

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

# PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SCIENZA E DELLA SALUTE

## CENT'ANNI DI RICERCA SULLO STRESS (E DIECI DI PNEI NEWS)



Rivista bimestrale - n. 6 - anno X - Novembre Dicembre 2016



# SOMMARIO

PNEINEWS - n. 6 Anno 2016

www.sipnei.it

## EDITORIALE

### 3 ANNIVERSARI

Francesco Bottaccioli

## LA SCIENZA DELLO STRESS

### 4 PRIMA E DOPO SELYE

Francesco Bottaccioli

80 anni fa Nature pubblicò un breve report di Hans Selye che segnò la ricerca mondiale sullo stress, ma anche in Italia, fin dagli inizi del secolo, medici e fisiologi erano molto attivi nello studio delle relazioni psiconeuroendocrine. Una storia sconosciuta che riportiamo alla luce.

### 7 LINFOCITI, CELLULE SENSIBILI ALLO STRESS DEL RANGO SOCIALE

Adriano Angelucci, Mauro Bologna

I risultati sperimentali sono sempre più convincenti nel proporre un modello di controllo fisiologico che vede i sistemi nervoso e immunitario come direttamente comunicanti in ambedue i sensi. Il quadro che si sta delineando è quello di un vero e proprio sistema integrato, neuroimmunologico, evolutosi per proteggere al meglio l'organismo da svariate situazioni pericolose ambientali comprese quelle di natura comportamentale. Una recente ricerca su Science mostra come il ruolo sociale in una comunità di macachi influenzi l'attività dei linfociti T e B dei singoli animali.

### 10 COME LO STRESS MODELLA IL CORPO

Marco Chiera, Nicola Barsotti, Diego Lanaro

La reazione di stress coinvolge in modo significativo il sistema miofasciale (SMF) e le ossa tant'è che, in situazioni di stress cronico, si possono manifestare molte patologie a carico di queste strutture anatomiche. Le terapie manuali possono però ripristinare l'assetto organico riequilibrando la reazione di stress.

## INTEROCEZIONE E STRESS

### 14 LA PERCEZIONE DELL'INTERNO È PARTE INTEGRANTE DELLA RISPOSTA DI STRESS

Francesco Cerritelli

L'interocezione può essere definita come il processo di rappresentazione, istante per istante, delle sensazioni somatiche provenienti dal corpo stesso. Una definizione più ampia descrive l'interocezione come un costrutto multidimensionale, comprendente le modalità con cui il soggetto valuta e reagisce a tali sensazioni. I meccanismi interocettivi sono strettamente connessi con quelli dello stress

### 18 STRESS E DOLORE. UNA RELAZIONE COMPLESSA CHE RICHIEDE UN APPROCCIO PNEI

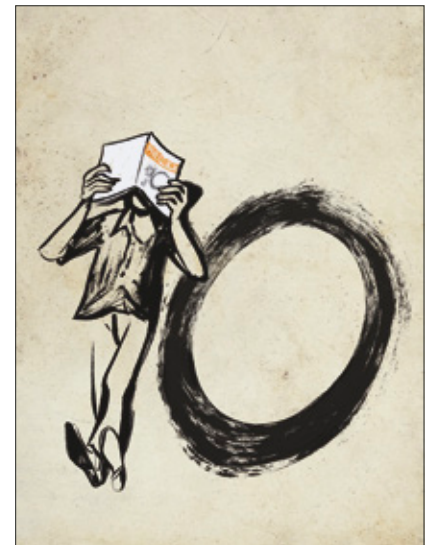
Fausto Spaziante, Francesco Marcheselli, Diego Cortellini

Nell'immaginario collettivo la relazione stress e dolore sembra scontata, ma, quando si tenta di analizzare il fenomeno a livello scientifico, si incontrano spesso ostacoli metodologici, legati alla difficoltà nel valutare in maniera isolata un fenomeno con caratteristiche globali e di relazione tra sistemi.

Osservare, descrivere e intervenire su questa relazione richiede un approccio integrato, poiché coinvolge più sistemi fisiologici che sono tra loro interconnessi e interdipendenti, con effetti biologici, psicologici e sociali.

## LIBRI

### 22 PSICHIATRIA POSITIVA GUIDA CLINICA



**PNEINEWS.** Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia.

**Direttore Responsabile**  
Francesco Bottaccioli - bottac.fra@gmail.com

**Hanno collaborato a questo numero**  
Adriano Angelucci, Nicola Barsotti, Mauro Bologna,  
Francesco Bottaccioli, Marco Chiera,  
Francesco Cerritelli, Diego Cortellini, Diego Lanaro,  
Francesco Marcheselli, Fausto Spaziante

**Illustrazione di copertina**  
Margherita Allegri - www.margheallegri.com

**Impaginazione e grafica**  
Argento e China - www.argentoechina.it

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

**Redazione**  
Piazza Mincio, 1 - Roma

**ABBONAMENTO E INFORMAZIONI**  
Il costo dell'abbonamento per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro, in formato elettronico (Pdf) 18 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento in formato elettronico è compreso nella quota annuale. L'abbonamento cartaceo per i soci SIPNEI è scontato a 20 euro. 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  
Per le modalità di abbonamento visita [www.sipnei.it](http://www.sipnei.it)

# Anniversari

**Francesco Bottaccioli** – Direzione Master in “Pnei e Scienza della cura integrata”, Università dell’Aquila.  
Presidente on. SIPNEI

**1** 916, 1936, 1996, 2006. Le prime tre date sono di importanza storica: la prima celebra la morte di Il’ja Mečnikov, padre fondatore della immunologia cellulare; la seconda ricorda la pubblicazione del primo lavoro di Hans Selye, padre fondatore della ricerca sullo stress; la terza ricorda la morte di Thomas Kuhn, eminente filosofo della scienza, teorico delle rivoluzioni scientifiche. Della quarta diremo più avanti.

L’immunologia scientifica ha due padri fondatori: il medico tedesco Paul Ehrlich e lo zoologo ucraino Il’ja Il’ič Mečnikov. Quest’ultimo, nato nel 1845, lavorando nel laboratorio marino di Messina, nel 1884, dimostrò l’esistenza di particolari globuli bianchi capaci di fagocitare batteri e altro materiale estraneo: li battezzò macrofagi. Lo scienziato passò il resto della sua vita lavorativa a Parigi, al neonato Istituto Pasteur. Nel 1888, Émil Roux, stretto collaboratore di Pasteur, dimostrò che nel siero di persone ammalate di difterite era possibile identificare le tossine che scatenavano la malattia. Due anni dopo, il fisiologo tedesco Emil von Behring dimostrò che il siero di animali contagiati da difterite (o da tetano) conteneva sostanze che erano in grado di incidere sulla malattia. Le sostanze miracolose vennero battezzate antitossine o anticorpi. Da quel momento, soprattutto per le ricerche di Ehrlich, l’anticorpo divenne sinonimo di immunità. E, sebbene Mečnikov ricevette con Ehrlich il premio Nobel per la medicina, furono le idee del tedesco a dominare la scena per quasi tutto il Novecento. Le idee di Mečnikov ricevettero un nuovo slancio solo sul finire del secolo scorso, quando le cellule immunitarie, la loro plasticità e i complessi circuiti cui danno vita, divennero il focus di una teorizzazione scientifica, tutt’ora in pieno svolgimento, che mette l’equilibrio cellulare al centro del sistema immunitario<sup>1,2</sup>.

Il concetto di equilibrio orientava la ricerca di Hans Selye, che, nel 1936, descrisse la possibilità che stimoli di natura diversa (fisica, tossica, emotiva) potesse-

ro turbare l’omeostasi dell’organismo. Di fronte a tale turbamento della fisiologia, la risposta dell’organismo poteva essere adattativa o disadattativa. Con queste ricerche per la prima volta si fissavano due concetti scientifici capitali: 1) le emozioni turbano la fisiologia al pari di un batterio; 2) la malattia è il risultato di un cattivo adattamento, di una mancata capacità dell’organismo di trovare un nuovo equilibrio. Quest’ultimo concetto è stato ripreso e sviluppato, sul finire del Novecento, attraverso la teorizzazione dell’allostasi, definita come ricerca di un nuovo equilibrio tramite il cambiamento<sup>3</sup>.

Lo scienziato francese Henri Laborit definì le ricerche di Selye “la scoperta di un nuovo continente scientifico”. Una scoperta simile a quella di Cristoforo Colombo. Ma sia l’America che l’essere umano esistevano già. La loro “scoperta” è stata il frutto di un nuovo paradigma che ha orientato la ricerca, geografica e fisiologica. Tramite il paradigma dello stress, il fisiopatologo e il clinico possono guardare con “occhi nuovi” il funzionamento dell’organismo umano in salute e in malattia. È la rivoluzione paradigmatica, magistralmente descritta da Thomas Kuhn rispetto alla storia della fisica, ma applicabile alle scienze della cura.

Nel 2006 è uscito il primo numero di Pnei News (questa è la quarta data, di ben altro peso rispetto alle prime tre!). In questi 10 anni abbiamo seguito queste idee e questi maestri nel raccontare la rivoluzione della Psiconeuroendocrinoimmunologia.

---

1. Eberl G. (2016), “Immunity by equilibrium”, *Nat Rev Immunol* 16(8): 524-532

2. Bottaccioli F, Bottaccioli AG (2017), *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale*, Edra, Milano, cap. 9

3. Sterling P, Eyer J. (1988), *Allotaxis: A new paradigm to explain arousal pathology in: Fisher S., Reason J. (Eds.), Handbook of life stress, cognition, and health*, Wiley, Chichester, pp. 629-649.

# Prima e dopo Selye

Francesco Bottaccioli – Direzione Master in “Pnei e Scienza della cura integrata”, Università dell’Aquila

**80 anni fa *Nature* pubblicò un breve report di Hans Selye che segnò la ricerca mondiale sullo stress, ma anche in Italia, fin dagli inizi del secolo, medici e fisiologi erano molto attivi nello studio delle relazioni psiconeuroendocrine. Una storia sconosciuta che riportiamo alla luce.**

**O**ttanta anni fa *Nature* pubblicò un breve report di un giovane ricercatore di origine ungherese, in Canada da alcuni anni, che documentava l’attivazione del sistema dello stress nell’animale a partire da diversi agenti nocivi.

Era il 1936 e l’autore di quell’articolo era Hans Selye, che è passato alla storia della medicina come il “padre dello stress” e alle cronache dei media americani come il “dottor stress”.

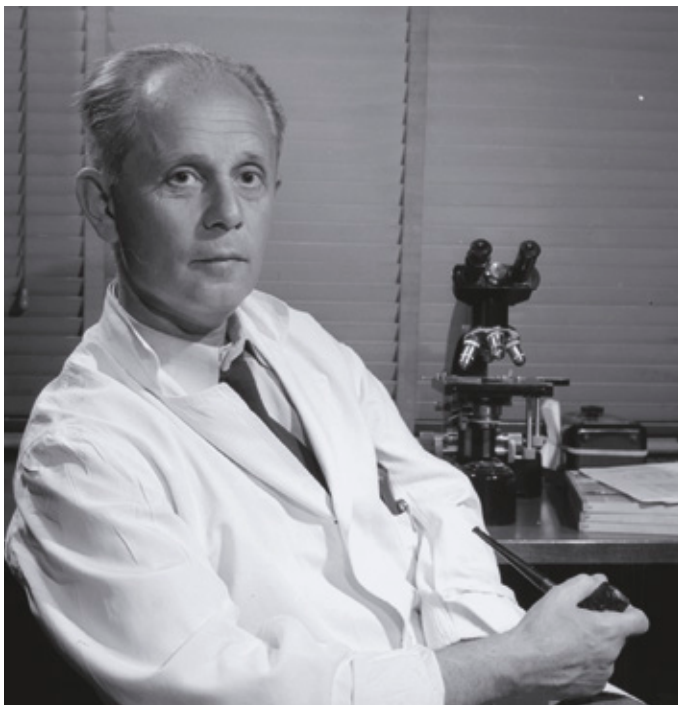
Selye, nel 1932, all’età di 25 anni, divenne assistente di biochimica alla McGill University di Montreal, dove iniziò un lavoro sperimentale che lo portò a dimostrare, con la pubblicazione che ho ricordato sopra, che, indipendentemente dal tipo di sostanza somministrata (batterio o tossina) o di procedura nociva (eccesso di caldo o di freddo) applicata al topolino,

era possibile identificare tre fasi (allarme, resistenza, esaurimento) della risposta, che chiamò “sindrome generale di adattamento” (General Adaptation Syndrome, GAS), caratterizzata da precise modificazioni a carico degli organi dell’animale.

Ricerche successive, che sono parte integrante della nascente endocrinologia, dimostrarono che già nella fase di allarme era possibile registrare un aumento dell’ACTH e del cortisolo nel sangue dell’animale: il primo ormone prodotto dall’ipofisi e il secondo dalla corteccia delle surrenali. Ma il dato più interessante è che anche uno stress psicologico (la visione di un predatore o l’immobilizzazione in una gabbia stretta) poteva causare la medesima sindrome. La successiva ricerca di Selye (1946) si concentrò sullo studio dell’adattamento dell’organismo animale e umano ai diversi tipi di agenti stressanti (tossici, fisici e psichici).

## Prima di Selye

Il fisiologo americano Walter B. Cannon - che ha avuto la ventura di avere come insegnante uno studioso del calibro di William James, filosofo, fisiologo, psicologo - è a buon diritto il principale ricercatore sullo stress dei primi del Novecento. A partire dal 1911, dal suo Laboratorio di fisiologia della Harvard Medical School, Cannon documentò con esperimenti sull’animale, ma anche sugli umani, che la produzione di adrenalina e noradrenalina da parte delle ghiandole surrenali, “in corso di paura, rabbia, stress, asfissia e dolore” (Cannon 1914), produceva modificazioni documentabili sulla circolazione sanguigna, sull’attività muscolare e sulla concentrazione di glucosio nelle urine. La conclusione di queste ricerche fu che il sistema simpatico, attivato



Hans Selye (1907-1982) ritratto nel 1956

in corso di stress, con la liberazione di adrenalina e noradrenalina, funziona da sistema di emergenza, capace di indurre modificazioni sistemiche nell'organismo, funzionali alla lotta o alla fuga. Passata l'emergenza, l'organismo tornava alle condizioni fisiologiche di partenza (omeostasi).

Questa è una storia nota. Meno nota, anzi direi ignota, è la storia del contributo italiano alla ricerca sullo stress.

### **L'ampio orizzonte degli scienziati italiani dei primi del Novecento**

L'occasione per una ricognizione (sommatoria e provvisoria, ma mi riprometto un lavoro più approfondito nei prossimi mesi) è venuta dall'interno della Sipnei. Il mio amico Danilo Sirigu, coordinatore della sezione sarda della nostra Società, mi ha inviato un libro di Carlo Ceni, all'epoca direttore della "Clinica delle malattie nervose e mentali" dell'Università di Cagliari, dal titolo "Psiche e vita organica. L'attività psico-neuro-endocrina". Questo testo porta la data 1925. L'autore (vedi Box) sintetizza una vasta serie di ricerche sperimentali, la cui pubblicazione è iniziata nel 1907. Il paradigma che orienta la ricerca di Ceni e del suo gruppo si fonda sulla ipotesi che il cervello abbia una influenza diretta sui processi organici. Lo scienziato italiano è interessato in particolare a studiare le relazioni tra sistema nervoso centrale, ormoni e organi interni, ipotizzando che le aree corticali avessero connessioni con gli organi interni e segnatamente con gli organi endocrini (testicoli, ovaio, tiroide, ipofisi). Una tesi suffragata da alcune prove sperimentali, che erano in aperto contrasto sia con gli indirizzi della neurologia internazionale sia con la neonata endocrinologia, che in Italia vedeva l'ascesa del cosiddetto "costituzionalismo", il cui astro nascente era Nicola Pende, che presto si legò strettamente al regime fascista.

Per Pende sono gli ormoni a determinare la costituzione individuale, per Ceni invece è il cervello che influenza gli ormoni e, per loro tramite, la costituzione individuale, la salute e la malattia. Lo scienziato bergamasco chiude l'introduzione al suo libro, con una dedica ai giovani studiosi, augurando che nel loro animo possa "germogliare la convinzione della necessità di dare una maggiore valutazione al cervello, non solo come sede dei disturbi mentali, ma anche come causa di quegli

stessi squilibri e disturbi viscerali che oggi si vorrebbero interpretare d'origine puramente periferica".

Insomma, un programma di ricerca prettamente Pnei, che, in Italia, non potrà germogliare, come auspicava Ceni, a causa, dico io, della distorsione ideologica prodotta da Pende, che asservì lo sguardo sistemico della medicina italiana all'ideologia della razza. Il fascismo, il nazismo, la distruzione bellica dell'Europa, consegnarono ad Hans Selye e agli americani la ricerca sullo stress e sulla Pnei.

### **Dall'allostasi all'organismo intero**

La visione dello stress proposta da Selye non è riducibile a quella "emergenziale" di Cannon. Né è simile il suo presupposto: l'omeostasi come ritorno all'equilibrio precedente passata l'emergenza. Per Selye lo stress è "l'essenza della vita", non è un fenomeno legato all'emergenza: ci può essere una buona o una cattiva gestione dello stress (rispettivamente, eustress e distress). Il concetto strettamente connesso a questa visione è "adattamento", che presuppone modificazioni fisiologiche o patologiche (malattie da disadattamento). Per designare questo processo dinamico, Selye (1976) coniò un nuovo termine: eterostasi. Queste idee verranno riprese (Fink 2016), sia pur talvolta in vena polemica con Selye, negli anni '80 dal fisiologo Peter Sterling (1988) e dal neuroendocrinologo Bruce McEwen (2007), che le tematizzarono in forma nuova utilizzando le nuove conoscenze sul ruolo del cervello nella regolazione della fisiologia dell'organismo. Il nuovo paradigma divenne quindi l'allostasi e cioè la ricerca della necessaria stabilità attraverso il cambiamento.

La ricerca sullo stress, negli anni successivi, trovò la sua naturale collocazione nel paradigma Pnei, che negli ultimi 25 anni è venuto a piena maturazione. Solo nel nostro paradigma è infatti possibile comprendere il ruolo dello stress in disturbi così diversi tra loro, come gli psichiatrici, gli oncologici, gli autoimmuni, i cardiovascolari e, non da ultimo, le infezioni. E questo perché la Pnei vede l'essere umano nella sua interezza (Bottaccioli, Bottaccioli 2017). Un concetto che pian piano sta passando anche nella medicina corrente, come dimostrano le nuove linee guida per la cura del diabete che invitano i medici a trattare il "paziente intero" (Tucker 2016).



Ceni C (1925)  
*Psiche e vita organica.*  
*L'attività psico-neuro-endocrina,*  
 Istituto editoriale scientifico,  
 Milano,  
 pp. 250, L. 65

## LA PNEI IN ITALIA CENTO ANNI FA

Carlo Ceni nacque a Brignano d'Adda (Bergamo) il 15 maggio 1866. Iscrittosi alla facoltà di medicina e chirurgia dell'università di Pavia, si laureò nel 1889; successivamente seguì a frequentare per alcuni anni l'istituto di patologia generale, allora diretto da Camillo Golgi. Tra il 1891 e il 1893 fu a Halle, presso la clinica delle malattie nervose e mentali diretta da E. Hitzig. In questo periodo si sviluppò e si consolidò l'interesse di Ceni per la neurologia e soprattutto per la psichiatria. Si dedicò, infatti, dapprima allo studio della patogenesi dell'epilessia, quindi intraprese una serie di indagini sperimentali su quello che doveva essere il tema dominante della sua attività scientifica, cioè i rapporti tra cervello e sistema neuroendocrino.

Per anni, Ceni fu completamente assorbito da tali studi, *convinto dell'esistenza, nella corteccia cerebrale, di centri integrativi vegetativi in rapporto da un lato con le attività superiori della psiche e dall'altro con quelle endocrine* [...] V'è da dire che l'esistenza dei centri integrativi vegetativi corticali, ipotizzata da Ceni, fu per molto tempo messa in dubbio e contestata. Solo più recentemente indagini cliniche e sperimentali hanno messo in evidenza che molte funzioni della vita vegetativa hanno anche una rappresentazione corticale [...]

Conseguita la libera docenza nel 1905, nel 1907 fu incaricato dell'insegnamento di clinica delle malattie nervose e mentali nell'università di Modena e nel 1909 divenne titolare di tale cattedra nell'università di Cagliari. In questa sede fondò la clinica delle malattie nervose e mentali, che presto divenne una delle prime d'Italia. Nel 1928 fu chiamato a dirigere la clinica delle malattie nervose e mentali dell'università di Bologna, ove concluse la sua carriera.

Membro di numerose accademie e società scientifiche italiane e straniere, vincitore di vari premi scientifici, emerito di clinica delle malattie nervose e mentali dell'università di Bologna, fu autore di circa trecento pubblicazioni. Di queste si ricordano: *Cervello e funzioni materne. Saggio di fisiologia e di psicologia comparate, I-II, Torino 1922; Psiche e vita organica. L'attività psico-neuro-endocrina, Milano 1925; Cervello e increti. Proprietà biologiche e terapeutiche delle ghiandole a secrezione interna e loro correlazioni cerebrali, Bologna 1933.* Morì a Bologna il 13 marzo 1965.

(estratto da: Treccani, Dizionario biografico <http://www.treccani.it/enciclopedia/carlo-ceni>)

### Bibliografia

Bottaccioli F, Bottaccioli AG (2017) *Psiconeuroendocrinologia e scienza della cura integrata. Il Manuale*, Edra, Milano

Cannon W. B. (1914) The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions *American Journal of Physiology* -- Legacy Content Feb 1914, 33 (2) 356-372

Ceni C. (1925) *Psiche e vita organica. L'attività psico-neuro-endocrina*, Istituto editoriale scientifico, Milano

Fink G. (2016) In retrospect: Eighty years of stress, *Nature* 539(7628):175-176. doi: 10.1038/nature20473

McEwen BS (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain *Physiol Rev.* 87(3):873-904

Selye H (1936) A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature* 138:32.

Selye H (1946) The General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology* 6:119-131.

Selye H (1976) *Stress in Health and Disease*, Butterworth

Sterling, P. & Eyer, J. (1988) in Fisher, S. & Reason, J (eds.) *Handbook of Life Stress, Cognition and Health* 629-649, Wiley

Tucker ME (2016) Trying to Live Normally: ADA's 2017 Focus on Whole Patient, *published online December 16* [www.medscape.com/viewarticle/873388\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/873388_print)



# Linfociti, cellule sensibili allo stress del rango sociale

**Adriano Angelucci** - Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università dell'Aquila

**Mauro Bologna** - Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica e Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università dell'Aquila. Presidente SIPNEI

**I risultati sperimentali sono sempre più convincenti nel proporre un modello di controllo fisiologico che vede i sistemi nervoso e immunitario come direttamente comunicanti in ambedue i sensi. Il quadro che si sta delineando è quello di un vero e proprio sistema integrato, neuroimmunologico, evolutosi per proteggere al meglio l'organismo da svariate situazioni pericolose ambientali comprese quelle di natura comportamentale. Una recente ricerca su *Science* mostra come il ruolo sociale in una comunità di macachi influenzi l'attività dei linfociti T e B dei singoli animali.**

Il sistema nervoso e quello immunologico si prestano bene a monitorare l'ambiente esterno per fornire gli adeguati messaggi di condizionamento e sono infatti gli unici apparati che permettono il riconoscimento e la memoria di profili fisici e chimici. Molto però deve essere ancora conosciuto sulla natura degli stressor neuroimmunologici, soprattutto nel campo della socialità e su quali siano le variabili ambientali ed individuali che determinino adattamenti positivi (eustress) o negativi (distress). Chi si occupa di patologia è particolarmente interessato proprio a definire gli aspetti negativi a lungo termine di adattamenti neuroimmunologici, e questo in conseguenza delle sempre maggiori evidenze che legano lo stress sociale alle malattie croniche o a una maggiore probabilità di ammalarsi. Oggi sappiamo che un gran numero di situazioni negative personali, quali l'isolamento sociale (1) o uno stato socioeconomico basso (2) sono in grado di imprimere nel sistema immunitario una specifica firma genetica che ne modula sia le capacità di risposta ai patogeni sia il mantenimento dell'omeostasi dei tessuti. In tale contesto è sempre più urgente definire in maniera chiara quali cellule e quali vie di segnalazione intracellulari possano essere influenzate dagli "stressors" sociali.

Una recente pubblicazione apparsa sulla rivista *Science* (3) cerca di gettare luce proprio su questi ultimi aspetti, esaminando in particolare le cellule del sistema immunitario.

Uno degli aspetti di forza del lavoro di Snyder-Mackler è rappresentato dal modello sperimentale. Ben nota è la difficoltà di studiare la risposta allo stress sociale nell'uomo: infatti la complessa vita sociale e le molte variabili confondenti associate alla moltitudine di stili di vita possibili sono spesso difficilmente accertabili da parte dello sperimentatore. Snyder-Mackler e collaboratori hanno studiato 5 piccole comunità di macachi Rhesus (*Macaca mulatta*), costituite da sole femmine tenute in cattività. In tali comunità si instaura una semplice e lineare gerarchia in cui lo stato sociale è manifestato dalla pratica del "grooming" (spulciare gli individui di grado sociale superiore) e dallo "harrassment" (vessazione verso gli individui di grado sociale inferiore). Tali comunità sono state mantenute per un anno (fase 1) e poi riassortite in nuovi gruppi, mantenuti anch'essi in osservazione per un altro anno (fase 2). Questo ha permesso di abbassare la variabilità individuale della risposta, in quanto uno stesso individuo poteva avere un grado sociale diverso tra le due diverse fasi dello studio.

## Epigenetica del ruolo sociale

Le analisi di Snyder-Mackler si sono concentrate su alcuni tipi di cellule immunitarie e hanno potuto confermare in prima istanza un significativo impatto del rango sociale sia sull'abbondanza di alcune popolazioni leucocitarie sia nel determinare una specifica firma di espressione genica. Gli individui di stato sociale più elevato mostravano un incre-



mento proporzionale nella popolazione di linfociti T citotossici e nei linfociti doppio positivi CD8+, CD4+. Inoltre all'interno dei singoli tipi cellulari i ricercatori sono riusciti a descrivere uno specifico quadro di espressione genica associato allo stato sociale dell'individuo. In maniera importante tali firme risultavano plastiche, cioè seguivano il cambiamento di stato sociale tra le due fasi dell'esperimento. Un altro aspetto interessante, emerso da un'approfondita analisi statistica dei dati, è rappresentato dal fatto che la mancanza di interazioni sociali positive risultava più importante nel rimodellare l'espressione genica nelle cellule bersaglio piuttosto che la condizione di subordinazione. Questo risultato si sposa bene con la definizione di animale sociale (tanto per la scimmia quanto per l'uomo) e costituisce una dimostrazione molecolare della spinta evolutiva verso la creazione di un ambiente sociale. Nello stesso articolo gli autori hanno cercato di scoprire le conseguenze funzionali delle loro osservazioni, simulando l'effetto di una infezione batterica tramite somministrazione di una

potente tossina batterica pro-infiammatoria, il lipopolisaccaride (LPS). Ripetendo quindi le analisi genetiche a seguito della somministrazione di LPS si è potuto osservare che la risposta immunitaria risultava ancora più evidentemente dipendente dallo stato sociale, con un numero ancora più grande di geni differenzialmente espressi. La divisione in classi funzionali di tali geni ha permesso di individuare 2 categorie come le maggiormente rappresentative del grado sociale: quelli implicati con la risposta alle infezioni batteriche e con l'infiammazione, prevalente negli individui di basso rango sociale, e quelli implicati con la risposta antivirale negli individui di alto rango sociale. I geni in questione appartengono in gran parte al sistema di risposta dell'immunità innata. LPS lega e attiva in maniera specifica il recettore TLR4 e può scatenare almeno due diverse segnalazioni intracellulari che giustificano pienamente le due categorie funzionali descritte precedentemente: la via di MyD88 (risposta antibatterica e pro-infiammatoria) o la via di TRIF (risposta antivirale).