

Molecole di salute e di buon umore

L'attività fisica induce la produzione di sostanze neuroattive

Francesco Bottaccioli – Presidente onorario SIPNEI

A partire soprattutto dall'ultimo decennio l'attività fisica non viene più studiata solo da fisiologi, medici dello sport e cardiologi, ma anche da neurobiologi con interessi di tipo clinico.

Diversi studi, infatti, dimostrano che l'attività fisica, soprattutto di tipo aerobico (camminate, corse, vari tipi di sport) ha un'azione protettiva del cervello e del tessuto nervoso in genere. Incrementa le abilità cognitive, attenua i deficit motori, stimola la produzione di nuove cellule nervose (neurogenesi), migliora i deficit neurologici che si manifestano in malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer e la Sclerosi Multipla.

Inoltre, una regolare attività fisica, bloccando la perdita di neuroni collegata all'età, si comporta come un potente fattore antinvecchiamento e consente un controllo dell'infiammazione nel cervello¹. Infine, gli effetti cerebrali dell'esercizio fisico sono del tutto simili a quelli prodotti dai più moderni farmaci antidepressivi e ansiolitici².

Meccanismi nel cervello

I meccanismi che la ricerca sta indagando sono numerosi. Di particolare interesse gli studi sul controllo dell'infiammazione nel cervello anche perché nella opinione comune l'infiammazione cerebrale è un fenomeno eccezionale, per lo più acuto e transitorio. Non è in sostanza concepibile che il tessuto cerebrale possa essere sede di processi infiammatori persistenti al pari di un qualsiasi altro tessuto, come la cute o il fegato. Troviamo qui l'ostacolo della vecchia definizione virchowiana dell'infiammazione³. In realtà il cervello deve fare continuamente i conti con i processi infiammatori sia perché riceve citochine e altri segnali infiammatori dal resto del corpo sia perché è

¹ Barrientos R.M., Voluntary exercise as an anti-neuroinflammatory therapeutic, *Brain Behavior and Immunity* 2011; 25: 1061-1062

² Eyre H, Baune BT, Neuroimmunological effects of physical exercise in depression, *Brain Behavior and Immunity* 2012; 26. 251-266

³ *Rubor, calor, dolor, tumor, functio laesa*, rossore, calore, dolore, gonfiore, danno funzionale.

ormai assodato che in particolare le cellule gliali – che assieme ai neuroni sono l'altra grande classe di cellule nervose - sono produttrici di citochine in loco, sia, infine, perché le citochine nel cervello normalmente svolgono funzioni fisiologiche: per esempio, la interleuchina-1 (IL-1) e la interleuchina-6 (IL-6) sono essenziali per l'attivazione dei processi di formazione dei ricordi. Anche per questo organo quindi vale la regola generale: non è biologicamente possibile una infiammazione zero, coinciderebbe con la morte. La questione centrale quindi per cervello è, come per il resto del corpo, il controllo dell'infiammazione.

Le prove che l'attività fisica aiuta il controllo della neuroinfiammazione sono recentemente venute da studi sperimentali, nei quali si dimostra che due settimane di attività fisica proteggono i neuroni dell'ippocampo dalla apoptosi (morte cellulare) causata dall'iniezione di una sostanza chimica ad azione tossica selettiva chiamata trimetiltina⁴. Altri ricercatori hanno trovato nell'ippocampo degli animali in attività fisica (realizzata tramite le *running wheel*, le ruote che fanno correre questi disgraziati animali, sembra però in modo volontario) un forte incremento della concentrazione di IL-6. Dato confermato, sia pur in modo indiretto, da studi su umani⁵. Si realizzerebbe quindi nel cervello quello che si verifica anche nel resto del corpo e di cui parla l'articolo alle pp. 12-13 : l'attività fisica regolare induce un forte aumento di IL-6 che, a sua volta, inibisce l'attivazione del TNF-alfa (Fattore di necrosi tumorale), dal cui segnale parte la cascata infiammatoria. L'IL-6 avrebbe quindi un ruolo antinfiammatorio? Sì, ma non sempre. Come molte altre molecole, i suoi effetti dipendono dal contesto: in un contesto fortemente impregnato dal TNF-alfa e quindi in un contesto di infiammazione pregressa, l'incremento della IL-6 è invece benzina sul fuoco dell'infiammazione. L'IL-6, nel cervello e nel resto del corpo, è quindi *double face*: pro e anti-infiammatoria. L'attività fisica la induce a mostrare il suo lato migliore!

Un altro meccanismo intracerebrale, indotto dall'attività fisica, che presenta prove sperimentali riguarda l'incremento e la modulazione di sostanze fondamentali per il cervello, come la serotonina, la dopamina, il glutammato, gli oppioidi endogeni.

È questo un filone di ricerche di grandissimo interesse pratico perché l'attività fisica regolare va a comandare la produzione di quelle stesse sostanze che il dipendente ricerca nelle droghe⁶ o che il farmacoterapeuta cerca di indurre nel cervello del depresso⁷.

⁴ Funk JA et al. Voluntary exercise protects hippocampal neurons from trimethyltin injury, *Brain Behavior Immunity* 2011; 25: 1063-1077

⁵ Rasmussen P et al., In humans IL-6 is released from the brain during and after exercise and paralleled by enhanced IL-6 mRNA expression in the hippocampus of mice, *Acta Physiol. (Ox)* 2011; 20: 475-482 . In questo studio sono state valutate le concentrazioni di IL-6 nell'arteria e nella vena giugulare di 9 uomini prima e dopo una sessione di attività fisica. Dopo l'attività fisica la concentrazione di IL-6 era nettamente superiore nella vena rispetto all'arteria: questo fa supporre che nel cervello (il cui sangue esce dalla vena) sia aumentata la produzione della IL-6, come, con ben altri cruenti mezzi, è dimostrato nell'ippocampo del topo.

⁶ Smith MA, Lynch WJ., Exercise as potential treatment for drug abuse: evidence from preclinical studies, *Frontiers in Psychiatry* 2012, 12 January, doi: 10.3389/fpsy.2011.00082

Dai muscoli al cervello.

Sono oltre dieci anni che abbiamo la dimostrazione che sostanze rilasciate durante l'attività muscolare influenzano il cervello. E. Carro del Laboratorio di neuroendocrinologia dell'Istituto Cajal di Madrid, nel 2001 dimostrò che, durante l'esercizio fisico, si realizza un aumentato assorbimento di IGF-1 (Fattore di crescita insulino simile di tipo 1) circolante da parte del cervello, e di anandamide⁸.

L'anandamide, il cui nome deriva dal sanscrito *ananda* che significa felicità interiore, è stata così battezzata perché si lega al recettore cerebrale CB1 (cannabinoidi di primo tipo), quello a cui si lega anche la marijuana.

È stata dimostrata nel sangue di un gruppo di volontari, allenati alla corsa a piedi e in bici, la crescita della sostanza dopo una attività fisica moderatamente intensa⁹. Più recentemente, si è visto che il sistema endocannabinoide si attiva anche dopo mezz'ora di attività fisica moderata in persone anziane. L'anandamide, a differenza delle endorfine, è una sostanza grassa, può quindi facilmente passare dal sangue periferico al cervello attraverso la barriera ematoencefalica.

Farmacia sempre aperta, volendo

L'insieme di questi effetti positivi trova una spiegazione nell'aumento della disponibilità cerebrale, indotto dall'attività fisica, di un importante fattore di crescita nervoso, il BDNF (fattore nervoso di derivazione cerebrale). Questa sostanza è al centro della ricerca per le sue importanti possibili applicazioni nella terapia dei danni neurologici da eventi acuti (ictus) o degenerativi. Il BDNF infatti, ha un effetto neuroprotettivo e neurotrofico, cioè, in laboratorio, aumenta la capacità di sopravvivenza dei neuroni e promuove la crescita dei prolungamenti cellulari (assoni e dendriti); nell'animale, l'infusione della sostanza protegge l'ippocampo (area della formazione della memoria) e la corteccia dai danni prodotti da una ischemia cerebrale.

Il BDNF aumenta anche la cosiddetta plasticità cerebrale e cioè la capacità di creare nuove connessioni (sinapsi) soprattutto nell'area ippocampale. La depressione è collegata a un deficit di BDNF. Studi su anziani, in remissione da depressione e con concentrazioni basse di BDNF nel

⁷ Hoffman B, et al., Exercise and Pharmacotherapy in patients with major depression: one-year follow-up of the SMILE study, *Psychosomatic Medicine*, published Ahead of print on December 10, 2010

⁸ Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I., Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci*. 2001 Aug 1;21(15):5678-84.

⁹ Heyman E, et al. Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans. Possible implications for reward and depression, *Psychoneuroendocrinology* 2011 October 24, published online

sangue, hanno dimostrato che una attività fisica di 30 minuti è capace di normalizzare la concentrazione del Fattore nervoso¹⁰.

Infine, di rilievo sono gli studi sul sonno, il grande regolatore della nostra salute fisica e mentale. L'attività fisica incrementa il tempo totale del sonno, diminuisce il tempo necessario per addormentarsi, migliora la sua qualità, con aumento delle fasi 3 e 4 e complessivamente delle fasi del sonno profondo, con aumento della produzione di GH (ormone della crescita) e BDNF durante il giorno¹¹.

Insomma, l'attività fisica regolare apre la nostra farmacia interna, che rifornisce il cervello di sostanze attive, senza alcun rischio e nessuna spesa, che, dati i tempi, non è poco!

PUBBLICATO SU PNEINEWS N.2/2012. RIPRODUZIONE RISERVATA

¹⁰ Laske C et al. Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression, *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 595-602

¹¹ Uchida S. et al. Exercise effects on sleep physiology, *Frontiers in Neurology*, published 02April 2012