi.

Ma quello che ci dà dei risultati è l'epigenomica: con il DNA di una persona si può risalire a quanti traumi per esempio quella persona ha avuto, quanti abusi sessuali a subito, quanti abusi fisici, attraverso lo studio epigenomico. Quindi l'importanza degli eventi di vita e delle esperienze precoci di vita e anche prenatali sta nel dare origine agli endofenotipi, fenotipi e così via. I modelli animali ci sono serviti soltanto per trasmettere, traslare (medicina traslazionale) quell'aspetto di tipo sperimentale sugli animali viene portato poi nell'uomo.

La scienziata Rita Levi Montalcini parla spesso in pubblico del suo “ottimismo epigenetico”: “Dico sempre che il mio non è un ottimismo genetico, bensì epigenetico. Questa è stata la mia fortuna”.

Un fattore che le ha permesso di sostenere aspettative positive anche in circostanze problematiche e di portare avanti una vita produttiva pur dopo aver raggiunto i cento anni di età (La Stampa, 6/5/2009 di Rosalba Miceli).

La psiconeuroimmunologia- M. STEINER

La psiconeuroimmunologia (PNI) riguarda l'interazione tra i sistemi nervoso, immunitario ed endocrino. Il recente diffuso interesse nell'interazioni mente-corpo e la malattia ha indubbiamente stimolato la necessità di integrare, all'interno di una struttura biologica concettuale, le interazioni tra questi sistemi. La PNI perciò costituisce un rigoroso tentativo di indirizzarsi alla complessità di questi sistemi biologici interagenti ristabilendo l'equilibrio filosofico tra sintesi ed analisi,

l'approccio metodologico classico che viene usato nelle scienze naturali. Tale approccio contrasta con la visione riduzionista che correntemente assilla le neuroscienze sia sperimentali che cliniche. Per esempio, a causa della complessità del sistema immunitario studi vengono frequentemente eseguiti su cellule in coltura ed i risultati estrapolati verso la situazione clinica. Ma le cellule immunitarie in coltura non sono soggette ai complessi meccanismi di controllo che avvengono *in vivo* nei quali il comportamento di una popolazione di cellule immunitarie è determinato da un'interazione con diversi tipi di cellule immunitarie, immunomodulatori, ormoni e neurotrasmettitori per esempio. Inoltre le catene di cellule umane in coltura frequentemente studiate sono, per definizione, cellule non normali.

Lo scopo di questa leggera diversione, che è stata sviluppata recentemente in critica sulle limitazioni della psiconeuroimmunologia (PNI) (si veda Leonard, 2007) è mettere in guardia il lettore che i medesimi standard scientifici rigorosi devono essere applicati a questo soggetto così come lo sono a qualsiasi altra area delle neuroscienze. Solo applicando questi standard la PNI diverrà una disciplina rispettabile ed accettabile e da qui aiutare a riportare la psichiatria al suo giusto posto nella gerarchia medica.

Background storico della psiconeuroimmunologia

Gli effetti negativi dello stress, della malattia psichiatrica, del lutto e del dissenso sociale/coniugale sulla salute fisica e mentale sono noti fin dall'antichità. Nella Grecia e Roma antiche, le interrelazioni tra mente e corpo era parte di molte delle scuole di filosofia. Il poeta romano Virgilio proclamava "la mente muove la materia" mentre il filosofo greco Aristotele suggeriva ai medici "così come voi in dovrete tentare di curare gli occhi senza una testa o una testa senza un corpo, così voi non dovrete trattare un corpo senza l'anima".

In tempi più recenti, Sir William Osler, padre della moderna medicina, quando prevedeva il possibile decorso di una infezione tubercolotica dichiarava che era altrettanto importante sapere cosa stesse accadendo nella testa di un uomo così come nel suo torace! Tali modi di vedere non verrebbero considerati eccentrici al giorno d'oggi. E' esperienza comune per esempio che eventi negativi, lo stress ecc. possono aumentare la suscettibilità verso infezioni del tratto respiratorio superiore, che l'ostilità può aumentare la probabilità di attacco cardiaco, mentre di contro, un forte sostegno sociale ed un atteggiamento ottimistico da parte del paziente possono prolungare l'aspettativa di vita di un paziente di cancro.

Di contro, la malattia fisica può innescare un mutamento psicologico. Ad esempio, circa sei mesi prima che il paziente sviluppi segni fisici di un cancro al pancreas, una sensibile proporzione???. svilupperà un atteggiamento depresso. In modo simile, approssimativamente il 10% dei pazienti affetti da AIDS mostreranno cambiamenti dell'umore, comportamentali, cognitivi e di memoria prima di sviluppare segni somatici della malattia (Blumenthal, 1995). Potrebbe ora sembrare che molti dei mutamenti psicologici associati con le infezioni siano direttamente causati dalle citochine pro-infiammatorie che vengono prodotte dall'infezione o dall'attivazione indotta dalla stress di cellule immunitarie. Ciò viene indicato dallo stato di umore depresso che si manifesta in una minoranza sostanziale di pazienti affetti da epatite trattati a livello terapeutico con l'interferone della citochina pro-infiammatoria (INF) α , essendo il cambiamento dello stato di umore associato con lo stato infiammatorio (Wichers et al., 2005a,b).

Dalla prospettiva storica perciò, la PNI è una disciplina molto antica che è riemersa in psichiatria come risultato della crescita della medicina psicosomatica e dell'approccio olistico a salute e malattia. L'interazione bidirezionale tra il sistema nervoso, quello immunitario e quello endocrino influenza profondamente la salute e la predisposizione alla malattia. Inoltre, gli interventi comportamentali e sullo stile di vita, quali esercizi di rilassamento, gruppi di sostegno,

psicoterapia, possono migliorare la salute ed influenzare positivamente il decorso di disordini fisici e mentali.

Scopo di questo capitolo è di illustrare come la ricerca sulla PNI influenzi la nostra comprensione della depressione e di come ciò possa portare ad una rivalutazione della patologia del disordine e del suo possibile trattamento.

Le citochine e come esse “parlano” al cervello

I mediatori chimici del sistema endocrino e nervoso sono ben definiti ed i loro effetti sul sistema immunitario saranno presi in considerazione successivamente. Comunque attualmente risulta evidente che le cellule immunitarie producano anche molecole segnale, le citochine, che trasmettono l'informazione dal sistema immunitario ai sistemi endocrino e nervoso ed anche all'interno del sistema immunitario stesso. Le interazioni implicano reciprocità così come gli ormoni e i neurotrasmettitori convogliano le informazioni verso il sistema immunitario così il sistema immunitario convoglia le informazioni per mezzo delle citochine e delle chemosine. Il termine “citochina” è stato esteso per includere praticamente qualsiasi proteina rilasciata da una cellula immunitaria, includendo le cellule gliali nel cervello che agiscono come parte del sistema immunitario centrale, che può modulare la propria funzione, o la funzione di altri tipi di cellule, in modo autocrino o paracrino.

Così come i neurotrasmettitori di ormoni suscitano le loro risposte biologiche attivando specifici recettori sulle membrane cellulari (neurotrasmettitori) oppure combinandosi con i recettori intracellulari (la maggior parte degli ormoni), così le citochine attivano specifici recettori sulle cellule immunitarie, endocrine o neurali.

Il mantenimento delle omeostasi nel sistema immunitario richiede di prevenire l'attivazione incontrollata di quel sistema per mezzo del rilascio di neuropeptidi, ormoni neurotrasmettitori dalla cellule immunitarie, endocrine e nervose. Di contro il sistema immunitario influenza il cervello ed il sistema endocrino rilasciando citochine. Studi dei mutamenti comportamentali suscitati dalle citochine interleuchina (IL)-1, IL-6 e il fattore di necrosi tumorale (TNF) α hanno dimostrato che le citochine attivano specifici recettori di citochina sui neuroni e sulle cellule gliali e perciò influenzano direttamente le funzioni del cervello. Circa trent'anni fa, Besedovsky e Sorkin (1997) hanno dimostrato che avveniva un aumento nelle concentrazioni di catecolamina nel plasma durante il picco di una risposta di anticorpi; tale effetto era correlato con l'attivazione del sistema simpatico centrale per mezzo delle citochine provenienti da cellule immunitarie periferiche. Circa dieci anni più tardi, i mutamenti fisiologici che avvengono nel cervello del ratto seguendo una sfida immunitaria con gli elettrociti delle pecore sono stati studiati da Saphier e Ovadia (1987) che hanno mostrato che la risposta immunitaria si manifestava in un'aumentata attività elettrica nell'area pre-ottica e nell'ipotalamo anteriore.

In aggiunta agli effetti diretti delle citochine sul cervello, le citochine influenzano anche le funzioni del cervello attivando l'ipotalamo e l'asse ipotalamico-pituitario-adrenalinico (HPA). Così la somministrazione sistemica di IL-1 nei roditori comporta un marcato aumento nell'ormone adrenocorticotropico (ACTH) nel plasma e di corticosterone. Dato che ciò avviene in topi cui mancano geneticamente le cellule T che agiscono come una sorgente di IL-1 nella periferia, sembrerebbe che IL-1 abbia un effetto stimolante diretto sull'asse HPA per mezzo dei recettori del fattore di rilascio della corticotropina (CRF) (Besedovsky et al., 1991; Berekensbosch et al., 1989). IL-6 e TNF α attivano anche l'asse HPA ma i loro effetti sono meno potenti.

IL-1, IL-6 e TNF α , insieme con INF γ , sono citochine pro-infiammatorie che inducono la febbre attivando la cicloossigenasi del cervello (COX)-2 iniziando così un aumento nella prostaglandina (PG) E2. Inoltre il disturbo del sonno, l'anoressia, la diminuzione della libido e la ridotta interazione

sociale, che sono spesso associate con basso tono dell'umore nei pazienti affetti da depressione, sono caratteristiche comuni di un aumento delle citochine pro-infiammatorie nel cervello. Questi mutamenti osservati seguendo una sfida acuta con citochine pro-infiammatorie hanno portato all'ipotesi che la depressione sia una forma di comportamento in malattia (Bluthe et al., 1997). Questa ipotesi è supportata dall'osservazione che esiste un aumento nelle citochine pro-infiammatorie, ed una diminuzione delle citochine anti-infiammatorie nel sangue di pazienti depressi (Maes et al., 1992a,b; Myint et al., 2005), ed un aumento di PGE2 nel fluido cerebrospinale (CSF) di pazienti depressi (Calabrese et al., 1986). Questa ipotesi è stata estesa per tenere conto delle conseguenze a lungo termine dei cambiamenti infiammatori cronici. Dato che è ben stabilito che esiste un aumento dell'apoptosi nei pazienti con depressione cronica che è associato con una riduzione nel volume ippocampale e nei volumi della corteccia pre-frontale e delle amigdale, con un aumento del volume dei ventricoli (Sheline et al., 1996), è stato postulato che la depressione possa essere un preludio alla demenza (Leonard e Myint, 2006; Leonard, 2007). Le citochine sono grandi proteine che normalmente non possono entrare nel cervello il quale è protetto da una barriera fisica e metabolica sangue-cervello. La domanda sorge quindi spontanea, come possono le citochine trovare accesso al cervello? Un possibile percorso è per diffusione attraverso le cellule endoteliali vascolari nel plesso coroide. Comunque, i vasi sanguigni nel cervello sono strettamente aderenti l'uno all'altro e sono circondati da una membrana di supporto formando così una barriera impenetrabile. Non di meno la barriera è più permeabile presso l'organo circumventricolare del quarto ventricolo e questo potrebbe permettere ad una concentrazione sufficientemente alta di citochine di penetrare nel cervello a seguito di un'attivazione immunitaria (Banks et al., 1995). Un'altra possibilità è che le citochine possano entrare nel cervello probabilmente per trasporto retrogrado lungo il nervo vago. E' ben noto che la somministrazione di citochine pro-infiammatorie produce profondi mutamenti comportamentali nei roditori (Song et al., 2006), ma se i rami afferenti delle citochine sub diaframmatiche sono lesionati allora le citochine risultano senza effetto sul comportamento (Bluthe et al., 1996).

Lo stress e come esso influenza l'asse immunitario

Lo stress può essere definito come qualsiasi mutamento ambientale, interno o esterno, che disturba l'omeostasi. Questa definizione enfatizza la variabilità che può presentarsi nella risposta dell'individuo ad uno stimolo stressante. Essa enfatizza anche la variabilità dell'effetto dello stimolo stressante; in un individuo esso ha un maggior effetto comportamentale e fisiologico mentre un altro individuo può esperire un cambiamento di modesta entità. Le strategie di *coping* (di gestione) che riflettono l'adattamento agli *stressors*, indubbiamente spiegano parte della variabilità.

La base scientifica dell'adattamento allo stress fu suggerita per la prima volta da Walter Cannon (1929) che, nella prima parte del secolo scorso, introdusse il concetto di omeostasi. Questo concetto coinvolgeva l'insorgere della risposta combattiva o scappa mentre i cambiamenti nel sistema simpato-adrenomidollare coordinavano la base fisiologica dell'omeostasi. Hans Selye (1936) sviluppò ulteriormente il concetto enfatizzando il collegamento tra l'asse ipotalamico-pituitario con il sistema adrenomidollare. Selye descrisse anche come la prima risposta ad uno stimolo nocivo era caratterizzata da un'attivazione non specifica dell'asse HPA. L'esposizione continuata allo stesso stimolo comporta mutamenti adattivi nei sistemi endocrino ed immunitario caratterizzati da ipertrofia delle ghiandole surrenale e pituitaria, e cambiamenti delle cellule immunitarie. Ciò venne chiamato sindrome di adattamento generale.

Il pensiero che lo stress era fisicamente e funzionalmente dannoso all'individuo venne inizialmente attribuito alla ipersecrezione di glucocorticoidi della surrenale. Ciò veniva sostenuto

dall'osservazione che l'iperattività delle surrenali e pituitaria erano associate con mutamenti patologici che venivano risolti allorché l'asse HPA veniva normalizzato. Tuttavia oggi giorno è accettato che la risposta allo stress è spesso benefica nel proteggere l'individuo dal pericolo e che l'adattamento è una risposta assimilata che risulta importante nell'adattarsi a situazioni avverse in futuro. Non di meno, quando lo stress diviene ripetitivo e sostenuto l'adattamento viene spesso danneggiato e cambiamenti patologici si manifestano quale risultato di ipercortisolismo, ipertensione, cambiamenti immunitari anormali e cambiamenti psicologici. L'ansia, la depressione e i disordini psicotici possono generarsi da tali cambiamenti nell'attività dell'asse HPA (Arborehuis et al. 1999).

Lo stress ed il ruolo del fattore di rilascio della corticotropina (CRF)

Lo stress è una frequente causa di insorgenza della depressione grave (Bjorntorp, 1999). La depressione è spesso associata con l'iperattività sostenuta dell'asse di stress causata dal neurotrasmettitore di stress CRF. Il CRF dà inizio ai cambiamenti nell'asse HPA e stimola anche il sistema simpato-surrenale (Bjorntorp, 1999). In aggiunta ai cambiamenti psicologici che riflettono l'errato adattamento allo stress cronico, possono avvenire anche mutamenti fisici che sono associati con i cambiamenti metabolici originati dall'ipersecrezione dei glucocorticoidi e con l'iperattività del sistema simpato-surrenale. Questi cambiamenti includono il diabete, l'accumulo di grasso intimo ed addominale, ipertensione ed attivazione di macrofagi periferici e centrali che porta ad un aumento dei mediatori pro infiammatori (Brambilla, 2000).

Gli effetti fisiologici del CRF vengono mediati attraverso i recettori CRF 1 e CRF 2. L'attivazione dei recettori CRF 1 è responsabile della risposta combatti e scappa, mentre i recettori CRF 2 sono responsabili della risposta adattiva più lenta e della guarigione dallo stress.

L'urocortina, piuttosto che il CRF è primariamente responsabile dell'attivazione dei recettori CRF 2 (Brambilla, 2000). La risposta combatti o scappa avviene quando i recettori CRF 1 sul nucleo paraventricolare situato nell'ipotalamo vengono attivati. Questi recettori sono altresì attivati sui corticotrofi situati sulla pituitaria anteriore e portano al rilascio dell'ormone ACTH. L'ACTH poi attiva la corteccia surrenale portando alla sintesi ed al rilascio di glucocorticoidi. Il CRF attiva anche il locus coeruleus. Questo porta all'attivazione del sistema simpatico centrale che forma parte del sistema di risposta dello stress acuto. Il sistema di risposta rapida è particolarmente sensibile alle inibizioni da feedback negativo. Così l'aumento acuto di cortisolo ed altri glucocorticoidi attiva i recettori mineralocorticoidi nella pituitaria e nell'ipotalamo e perciò diminuisce il rilascio di CRF. Questo comporta la riduzione del rilascio del ACTH dalla pituitaria anteriore e perciò diminuisce il rilascio di glucocorticoidi. In condizioni di stress elevato, o di stress cronico i recettori di glucocorticoidi sono impegnati. In pazienti con depressione grave, una condizione caratterizzata da un'ipersecrezione di cortisolo (Sachar et al. 1970), avviene frequentemente una desensibilizzazione dei recettori di glucocorticoidi. In queste condizioni la regolazione del feedback negativo funziona male e l'ipersecrezione di cortisolo persiste. L'evidenza clinica a supporto di questo è basata sulla mancanza di soppressione di cortisolo nel plasma conseguente alla somministrazione di un milligrammo di desametasone glucocorticoidico sintetico. Questa è la base del test di soppressione del desametasone (DST), un test che si credeva un tempo essere un marcatore biologico della depressione grave (Carroll, 1982).

La risposta adattiva allo stress è mediata dai peptidi, le urocortine 2 e 3, che attivano che attivano i recettori CRF 2. Le urocortine sono sintetizzate nell'ipotalamo e nelle amigdale e passano ai loro terminali che sono collocati nell'ipotalamo e nella parte anteriore del cervello dove i recettori CRF 2 sono principalmente situati; l'adattamento comportamentale e la strategie di coping sono associati con l'attivazione dei recettori CRF 2 (Lovenberg et al. 1995). E' ora chiaro che l'attivazione

dei recettori CRF 1 porta ansia, mentre l'attivazione dei recettori CRF 2 provoca effetti simili agli ansiolitici (Chalmers et al. 1995).

In aggiunta al CRF e alle urocortine, la vasopressina arginina (AVP), gioca anch'essa un ruolo importante particolarmente nello stress cronico. La secrezione di CRF viene solitamente accompagnata da AVP ma, mentre l'AVP ha una bassa efficacia nello stimolare il rilascio di ACTH, essa potenzia l'impatto del CRF da cui incrementa il rilascio di ACTH. Mentre lo stress cronico desensibilizza i recettori di CRF 1, i recettori di AVP vengono sensibilizzati sostenendo così il rilascio di ACTH e l'attivazione della corteccia surrenale (Holsboer, 1999).

I neuroni CRF vengono attivati con un certo numero di neurotrasmettitori e neuromodulatori in aggiunta al CRF. Così gli input eccitatori ai neuroni CRF includono serotonina, noradrenalina ed alcuni peptidi come il neuro peptide Y mentre gli input inibitori includono l'acido gamma-aminobutirico (GABA) e i peptidi oppioidi (Heilig et al. 1994).

Gli esatti percorsi CRF che sono attivati dallo stress dipendono dalla natura dello stimolo stressante. Così gli stimoli nocivi (sostanze infiammatorie, infezioni, ipoglicemia per esempio) attivano percorsi CRF monosinaptici, mentre gli stimoli psicologici stressanti attivano i neuroni CRF nella regione limbico-corticale del cervello che asserva le funzioni emozionale e cognitiva (Gray, 1993).

Quest'ultimo percorso serve a processare gli aspetti cognitivi ed emozionali dello stress.