

STRESS COME FATTORE DI RISCHIO DI MALATTIA: INTERAZIONE TRA SISTEMA NERVOSO, ENDOCRINO E IMMUNITARIO

Alessandra Berry, Francesca Cirulli

Centro di Riferimento Scienze Comportamentali e Salute Mentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Studi epidemiologici dimostrano chiaramente come condizioni stressanti protratte nel tempo possano avere profonde ripercussioni sulla salute umana. Negli ultimi anni si sono andati sempre più definendo i contorni di una nuova disciplina che studia gli effetti delle mutue e complesse interazioni che coinvolgono i sistemi nervoso, endocrino e immunitario. Questa disciplina, nota come Psiconeuroendocrinoimmunologia, si focalizza sui meccanismi mediante i quali le emozioni e lo stress possono influenzare l'insorgenza, la progressione e la remissione di una patologia, incluse le malattie autoimmuni, infettive, neoplastiche, psichiatriche e metaboliche. Ciò ha avuto un forte impatto nella ricerca preclinica e clinica tale da influenzare la nascita di società scientifiche e riviste *peer-reviewed* dedicate.

Tuttavia, gli specifici meccanismi alla base delle diverse risposte allo stress che contribuiscono a renderlo un così importante fattore di vulnerabilità individuale non sono stati ancora del tutto compresi. Quindi lo stress, e le emozioni negative ad esso associate, possono rappresentare un importante elemento in grado di influenzare processi patologici e, più in generale, la qualità della vita.

Lo stress può essere definito come qualsiasi cambiamento nell'ambiente interno o esterno che porta a una variazione dell'omeostasi di un organismo. In organismi complessi, il Sistema Nervoso Centrale (SNC) gioca un ruolo chiave nella percezione degli stimoli stressanti attraverso l'interpretazione di situazioni in grado di rappresentare potenziali pericoli (1). Il cervello è quindi in grado di innescare una molteplicità di segnali molecolari inter-cellulari che causano risposte fisiologiche e comportamentali adattive altamente coordinate e specie-specifiche, volte a fronteggiare al meglio la reale o presunta minaccia. Tra queste vanno menzionate un aumento dello stato attentivo, della gittata cardiaca, la mobilitazione di riserve energetiche e la soppressione delle risposte immunitarie. Questa variazione dell'omeostasi (allostasi), che nel breve termine è funzionale per risolvere la situazione stressante, se protratta nel tempo (stress cronico) può esitare in una vera e propria sindrome da adattamento. In questo caso, l'accumulo del carico allostatico e il depauperarsi delle risorse energetiche possono portare a gravi conseguenze che includono un'aumentata vulnerabilità all'insorgenza o alla progressione di processi patologici su base individuale (es. malattie infettive, autoimmuni, processi neoplastici, patologie metaboliche e di origine psichiatrica ecc.) (2).

Un modello molto semplificato di come l'organismo risponde allo stress vede l'attivazione del sistema simpato-adreno-midollare, con il conseguente rilascio di catecolamine (adrenalina e noradrenalina), e neuroendocrino, principalmente identificato come asse ipotalamo-ipofisi-surrene (più comunemente noto come asse HPA, dall'inglese *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*). In seguito all'attivazione da parte dello stimolo stressogeno, l'ipotalamo inizia a secernere l'ormone di rilascio della corticotropina (*Corticotropin-Releasing Hormone*, CRH) il quale, stimolando l'adenoipofisi, porta a sua volta alla secrezione e al rilascio in circolo di corticotropina

(*Adrenocorticotropic Hormone*, ACTH) e infine a un aumento della secrezione e del rilascio da parte delle ghiandole surrenali degli ormoni glucocorticoidi (GC, cortisolo nei primati umani e non umani). Questi ormoni, in condizioni basali, regolano una varietà di funzioni fisiologiche attraverso dei recettori definiti come *Glucocorticoid Receptor* (GR) e *Mineralocorticoid Receptor* (MR). Tra queste regolazioni va menzionata l'azione di soppressione/controllo del sistema immunitario (es. inibendo la funzione del fattore nucleare kB, NF-kB, un effettore intracellulare in grado di regolare l'espressione genica delle citochine pro-infiammatorie) e il controllo di inibizione a *feed-back* dell'asse HPA. Quest'ultimo processo è di fondamentale importanza per riportare i GC circolanti a livelli basali evitando un'eccessiva esposizione di tessuti centrali e periferici all'azione neurotossica e catabolica di questi ormoni, oltre che per ripristinare la normale funzione immunitaria (1). Per quanto riguarda l'espressione di questi recettori, a livello centrale sono entrambi ampiamente presenti nel sistema limbico, il circuito cerebrale coinvolto nella modulazione delle emozioni e nell'elaborazione di processi cognitivi e di risposte comportamentali a situazioni stressanti (3). Perifericamente, cellule del sistema immunitario quali linfociti, monociti/macrofagi e granulociti esprimono i recettori per i GC (ma anche per le catecolamine) i quali sono in grado di regolare la secrezione di citochine e la produzione di anticorpi, la proliferazione, la migrazione cellulare e l'attività citolitica in questi tipi cellulari (4).

Per quanto riguarda la "comunicazione psico-neuro-endocrino-immunitaria", la maggior parte delle evidenze sperimentali suggerisce che diversi sistemi (endocrino, nervoso e immunitario) interagiscono e sono in grado di rispondere a stimoli di differente natura in maniera coordinata grazie all'intermediazione del CRH e dell'interleuchina-1 (IL-1). In particolare, questa citochina pro-infiammatoria, prodotta dai macrofagi, è in grado di agire direttamente sull'ipotalamo per stimolare la secrezione di CRH che, a sua volta, determina a cascata, la secrezione dell'ACTH con il conseguente aumento della secrezione dei GC che, come precedentemente accennato, sono in grado di esercitare un'azione di blocco sull'iperattivazione della funzione immunitaria (5). Un altro interessante esempio della comunicazione tra sistema nervoso e immunitario, in relazione ad alterati stati emozionali, vede coinvolto il *Nerve Growth Factor* (NGF). Questa neurotrofina, che svolge una ben nota azione neurotrofica, neuroplastica e neuroprotettiva sulle cellule nervose, in seguito a forti emozioni è in grado di attivare il sistema immunitario. Ad esempio, in condizioni di stress, l'NGF è in grado di indurre a livello delle cellule cutanee (che possiedono recettori specifici) una iperproliferazione dei cheratinociti e una conseguente attivazione infiammatoria (mediante degranolazione dei mastociti) portando alla comparsa delle placche infiammate tipiche della psoriasi (6).

Stress come fattore di rischio per la salute umana

Esistono enormi differenze nella percezione dello stress e nelle capacità individuali di affrontare eventi avversi o traumatici. Tali differenze sono il risultato di aspetti genetici (es. polimorfismi di geni coinvolti nella regolazione del tono dell'umore, nella plasticità sinaptica ecc.) e ambientali (esperienze precoci) ma soprattutto della loro interazione, che in fasi critiche dello sviluppo determineranno il fenotipo adulto di un organismo anche attraverso cambiamenti epigenetici (2).

L'ontogenesi dei mammiferi è un processo graduale che ha inizio in utero e, per le specie altriciali (cioè dipendenti dai genitori alla nascita), tra cui anche l'uomo, si completa dopo la nascita. Il programma di sviluppo è specie-specifico e mostra un elevato livello di plasticità che è funzionale per consentire all'organismo l'adattamento a quello che sarà l'ambiente futuro (vita adulta). In particolare, è possibile individuare delle vere e proprie "finestre di plasticità" durante le quali l'organismo è particolarmente sensibile agli effetti ambientali. Questo processo è

funzionale alla generazione di una varietà di fenotipi più idonei a differenti contesti ambientali garantendo il successo a livello individuale e della specie (7). Tuttavia, è importante notare che, se da un lato questi periodi sensibili rappresentano un'opportunità per lo sviluppo ottimale dell'individuo, dall'altro possono trasformarsi in periodi di potenziale vulnerabilità agli effetti dello stress (7, 8). A tal proposito, l'ipotesi dell'insulto multiplo ci aiuta a capire come lo stress possa diventare una traccia persistente di vulnerabilità nella fisiologia dell'individuo, al pari della predisposizione genetica, e nello stesso tempo un fattore di rischio per l'insorgenza e il decorso di aspetti patologici in età adulta (9). Sebbene questo modello si riferisca principalmente alle patologie di origine psichiatrica e abbia come bersaglio lo sviluppo del sistema nervoso centrale e neuroendocrino, è comunque importante sottolineare che esso può essere applicato ad altri tipi di patologie quali ad esempio quelle metaboliche o autoimmuni che, tra l'altro, sono spesso osservabili anche in comorbidità con aspetti psichiatrici (10).

Per quanto riguarda le patologie di origine infiammatoria/immunitaria, una recente revisione della letteratura suggerisce uno stretto legame tra alterazioni della funzione neuroendocrina, come conseguenza dello stress percepito in fasi precoci della vita, e della funzione immunitaria (11). Ad esempio, i maltrattamenti subiti durante l'infanzia sarebbero in grado di interferire con il programma di sviluppo dell'asse HPA portando, in età adulta, a un'iperattivazione del sistema in risposta allo stress e a un'eccessiva secrezione di cortisolo. Questo ormone, che in condizioni acute, inibisce i processi infiammatori (evitando reazioni eccessive del sistema immunitario), se presente con livelli cronicamente elevati nel torrente circolatorio, può portare a una forma di insensibilità ai GC. Tale fenomeno, a sua volta stimola le cellule del sistema immunitario a produrre citochine proinfiammatorie innescando così forme infiammatorie croniche.

Un esempio pratico è quello degli abusi infantili che vengono anche associati a un'eccessiva attivazione simpatica (con conseguente aumento della produzione di citochine proinfiammatorie) e una reazione parasimpatica attenuata, una condizione compatibile con alterazioni associate a stati infiammatori (12, 13). L'esposizione a eventi traumatici durante fasi precoci dello sviluppo è stata associata ad alterazioni dell'espressione genica attraverso modifiche epigenetiche anche di geni coinvolti direttamente o indirettamente nella regolazione della funzione immunitaria. Sono stati osservati elevati livelli di metilazione del gene *Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1* (NR3C1), che codifica per il recettore dei GC, associati a una ridotta espressione ippocampale, in soggetti maschi vittime di suicidio con un'infanzia caratterizzata da relazioni sociali altamente problematiche. Inoltre, elevati livelli di mRNA codificante per il recettore *Toll-like 4* (TLR4), implicato nei sistemi di difesa legati all'immunità innata, sono stati osservati in adolescenti cresciuti in ambienti caratterizzati da scarse condizioni socio-economiche suggerendo una più elevata propensione a sviluppare processi infiammatori in età adulta (11).

Sebbene le evidenze sopra-menzionate si riferiscano esclusivamente a eventi stressanti occorsi in epoca post-natale, è importante ricordare che fasi dello sviluppo, quali quelle che caratterizzano la vita intrauterina, sono ugualmente importanti nel determinare effetti di lungo termine sullo stato di salute/malattia. Gli studi seminali di Barker sull'incidenza di alcune patologie croniche nell'uomo (es. cardiovascolari o metaboliche, queste ultime spesso associate a processi infiammatori), come conseguenza di condizioni avverse sperimentate in utero, hanno ampiamente confermato l'importanza dell'ambiente prenatale nel normale sviluppo fetale (14). A questo proposito è molto interessante notare come un crescente numero di evidenze ritenga l'ambiente pre-natale come un importante determinante di lungo termine dello stato di buona/cattiva salute durante l'invecchiamento. In particolare, studi recenti hanno messo in luce come stress di tipo metabolico (obesità materna o diete ad alto contenuto calorico in gravidanza) possano avere un'azione ad ampio spettro nel programmare l'organismo verso un fenotipo caratterizzato da un'elevata vulnerabilità ad un invecchiamento patologico associato ad un aumentato stress ossidativo e a infiammazione cronica (15).

Conclusioni

In parziale controtendenza rispetto a branche della ricerca altamente settoriali, la Psiconeuroendocrinoimmunologia propone una visione altamente integrata di mente e corpo e attribuisce alla neurobiologia delle emozioni un ruolo chiave per l'insorgenza, la progressione e la remissione di diverse patologie. Questo contributo ha cercato di chiarire come lo stress, e le emozioni negative ad esso associate, possano lasciare una traccia persistente di vulnerabilità nella fisiologia dell'individuo e rappresentare un importante fattore di rischio per l'insorgenza e il decorso di aspetti patologici in età adulta. Tuttavia, è importante notare che, se da un lato i periodi sensibili nell'ontogenesi dei mammiferi sono delle potenziali finestre di vulnerabilità agli effetti dello stress, dall'altro possono trasformarsi in incredibili opportunità per lo sviluppo ottimale dell'individuo mediate dagli effetti di esperienze positive e da stili di vita appropriati, sperimentati a partire dalla vita prenatale che hanno il potenziale di gettare le basi per un'esistenza libera da patologie invalidanti e caratterizzata da un invecchiamento in buona salute.

Ringraziamenti

Si ringraziano le Dott.sse Irene Pistella e Carla Raggi per la rilettura critica del testo. Si ringraziano inoltre Alessia di Francesco, Stella Falsini e Luigia Cancemi per il reperimento delle voci bibliografiche e la formattazione del testo.

Bibliografia

1. Sapolsky RM. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp Gerontol* 1999;34(6):721-32.
2. Cirulli F, Berry A. Early developmental trajectories of brain development: new directions in the search of early determinants of health and longevity. In: Laviola G, Macri S (Ed.). *Adaptive and maladaptive aspects of developmental stress*. 3. New York: Springer; 2013.
3. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998;19(3):269-301.
4. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003;24(8):444-8.
5. Schmidt ED, Janszen AW, Wouterlood FG, Tilders FJ. Interleukin-1-induced long-lasting changes in hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH)-neurons and hyperresponsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J Neurosci* 1995;15(11):7417-26.
6. Cirulli F, Alleva E. The NGF saga: from animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. *Front Neuroendocrinol* 2009;30(3):379-95.
7. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, Gluckman P, Godfrey K, Kirkwood T, Lahr MM, McNamara J, Metcalfe NB, Monaghan P, Spencer HG, Sultan SE. Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004;430(6998):419-21.
8. Bateson P. Fetal experience and good adult design. *Int J Epidemiol* 2001;30(5):928-34.
9. Cirulli F, Francia N, Berry A, Aloe L, Alleva E, Suomi SJ. Early life stress as a risk factor for mental health: role of neurotrophins from rodents to non-human primates. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33(4):573-85.
10. Berry A, Cirulli F. The p66(Shc) gene paves the way for healthspan: evolutionary and mechanistic perspectives. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(5):790-802.

11. Fagundes CP, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain Behav Immun* 2013;27(1):8-12.
12. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005;5(3):243-51.
13. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol* 2009;9(6):418-28.
14. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 1998;95(2):115-28.
15. Iozzo P, Holmes M, Schmidt MV, Cirulli F, Guzzardi MA, Berry A, Balsevich G, Andreassi MG, Wesselink JJ, Liistro T, Gómez-Puertas P, Eriksson JG, Seckl J. Developmental ORIGins of Healthy and Unhealthy AgeiNg: the role of maternal obesity--introduction to DORIAN. *Obesity facts* 2014;7(2):130-51.