

Vago e secondo cervello

Una risorsa nella pancia per il controllo dell'infiammazione

di Francesco Bottaccioli*

Le malattie infiammatorie intestinali (morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa) sono ancora difficili da trattare anche con i farmaci più recenti, per questo la ricerca scientifica sta cercando di comprendere quali sono le condizioni naturali, fisiologiche, che consentono il controllo dell'infiammazione. Alcuni studi, pubblicati negli ultimi mesi, mettono in evidenza il ruolo antinfiammatorio del nervo vago, che si realizza tramite le sue connessioni con il sistema nervoso intestinale. Il nervo vago è una grande nervo cranico che collega il cervello agli organi interni, ai polmoni, al cuore, al fegato, all'intestino. È una connessione a due vie: da un lato il nervo vago riceve segnali che vengono dagli organi (via afferente) e dall'altro invia segnali agli stessi organi (via efferente). La via in uscita (efferente) è il sistema antincendio interno, che è mediato dal rilascio di acetilcolina, un neurotrasmettitore che, tra gli innumerevoli ruoli che svolge, ha anche la capacità di bloccare l'attività infiammatoria delle cellule immunitarie. Questo fenomeno, chiamato "riflesso antinfiammatorio del vago", è stato identificato per la prima volta nel 2000, con una pubblicazione su *Nature*. Due anni dopo, la stessa rivista, ha ospitato uno studio di Kevin J. Tracey, biochimico e neurochirurgo newyorkese, che ha dato il via a una ricerca internazionale in pieno sviluppo. Qualche settimana fa sul *Journal of Gastrointestinal Surgery*, un gruppo dell'Università del Michigan ha documentato, sull'animale da esperimento, che una colite infiammatoria causa non solo i noti danni alla mucosa del colon e del retto, ma induce anche la morte dei neuroni che, nel tronco dell'encefalo, comandano l'attività vagale. Quindi, l'infiammazione intestinale - tramite citochine infiammatorie che, usando proprio il vago, risalgono a livello cerebrale - va a manomettere il suo principale sistema di controllo, costituito dal vago. Si crea cioè un circolo vizioso che alimenta l'infiammazione.

Ma per spezzarlo, occorre ancora capire meglio quali sono i meccanismi con cui il vago controlla l'infiammazione. Gli studi degli ultimi mesi, tra cui uno studio e un editoriale correlato di K.J. Tracey su *Nature Medicine* del marzo scorso, stanno fornendo una visione più chiara correggendo alcune idee del passato. Fino a qualche tempo fa si pensava che fosse direttamente il vago a modulare le cellule immunitarie, adesso invece, anche grazie a minuziose indagini anatomiche e funzionali (pubblicate su *PLoS ONE*), appare che il vago svolge il suo ruolo antinfiammatorio realizzando diverse connessioni: con le ghiandole surrenali, inducendole a produrre dopamina e anche con i neuroni del sistema nervoso enterico, il cosiddetto secondo cervello, una estesa doppia rete nervosa che contiene, secondo le più recenti stime, circa 600 milioni di neuroni. Sono i neuroni intestinali, a stretto contatto con i macrofagi, che rilasciano acetilcolina e spengono l'infiammazione.

C'è un ulteriore tassello che apre anche ad applicazioni terapeutiche sempre più estese: l'attivazione antinfiammatoria del vago può avvenire anche per stimolazione sensoriale. Nel lavoro citato su *Nature Medicine*, l'animale da esperimento, a cui era stata indotta una grave condizione infiammatoria (sepsi), era stato stimolato con elettroagopuntura sul nervo sciatico. Tale procedura

ha attivato il vago migliorando la condizione dell'animale rispetto ai controlli non trattati con agopuntura. Ricercatori cinesi ed europei, negli ultimi mesi, hanno documentato, con varie pubblicazioni, che determinati agopunti della testa e del collo e dell'orecchio hanno la capacità di attivare il vago proprio perché vanno a stimolare terminazioni nervose connesse con i rami vagali di queste zone corporee. E non è un caso che questi punti vengono usati con successo nel trattamento di epilessia resistente ai farmaci, mal di testa, insonnia, disturbo bipolare, ipertensione, che poi sono le indicazioni che la FDA americana ha autorizzato per l'impianto sottocutaneo del dispositivo stimolante il vago, un congegno simile ad un pacemaker, che genera impulsi elettrici con una frequenza tra i 20-30 Hz, per 30 secondi, ogni 5 minuti per tutta la giornata. Con qualche effetto secondario da eccessiva stimolazione vagale, che l'agopuntura non presenta. Ma si attendono studi di confronto tra agopuntura e stimolazione vagale per decidere in via definitiva se l'antica tecnica cinese possa essere un'alternativa efficace e ancora più sicura.

**Direzione Master in Psiconeuroendocrinoimmunologia, Università dell'Aquila*

VERSIONE ESTESA DI UN ARTICOLO PUBBLICATO DA LA REPUBBLICA DEL 23.09.2014. Riproduzione riservata

LA LETTERATURA CITATA NELL'ARTICOLO

J Gastrointest Surg. 2014 Aug;18(8):1495-506. doi: 10.1007/s11605-014-2565-6. Epub 2014 Jun 11.

Thrombin mediates vagal apoptosis and dysfunction in inflammatory bowel disease.

Fritze D¹, Zhang W, Li JY, Chai B, Mulholland M.

Abstract

BACKGROUND:

In inflammatory bowel disease, autonomic dysfunction contributes to symptoms, morbidity, and health care resource utilization. Efferent vagal neurons, which provide the primary parasympathetic input to the gastrointestinal tract, are housed in the dorsal motor nucleus of the vagus (DMV) in the brainstem. This study seeks to characterize the effects of IBD on DMV neuronal survival and function.

METHODS:

TNBS (picrylsulfonic acid) was administered by enema to induce colitis in rats. Brain sections through the DMV were examined for neuronal apoptosis using TUNEL labeling, and for glial cell activation by immunofluorescence.

Prothrombin production was evaluated via quantitative RT-PCR from DMV tissue, as well as by double immunofluorescence in DMV sections. To investigate the effects of thrombin in the DMV, thrombin or thrombin and an antagonist to its receptor were administered into the fourth ventricle via a stereotactically placed cannula. DMV sections were then examined for apoptosis by TUNEL assay. To evaluate the effect of thrombin on DMV neuronal function, we examined calcium signaling in primary DMV neuron cultures following exposure to thrombin and other neurotransmitters.

RESULTS:

TNBS colitis is associated with significantly increased rates of DMV neuronal apoptosis, affecting 12.7 % of DMV neurons in animals with colitis, compared to 3.4 % in controls. There was a corresponding increase in DMV neuron activated caspase-3 immunoreactivity (14.8 vs. 2.6 % of DMV neurons). TNBS-treated animals also demonstrated significantly increased DMV astrocyte and microglial immunoreactivity, indicating glial cell activation. DMV prothrombin production was significantly increased in TNBS colitis, with a close anatomic relationship between prothrombin and microglia. Direct DMV exposure to thrombin replicated the apoptosis and activation of caspase-3 seen in TNBS colitis; these effects were prevented by coadministration of the PAR-1 inhibitor FR171113. Cultured DMV

neurons exhibited impaired calcium signaling in response to neurotransmitters following exposure to thrombin. Glutamate-induced calcium transients decreased by 59 %, and those triggered by GABA were reduced by 61 %. PAR-1 antagonism prevented these thrombin-induced changes in calcium signaling.

CONCLUSIONS:

IBD is associated with DMV microglial activation and production of prothrombin. Thrombin in the DMV causes vagal neuron apoptosis and decreased sensitivity to neurotransmitters.

[Nat Med.](#) 2014 Mar;20(3):239-41. doi: 10.1038/nm.3501.

Regulating innate immunity with dopamine and electroacupuncture.

[Chavan SS](#), [Tracey KJ](#).

[Nat Med.](#) 2014 Mar;20(3):291-5. doi: 10.1038/nm.3479. Epub 2014 Feb 23.

Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture.

[Torres-Rosas R](#)¹, [Yehia G](#)², [Peña G](#)², [Mishra P](#)², [del Rocio Thompson-Bonilla M](#)³, [Moreno-Eutimio MA](#)⁴, [Arriaga-Pizano LA](#)⁵, [Isibasi A](#)⁵, [Ulloa L](#)⁶.

Abstract

Previous anti-inflammatory strategies against sepsis, a leading cause of death in hospitals, had limited efficacy in clinical trials, in part because they targeted single cytokines and the experimental models failed to mimic clinical settings. Neuronal networks represent physiological mechanisms, selected by evolution to control inflammation, that can be exploited for the treatment of inflammatory and infectious disorders. Here, we report that sciatic nerve activation with electroacupuncture controls systemic inflammation and rescues mice from polymicrobial peritonitis. Electroacupuncture at the sciatic nerve controls systemic inflammation by inducing vagal activation of aromatic L-amino acid decarboxylase, leading to the production of dopamine in the adrenal medulla. Experimental models with adrenalectomized mice mimic clinical adrenal insufficiency, increase the susceptibility to sepsis and prevent the anti-inflammatory effects of electroacupuncture. Dopamine inhibits cytokine production via dopamine type 1 (D1) receptors. D1 receptor agonists suppress systemic inflammation and rescue mice with adrenal insufficiency from polymicrobial peritonitis. Our results suggest a new anti-inflammatory mechanism mediated by the sciatic and vagus nerves that modulates the production of catecholamines in the adrenal glands. From a pharmacological perspective, the effects of selective dopamine agonists mimic the anti-inflammatory effects of electroacupuncture and can provide therapeutic advantages to control inflammation in infectious and inflammatory disorders.