

4. luglio

Le insospettabili relazioni tra metalloproteasi, nucleo accumbens e disturbi neuropsichiatrici

L'amour consiste à être bête ensemble.

Paul Valéry

La serata con il signor Teste, 1896

Lo **stress psicosociale** ha effetti profondi sul corpo, compresi il sistema immunitario e il cervello
Cathomas F et al. Beyond the neuron: Role of non-neuronal cells in stress disorders. Neuron. 2022 Apr 6;110(7):1116-1138.

Sebbene un gran numero di studi preclinici e clinici abbiano collegato le alterazioni del sistema immunitario periferico a disturbi correlati allo stress come il **disturbo depressivo maggiore (MDD)**, i meccanismi sottostanti non sono ben compresi.

Dowlati Y et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry. 2010 Mar 1;67(5):446-57.

Le interazioni immunitarie tra il sistema nervoso centrale (SNC) e i sistemi di organi periferici sono strettamente regolate. Lo **stress psicosociale** può influenzare profondamente questa comunicazione bidirezionale e le interazioni neuroimmunitarie interrotte sono sempre più riconosciute come fattori importanti nella patogenesi dei disturbi da stress

Cathomas F et al. Neurobiology of Resilience: Interface Between Mind and Body. Biol Psychiatry. 2019 Sep 15;86(6):410-420.

Lo **stress cronico** attiva il sistema immunitario innato, con conseguente mobilitazione delle cellule mieloidi periferiche (ad esempio, monociti e neutrofili) e la produzione di **citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina-6 (IL-6)**

Hodes GE et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Nov 11;111(45):16136-41.

Negli esseri umani, è ben noto che un sottoinsieme di pazienti con disturbi neuropsichiatrici correlati allo stress, come il disturbo depressivo maggiore, mostra uno stato di infiammazione cronica di basso grado, caratterizzato da un aumento delle citochine pro-infiammatorie circolanti e della leucocitosi. Oltre a queste modifiche immunitarie periferiche, lo stress interrompe la barriera ematoencefalica endoteliale (BBB) nei topi, consentendo un maggiore ingresso di proteine circolanti direttamente nelle regioni di ricompensa del cervello come NAc

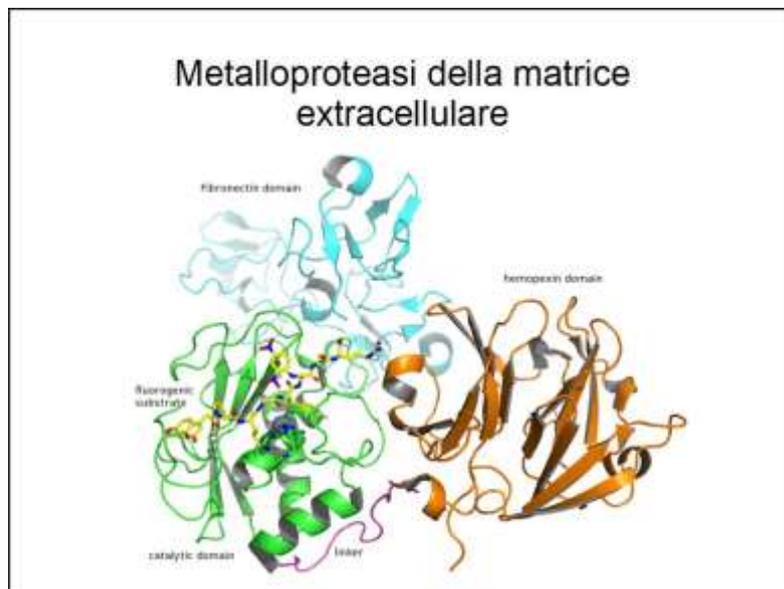
Dion-Albert L et al. Vascular and blood-brain barrier-related changes underlie stress responses and resilience in female mice and depression in human tissue. Nat Commun. 2022 Jan 10;13(1):164.

Sebbene queste scoperte abbiano fornito importanti spunti sulla fisiopatologia dello stress e della depressione, sappiamo ancora relativamente poco sui meccanismi attraverso i quali queste modifiche immunitarie indotte dallo stress influenzano la funzione neuronale e, in ultima analisi, il comportamento.

Nel cervello, i neuroni e le cellule non neuronali sono separati dallo **spazio extracellulare (ECS)**, che contiene fluido interstiziale, e dalla **matrice extracellulare (ECM)**, un'impalcatura densa di proteine e glicani secreti dai neuroni e dalle cellule gliali

Dityatev A et al. Extracellular matrix molecules and synaptic plasticity. Nat Rev Neurosci. 2003 Jun;4(6):456-68.

È stato dimostrato che le **molecole dell'ECM** hanno un ruolo importante nei processi omeostatici del cervello, inclusa la funzione sinaptica. La degradazione e il rimodellamento dell'ECM sono regolati da vari enzimi, come le **metalloproteinasi della matrice (MMP)**.
Lau LW et al. Pathophysiology of the brain extracellular matrix: a new target for remyelination. Nat Rev Neurosci. 2013 Oct;14(10):722-9.



Le **MMP** in circolazione sono state associate a numerosi processi e disturbi infiammatori, come il **cancro** e **l'infarto del miocardio**.
Stamenkovic I. Matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. Semin Cancer Biol. 2000 Dec;10(6):415-33.

Sebbene diversi studi abbiano implicato le MMP del SNC **nel rimodellamento e nella trasmissione sinaptica** alterando i componenti dell'ECM, si sa poco sugli effetti delle MMP periferiche derivate dal sistema immunitario nel contesto dello stress psicosociale.

Ethell IM et al. Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets. J Neurosci Res. 2007 Oct;85(13):2813-23.



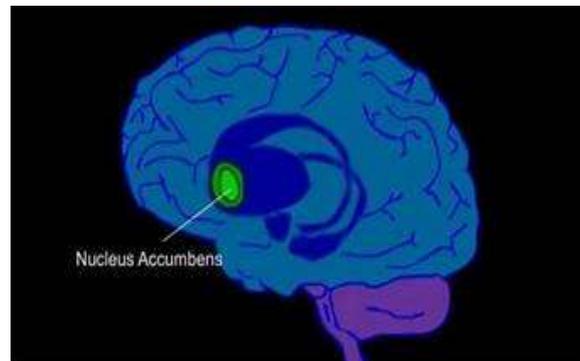
Il team del *Nash Family Department of Neuroscience, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*, coordinato da **Scott J Russo** nel report

Cathomas F et al
**Circulating myeloid-derived MMP8
in stress susceptibility and depression.**
Nature. 2024 Feb;626(8001):1108-1115.

Ha dimostrato che l'espressione di una proteasi specifica delle cellule mieloidi circolanti, la **metalloproteinasi della matrice 8 (MMP8)**

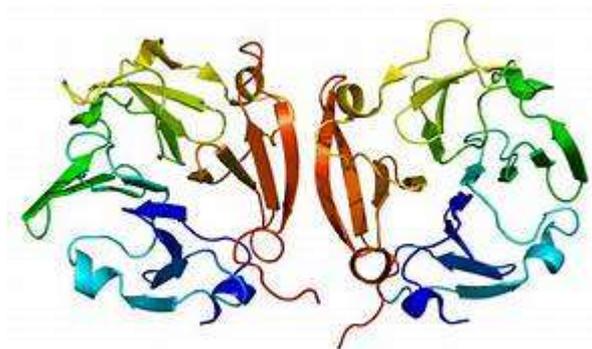
è aumentata nel siero di esseri umani con MDD e nei topi suscettibili allo stress a seguito di stress **da sconfitta sociale cronica (CSDS)**.

In particolare in modelli murini questo aumento porta ad alterazioni nello spazio extracellulare e cambiamenti neurofisiologici **nel nucleo accumbens (NAc)**, nonché a un comportamento sociale alterato.



Utilizzando una combinazione di **citometria di massa e sequenziamento dell'RNA a cellula singola**, è stata eseguita una **fenotipizzazione ad alta dimensione** delle cellule immunitarie in circolazione e nel cervello che correla con **una attivazione dei monociti periferici circolanti**

Nei topi suscettibili allo stress, sia i **monociti circolanti che i monociti** che si dirigono al cervello hanno mostrato **un'espressione aumentata di Mmp8** in seguito a stress cronico da sconfitta sociale.



Dimostriamo inoltre che **l'MMP8 circolante si infila direttamente nel parenchima del NAc** e controlla l'ultrastruttura dello spazio extracellulare.

L'esaurimento dell'MMP8 ha impedito il comportamento di evitamento sociale indotto dallo stress e le alterazioni nella neurofisiologia **del NAc** e nello spazio extracellulare.

Nel complesso, questi dati stabiliscono un meccanismo mediante il quale i fattori immunitari periferici possono influenzare la funzione e il comportamento del sistema nervoso centrale nel contesto dello stress. Prendere di mira **specifiche metalloproteinasi** della matrice derivate da cellule immunitarie periferiche potrebbe costituire nuovi bersagli terapeutici per i disturbi neuropsichiatrici correlati allo stress.

INDIPENDENCE DAY

Il giorno più pericoloso dell' anno



L'Independence Day è una celebrazione nazionale di libertà, fuochi d'artificio, famiglia, amici e wurstel. È anche, secondo una misura, il giorno più pericoloso dell'anno.

In media, più di 45.000 persone visitano i pronto soccorso degli ospedali statunitensi per curare ferite il 4 e il 5 luglio, quasi 91.000 in totale, di gran lunga il numero giornaliero più alto dell'intero anno. A titolo di confronto, il numero medio giornaliero di visite al pronto soccorso per ferite durante i mesi estivi (giugno, luglio e agosto) è di circa 40.700. Le festività che delimitano l'estate hanno medie leggermente più alte, circa 41.900 per l'ultima settimana di maggio, che comprende il weekend del Memorial Day, e 42.200 per la prima settimana di settembre, che in genere include il weekend del Labor Day, ma anche queste sono ben al di sotto del Giorno dell'Indipendenza.

Il motivo principale del picco di visite al pronto soccorso per infortuni del 4 luglio? Nessuna sorpresa: i fuochi d'artificio. In media, più della metà di tutti gli infortuni correlati ai fuochi d'artificio che gli americani subiscono ogni anno si verificano durante i primi otto giorni di luglio, per un totale di quasi 4.900 l'anno scorso.



Queste cifre provengono dall'analisi del Pew Research Center dei dati sugli infortuni del 2000-2018 del NATIONAL ELECTRONIC INJURY SURVEILLANCE SYSTEM (NEISS) della US Consumer Product

Safety Commission. Il sistema raccoglie dati da un campione di circa 100 dei circa 5.000 pronto soccorso ospedalieri della nazione, quindi pondera statisticamente i risultati per riflettere il numero totale di visite al pronto soccorso negli Stati Uniti ogni anno. Il NEISS raccoglie dati su, tra le altre cose, età, sesso, razza ed etnia dei pazienti; natura e disposizione dell'infortunio; e tutti i prodotti coinvolti (che riflettono le responsabilità della CPSC in materia di sicurezza dei consumatori).

La maggior parte degli infortuni che si verificano intorno al 4 luglio sono gli stessi tipi di incidenti che predominano durante tutto l'anno: scivolare sul pavimento, cadere dal letto o da una sedia, inciampare dalle scale, stirarsi un muscolo durante l'esercizio fisico o durante lo sport e simili. Gli infortuni correlati ai fuochi d'artificio, tuttavia, sono delle eccezioni marcate: l'anno scorso, i fuochi d'artificio si sono classificati al 196° posto assoluto nell'elenco dei prodotti citati come fattori che contribuiscono alle visite al pronto soccorso correlate agli infortuni, ma al 16° posto tra gli infortuni nei primi otto giorni di luglio. Gli anni precedenti hanno mostrato modelli simili.

L'unica altra differenza degna di nota tra i primi otto giorni di luglio e il resto del 2018 è stata la prevalenza di incidenti correlati al nuoto. Il nuoto è stato il quinto fattore principale associato alle visite al pronto soccorso correlate a infortuni nel periodo 1-8 luglio, ma è stato il 25° più frequentemente citato per tutto il 2018. Tuttavia, solo circa il 10% degli infortuni correlati al nuoto dell'anno si è verificato tra il 1 e l'8 luglio.

Al contrario, il 56% di tutti gli infortuni correlati ai fuochi d'artificio nel 2018 si è verificato durante quel lasso di tempo. Infatti, per l'intero periodo di 19 anni incluso in questa analisi, gli infortuni correlati ai fuochi d'artificio verificatisi tra il 1° e l'8 luglio hanno rappresentato oltre *la metà* del numero totale di ogni anno, e quasi due terzi in alcuni anni, come il 2017, quando il 64% degli infortuni correlati ai fuochi d'artificio dell'anno si è verificato nei primi otto giorni di luglio.

Gli uomini e i giovani hanno maggiori probabilità di essere coinvolti in infortuni correlati ai fuochi d'artificio. Infatti, il 37% dei casi verificatisi durante la settimana del 4 luglio 2018 ha coinvolto ragazzi e uomini di età inferiore ai 30 anni. In totale, il 61% degli infortuni correlati ai fuochi d'artificio trattati tra il 1 e l'8 luglio dell'anno scorso ha coinvolto uomini e due terzi hanno coinvolto persone di età inferiore ai 30 anni (il 24% ha coinvolto preadolescenti, il 22% adolescenti e il 21% persone sui 20 anni).

I tipi più comuni di lesioni legate ai fuochi d'artificio in questo periodo l'anno scorso erano le ustioni da calore (38%), seguite da lividi e abrasioni (19%) e tagli (15%). E nonostante gli stereotipi comuni e decenni di avvertimenti dei genitori, meno del 4% delle lesioni legate ai fuochi d'artificio ha comportato l'amputazione di una parte del corpo.

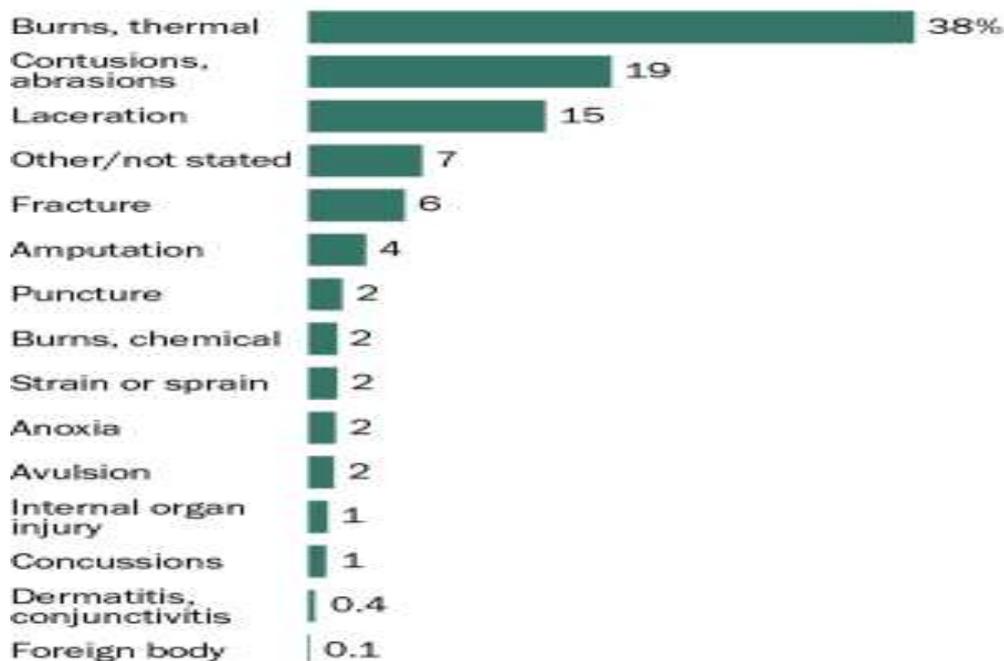
Ma un altro avvertimento per i genitori - "Potresti cavarti un occhio!" - è confermato dai dati NEISS. I bulbi oculari sono stati la parte del corpo più comunemente ferita dal 1° all'8 luglio 2018, rappresentando un infortunio su sei correlato ai fuochi d'artificio (16,6%). Il viso (13,7%), le mani (11,8%) e le dita (11,5%) sono state le seconde più frequentemente ferite; insieme, queste quattro parti del corpo hanno rappresentato più della metà di tutti gli infortuni correlati ai fuochi d'artificio nei primi otto giorni di luglio 2018.

S ebbene alcune di queste lesioni possano essere gravi, la maggior parte delle lesioni correlate ai fuochi d'artificio sembrano essere meno gravi. Nell'83% dei casi registrati lo scorso 1-8 luglio, i

pazienti sono stati curati al pronto soccorso e dimessi oppure sono stati esaminati e dimessi senza cure. Meno del 10% è stato ricoverato, mentre il 6% è stato curato e trasferito in un altro ospedale.

Burns, cuts and bruises are most common fireworks injuries in U.S.

Primary diagnosis in fireworks-related injuries (%), July 1-8, 2018



Source: Pew Research Center analysis of injury data from the U.S. Consumer Product Safety Commission's National Electronic Injury Surveillance System (NEISS).

PEW RESEARCH CENTER

In questa analisi, ci siamo concentrati sulle lesioni con date di trattamento nei primi otto giorni di luglio, un periodo durante il quale il numero medio giornaliero di visite al pronto soccorso correlate ai fuochi d'artificio era di almeno 150. Abbiamo considerato le lesioni come correlate ai fuochi d'artificio solo se i fuochi d'artificio erano il primo prodotto elencato come associato alla lesione.



Inchiesta di DreW De Silver redattore senior presso il Pew Research Center .