

## I livelli basali di NGF plasmatico aumentano in pazienti schizofrenici

Luigi Aloe<sup>°</sup>, Stefano Marini<sup>°°</sup>, Giuseppe Bersani<sup>°°</sup>, Luisa Bracci-Laudiero<sup>°</sup>, Paola Tirassa<sup>°</sup>, Barbara Musi<sup>°°°</sup>,  
Enrico Alleva<sup>°°°</sup>

<sup>°</sup>Istituto di Neurobiologia, C.N.R., Roma - <sup>°°</sup>Clinica Psichiatrica dell'Università La Sapienza, Roma

<sup>°°°</sup>Reparto di Fisiopatologia Comportamentale Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Riassunto.** Il fattore di crescita NGF esercita un ruolo ben definito nel promuovere e/o permettere lo sviluppo, mantenimento e sopravvivenza di alcune aree specifiche del sistema nervoso centrale e periferico. Studi diversi hanno messo in evidenza l'esistenza di una correlazione tra eventi stressanti e livelli di NGF ematico. In questo studio clinico, i livelli basali di NGF di soggetti sani sono stati confrontati con i livelli di NGF in pazienti schizofrenici di tipo paranoide, pazienti affetti da depressione maggiore e pazienti sottoposti a terapia elettroconvulsivante. Nei pazienti di controllo il livello basale di NGF è risultato di circa 15 pg/ml, mentre nei pazienti paranoidei si è riscontrato un livello plasmatico di NGF significativamente superiore (26 pg/ml). Nei depressi il livello plasmatico di NGF è risultato di 18 pg/ml e in quelli trattati con ECT di 23 pg/ml aumentando fino a 36 pg/ml 30 minuti dopo il trattamento. I risultati di questo studio indicherebbero una possibile correlazione tra alterazioni dello stato neurocomportamentale e alterazioni dei livelli plasmatici di NGF in soggetti umani, e un effetto stimolante dell'ECT sulla liberazione di NGF.

**Parole chiave:** NGF, depressione maggiore, schizofrenia, ECT.

**Summary.** *NGF plasma levels increase in patients affected by Paranoid Schizophrenia.* NGF is a specific neurotrophic factor which plays a prominent role in development, survival and maintenance of specific areas of SNC and SNP. Various studies have found a correlation between stressful events and NGF plasma levels. This study was aimed at comparing NGF plasma levels in healthy human subjects with those detected in patients affected by either paranoid schizophrenia, or major depression or treated by electroconvulsive shock. NGF plasma levels in healthy subjects were 15 pg/ml, while in Paranoid patients increased significantly up

to 26 pg/ml. In patients affected by major depression, NGF plasma levels were 18 pg/ml, and in those patients by ECT, NGF levels were 23 pg/ml and increased up to 36 pg/ml 30 min after the treatment. The results of this study suggest a possible correlation between NGF plasma levels and neurobehavioral alterations in human subjects, and a stimulatory effect of ECT on NGF release.

**Key words:** NGF, major depression, paranoid schizophrenia, ECT.

Il fattore di accrescimento nervoso (NGF) è un fattore neurotrofico che esercita un ruolo fisiologico ben definito nel promuovere e/o permettere la sopravvivenza di porzioni specifiche dei sistemi nervosi. Il NGF esercita effetti trofici e differenziativi su specifici bersagli cellulari del sistema nervoso periferico (1), e in anni più recenti, ne è stato ampiamente dimostrato il ruolo su neuroni colinergici del prosencefalo basale (2) e su elementi cellulari del sistema endocrino e immunitario (3). Nonostante l'ampio spettro di azione della proteina NGF sia tuttora argomento di studio, sono relativamente scarse le informazioni relative al ruolo che tale fattore svolge in regolazioni di tipo neurocomportamentale.

Alcuni anni orsono nell'ambito di un team coordinato da Rita Levi-Montalcini, si è dato inizio ad un programma di ricerca, mirato a stabilire se particolari stati comportamentali influissero sul livello plasmatico e tissutale di NGF. Utilizzando un modello di aggressività murina, abbiamo dimostrato già nel 1986 come l'aggressività intraspecifica indotta da isolamento so-

ziale in topi maschi inducesse un aumento significativo dell'NGF plasmatico e una conseguente riduzione della proteina nei granuli delle ghiandole sottomandibolari (4).

L'NGF così rilasciato in circolo è biologicamente attivo e i suoi principali bersagli, oltre a cellule del sistema nervoso, sono i mastociti e le componenti corticale e midollare della ghiandola surrenale (5). In studi successivi è stato messo in evidenza come l'aggressività nei topi maschi adulti induca anche un notevole (fino a 7 volte) incremento nei livelli di NGF e dell'RNA messaggero per l'NGF nell'area ipotalamica paraventricolare (6), prospettando un ruolo del NGF in regolazioni neuroendocrine di *coping* in seguito a eventi stressanti e di rinnovata plasticità centrale in seguito a stress (3). Recentemente, l'esistenza di una correlazione tra contesti stressanti e livelli di NGF ematico è stata confermata da diversi ricercatori, che hanno utilizzato modelli sperimentali di altro tipo (7, 10). Nel complesso, i risultati di tali studi hanno suggerito di verificare se e in quale misura alterazioni di tipo neurocomportamentale inducessero a modificazioni nei livelli di NGF plasmatico anche nella specie umana. Presentiamo in questa sede i risultati di studi condotti sui livelli basali di NGF nel plasma di soggetti sani, confrontati con i livelli di NGF in pazienti schizofrenici, depressi e pazienti sottoposti a terapia elettroconvulsivante (ECT).

È stato utilizzato plasma prelevato da soggetti suddivisi in quattro gruppi sperimentali, di età compresa tra i 25 e 40 anni: soggetti sani (n = 8), schizofrenici di tipo paranoide (n = 12), pazienti affetti da Depressione Maggiore (n = 8) e pazienti sottoposti a shock elettrico (ECT) (n = 6), di cui 4 affetti da disturbo schizofrenico e 2 da depressione maggiore. Le valutazioni diagnostiche sono state condotte secondo gli standard del DSM-III R (11) e il ECT è stato eseguito utilizzando un apparecchio MECTA SRZ. L'ECT è stato bilaterale con elettrodo bifrontale. Il sangue appena prelevato è stato centrifugato, il plasma separato dalla componente cellulare e congelato a -70°C fino al momento della determinazione dei livelli di NGF. La quantità di NGF presente nel plasma è stata determinata con un metodo immunoenzimatico (ELISA), utilizzando anticorpi monoclonali contro il NGF. Tale metodica permette di mettere in evidenza quantità minime (fino a 0.1-0.2 pg/ml) di NGF presente nel plasma umano.

Come mostra la figura 1, il livello basale di NGF in pazienti di controllo *drug-free* è risultato di circa 15 pg/ml, mentre nel plasma dei pazienti paranoidei si è riscontrato un livello di 26 pg/ml e nei depressi di 18 pg/ml. Nel gruppo di quelli trattati con ECT il livello di NGF è aumentato nel tempo raggiungendo 36 pg/ml dopo 30 minuti dal trattamento (fig. 2).

I risultati di questo studio mostrano un livello di NGF basale più elevato nei pazienti schizofrenici, ri-

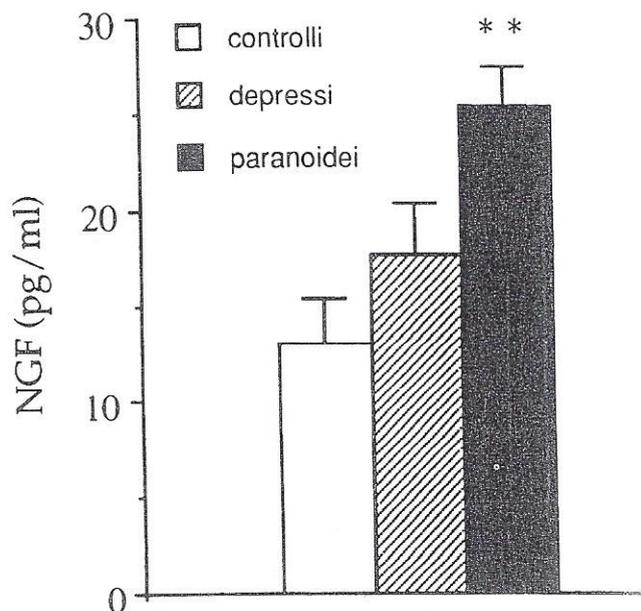


Fig. 1. Livelli basali di NGF (pg/ml) in pazienti di controllo *drug-free*, Schizofrenici di tipo paranoide, pazienti affetti da Depressione Maggiore e pazienti sottoposti ad una terapia elettroconvulsivante (ECT).

petto a quello dei controlli o dei depressi. Inoltre è emerso un significativo aumento del livello di NGF dopo ECT. Ci si è chiesti, pertanto, quale sia il ruolo fisiopatologico svolto dall'NGF plasmatico in pazienti affetti da sindromi quali la Schizofrenia Paranoidea o la Depressione Maggiore, e quali siano i meccanismi responsabili dell'aumento di NGF in seguito a ECT. Allo stato attuale è estremamente difficile l'interpretazione di tale significativa elevazione dei livelli plasmatici di NGF e le ipotesi restano altamente speculative. Da numerosi studi pubblicati negli ultimi anni emerge che il NGF sia nel plasma che nei tessuti varia a secondo dell'età, del tipo di tessuto e delle condizioni fisiopatologiche dell'organismo. Il livello di NGF va incontro a variazioni significative durante lo sviluppo e il differenziamento del sistema nervoso (1), a seguito di trauma di nervi periferici (2, 12), in alcuni stati patologici di natura infiammatoria (13, 14), e infine in seguito all'induzione sperimentale di alterazioni comportamentali (3, 4).

In conclusione, anche se il significato funzionale del NGF circolante resta ancora da definire, i numerosi studi condotti su animali da laboratorio e i primi risultati in soggetti umani (i dati qui riportati), indicherebbero una qualche possibile correlazione tra alterazioni dello stato neurocomportamentale e alterazioni dei livelli plasmatici di NGF. Sulla base di queste osservazioni e per le conoscenze acquisite sull'ampio spettro di azione del NGF è oggi ipotizzato un coinvolgimento del NGF endogeno in fenomeni di microplasticità neuronale, di stimolo e di controllo sulla sintesi

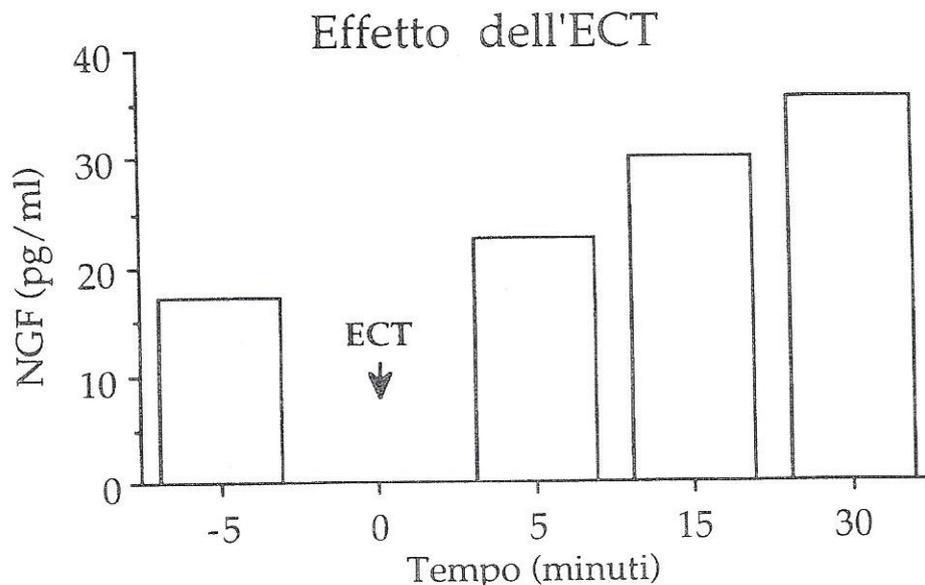


Fig. 2. Livelli plasmatici di NGF (pg/ml) in pazienti Schizofrenici di tipo paranoideo 5, 15 e 30 minuti dopo la terapia elettroconvulsivante (ECT).

di prodotti bioattivi necessari per l'attivazione di processi di riparazione, o per il mantenimento di un equilibrio omeostatico, come recentemente suggerito (3). Pertanto, anche se conclusioni generali non possono facilmente trarsi e si rendono necessarie ulteriori indagini per verificare, approfondire e definire una correlazione funzionale tra alterate espressioni di NGF e disturbi di natura neurocomportamentale nell'uomo, i risultati ottenuti, incoraggiano a perseguire tali finalità di ricerca.

#### Ringraziamenti

Si ringrazia Luigi Amorico per il contributo tecnico dato. Finanziato da Progetto Finalizzato CNR-FATMA, Sottoprogetto «Stress».

#### Bibliografia

1. Levi-Montalcini R: The Nerve Growth Factor 35 Years Later. *Science*, 1987, 237, 1154-1162.
2. Thoenen H, Bandtlow C and Heumann R: The physiological function of nerve growth factor in the central nervous system: comparison with the periphery, *Review of Physiological and Biochemical Pharmacology*, 1987, 109, 146-178.
3. Levi-Montalcini R, Aloe L and Alleva E: A role of Nerve growth factor in the nervous, Endocrine and immune systems. *Progress in Neuroendocrine Immunology*, 1990, 3, 1-10.
4. Aloe L, Alleva E, Bohm A and Levi-Montalcini R: Aggressive behavior induces release of nerve growth factor from mouse salivary gland into the bloodstream. *Proceedings of National Academy of Science, USA*, 1986, 83, 6184-6187.
5. Alleva E, Aloe L: Physiological Role of Nerve Growth Factor in adult rodents: a Biobehavioral perspective. *The International Journal of Comparative Psychology*, 1989, 2, 4.
6. Spillantini MG, Aloe L, Alleva E, De Simone R, Goedert M and Levi-Montalcini R: Nerve growth factor mRNA and protein increase in hypothalamus in a mouse model of aggression. *Proceedings of National Academy of Science, USA*, 86, 8555-8559.
7. Lakshmann J: Nerve Growth Factor Levels in Mouse Serum: Variations Due to Stress. *Neurochemical Research*, 12, 393-397.
8. Matsuda H, Koyama H, Oukawa M, Yoshihara T and Kaneko M: Nerve Growth Factor-like Activity Detected in Equine Peripheral Blood after Running Exercise. *Journal of Veterinary Medicine A*, 1991, 38, 557-559.
9. Mohammed KA, Wimblad B, Ebendal T, and Larkfors L: Environmental influence on behaviour and nerve growth factor in the brain. *Brain Research*, 1990, 528, 62-72.
10. Gall C, Marray K and Isackson JP: Kainic acid-induced seizures stimulate increased expression of nerve growth factor mRNA in rat hippocampus. *Molecular Brain Research*, 1991, 9, 113-123.
11. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (third Edition revised) DSMR. American Psychiatric Association Editor. Washington, 1987.
12. Lindholm D, Heumann R, Meyer M & Thoenen H: Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non-neuronal cells of rat sciatic nerve. *Nature*, 1987, 330, 658-669.
13. Levi-Montalcini R and Angeletti PU: Biological properties of a nerve growth factor promoting protein and its antiserum. (Edited by SS Kety and J Elkes). In: *Regional Neurochemistry, Proceedings of the Fourth International Neurochemical Symposium*. New York, Pergamon, 1961, 362-376.
14. Aloe L: The effect of nerve growth factor and its antibody on mast cells in vivo. *Journal of Neuroimmunology*, 1988, 18, 1-12.
15. Bracci LL, Aloe L, Levi-Montalcini R, Buttinelli C, Schilter D, Gillissen S and Otten U: Multiple Sclerosis Patients express increased levels of  $\beta$ -Nerve Growth Factor in Cerebrospinal Fluid. *Neuroscience Letters* 1992. 147, 9-12.
16. Levi-Montalcini R: The nerve growth factor: its mode of action on sensory and sympathetic nerve cells. *Harvey Lectures*, 1966, 60, 217-259.