



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

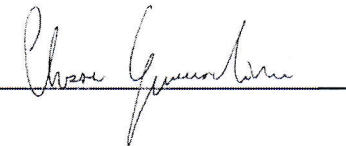
Corso di Laurea

SCIENZE BIOLOGICHE

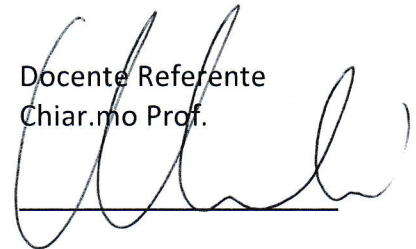
**Stress, malattie cardiovascolari e meccanismi interconnessi:
l'azione dell'amigdala sul sistema immunitario**

**Stress, cardiovascular disease and interconnected mechanisms:
amygdala's activity on the immune system**

Tesi di Laurea di:



Docente Referente
Chiar.mo Prof.



Sessione Autunnale


Anno Accademico 2019/2020

INTRODUZIONE


Il contesto agevolato in cui viviamo non risulta essere uno scudo consistente contro gli stressor psico-sociali, che non vanno interpretati erroneamente come causa principale nella determinazione delle malattie, ma più concretamente come concausanti o spesso come influenti negativamente su una condizione preesistente dovuta a fattori di base da genetici, fisiologici fino alla dieta, consumo di alcolici e tabacco. Gli stress che noi sperimentiamo sono diversi da quelli che vive un animale costretto a mettersi in fuga da un predatore, eppure i meccanismi di risposta sono identici. Da una parte il sistema nervoso simpatico, le cui terminazioni (post-gangliari) rilasciano un messaggero chimico fondamentale, la noradrenalina, che mette in moto vari organi. Dall'altra vi è la secrezione degli ormoni: il cervello avverte o anticipa uno stressor e spinge l'ipotalamo a rilasciare CRH (e ormoni affini), tali ormoni entrano nel sistema portale ipotalamo-ipofisario che collega l'ipotalamo al lobo anteriore dell'ipofisi, facendo sì che questo rilasci ACTH, il quale entra nella circolazione generale e spinge il surrene a rilasciare i glucocorticoidi (asse ipotalamo-ipofisi-surrene).

L'uomo e pochi altri Primati sociali sperimentano maggiormente stress cronici, cioè sono in grado di stressarsi per eventi lontani nel futuro e attivare le risposte allo stress anche per lunghi periodi, tanto da diventare potenzialmente deleterie per l'organismo, causando l'insorgenza di malattie correlate allo stress. Uno dei sistemi particolarmente a rischio è quello cardiovascolare, soggetto al fenomeno dell'infiammazione cronica. Sebbene i principali mediatori della risposta allo stress, i glucocorticoidi, siano universalmente considerati agenti antinfiammatori nella periferia, negli ultimi anni questa visione classica è stata messa in discussione a vari livelli, principalmente nel SNC.

Lo stress cronico negli esseri umani è stato associato ad aumenti della proteina C-reattiva (PCR), dell'IL-6 e di altri mediatori dell'infiammazione. Sembra che i meccanismi di attivazione delle risposte immunitarie indotte dallo stress, coinvolgano sia il sistema nervoso simpatico (SNS) che le vie dell'asse HPA. Quindi, i glucocorticoidi e neurotrasmettitori prodotti in condizioni di stress inducono il rilascio di citochine pro-infiammatorie (come IL-1 β , TNF- α e IL-6) e l'espressione dei loro recettori. Ormai considerate biomarcatori sistemici dell'infiammazione, esse rappresentano fattori di rischio (contributori) dell'aterosclerosi e possono predire eventi miocardici/vascolari gravi o fatali. Non sfugge certamente che ci sia una stretta correlazione tra stress cerebrale e problemi cardiovascolari ma sono quasi ignoti i meccanismi che intercorrono tra i due. Due studi trasversali condotti dai ricercatori del *Massachusetts General Hospital* e dell'*Icahn School of Medicine at Mount Sinai* (Ismms) di New York, hanno permesso di aggiungere importanti tasselli. La ricerca ha coinvolto 293 adulti con un'età media di 55 anni, non affetti né da malattie cardiovascolari né da tumori noti. Questi soggetti sono stati sottoposti ad una accurata valutazione dello stress percepito attraverso questionari. Sono state quindi valutate attraverso avanzate tecniche di imaging (risonanza magnetica funzionale e PET/CT) l'attività cerebrale dell'amigdala, l'attività del midollo osseo, e l'infiammazione delle arterie del cuore, grazie ad un radiofarmaco che misura l'attività delle aree del cervello da un lato e mette in luce l'infiammazione nelle arterie dall'altro. I ricercatori hanno evidenziato come dopo l'attivazione dell'amigdala, in condizioni di stress, viene attivato il midollo osseo. Il midollo osseo è deputato alla formazione delle cellule del sangue, e sotto lo stimolo dell'amigdala produce più cellule del sistema immunitario pro-infiammatorie. Subito dopo l'attivazione del midollo, attraverso la PET / CT ^{18}F -FDG si evidenzia una attività a livello delle arterie del cuore, suggerendo che le cellule del sistema immunitario prodotte dal midollo arrivano a livello delle arterie iniziando un processo infiammatorio. Si eleva anche la PCR, prodotta dal fegato quando vi è una infiammazione in atto. Secondo gli scienziati lo stress può attivare l'amigdala, che porta alla produzione aggiuntiva di cellule immunitarie dal midollo osseo, che a loro volta possono influenzare le arterie, causando infiammazione. Questo processo nel tempo contribuisce alla formazione e alla progressione dell'aterosclerosi, fenomeno fondamentale che unito all'ipertensione e all'ipercolesterolemia potrebbe portare ad un evento di malattia cardiovascolare, come un infarto o ictus. Gli scienziati hanno anche evidenziato che, quanto maggiore è l'attività dell'amigdala, tanto più alto è il rischio di un evento cardiovascolare. Il risvolto di tali risultati è che l'alleviamento dello stress psicosociale possa produrre benefici che si estendono oltre un migliore senso di benessere psicologico, migliorando l'ambiente aterosclerotico.



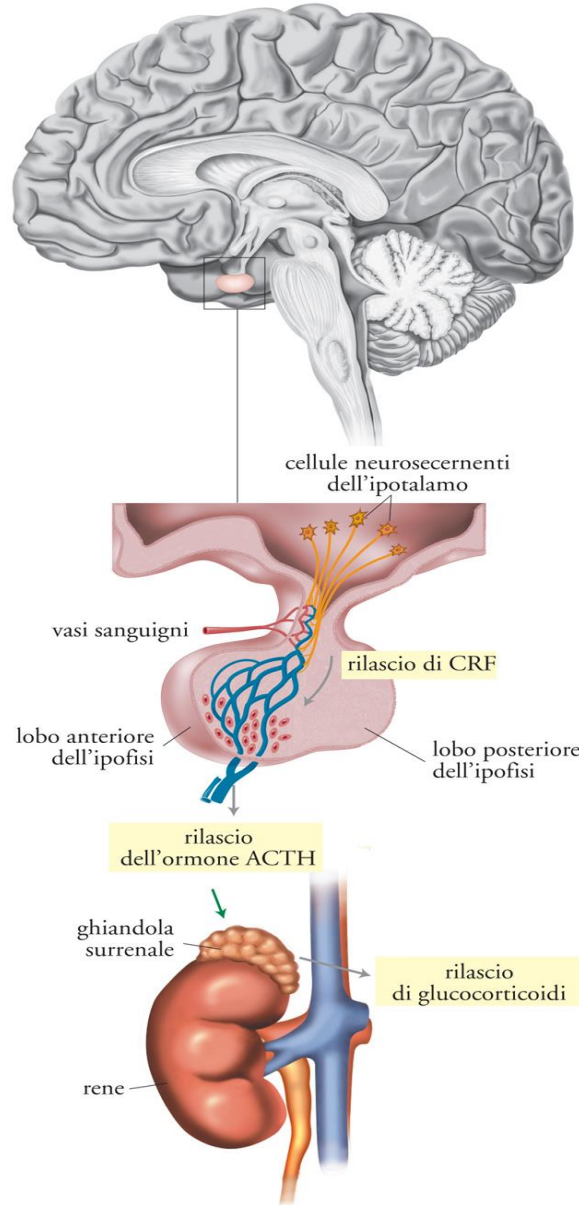
**STRESS, MALATTIE
CARDIOVASCOLARI E
MECCANISMI
INTERCONNESSI:
L'AZIONE
DELL'AMIGDALA SUL
SISTEMA IMMUNITARIO**



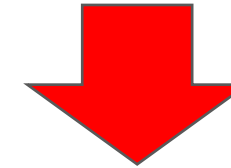


- Il fisiologo **Hans Selye** ha definito per primo le risposte fisiologiche ai fattori di stress e ha adattato i termini stress e "risposta allo stress" in un contesto medico.
- Lo stress è un elemento del mondo esterno che fa perdere al corpo l'**equilibrio allostatico**, e le risposte allo stress sono il tentativo del corpo di riportare tutto in equilibrio, o meglio di ripristinare l'allostasi.
- Lo stress è un fenomeno **duplice**, poiché se la risposta è rapida e reversibile sarà essenziale per la sopravvivenza (stress acuto), ma se la secrezione degli ormoni dello stress è sostenuta causerà effetti negativi (stress cronico).

STRESS E SISTEMA CARDIOVASCOLARE



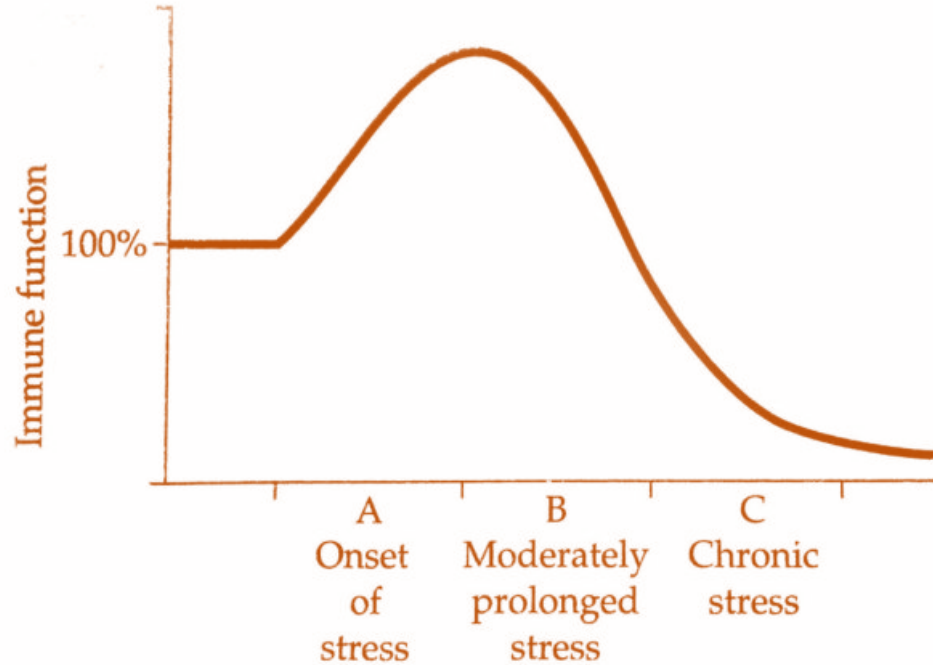
- I neuroni post-gangliari del sistema nervoso simpatico rilasciano **noradrenalina** che causa una rapida attivazione cardiovascolare: aumenta la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna.
- Il **CRH**, è un peptide diffuso nel cervello che funge da neurotrasmettitore mediante l'eccitazione simpatica, fornendo un importante collegamento tra i rami surrenalici e autonomici della risposta allo stress.
- I **glucocorticoidi** esercitano i loro effetti permissivi sull'azione delle catecolamine sia nel tessuto vascolare che in quello cardiaco. Si pensa che ciò si verifichi in diversi modi.



MALATTIE CARDIOVASCOLARI:

*IPERTENSIONE, ATEROSCLEROSI,
IPERCOLESTEROLEMIA, INFARTO*

STRESS E SISTEMA IMMUNITARIO



Iper-attivazione del sistema immunitario



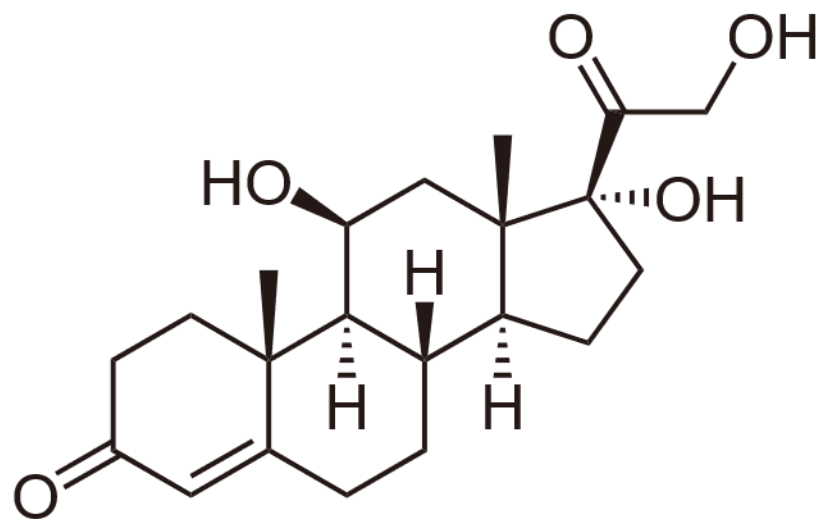
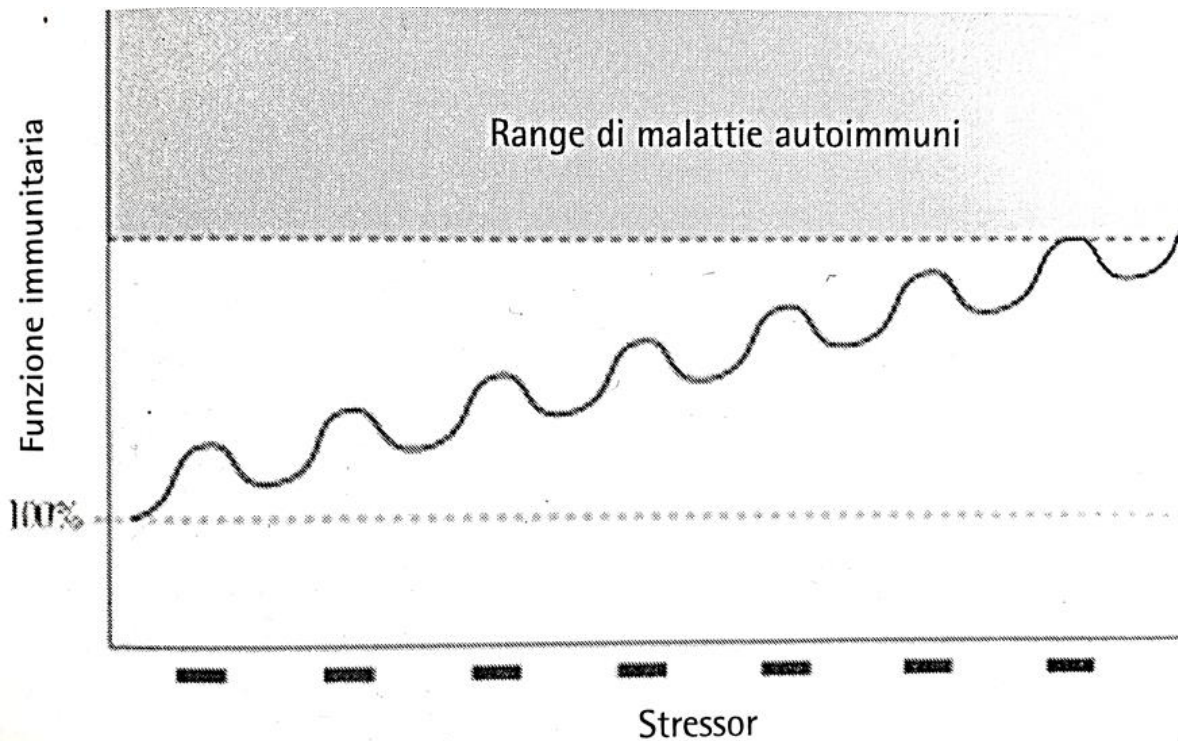
Malattie autoimmuni



Terapia: somministrazione di glucocorticoidi

Nonostante ciò, sembra che lo stress possa anche aggravare le malattie autoimmuni. Alcuni studi su modelli murini, rilevano che lo stress emotivo acuto sembra esacerbare molti disturbi neuro-infiammatori, come ad esempio l'encefalomielite allergica sperimentale (EAS).

In seguito ad uno stress da immobilizzazione acuta, nei topi si nota un aumento dell'80% della permeabilità della barriera ematoencefalica rispetto ai controlli.

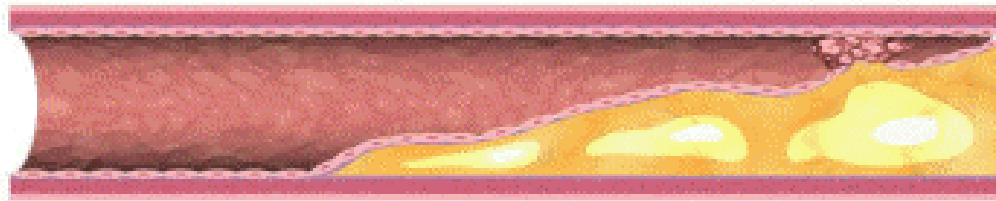


I corticosteroidi prendono parte a molte delle prime ed essenziali reazioni dell'organismo allo stress, inclusa la reazione infiammatoria:

- Lo stress applicato **ripetutamente e cronico** ha dimostrato di diluire l'effetto soppressivo e indurre un effetto di potenziamento dei glucocorticoidi sul sistema immunitario.
- L'ipercortisolemia indotta da stress provoca una **ridistribuzione dei leucociti** con una riduzione del numero di linfociti e monociti circolanti (studi su animali surrenalectomizzati).
- I corticosteroidi possono anche indurre direttamente la sintesi delle **molecole di adesione**, promuovendo così quella dei monociti vascolari a questi siti. I corticosteroidi potrebbero facilitare ulteriormente l'infiltrazione aumentando l'espressione dei **recettori IL-1 e IL-6** sulle cellule endoteliali, essendo quindi **indirettamente** responsabili dell'induzione delle citochine delle molecole di adesione nelle cellule endoteliali nel sito interessato.
- Questi monociti e / o linfociti, dopo essersi attaccati a tali siti, iniziano il processo di **infiltrazione** nelle pareti dei vasi, uno dei primi passi nella progressione dell'aterosclerosi.

UN PONTE TRA STRESS E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

La PCR interviene in ogni fase dell'aterosclerosi



Ruolo
della
PCR

Disfunzione
endoteliale

↓ Vasodilatazione
↓ Ossido nitrico

Attivazione
endoteliale

↑ Adesione
monociti
↑ Cellule
endoteliali
progenitrici

Progressione
della placca

↑ Migrazione
monociti
↑ proliferazione
cellule muscolari
lisce vascolari

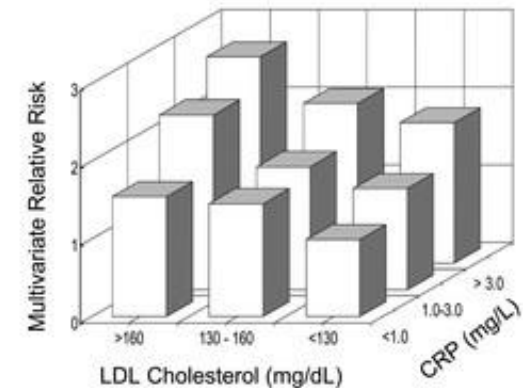
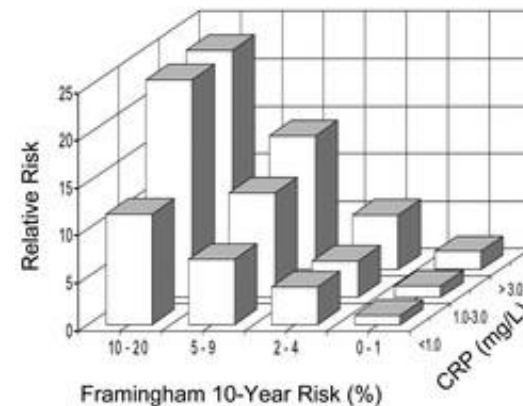
Rottura placca/
Trombosi

↑ Assottigliamento
capsula
↑ Secrezione fattore
tissutale
↓ Fibrinolisi

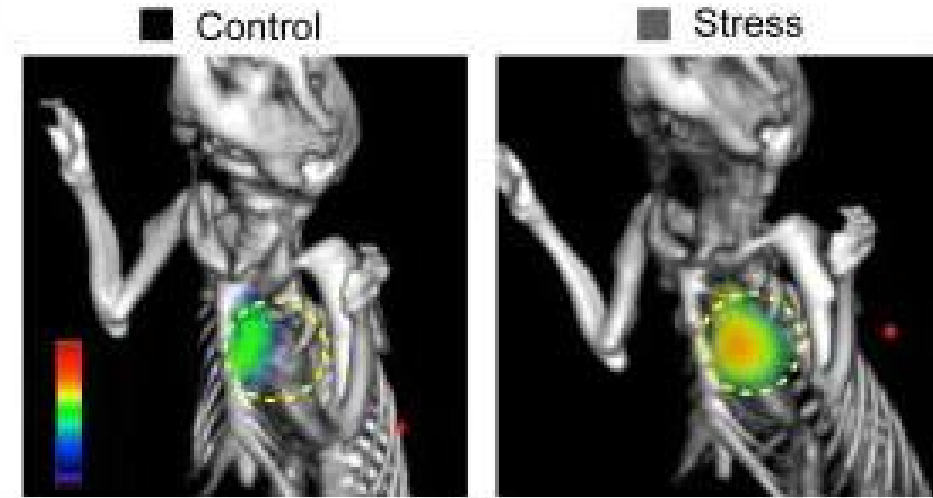
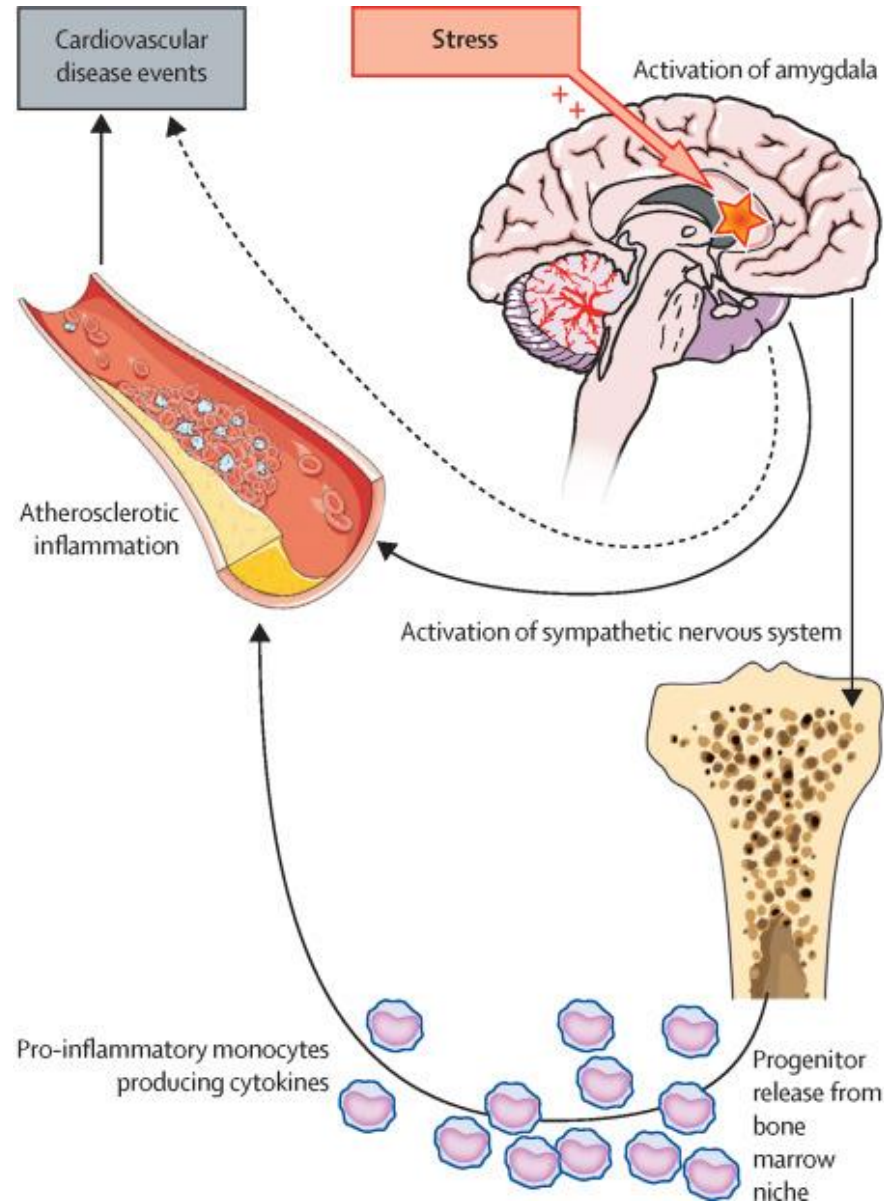
Progressione dell'aterosclerosi



- La **pro-infiammazione** possiede una stretta correlazione con la risposta immunitaria di tipo 1.
- Numerosi studi prospettici in soggetti inizialmente sani e in pazienti con aterosclerosi nota, hanno dimostrato in modo convincente un'associazione forte e indipendente tra concentrazioni anche leggermente elevate di vari biomarcatori sistemici dell'infiammazione (**IL-1, TNF-alfa e IL-6**) e una serie di eventi cardiovascolari.
- La **proteina C-reattiva** (CRP), sembra essere un ottimo marker per l'aterosclerosi. La CRP è maggiormente predittiva per gli eventi cardiovascolari rispetto al livello di colesterolo LDL.



L'AMIGDALA



- Nei modelli murini, lo stress aumenta la proliferazione delle **cellule staminali emopoietiche** e delle **cellule progenitrici nel midollo osseo**, inoltre accelera la produzione di **cellule immunitarie innate** e di **citochine** e potenzia l'aterosclerosi.
- Quando i topi ApoE - / - inclini a aterosclerosi incontrano stress cronico, l'emopoiesi accelerata promuove le caratteristiche della placca associate a lesioni vulnerabili che causano **infarto miocardico** e **ictus** negli esseri umani.
- Le proiezioni efferenti dell'amigdala al tronco cerebrale partecipano alle risposte simpatiche, attraverso un percorso che include una maggiore attività del midollo osseo e l'infiammazione arteriosa.

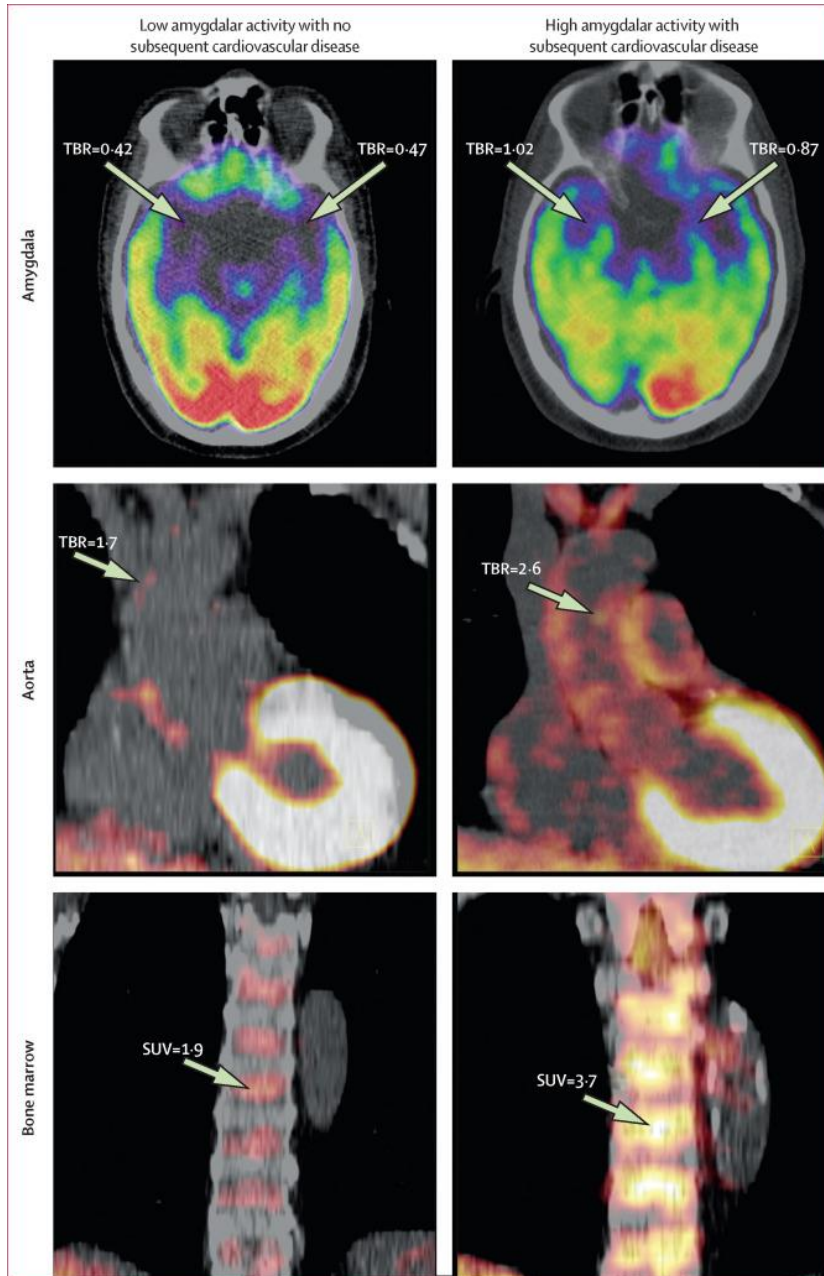
Due studi condotti in parallelo



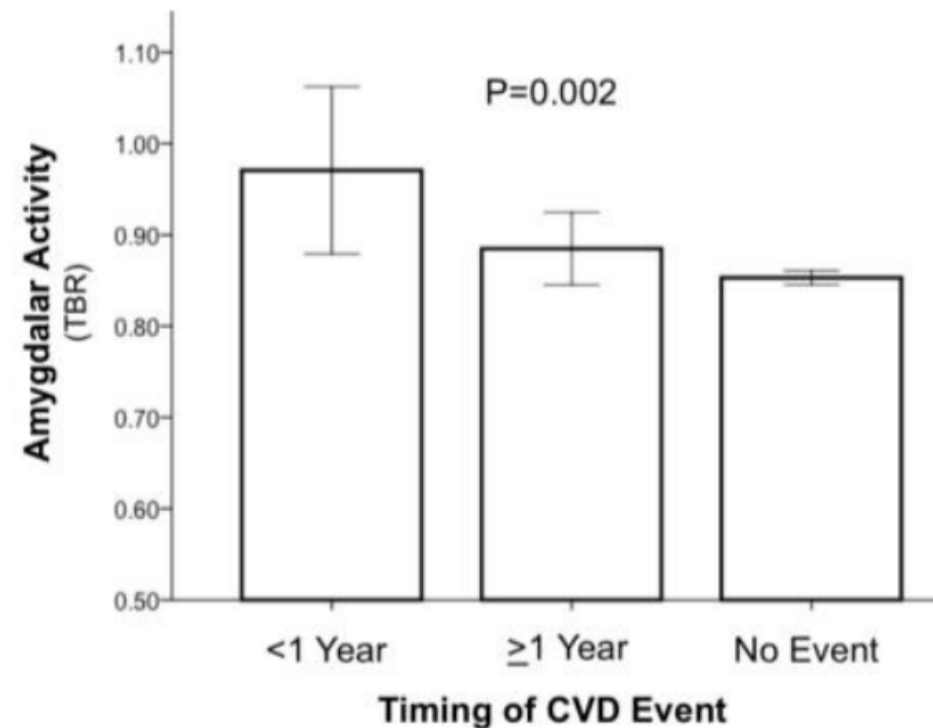
Studio longitudinale, Massachusetts General Hospital: Analisi di imaging di 293 persone sottoposte a Pet/Ct (selezionate attraverso screening oncologici), con fluorodesossiglucosio, un radiofarmaco che misura l'attività delle aree del cervello da un lato e mette in luce l'infiammazione nelle arterie dall'altro.

Studio trasversale, Icahn School of Medicine at Mount Sinai di New York: 13 individui con un aumento del carico di stress cronico sono stati selezionati. È stata misurato lo stress percepito, associato all'attività dell'amigdala, all'infiammazione arteriosa e alla CRP.

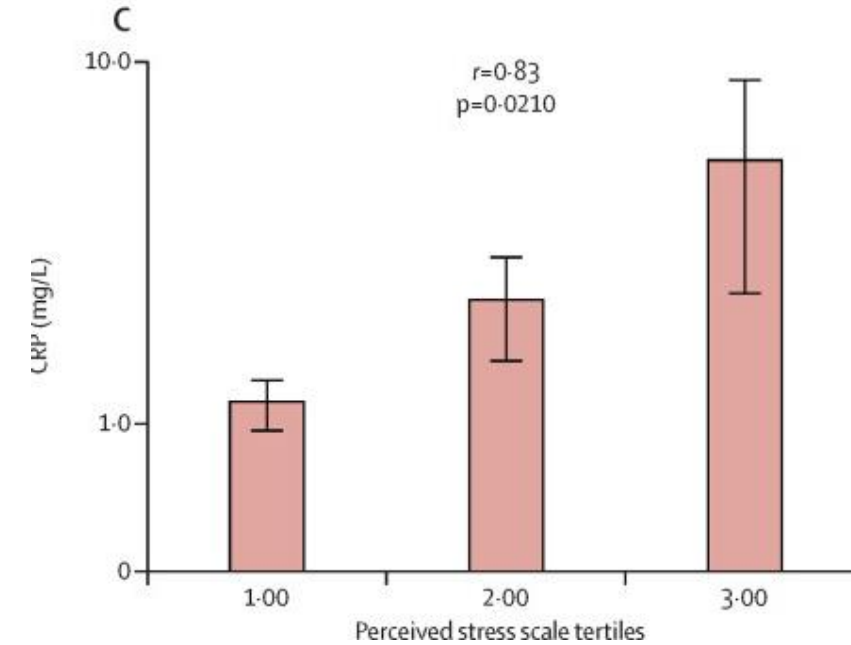
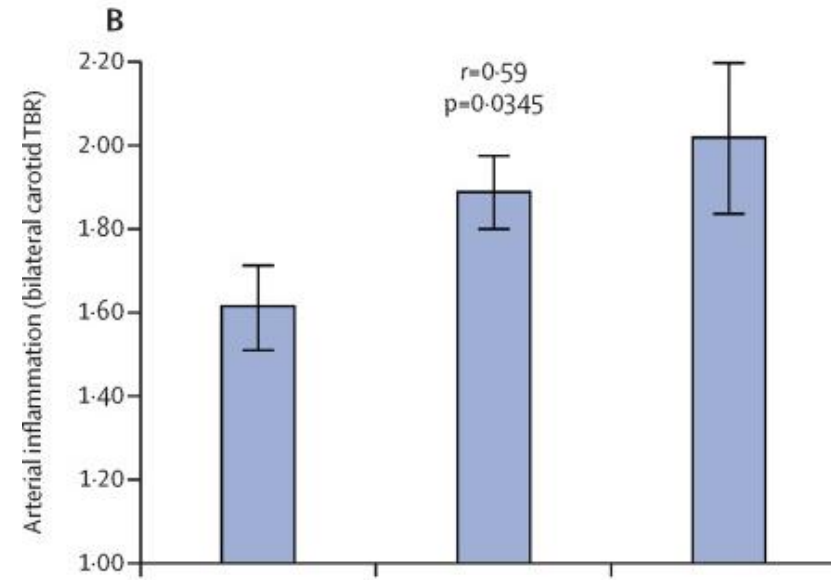
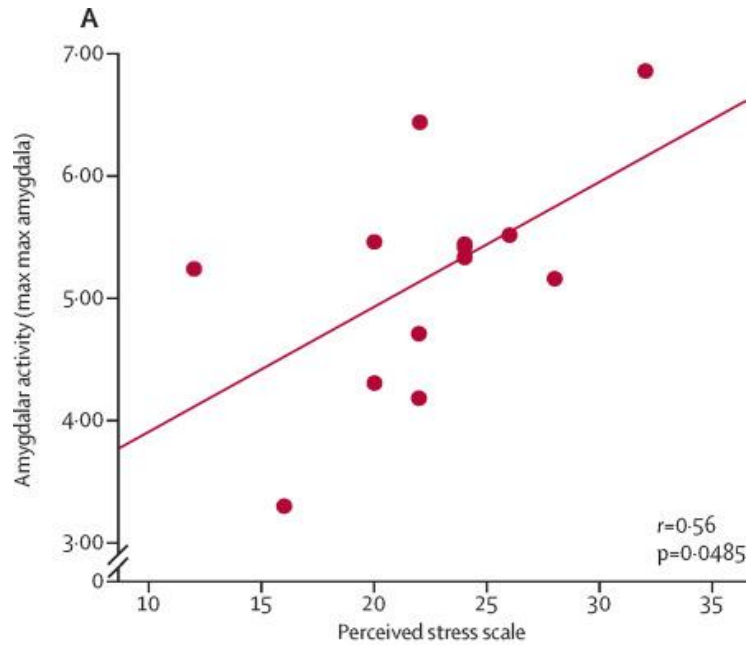
RISULTATI



22 individui hanno sperimentato **39 eventi di malattie cardiovascolari**. L'assorbimento di ^{18}F -FDG è stato aumentato nell'amigdala, nel midollo osseo e nella parete arteriosa (aorta), in un paziente che ha avuto un ictus ischemico durante il periodo di follow-up, rispetto a un paziente che non l'ha fatto. Inoltre l'attività dell'amigdala è stata associata alla **tempistica di insorgenza** della malattia cardiovascolare: gli individui con una maggiore attività amigdalare a riposo hanno sperimentato successivi eventi di malattia cardiovascolare prima di quelli con una minore attività amigdalare a riposo.



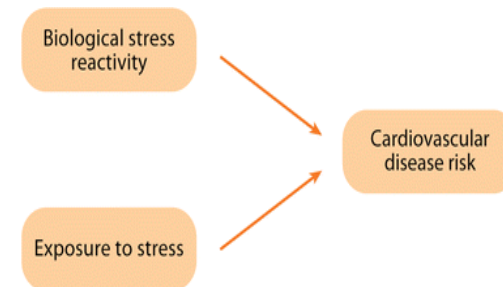
RISULTATI



Escludendo il percorso che implica l'attività del midollo osseo, l'aumentata attività dell'amigdala risulta comunque fortemente correlata con l'infiammazione arteriosa. Lo stress percepito è associato all'aumento dell'attività dell'amigdala, dell'infiammazione arteriosa e della produzione di CRP.

CONCLUSIONI

- Stress emotivo e psico-sociale come **fattore di rischio**: comprensione dei meccanismi interconnessi.
- Studi sugli animali indicano un **aumento dell'emopoiesi** e dell'infiammazione arteriosa come meccanismi importanti nello stress.
- **Amigdala** struttura chiave nell'uomo: implicazioni in patologie mediche connesse a uno stato infiammatorio.
- Studi futuri su come **interrompere** il percorso patogenetico sull'asse, oggetto di ricerca.
- Meditazione e corsi per la riduzione dello stress: **impatto benefico** sull'ambiente aterosclerotico e non solo.



Cardiovascular disease risk	
High:	↑ reactivity + ↑ exposure
Medium:	↑ reactivity + ↓ exposure or ↓ reactivity + ↑ exposure
Low:	↓ reactivity + ↓ exposure

BIBLIOGRAFIA

- ❖ Dr Ahmed Tawakol, Amorina Ishai, Richard AP Takx, Amparo L Figueroa, Abdelrahman Ali, Yannick Kaiser, et al. *Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study*, The Lancet (2017).
- ❖ Robert M. Sapolsky. *Perché alle zebre non viene l'ulcera?* (2004).
- ❖ Robert M. Sapolsky, L. Michael Romero, Allan U. Munck. *How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions*, Endocrine Reviews (2000).
- ❖ Robert M. Sapolsky. *Il divario tra salute e benessere*, Le Scienze (2019).
- ❖ Tobias Esch, Kirk Mantione, George Stefano. *Stress, Proinflammation, Autoregulation and Cardiovascular Diseases*, BrainImmune (2010).
- ❖ Paul H. Black, Lisa D. Garbutt. *Stress, inflammation and cardiovascular disease*, Journal of Psychosomatic Research (2002).
- ❖ Paul M Ridker. *Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention*, Circulation (2003).
- ❖ Evelina Bernberg, Marcus A. Ulleryd, Maria E. Johansson, Göran M.L. Bergström. *Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice*, Atherosclerosis (2012).
- ❖ N. Chandler, S. Jacobson, P. Esposito, R. Connolly, T.C. Theoharides. *Acute stress shortens the time to onset of experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice*, Brain, Behavior and Immunity (2002).