

rivista della società italiana di psico - neuro - endocrino - immunologia diretta da Francesco Bottaccioli

# PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SCIENZA E DELLA SALUTE

## SI SCRIVE STRESS SI LEGGE PNEI

Al congresso di Orvieto le tradizioni  
di ricerca sullo stress si sono incontrate  
nella **Psiconeuroendocrinoimmunologia**



# SOMMARIO

PNEINEWS - n° 5-6 Anno 2011

www.sipnei.it

## EDITORIALE

### 3 IL CONGRESSO INTERNAZIONALE DI ORVIETO: GRANDE SCIENZA E PASSIONE PER L'UMANITÀ

Francesco Bottaccioli

## DOSSIER CONGRESSUALE Stress e neuroendocrinoimmunologia

### 4 L'ARMONIA DEI SISTEMI

George P. Chrousos

Pubblichiamo in anteprima la prima parte del saggio di George Chrousos, che apparirà nel libro Stress e Vita, dal titolo "Stress e disordini del sistema dello stress"

### Stress cervello e immunità

### 8 ECCO LA STORIA RACCONTATA DAL SUO PROTAGONISTA

F. Bottaccioli

A colloquio con l'immunofisiologo Hugo Besedovsky, che per primo documentò la comunicazione tra sistema immunitario e sistema nervoso

### Stress e cervello

### 11 IL CERVELLO È UN ACCUMULATORE DI CARICO ALLOSTATICO

Andrea Minelli

Pubblichiamo una parte del saggio di Minelli, che apparirà nel libro Stress e Vita, dal titolo "Stress e salute. Un binomio imperniato sul cervello"

### 14 EFFETTO PLACEBO. IL GUARITORE INTERNO È NEL CERVELLO

Fabrizio Benedetti

Pubblichiamo una parte del saggio di Benedetti, che apparirà nel libro Stress e Vita, dal titolo "Effetto placebo: ecco come funziona"

### Stress e energia

### 17 QUANDO L'INFIAMMAZIONE SUCCHIA ENERGIA

Rainer H. Straub

Pubblichiamo una parte del saggio di Straub, che comparirà nel libro Stress e Vita, dal titolo "La richiesta d'energia nelle malattie infiammatorie croniche"

### Stress e lavoro

### 20 LAVORARE STRESSA SE SI È TRATTATI COME UNA MACCHINA

Stan Maes

Pubblichiamo una parte del saggio di Maes, che comparirà nel libro Stress e Vita, dal titolo "Lo stress e la salute sul posto di lavoro, valutarli per programmare interventi efficaci"

### Stress e invecchiamento

### 23 INFLAMM-AGEING. CHI L'HA DETTO CHE SI INFIAMMANO

#### I GIOVANI?

Elena Cevenini, Rita Ostan, Laura Bucci, Daniela Monti e Claudio Franceschi

Pubblichiamo una parte del saggio di Franceschi e collaboratori, che apparirà nel libro Stress e Vita, dal titolo "Stress, invecchiamento immunitario e infiammazione"

### Stress e cancro

### 26 LA PSICHE È UNA RISORSA FONDAMENTALE

#### NELLA CURA DEL CANCRO

Tullio Giraldi

Pubblichiamo una parte del saggio di Giraldi, che comparirà nel libro Stress e Vita, dal titolo "Stress, depressione e cancro"

### Stress e individualità

### 29 LA DINAMICA AUTOREGOLATORIA DELL'ADATTAMENTO

#### INDIVIDUALE ALLO STRESS

David Lazzari

Pubblichiamo una parte del saggio di Lazzari, che comparirà nel libro Stress e Vita, dal titolo "La «Bilancia dello Stress». Un modello autoregolatorio biopsicosociale"

### Stress e salute

### 32 È POSSIBILE UNA SCIENZA DELLA SALUTE?

Francesco Bottaccioli

Pubblichiamo una parte del saggio di Bottaccioli, che apparirà nel libro Stress e Vita, dal titolo "La scienza dello stress e la scienza della salute"

## PSICOANALISI

### 36 JAMES HILLMAN, LO JUNGHIANO ERETICO

Luigi Turinese

Un ricordo del filosofo e psicoanalista americano recentemente scomparso: la sua passione per la filosofia antica, il suo amore per la cultura mediterranea

## SIPNEI Notizie dall'Associazione

### 38 DI BENE IN MEGLIO



PNEINEWS. Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia.

#### Direttore Responsabile

Francesco Bottaccioli - bottac@iol.it

#### Hanno collaborato a questo numero

Fabrizio Benedetti, Francesco Bottaccioli, Laura Bucci, Rocco Casaluci (per il servizio fotografico), Elena Cevenini, George P. Chrousos, Claudio Franceschi, Tullio Giraldi, David Lazzari, Stan Maes, Andrea Minelli, Daniela Monti, Rita Ostan, Rainer H. Straub, Luigi Turinese

#### Illustrazione di copertina

Margherita Allegri - www.margheallegri.com

#### Impaginazione e grafica

Argento e China - www.argentoechina.it

#### Stampa

Fina estampa - www.finaestampa.it

#### Registrazione

Autorizzazione del Tribunale Bologna n° 8038 del 11/02/2010

#### Redazione

Via Lancisi, 31 - 00185 Roma

#### ABBONAMENTO E INFORMAZIONI

Il costo dell'abbonamento per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento è compreso nella quota annuale.

Il versamento va eseguito a favore di SIPNEI

Intesa San Paolo Ag. 16 viale Parioli 16/E

IBAN IT 90 B 03069 05077 100000000203

specificando la causale.

Per informazioni: segreteria.sipnei@gmail.com

Abbonamento elettronico per rivista in pdf 18 euro.

Per le modalità di abbonamento visita www.sipnei.it



# Il Congresso internazionale di Orvieto: grande scienza e passione per l'umanità

**Francesco Bottaccioli** – Presidente onorario SIPNEI

Credo che anche chi non sia venuto a Orvieto, solo leggendo il programma dei lavori e vedendo le fotografie, realizzate da Rocco Casaluci e pubblicate nel nostro sito [www.sipnei.it](http://www.sipnei.it), abbia immediatamente percepito l'aria che abbiamo respirato in quel maestoso palazzo dei Congressi. Era di scena la grande scienza, quella che si nutre di desiderio di conoscenza e che per questo non erige barriere tra discipline, anzi programmaticamente le abbatte in uno sforzo di dialogo vero tra diversi punti di vista sullo stesso "oggetto", l'essere umano. Il passare da un linguaggio psicologico ad uno immunologico ad un altro endocrinologico e sociologico, così come dall'inglese all'italiano, poteva apparire un presuntuoso azzardo. Ma la sala era attrezzata di traduttori professionali, che non erano solo i tecnici della simultanea (perfetti, del resto), ma erano anche e soprattutto i tanti congressisti, scienziati e professionisti multilingua, in grado cioè di comprendere e interloquire con le diverse lingue specialistiche su cui si è strutturato il sapere moderno. Thomas Kuhn, delineando il superamento degli specialismi e dei micro-paradigmi che li sostengono, invocava proprio la comparsa di scienziati bilingue, esperti dei diversi linguaggi scientifici e quindi per questo capaci di abbattere le barriere disciplinari. Il Congresso di Orvieto, la SIPNEI che l'ha progettato e realizzato, sono

un esempio vivente che questo progetto di unità della conoscenza e di sinergia tra specialisti è possibile. Al tempo stesso siamo un esempio vivente di come si possa operare in modo libero anche senza il sostegno finanziario dei soliti noti: il congresso internazionale se lo sono pagato i congressisti con le loro quote d'iscrizione, se lo sono pagato gli eccellenti relatori, italiani e stranieri, tutti giunti a titolo gratuito, lo abbiamo pagato noi della SIPNEI con molto lavoro volontario.

Grande scienza non è la traduzione italiana di *big science*, quella cresciuta in gemellaggio con la *big pharma*. Ricorderete, doveva essere l'accoppiata vincente. Finalmente la scienza pensava e operava in grande: grandi progetti, come quello della guerra al cancro o quello della decifrazione del "libro della vita", del genoma umano. Con il secolo attuale, di grande è rimasto il tasso di crescita dei profitti dei colossi farmaceutici, sempre più concentrati in poche mani e sempre più a corto di innovazione vera. Ma non ci sarà innovazione se i protagonisti della ricerca, insieme ai protagonisti della cura, non riproveranno ad assaporare il gusto della conoscenza libera da interessi privatistici e orientata solo al benessere dell'umanità. Che poi, credo, sia il modo più efficace per ogni professionista, ricercatore o clinico, di perseguire la propria felicità possibile.

# L'armonia dei sistemi

**George P. Chrousos** - Professore e Direttore I Dipartimento di Pediatria, Capo della Divisione di Endocrinologia, Metabolismo e Diabete, Università di Atene, Facoltà di Medicina

**Pubblichiamo la prima parte del saggio di George Chrousos, che apparirà nel libro Stress e Vita, dal titolo "Stress e disordini del sistema dello stress"**

I cosiddetti "fattori ipotalamici ipofisiotropi" (ormoni prodotti dall'ipotalamo che stimolano l'attività dell'ipofisi, NDR) vennero originariamente proposti da G.W. Harris negli anni 1940 e, da allora, una consistente serie di prove ha confermato che questi fattori effettivamente esistono. La sopravvivenza di organismi complessi, sia a livello individuale che di specie, si basa su questi fattori che includono i mediatori che regolano l'omeostasi e che influenzano i comportamenti, il metabolismo energetico, la crescita, la riproduzione e l'immunità. La presente rassegna fornisce una breve, seppur completa, sintesi di informazioni sull'evoluzione delle idee, sui progressi tecnologici e sulla concezione attuale dell'omeostasi e dello stress, descrivendo i cambiamenti salutari e patogeni che vengono associati, rispettivamente, all'eustress e al distress. Questo articolo è diviso in tre parti: la prima tratta i concetti relativi all'omeostasi e allo stress, la seconda tratta in dettaglio i mediatori e i meccanismi della risposta di stress, la terza descrive gli effetti dello stress su un organismo.

## I CONCETTI DI OMEOSTASI E STRESS

Tutti gli organismi viventi mantengono un complesso e dinamico equilibrio, od omeostasi, che viene continuamente sfidato da elementi avversi, interni o esterni, chiamati stressors.

Così, lo stress viene definito come uno stato in cui l'omeostasi è minacciata, realmente o in base alla percezione del soggetto. L'omeostasi viene ristabilita da un complesso repertorio di risposte adattive, comportamentali e fisiologiche, che mette in campo l'organismo sotto stress. Lo sviluppo dei concetti di omeostasi e di stress è sintetizzato nel Box 1.

### BOX 1. STORIA DELLO STRESS

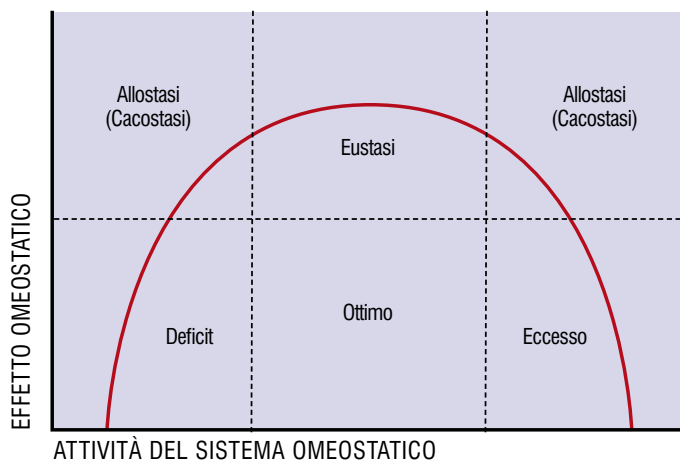
Il termine stress deriva dalla radice indoeuropea "str", che è stata storicamente associata all'esercizio di pressione. Così, sia il greco "strangalizein" e il suo derivato inglese e sinonimo "to strangle" (strangolare) analogamente al latino "strigere" (stringere) hanno le loro origini in un passato molto lontano. Il concetto di omeostasi come principio generale di equilibrio o di equilibrio di vita è stato enunciato con chiarezza dagli antichi filosofi greci che l'hanno chiamata "armonia" (Pitagora) o "isonomia" (Alcmeone). (4,75). Il sinonimo moderno di "omeostasi", che significa stato stazionario, è stato coniato dal fisiologo americano Walter Cannon all'inizio del 20° secolo, mentre, qualche decennio più tardi, la parola "stress" è stata usata per la prima volta e resa popolare, con il significato attuale, dal patologo sperimentale magiaro-canadese Hans Selye. Sia Cannon che Selye hanno utilizzato la legge di Hook dell'elasticità, inserendo in biologia, in modo euristico e creativo, concetti estrapolati dalla fisica. (76-81)

### PUNTI CHIAVE

- Lo stress si verifica quando l'omeostasi è minacciata o percepita come tale
- La risposta allo stress è mediata dal sistema dello stress che si trova sia nel sistema nervoso centrale che negli organi periferici
- L'ormone ipotalamico di rilascio della corticotropina e la noradrenalina prodotta dal tronco dell'encefalo, che sono altamente interconnessi, costituiscono i principali effettori centrali del sistema dello stress
- Il malfunzionamento del sistema di stress è associato a disturbi comportamentali e somatici
- Lo stress contribuisce in modo rilevante allo sviluppo di condizioni patologiche, fisiche e psicosociali, negli esseri umani

I fattori di stress comprendono una lunga lista di forze potenzialmente avverse, che possono essere sia di tipo emotivo che fisico. Sia l'entità che la cronicità degli stressors sono importanti. Quando un qualsiasi fattore di stress supera una certa dimensione di gravità o una certa soglia temporale, i sistemi adattivi omeostatici dell'organismo attivano risposte compensatorie che corrispondono funzionalmente allo stressor. Il sistema dello stress svolge il ruolo principale nel coordinamento di questo processo (Box 2). La sindrome da stress è relativamente stereotipata ed è la risposta innata che si è evoluta per coordinare l'omeostasi e proteggere l'organismo durante lo stress acuto. Cambiamenti avvengono nel sistema nervoso centrale (SNC) e nei vari organi e tessuti periferici. Nel sistema nervoso centrale la risposta di stress comporta sia l'attivazione di circuiti nervosi che supportano funzioni adattative acute e limitate nel tempo, come l'eccitazione, la vigilanza e l'attenzione focalizzata, sia l'inibizione di funzioni acute non adattative come mangiare, crescere, riprodursi. Inoltre, i cambiamenti correlati allo stress portano una maggiore ossigenazione e nutrizione al cervello, al cuore e ai muscoli scheletrici, che sono tutti organi fondamentali per il coordinamento centrale della risposta di stress e della risposta "lotta o fuggi".

I meccanismi omeostatici, compreso il sistema dello stress, esercitano i loro effetti in una modalità a U invertita di tipo dose-risposta (figura 1). Come mostra la figura, l'omeostasi basale sana (o eustasi) è ottenuta nel range centrale ed ottimale della curva. Effetti non ottimali si possono verificare su entrambi i lati della curva e possono portare ad un adattamento insufficiente, uno stato che è stato chiamato allostasi (altra omeostasi) o, più correttamente, cacostasi (omeostasi difettosa, dis-omeostasi, distress), che può divenire dannoso per l'organismo sia nel breve che nel lungo termine.



**Fig. 1.** I sistemi omeostatici esercitano i loro effetti con una modalità dose-risposta a U invertita. L'Eustasi è nel mezzo, che rappresenta il range ottimale della curva. Effetti non ottimali possono collocarsi in entrambi i lati della curva e possono portare a un adattamento sub-ottimale, chiamato allostasi o, più correttamente, cacostasi, che può essere dannosa per l'organismo nel breve o nel lungo termine.

Sia l'ipofunzionamento che l'iperfunzionamento dei sistemi omeostatici dell'organismo hanno molteplici effetti negativi. Per esempio, la reazione di paura, sia in eccesso che in difetto, può comportare una minore capacità di sopravvivenza dell'individuo e della specie. Così, sia i senza paura (individui eccessivamente disinibiti) sia i paurosi (individui eccessivamente inibiti) hanno un aumentato rischio di morbilità e di mortalità, i primi a causa del fatto che sottovalutano il pericolo e i secondi a causa della loro ridotta integrazione sociale. L'interazione tra stressor che disturbano l'omeostasi e le risposte adattive attivate dell'organismo può avere tre esiti possibili. Primo, la partita può essere perfetta e l'organismo torna alla sua omeostasi basale o eustasi; secondo, la risposta adattiva può essere inappropriata (ad esempio inadeguata, eccessiva e/o prolungata) e l'organismo cade in cacostasi; terzo, la partita può essere perfetta e l'organismo trae da questa esperienza una nuova, migliore capacità omeostatica, per la quale propongo il termine di "iperstasi".

### MEDIATORI DI OMEOSTASI E STRESS

I mediatori dello stress che comprendono gli ormoni classici neuroendocrini del sistema dello stress, ma anche diversi altri neurotrasmettitori, citochine e fattori della crescita, regolano l'omeostasi, sia in condizioni basali che in condizioni di minaccia; al tempo stesso possono mediare la patogenesi delle malattie connesse alla dis-omeostasi. Centrale per la nostra comprensione di questi mediatori e dei loro effetti sull'organismo umano in salute e in malattia, è stato il sopra menzionato concetto di fattori ipotalamici ipofisiotropi.

### EFFETTORI CENTRALI E PERIFERICI

I principali mediatori centrali del sistema di stress, strettamente interconnessi tra loro, sono: gli ormoni ipotalamici arginina vasopressina (AVP) e l'ormone rilasciante la corticotropina (CRH), i peptidi derivati dalla pro-opio-melanocortina, che sono l'ormone stimolante i melanociti ( $\alpha$ -MSH) e la beta-endorfina, e infine la noradrenalina prodotta nei centri A1/A2 del locus ceruleus del tronco dell'encefalo e nel sistema nervoso

centrale e autonomo. Da notare che altre vie aminergiche ascendenti, come ad esempio i circuiti serotoninergici, che hanno origine dal mesencefalo (nuclei del rafe) e i sistemi istaminergici, che originano dall'ipotalamo posteriore, accompagnano la risposta centrale di stress, basata sulla noradrenalina prodotta dai neuroni del locus ceruleus, attraverso la secrezione, rispettivamente, di 5 idrossitriptamina e di istamina.

I principali effettori periferici sono i glucocorticoidi, che sono regolati dall'asse ipotalamo ipofisi surrene, e le catecolamine noradrenalina e adrenalina, che sono regolate dal sistema nervoso simpatico, nella sua componente sistemica e in quella che stimola la midollare del surrene. È interessante notare che le fibre nervose simpatiche post gangliare secernono anche CRH tra le altre sostanze, mentre entrambe le catecolamine stimolano il rilascio di interleuchina 6 (IL-6) da parte delle cellule immunitarie e di altre cellule periferiche tramite la stimolazione dei recettori  $\beta$ -adrenergici presenti in queste cellule. Gli obiettivi di tutti questi mediatori dello stress sono le funzioni esecutive e/o cognitive, i sistemi di rabbia/paura e ricompensa, i centri del cervello che regolano il ciclo sonno-veglia, così come i sistemi gastrointestinale, cardiorespiratorio, metabolico e immunitario.

### BOX 2 FUNZIONI CENTRALI E PERIFERICHE DELLA RISPOSTA DI STRESS

#### Funzioni del sistema nervoso centrale

- > Facilitazione dell'attivazione (arousal), allerta, vigilanza, cognizione, attenzione e aggressività
- > Inibizione delle funzioni vegetative (per es. riproduzione, alimentazione, crescita)
- > Attivazione di circuiti contro-regolatori a feedback

#### Funzioni periferiche

- > Incremento dell'ossigenazione
- > Nutrizione del cervello, cuore e muscoli scheletrici
- > Incremento del tono cardiovascolare e della respirazione
- > Incremento del metabolismo (catabolismo, inibizione della riproduzione e della crescita)
- > Incremento della detossificazione dei prodotti metabolici e di sostanze estranee
- > Attivazione di circuiti contro-regolatori a feedback (compresa l'immunosoppressione)

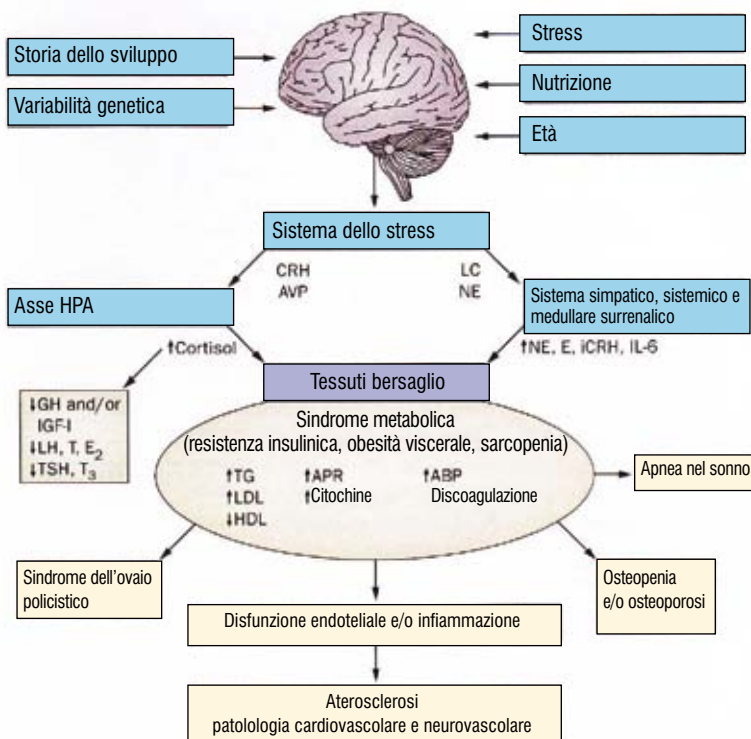
### L'ORMONE DI RILASCIO DELLA CORTICOTROPINA: ATTIVITÀ

Poco dopo l'isolamento e il sequenziamento dei 41 aminoacidi che compongono l'ormone che rilascia la corticotropina (CRH) realizzati nella prima metà degli anni '80, alcune ricerche hanno dimostrato che quando questo neuropeptide, che non attraverso la barriera emato-encefalica, viene iniettato nei ventricoli cerebrali di animali da esperimento, è in grado di riprodurre la risposta di stress riassunta nel Box 2.

Una serie di studi successivi ha dimostrato che le aree cerebrali del sistema dello stress – e cioè le ipotalamiche che producono CRH-AVP e quelle del tronco encefalico che producono noradrenalina- si innervano e si stimolano reciprocamente. Questo sistema, a feedback positivo di rinforzo mutualistico, può quindi essere attivato dal CRH, dalla noradrenalina o

da qualsiasi altro stimolo che possa mettere in moto uno dei due lati di questo altamente complesso, ma integrato, circuito cerebrale.

Il sistema dello stress interagisce con, influenza ed è influenzato da, diversi sistemi cerebrali che supportano funzioni cognitive e/o esecutive, nonché quelle legate alla paura, alla rabbia e alla ricompensa; questi sistemi formano un circuito complesso e integrato a feedback positivo e negativo. Inoltre, il sistema dello stress attiva, in modo acuto e temporalmente limitato, il nucleo centrale dell'amigdala, che ha un proprio sistema CRH coinvolto nella generazione di paura e/o rabbia; a sua volta, il nucleo centrale dell'amigdala stimola il sistema dello stress e forma un circuito di rinforzo reciproco a feedback positivo. Questo sistema attiva (acutamente e transitoriamente) anche il sistema dopaminergico



**Fig. 2.** Lo stress cronico può portare allo sviluppo della sindrome metabolica<sup>35</sup>.

Abbreviazioni: ABP, pressione sanguigna arteriosa; ACTH, ormone adrenocorticotropo; APR, proteine della fase acuta; AVP, arginina vasopressina; CRH, ormone che rilascia la corticotropina; iCRH, ormone che rilascia la corticotropina di tipo immunitario; E, adrenalina; E2, estradiolo; GH, ormone della crescita; HDL, Lipoproteine ad alta densità; HPA, asse ipotalamo ipofisi surrene; IGF-1, fattore insulino simile di tipo 1; IL-6, interleuchina 6; LC, locus ceruleus; LDL, Lipoproteine a bassa densità; LH, ormone luteinizzante; NE, noradrenalina; T, testosterone; TG, trigliceridi

mesolimbico di ricompensa (che collega l'area del tegmento ventrale al nucleus accumbens) e il sistema dopaminergico mesocorticale (che collega il tegmento ventrale al lobo frontale-prefrontale), mentre riceve l'input inibitorio da quest'ultimo. Infine, il sistema dello stress attiva l'ippocampo - un organo che ha un ruolo importante nella memoria a medio termine - mentre riceve input negativi, in parte come feedback negativo dai glucocorticoidi in circolazione, derivanti dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che raggiungono il suo centro ipotalamico, che è costituito dal nucleo paraventricolare, e in parte come tonici input ippocampali che svolgono una funzione inibitoria sul sistema di stress .

## ATTIVAZIONE E SONNO

L'attivazione del sistema dello stress stimola l'allerta e sopprime il sonno; al contrario, la perdita di sonno è associata all'inibizione del sistema dello stress. È interessante notare che la perdita di sonno è anche associata a livelli elevati di IL-6 circolante, nonostante la riduzione dell'effetto stimolante delle catecolamine sulla secrezione della IL-6. Questo incremento di IL-6, nonostante la riduzione dello stimolo delle catecolamine, probabilmente deriva dalla parallela diminuzione dell'inibizione esercitata dal cortisolo sulla stessa produzione di IL-6.

## METABOLISMO

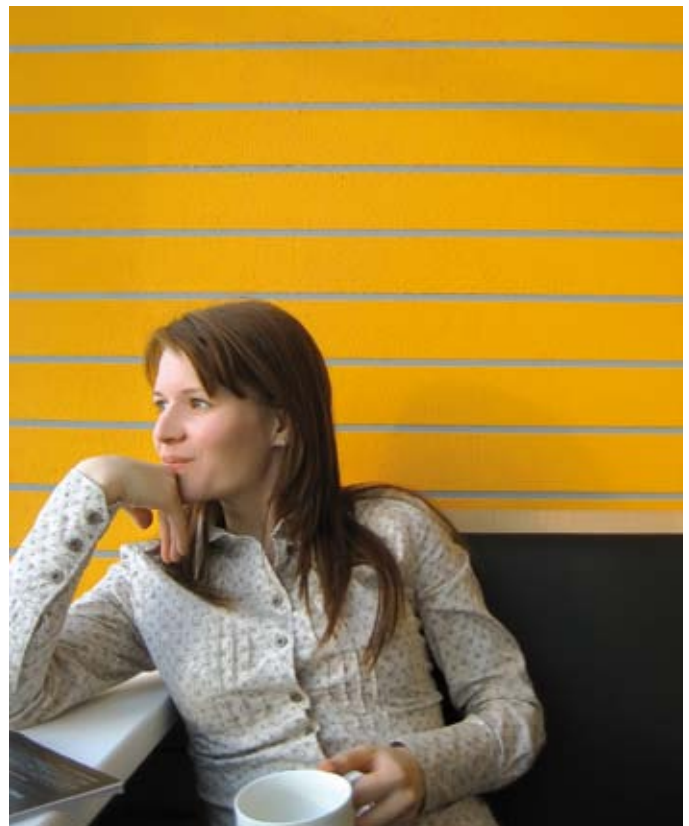
Durante lo stress acuto, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa aumentano, mentre la gluconeogenesi, la glicogenolisi, la lipolisi e la secrezione del glucosio epatico vengono stimolate dagli elevati livelli di catecolamine e cortisolo (Box.2)

## CRESCITA, RIPRODUZIONE E FUNZIONE DELLA TIROIDE

Gli assi degli ormoni della crescita, della riproduzione e tiroidei vengono inibiti ad alcuni livelli dai mediatori dello stress, mentre l'estradiolo e gli ormoni tiroidei stimolano il sistema di stress .

## FUNZIONI GASTROINTESTINALI

Durante lo stress, il sistema gastrointestinale viene inibito a livello dello stomaco tramite il nervo vago, mentre viene stimolato a livello dell'intestino crasso attraverso il sistema parasimpatico sacrale, attivato dalla noradrenalina di origine tronco-encefalica.





George P. Chrousos

## IL SISTEMA IMMUNITARIO

Lo stress ha effetti complessi sul sistema immunitario e influenza sia l'immunità innata che l'immunità acquisita. I glucocorticoidi e le catecolamine influenzano il traffico e/o la funzione dei leucociti e delle cellule immunitarie accessorie e sopprimono la secrezione delle citochine pro-infiammatorie (TNF- fattore necrosi tumorale, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), mentre entrambe le famiglie di ormoni inducono uno spostamento sistemico da una risposta di tipi TH1 (immunità cellulare) a una risposta di tipo TH2 (immunità umorale). All'opposto, le citochine pro-infiammatorie stimolano il sistema dello stress, anche a livelli multipli, sia nel sistema nervoso centrale che periferico, interessando l'ipotalamo, il sistema noradrenergico centrale, l'ipofisi e le ghiandole surrenali, le quali aumentano i livelli di glucocorticoidi e sopprimono conseguentemente la reazione infiammatoria. Queste azioni formano un altro importante circuito a feedback negativo che protegge gli organismi da una risposta infiammatoria esagerata.

La secrezione periferica di CRH "autentico" (originariamente descritto come CRH "immunitario" per la sua azione infiammatoria) dai neuroni simpatici post-gangliari e il rilascio di IL-6, su stimolo della noradrenalina, da parte di cellule immunitarie e di altre cellule, portano, rispettivamente, alla degranolazione dei mastociti (cioè al rilascio di molecole infiammatorie e vasoattive dalla loro vescicole secretorie) in diversi tessuti e a uno stato di malessere conosciuto come sickness syndrome. La prima azione (la de granolazione dei mastociti da parte del CRH) rappresenta una componente importante della cosiddetta infiammazione neurogenica, mentre la sickness syndrome deriva dai processi innati dell'organismo

che vengono attivati e sostenuti da una reazione infiammatoria sistemica. La sindrome comprende sonnolenza, affaticamento, nausea e umore depresso, questi sintomi si verificano in concomitanza con l'attivazione della risposta di fase acuta da parte del fegato e con la stimolazione del sistema nervoso sensoriale afferente, che si manifesta come iperalgesia e fatica.

Il cortisolo è un importante ormone pleiotropico (che cioè ha molti bersagli) che influenza fino al 20% dei geni umani e agisce su tutti i principali sistemi omeostatici del corpo, tra cui l'immunità innata e acquisita. Di grande interesse sono le interazioni reciproche delle isoforme multiple del recettore attivato dai glucocorticoidi con diversi fattori di trascrizione, come l'AP-1, il COUP-TF1, NFkB e le STATs, attraverso cui diverse funzioni cerebrali, la crescita, l'immunità e il metabolismo vengono regolati in modo coordinato e altamente stocastico.

### Letture consigliate

- Chrousos, G. P. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N. Engl. J. Med.* 332, 1351–1362 (1995).
- Chrousos, G. P. et al. (eds) Stress: Basic Mechanisms and Clinical Implications (*Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 771) (New York Academy of sciences, New York, 1996).
- Charmandari, e., Tsigos, C. & Chrousos, G. P. Neuroendocrinology of stress. *Ann. Rev. Physiol.* 67, 259–284 (2005).

Un'ampia bibliografia (oltre 80 articoli selezionati dall'Autore) si trova nel libro "Stress e Vita"