

“La LGCI: dai markers biologici ai danni organici”

Neuroinfiammazione, stress ed acufeni

Giovanni Primerano, MD

Cosa dobbiamo ricordare

L'inflammatione:

- Infettiva da PAMP (profili molecolari associati ai patogeni)
- Sterile da DAMP (profili molecolari associati al danno)
- L'Inflammaging, infiammazione età-relata con fenotipo SASP,
- **Inflammatione cronica di basso grado, LGCI,**

Definizione degli acufeni di A. Messina-E. Corvaia

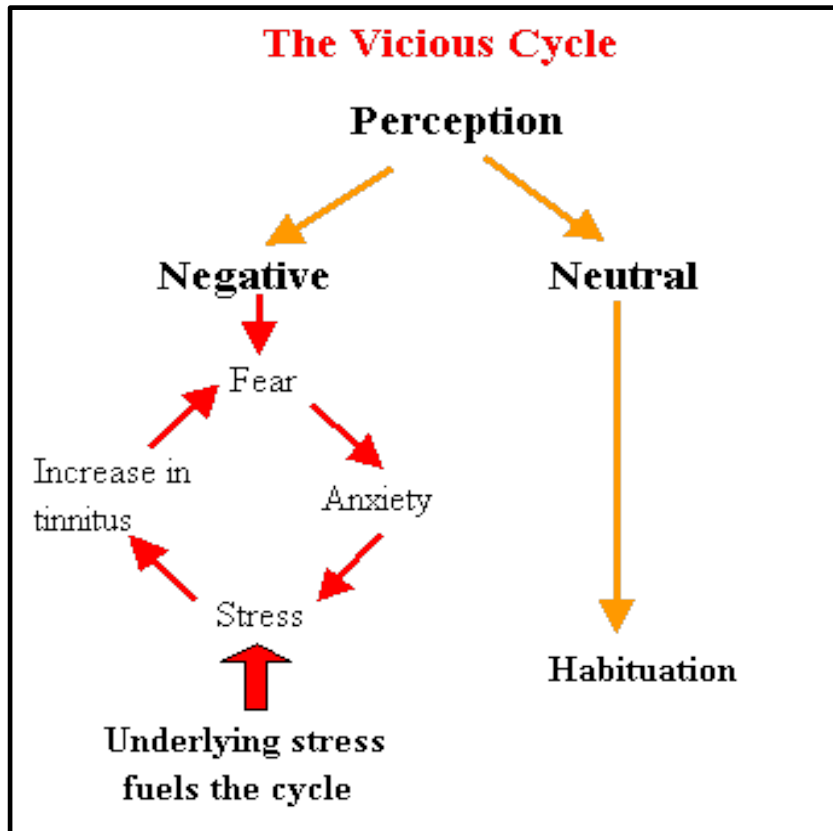
- “Percezione per almeno 5 minuti, più di una volta a settimana, di un Suono non giustificato da alcuna vibrazione interna o esterna al nostro organismo.
- **L’acufene è una dispercezione uditiva**, inquadrabile nel campo delle allucinosi uditive positive **che**, in quanto tale, **riconosce una patogenesi nei fenomeni di disneuroplasticità** conseguenti “quasi sempre” ad una **lesione periferica cocleare organica**.
- In quanto allucinosi, l’acufene può assumere una strutturazione coerente ma non determina atteggiamenti e comportamenti deliranti (allucinazioni).
- **L’acufene risulta clinicamente evidente solo se coesiste una alterata valutazione del suo segnale da parte del sistema fronto-limbo-striatale”**.

COSA SAPPIAMO DEGLI GLI ACUFENI

- E' interessato circa il 15% della popolazione
- **Circa il 50% dei pazienti con acufene non presenta perdita dell'udito, una volta esclusa la presenza di zone morte cocleari ;**
- **in questi pazienti la causa scatenante dell'acufene viene raramente identificata,**
- **l'80% dei pazienti con acufeni li tollera e ci convive,**
- **il 20% richiede un trattamento specialistico,**
- **nell'1-3% della popolazione l'acufene si scompensa con ripercussioni importanti sulla qualità della vita causando disagio psichico, disturbi del sonno, assenza dal lavoro (Dobel et al. 2023).**

La domanda è: perché l'80% dei pazienti li tollera e ci convive e gli altri no?

Riflessioni



- Non esiste una sola causa
- Non esiste una terapia medica specifica

Evitare il Counseling Negativo

«Non c'è nulla che si possa fare!»
 «Bisogna imparare a convivere con l'acufene!»

L'Obiettivo primario della diagnostica acufenologica consiste nell'identificare la possibile causa.

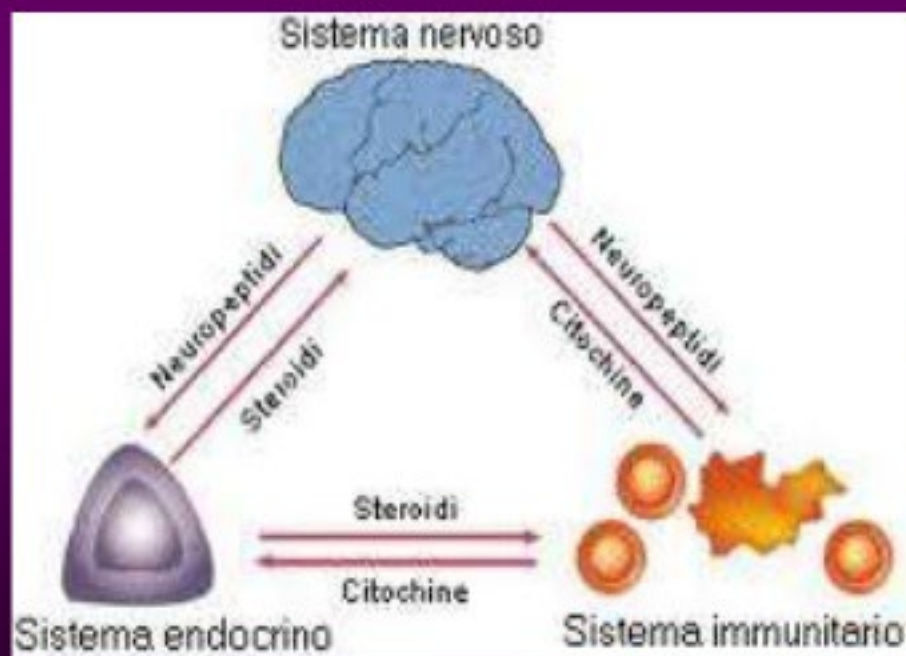
Acufeni e Psiconeuroendocrinoimmunologia

- Quello che la vita scrive nella psiche di ognuno ha conseguenze sui sistemi biologici adattativi
- La Psiche è in grado di modificare l'attività e l'assetto del sistema nervoso, endocrino ed immunitario che, a loro volta, sono in grado di modificare l'attività e l'assetto della psiche e del corpo.

Stress e infiammazione

- **Hans Selye nel 1936 definisce lo stress come “la risposta aspecifica dell’organismo a ogni richiesta effettuata su di esso”.**
- **Per Hans Salye lo stress è visto come una cosa importante e fondamentale per la vita di ogni individuo, nel processo di apprendimento, di memorizzazione, nell’abitudine a nuovi stimoli emotivi, o nell’adattamento a una nuova condizione ambientale sia di tipo fisico, psichico che biologico (Tan SY, Yip A 2018).**
- **ma se lo stress è prolungato nel tempo la sua risposta da fisiologica diventa patologica.**

Infatti le cellule di ciascun sistema
(nervoso, endocrino, immunitario e viscerale)
comunicano e interagiscono con quelle di tutti gli altri
sistemi, in **un processo incessante di reciproco controllo**
finalizzato all'auto-organizzazione



dunque

***tutto informa
e regola tutto***

automaticamente

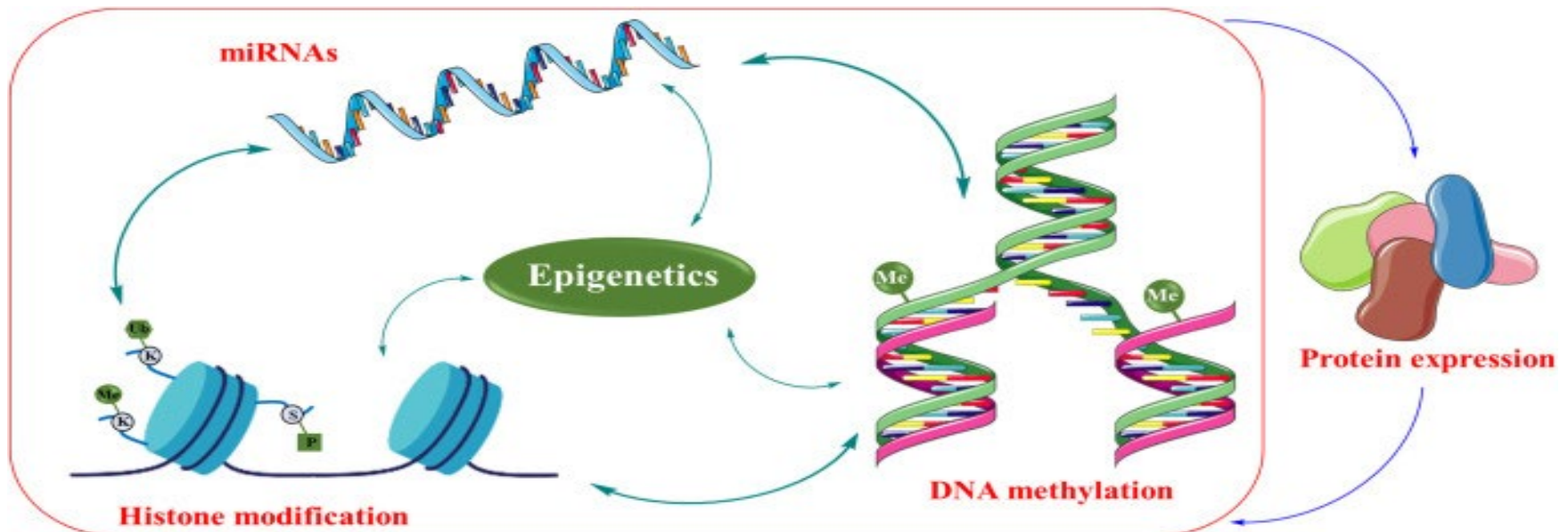
EPIGENETICA

- L'epigenetica si riferisce a cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo del DNA
- **Caratteristica delle modifiche epigenetiche è che** , a differenza delle mutazioni genetiche, **sono reversibili** anche se trasmssibili(Bottaccioli e Bottaccioli 2020)



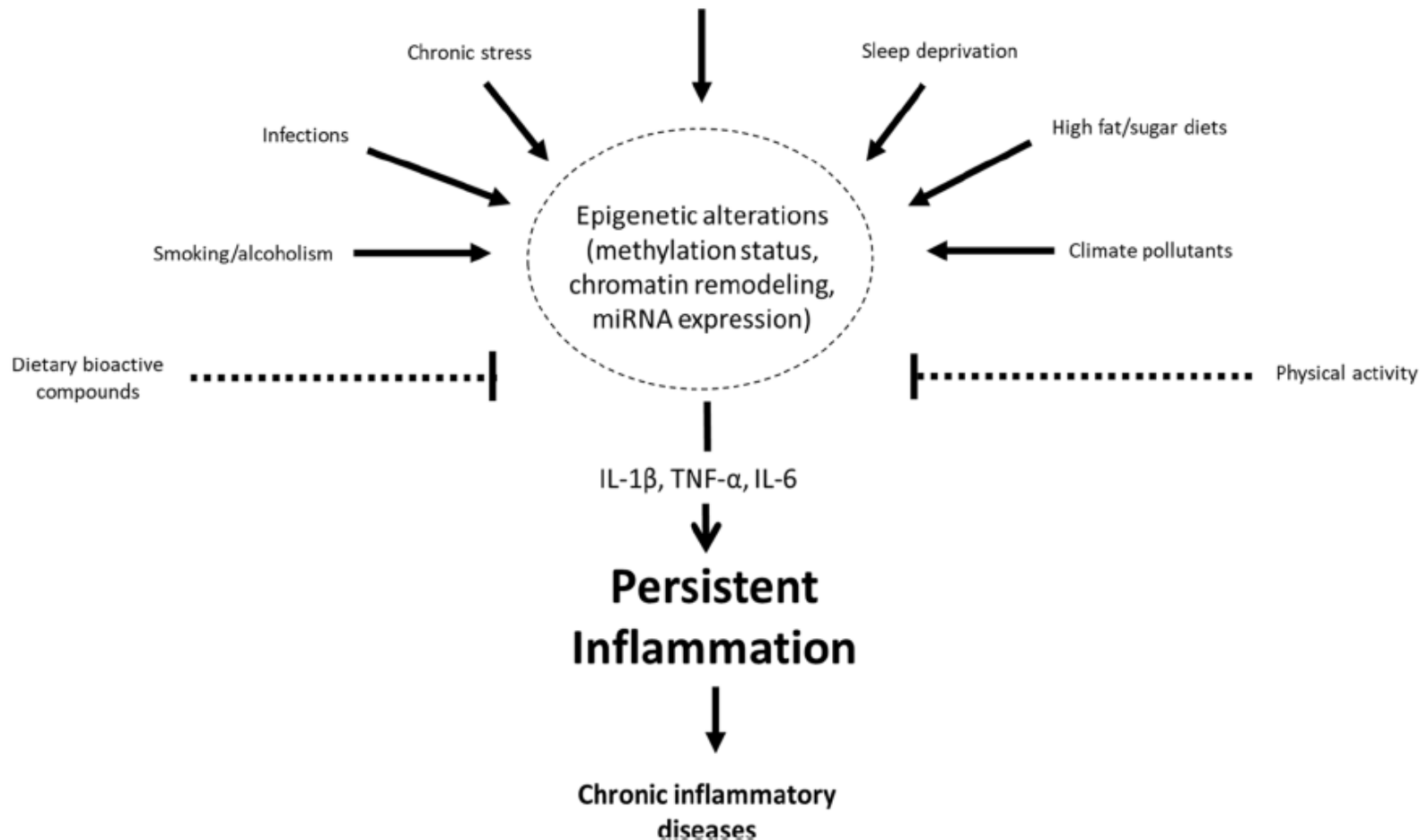
I PRINCIPALI MECCANISMI EPIGENETICI risultano nel silenziamento o espressione di geni attraverso:

- **la metilazione del DNA** a livello dei promotori genici porta al silenziamento del gene stesso,
- **le modificazioni istoniche** portano ad alterazioni del compattamento della cromatina, rendendo i geni più o meno accessibili al macchinario di trascrizione
- **i microRNA** inibiscono l'espressione genica impedendo la traduzione dell'RNA messaggero

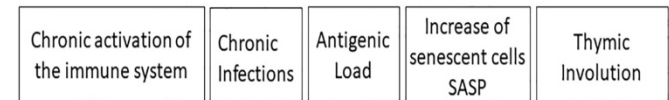
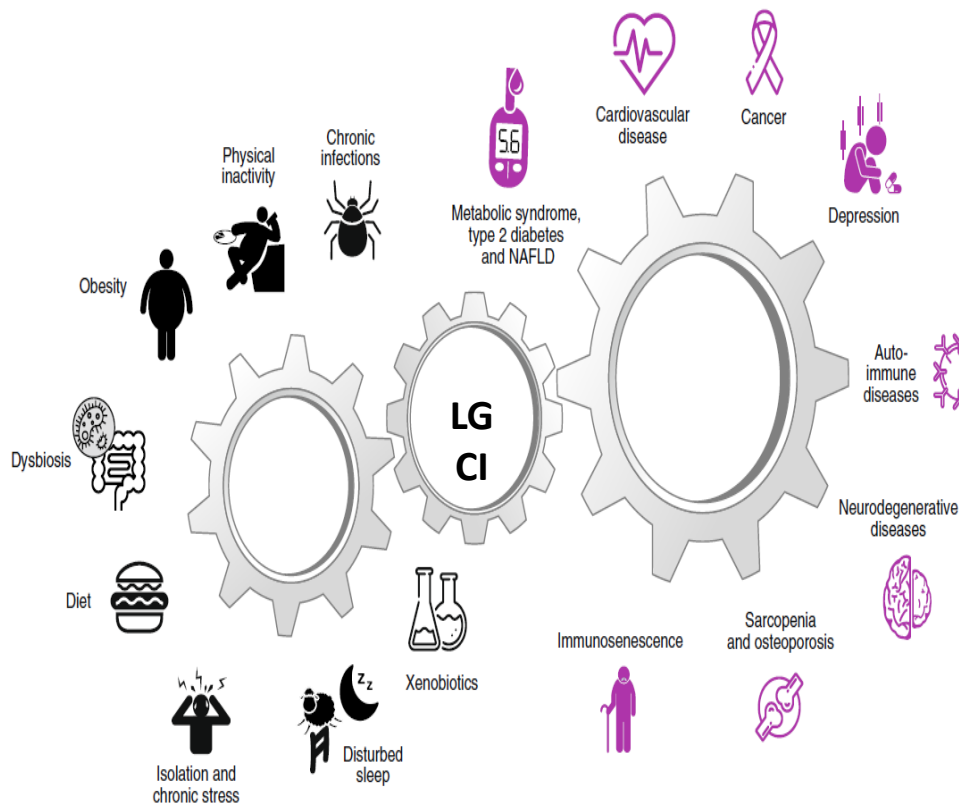


FATTORI CHE INDUCONO MODIFICHE EPIGENETICHE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

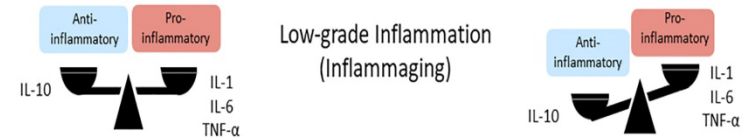
- L'epigenetica riveste un ruolo importante nelle patologie croniche mediate dall'infiammazione in presenza di:



INFIAMMAZIONE CRONICA DI BASSO GRADO (LGCI) E MALATTIE CRONICHE CORRELATE



Aging as a lifelong adaptive process



Stress cronico, neuroinfiammazione ed acufene

- **l'infiammazione persistente causa la maggior parte dei cambiamenti funzionali nel cervello e nel corpo** in animali ed esseri umani esposti a **stress cronico** (Miller et al. 2009).
- Evidenze sempre più numerose suggeriscono che **la fonte dell'acufene soggettivo è il sistema nervoso centrale**, nonostante sia inizialmente innescata da malfunzionamenti nell'orecchio o nel nervo uditivo (Haider HF. Et all, 2018)
- Di conseguenza, **l'infiammazione potrebbe essere uno dei processi chiave nello sviluppo dell'acufene**, come recentemente dimostrato in una meta-analisi (Mennink, L.M.; 2022)

ACUFENE E NEUROINFIAMMAZIONE

- I livelli della **citochina antinfiammatoria IL-10** sono risultati **più bassi** nei pazienti con acufene rispetto ai controlli sani, **diminuendo con l'aumentare della durata dell'acufene** (Haider, H.F.; 2020)
- Al contrario, livelli elevati di **citochine proinfiammatorie, come la proteina C-reattiva e IL-6**, sono state rilevate nell'acufene cronico (Kang, D.-W.; 2021- Mennink, L.M.; 2022)

ACUFENE E (NEURO) INFIAMMAZIONE

- Per quanto riguarda il **TNF-alfa** è emersa una correlazione positiva con il **volume percepito** dell'acufene e con lo **stress cronico**;
- i livelli di TNF-alfa sono diminuiti a seguito di tecniche di rilassamento (Szczepek AJ, 2014)

ACUFENE E (NEURO) INFIAMMAZIONE

- In modelli animali con **perdita dell'udito e acufene indotti dal rumore**, il TNF- alfa è emerso come necessario per mantenere uno stato di neuroinfiammazione.
- È stato inoltre dimostrato che **l'acufene può essere prevenuto reprimendo farmacologicamente la produzione di TNF-alfa** nella corteccia uditiva dei topi esaminati [Wang W.; 2019].

Stress e infiammazione

- Hansel et all. (2010) effetti dell'asse HPA sull'infiammazione stress correlata.
- la review ha dimostrato **come lo stress** lavorativo, lo stato socioeconomico, le avversità infantili, gli eventi della vita quotidiani e **la solitudine** esercitano effetti sull'attività immunologica e conseguente sviluppo di stati infiammatori

(Hänsel, 2010)

Asse dello stress e ippocampo

- Nel 1968 Bruce Sherman McEwen scoprì a livello dell'ippocampo i recettori per il cortisolo.
- Da allora quest'area del cervello è diventata la **sede della regolazione dell'asse dello stress**

Coping disadattivo

- **Palma-Guidal et Al., in una metanalisi del 2015 ha trovato correlazione tra stress materno di tipo psicosociale e segnatura epigenetica disadattativa del gene NR3C1 che codifica per il recettore dei glucocorticoidi ippocampali.**
- **l'asse dello stress nell'adulto, carente di recettori, manca di sufficienti segnali di controllo inibenti e permane quindi in uno stato di continua attivazione.” (Weaver et al, 2004)**

EFFETTI DEL CORTISOLO SULL'OMEOSTASI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

- L'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) a seguito di uno stimolo stressante persistente innesca una secrezione eccessiva di cortisolo dalla corteccia surrenale,
- si riduce la sua capacità di controllo sull'NFkB con conseguente **risposta pro-infiammatoria persistente**
- **L'infiammazione può essere uno dei processi chiave nello sviluppo dell'acufene attraverso l'asse immunità-cervello**
- **la produzione di citochine pro-infiammatorie, può portare ad alterazioni della plasticità neuronale.**
- **Diverse citochine pro- (PCR, IL-6, TNF-alfa) e antinfiammatorie (IL-10) sono risultate significativamente alterate nei pazienti con acufene cronico rispetto ai controlli**

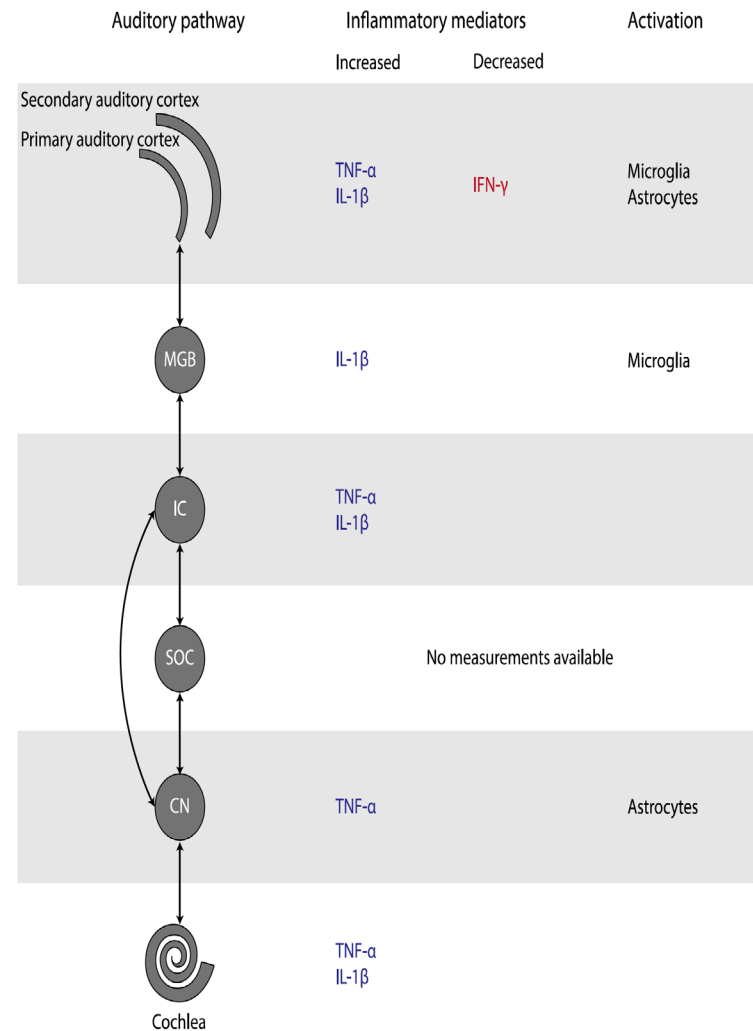


Figure 3. Changes in inflammatory mediators and glial activation in tinnitus, depicted in the simplified auditory pathway. Abbreviations: CN, cochlear nucleus; IC, inferior colliculus; IFN, interferon; IL, Interleukin; MGB, medial geniculate body; SOC, superior olivary complex; TNF, Tumor Necrosis Factor.

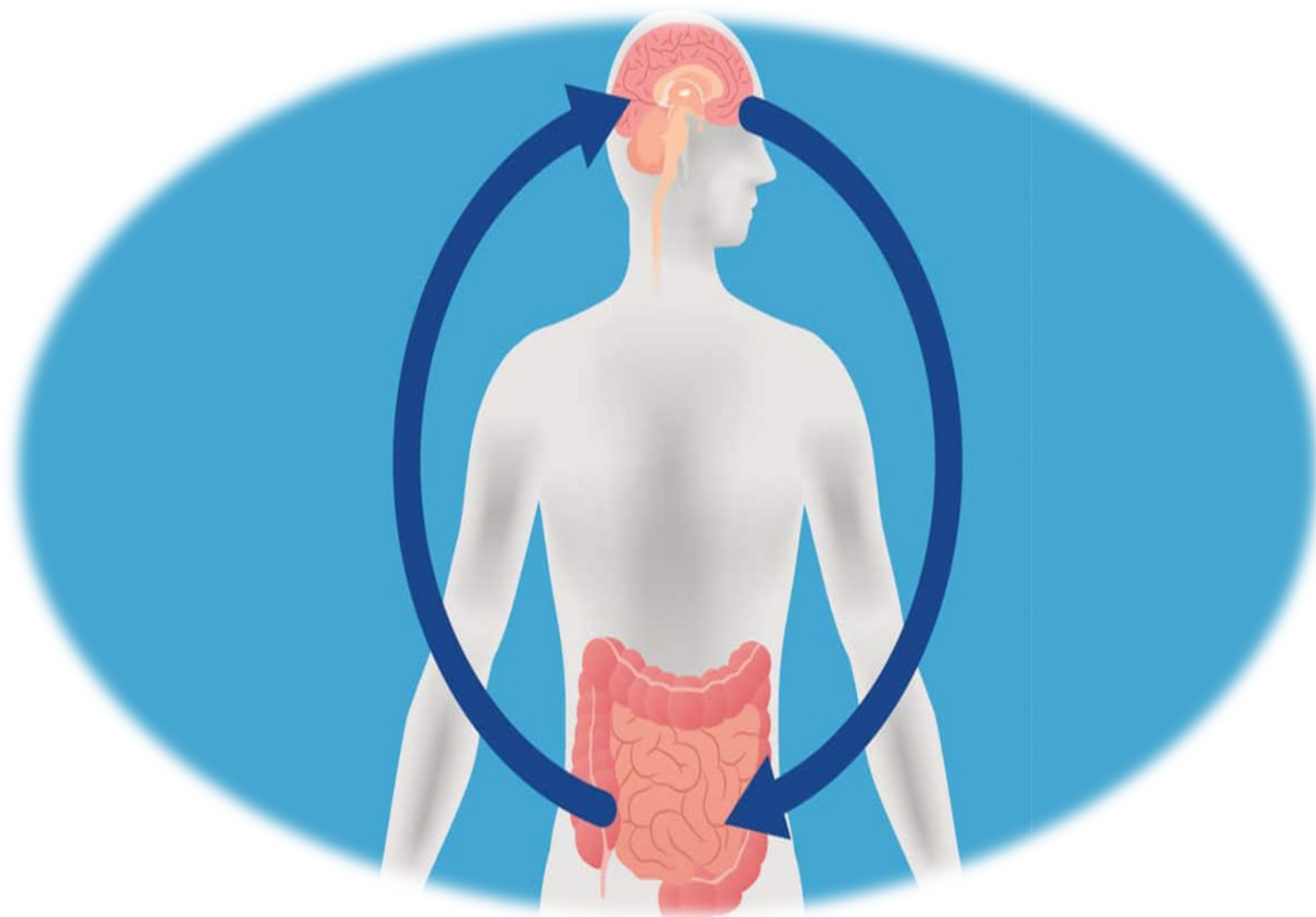
Effetti del cortisolo a livello del SNC

Elevate concentrazioni di GCs provocano:

- **incremento del rilascio di aminoacidi eccitatori, con conseguente eccitotossicità (aumento del Ca⁺⁺ intracellulare)**
- **aumento dell'ampiezza dei potenziali eccitatori post-sinaptici (EPSPs)**
- **perdita degli interneuroni GABAergici**
- **blocco del trasporto di glucosio e minore produzione di ATP**
- **acidosi per disfunzione mitocondriale (lattato)**
- **blocco dell'espressione dei fattori neurotrofici (BDNF, NGF, neurotrophins)**
- **neurodegenerazione**
- **Apoptosi neuronale**
- Komoltsev IG., Gulyaeva NV. Brain Trauma, Glucocorticoids and Neuroinflammation: Dangerous Liaisons for the Hippocampus. Biomedicines 2022, 10, 1139.

PNEI E ACUFENE

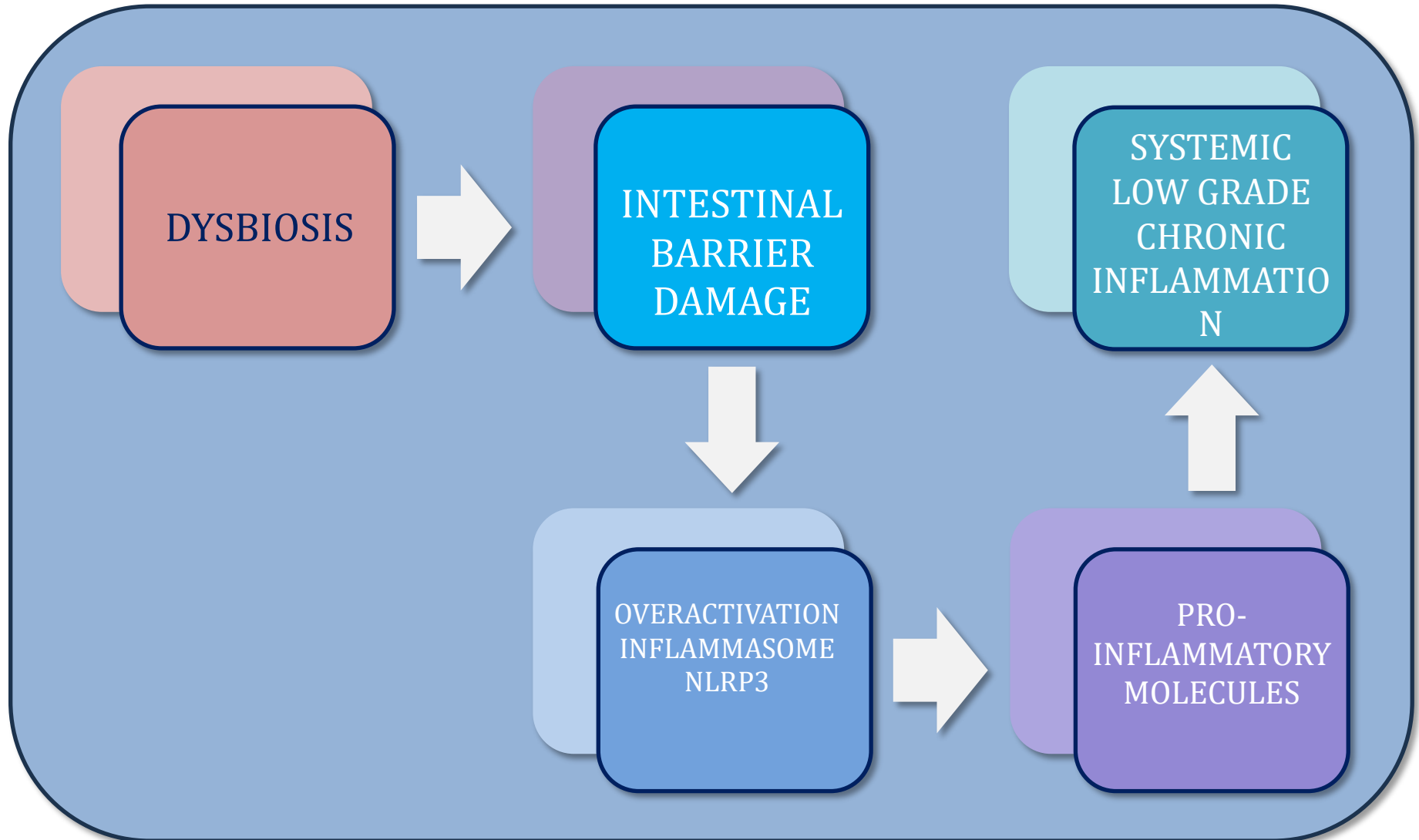
GUT-BRAIN AXIS



disbiosi intestinale e LGCI

- **L'integrità del microbiota intestinale è essenziale per mantenere una corretta permeabilità intestinale e un sistema immunitario efficiente.**
- **La disbiosi intestinale fa parte dei meccanismi patogenetici alla base della LGCI e di un gran numero di patologie infiammatorie e immunomediate (Potrykus et al. 2021)**

DYSBIOSIS AND SYSTEMIC LOW-GRADE CHRONIC INFLAMMATION



OBESITA' E NEUROINFIAMMAZIONE

- Negli adipociti di individui obesi l'ipermetilazione del DNA è stata associata positivamente all'aumento dell'espressione di specifici geni pro-infiammatori, tra cui il gene CCL2 (Ramos-Lopez et al 2021).
- la prevalenza dell'obesità nei soggetti affetti da acufene è risultata più elevata rispetto ai soggetti senza acufene
- la gravità dell'acufene è maggiore nei soggetti obesi rispetto ai soggetti normopeso (Gallus et al., 2015; Sogebi 2013)

Scorretta alimentazione e molecole infiammatorie

- Negli ultimi anni si è passati dal concetto di intolleranze alimentari al legame che c'è tra il cibo e infiammazione
- **l'infiammazione da cibo non è necessariamente di tipo allergico.**
- **c'è correlazione tra l'aspetto infiammatorio e ciò che viene introdotto con gli alimenti.** (Le intolleranze alimentari non esistono; Attilio Speciani 2019)

Scorretta alimentazione, molecole infiammatorie e LGCI

L'infiammazione da cibo comprende:

- l'infiammazione da alimenti che si mangiano in modo ripetuto (2007),
- l'infiammazione da errato bilanciamento di nutrienti ad ogni pasto (2011),
- l'infiammazione da eccesso di tutti i tipi di zuccheri con glicazione delle proteine (2017),



Scorretta alimentazione, molecole infiammatorie e LGCI

- Si è visto, infatti, che avere picchi glicemici improvvisi, o mangiare in modo non equilibrato o ripetitivo porta ad avere un **eccesso di MGO, albumina glicata, PAFF e BAFF**,
- **Prodotti di glicazione non-enzimatica e macromolecole che andando ad interferire con i recettori rAGE o TLR4 delle cellule immunitarie sono in grado di attivare NFkB con modifiche epigenetiche verso la produzione di citochine pro-infiammatorie.**

L'attività fisica

L'attività fisica promuove l'attivazione del fattore di **trascrizione PGC-1** alfa citoplasmatico, che a livello nucleare promuove la trascrizione di alcune **miochine muscolari, come l'erisina**, la quale agisce a vari livelli:

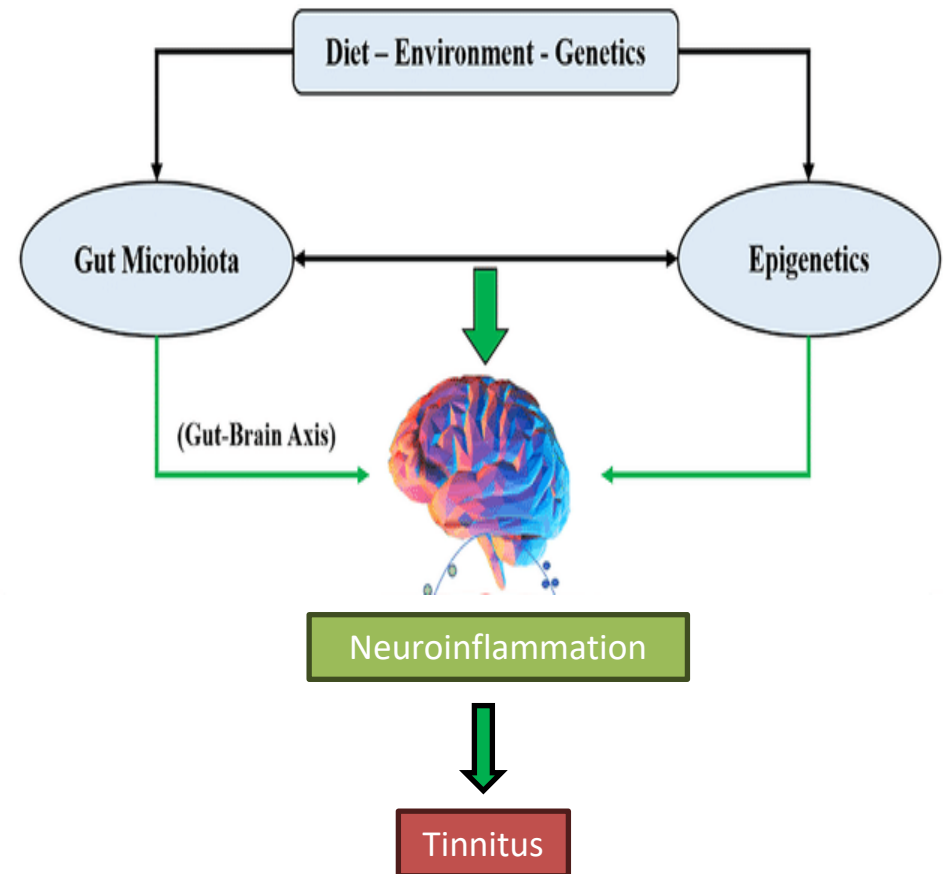
- a livello del SNC promuove la sintesi del fattore neurotrofico cerebrale BDNF;
- A livello delle cellule immunitarie promuove la sintesi di citochine anti-infiammatorie come la IL-10;
- aumenta la sensibilità periferica all'insulina e quindi riduce la insulino-resistenza

In conclusione

- **l'acufene risulta clinicamente cosciente solo se esiste un'alterata funzione neuronale a livello del sistema talamo- limbico-corticale,**
- **la presenza di citochine proinfiammatorie TNF-alfa, IL-6 e IL-1beta potrebbe portare ad alterazioni della neuroplasticità**
- **Di conseguenza la neuroinfiammazione potrebbe essere uno dei processi chiave nello sviluppo dell'acufene, (Mennink et al. 2022)**

TAKE-HOME MESSAGES

- Il mancato controllo dell'asse dello stress
 - la cattiva o scorretta alimentazione,
 - l'obesità,
 - la disbiosi del microbioma intestinale,
 - l'inattività fisica,
- come possibili cause di neuroinfiammazione e neurodisplasticità, dovrebbero ricevere maggiore attenzione nei futuri studi e cura dell'acufene e **non solo.**



Graxie per l'attenxione