

Editoriale

Immunità e patologia psicosomatica

Antonio Godino

Questo editoriale, che introduce il numero doppio di *Psychofenia* 37-38 del XXI anno di pubblicazione regolare, affronta un aspetto posto usualmente fra parentesi o trascurato delle conoscenze sui meccanismi di base della psicofisiologia e della loro rilevanza nella ricerca applicata, in particolare nell'ambito clinico. Mi riferisco a quel concetto generale, spesso implicito, variamente definito come unità psicosomatica, capacità modificatrice della percezione di sé sulle principali risposte organiche, regolazione delle funzioni mentali e alterazioni guidate dello stato di coscienza, risposta acuta e cronica di stress, relazione fra regolazione di alcune funzioni vitali di base (come il respiro, il tono muscolare, l'attività cardiaca, etc.) e modificazione dello stato psichico.

Numerose ricerche hanno evidenziato una relazione molto stretta, per esempio, fra l'addestramento a respirare secondo certe precise modalità e progressi misurabili nella attenzione, comprensione focalizzata, regolazione emozionale, affinamento cognitivo, prestazioni cognitive e rendimento nel lavoro e nello studio (Dollorezzo Solari, 2001). Queste indagini sono anche il risultato di un'esperienza ventennale di ricerche controllate sul respiro fatte con ampie cohorti di studenti universitari. La regolazione psicosomatica, ovvero la dimostrazione della attività modificatrice a livello somatico di stimolazioni o di indirizzamento di segnali e percezioni di tipo psichico, non è certamente un concetto nuovo nella storia della psicologia, basti ricordare Charcot, Janet, Freud per quanto riguarda il concetto di conversione somatica della sindrome isterica, oppure Selye e numerosi altri autori che si sono interessati dell'effetto placebo e nocebo o anche della regolazione dello stato fisico e mentale attraverso induzione ipnotica, autoipnotica, tecniche meditative, training autogeno, yoga, etc. (Godino, Toscano, 2013).

Attraverso il processo della attenzione focalizzata e della induzione di uno stato mentale modificato, qual è la trance ipnotica, si possono ottenere delle modificazioni misurabili della risposta fisica agli stimoli (con analgesia, assenza o grande attenuazione del sonno, della fame, della stanchezza mentale e muscolare) e delle prestazioni mentali (con ipermnesia, costanza prolungata di alto livello motivazionale, affinamento della attenzione selettiva).

Che esista una relazione bi-direzionale fra attivazione psichica e alcune rilevanti modificazioni somatiche è una conoscenza derivante dalla osservazione clinica e ripetutamente dimostrata, in particolare per quanto riguarda la relazione fra esperienze affettive e compromissione della normale attività di risposta allo stress mediata dall'asse ipofisi-surrene.

Al centro del nostro interesse in questo editoriale è la modulazione della risposta immunitaria e la comparsa di patologie organiche autonome il cui punto di partenza è quasi interamente psicogenetico.

Prima di entrare maggiormente nel dettaglio della mia esposizione devo ribadire alcuni concetti di carattere generale. Quando esaminiamo la relazione fra elaborazione psichica delle esperienze e ripercussione sul funzionamento somatico tendiamo a sottovalutare che non si

"

tratta semplicemente di un parallelismo fenomenologico ma di una completa integrazione in quello che è stato etichettato come unità psicosomatica dell'organismo (Godino A., 2015).

Questo vuole essere un contributo alla spiegazione di come alcune componenti esperienziali, come ad esempio eventi di perdita, lutto, crisi acuta scatenata da un evento puntuale nella risposta allo stress cronico, possano entrare in gioco non quali fattori causali della patologia neoplastica (la quale ha come cause certe e riconosciute l'alterazione del DNA e l'errore nella mitosi, indotte da agenti fisici, come le radiazioni jonizzanti, i processi bio-rigenerativi e condizioni di traumatismo ripetuto e/o di flogosi cronica), ma come fattori che attivano la comparsa e la evoluzione dell'infermità a livello clinico.

Rammentiamo che il processo neoplastico e degenerativo non è il semplice risultato del danno a livello dei nuclei cellulari e della conseguente perdita delle qualità specializzate delle linee cellulari d'organo, con regressione funzionale e primitivizzazione dei tessuti, che perdono le funzioni d'organo originarie (per esempio la contrattilità, la trasmissione del segnale, la produzione di insulina, etc.), come anche le caratteristiche che consentono la stabilità dispositiva e funzionale (la inibizione da contatto e la disposizione architetture originaria e proliferano in modo disordinato e disfunzionale) diffondendosi allora come metastasi o tumori secondari.

Questo processo genera una alterazione precisa delle caratteristiche delle cellule a livello antigenico, ovvero le rende (immunologicamente parlando) come estranee all'organismo e induce, come reazione difensiva, una produzione specifica di anticorpi e di linfociti T o macrofagi.

La probabilità che compaia un errore nella mitosi, fra i miliardi di duplicazioni cellulari che si verificano ogni giorno, è estremamente bassa ma, in rapporto al grande numero di eventi quotidiani di mitosi, implica che ogni singolo giorno un piccolo numero di cellule, nell'ordine delle centinaia o migliaia, manifesti delle mutazioni cancerose. Ricordiamo, ad esempio, che ogni giorno vengono sostituiti diversi miliardi di cellule epiteliali o delle mucose, oppure si riproducono centinaia di milioni di linfociti e decine di milioni di spermatozoi arrivano a maturazione.

Gli errori nella mitosi, che sono il punto di partenza del cancro, sono eventi rari in percentuale. Tuttavia, di fronte a questi grandi numeri, sono un evento quotidiano e probabilisticamente certo.

Queste poche scintille non diventano, di norma, un incendio perché il sistema immunitario identifica e distrugge fin dalle primissime fasi queste cellule, in quanto riconosciute come "estranee". Quando la malattia neoplastica si manifesta non possiamo certo affermare che la sua causa o concausa efficiente sia la disfunzione immunitaria secondaria alla risposta allo stress, ma lo stress (anche di carattere psichico e non solo fisico) è certamente un fattore scatenante (Godino, 2008).

La situazione disfunzionale che crea la possibilità che il tumore superi la dimensione soglia oltre la quale non può più essere tenuto sotto controllo è simile a quella della infezione da virus erpetico, che è presente in modo silente in moltissime persone ma esplose clinicamente (per esempio con delle bolle o lesioni essudative sulle labbra) solo in coincidenza con una crisi di efficienza del sistema immunitario, per un attacco febbrile, per una deficienza alimentare o per un banale flusso mestruale.

Anche se l'herpes labiale compare in coincidenza con le mestruazioni, dopo uno sforzo fisico eccessivo, dopo una eccessiva esposizione al sole o dopo un digiuno prolungato, nessuno di

questi eventi è, in effetti, qualificabile come causa.

Ciò che lega e connette l'evento psichico (per esempio, lo stress acuto o cronico) e l'alterazione somatica che porta alla insorgenza clinica del tumore è la catena di attivazioni dell'asse ipofisi-surrene, con la alterazione indotta della risposta immunitaria, come studiato classicamente da Selye (Ader R., Cohen N., Felten D., 1995).

La relazione fra la elaborazione delle esperienze, attività mentale a livello di percezione, attivazione e memoria, attivazione e modulazione del sistema immunitario non è, però, di semplice interazione o attivazione a cascata ma di totale integrazione, tanto che possiamo legittimamente parlare non solo di sistema nervoso e di apparato immunitario in modo separato ma di una struttura integrata psiconeuroendocrina (Godino A., 2015).

Neuropeptidi, emozioni e immunità

Vedremo ora come esista una relazione convergente fra i veicoli biochimici della trasmissione ed elaborazione del segnale a livello del SNC (i neurotrasmettitori implicati nell'attivare l'elaborazione riflessiva dell'informazione che entra nel sistema, appropriatamente definibile come base cerebrale del pensiero) e gli agenti biochimici di elaborazione dell'informazione a livello periferico che attivano e modulano la reazione immunitaria (il sistema neuroimmunitario e neuroendocrino). Molte volte, come ora vedremo, sono identiche le molecole ed ubiquitari i recettori, sia all'interno del SNC, sia per il sistema immunitario.

Pertanto possiamo evidenziare la contiguità-continuità dei processi materiali attivi nelle elaborazioni del segnale a livello cerebrale e mentale e negli automatismi del sistema immunitario e neuroendocrino (Squire et al., 2003).

Nei due casi il sistema nervoso e quello immunitario elaborano l'informazione, che essa sia sensoriale o sia biochimica, utilizzando gli stessi veicoli, gli stessi recettori, analoghi od eguali neurotrasmettitori (acetilcolina e noradrenalina, rispettivamente presenti a livello sinaptico nei neuroni di tipo colinergico -come i motoneuroni e i neuroni effettori viscerali pregangliari- e di tipo adrenergico -come i neuroni effettori postgangliari viscerali ortosimpatici- la dopamina, la serotonina, l'istamina, aminoacidi quali il GABA -acido gamma-aminobutirrico-, l'aspartato, il glutammato).

Questa integrazione funzionale fisiologica del comando nervoso e della attivazione della risposta immunitaria ha precisi riscontri non solo sul piano della comunanza di enzimi e di agenti neurotrasmettitori ma anche sul piano anatomico generale.

Fino ad anni abbastanza recenti si era ritenuto che il sistema circolatorio linfatico (il quale, ricordiamo, è la struttura veicolare del sistema immunitario) non fosse in connessione diretta con le strutture encefaliche. In sostanza, fino ai primi anni duemila, si pensava all'encefalo, dal punto di vista della attività immunitaria, come ad un sistema chiuso. Dal punto di vista micro-anatomico e fisiologico si parlava della esistenza di una vera e propria barriera emato-encefalica, cioè si riteneva che il passaggio delle sostanze e delle cellule dal sangue e dalla linfa ai neuroni cerebrali fosse molto limitato, lento e selettivo. Questo perché si pensava che esistesse una sorta di filtro selettivo fra il sistema circolatorio generale (ematico e linfatico) ed il sistema circolatorio interno al SNC, cioè le cisterne ed i canali del liquido cefalo-rachidiano.

La ricerca fatta da Kipnis e coll. (2015) ha dimostrato, al contrario, che esiste una connessione diretta fra sistema immunitario e strutture encefaliche, attraverso una estesa rete

di sottili vasi linfatici che scorrono adiacenti alla dura madre (la struttura meningea che riveste i due emisferi cerebrali).

Per una serie di particolarità anatomiche (decorso parallelo ai vasi ematici e diametro minimo delle strutture vasali capillari) la presenza di questa rete circolatoria linfatica che mette le strutture nervose centrali in connessione diretta col sistema immunitario da un lato e col sistema circolatorio del liquido cefalo-rachidiano dall'altro, era passata inavvertita. Questa ricerca ha permesso di disegnare una nuova mappa della anatomia del sistema circolatorio linfatico (vedi fig. 1).



Fig. 1 Nuova mappa del sistema circolatorio linfatico, nella immagine di sinistra, adattamento sulla base degli studi di Kipnis e coll. (2015)

Contrariamente a quanto si credeva prima, come ben si vede, l'intero encefalo è integrato nella circolazione linfatica. Questa scoperta, che è destinata a modificare i libri di testo relativamente alla struttura del sistema vasale linfatico (grazie a tecniche di neuroimaging particolarmente raffinate) ha delle rilevanti conseguenze riguardo alla cura e alla interpretazione di tutta una serie di patologie nervose che hanno una relazione con meccanismi di tipo immunitario, autoimmunitario e da accumulo di cataboliti.

Abbiamo, in sostanza, aperto una porta verso una concezione integrata del sistema nervoso e di quello immunitario, potendo a buon diritto parlare di un sistema neuroimmunitario (Ransohoff, Engelhardt, 2012).

Studi recentissimi, comunicati dal Garvan Institute of Medical research di Sidney a fine agosto 2018, dimostrano l'esistenza di un vero e proprio nuovo organo, di tipo microscopico, composto da strutture denominate "foci proliferativi sub-capsulari" (SPF) che sono universalmente presenti in tutti gli spazi interstiziali del corpo (Triphan et al., 2018).

Un resoconto succinto ma completo di questa scoperta lo possiamo leggere in un servizio di Medisite (Medisite, 2018).

Questo organo, presente prevalentemente a livello addominale e mesenterico ma diffuso in tutto lo spazio interstiziale somatico e che quindi ha una grande superficie (pari circa a due volte quella degli epiteli cutanei, mucosali e alveolari, vale a dire di oltre venti metri quadrati) si attiva e diventa evidenziabile solo quando inizia una infezione nell'organismo.

Grazie a questo organo, che ha le caratteristiche di un avanzato sistema di riconoscimento, memorizzazione e inizio della risposta immunitaria specifica, la risposta immunitaria è altamente selettiva, molto rapida e mantenuta costante nel tempo.

Questo organo è presente nel sottocutaneo, intorno all'intestino, negli alveoli polmonari, nei vasi sanguigni e nei

L'attività di questo organo spiega sia la enorme specificità della risposta anticorpale, sia la possibilità che tutta una serie di patologie (come la oncogenesi, la malattia reumatica, le variegiate patologie autoimmuni, ma anche patologie a causa multifattoriale quali il morbo di Alzheimer, l'autismo di Asperger, etc.) abbiano origine in una disfunzione/inibizione mediata dallo stress della attività degli SPF interstiziali. Un risvolto applicativo e clinico di queste scoperte può essere la possibilità di prevenire molte patologie agendo a livello di modulazione e potenziamento della risposta immunitaria.

Come in moltissimi altri esempi, lo studio della fisiologia delle funzioni d'organo mostra che la disponibilità del sistema è sempre molto sovradimensionata. Per esempio, prima che compaia un sintomo a livello epatico il danno deve interessare circa la metà delle cellule epatiche quindi un danno cronico anche importante è senza sintomi anche per molti anni o decenni. Nel caso del fegato il cedimento funzionale e l'insufficienza epatica acuta con cirrosi e steatosi epatica possono avvenire a distanza di molti anni da una infezione virale o dopo due o tre decenni di abuso quotidiano di bevande alcoliche.

Allo stesso modo, un fattore che determina una compromissione delle capacità difensive immunitarie e la comparsa di una patologia neoplastica incontrollabile e metastatica, può essere sia una somma di eventi stressanti che si prolunga nel tempo (come nell'esempio dell'alcolismo cronico e la cirrosi), sia un evento di perdita singolare e molto perturbante per l'equilibrio emozionale e affettivo del soggetto.

Si tratta, per fare alcuni esempi semplici e noti a tutti, della comparsa di patologie mortali a distanza di pochi mesi dalla vedovanza, dalla morte di un figlio, dalla perdita della autonomia sociale e/o economica, dello sradicamento per sfuggire alla guerra o alle persecuzioni.

Sono tutti casi in cui ad una sindrome depressiva (più o meno evidente) si associa un cedimento dei meccanismi neuroimmunitari.

Per concludere: la relazione fra livello esperienziale e prevenzione e correzione della risposta patologica allo stress è molto stretta, tanto da permettere di parlare di un nuovo campo della medicina, ovvero di sistema integrato neuroimmunitario.

Lecce, novembre 2018.

Antonio Godino

Riferimenti bibliografici

- Ader R., Cohen N., Felten D., Psychoneuroimmunology: interaction between the nervous system and the immune system, *The Lancet*, 345,14-27, 1995.
- Dollorenzo Solari T., *Nei tempi del respiro*, Editrice Salentina, Galatina, 2001.
- Godino A., Tutto il corpo pensa: fra neuroendocrinologia e pensiero, *Psychofenia*, Vol. XI n. 18, 77-95, 2008.
- Godino A., Equilibrio psico-emozionale e neuroimmunologia: aggiornamenti di ricerca, *Psychofenia* Anno XVIII, n. 3, 51-60, 2015.
- Godino A., Toscano A., *Ipnosi: storia e tecniche*, FrancoAngeli, Milano, 2° ristampa 2013.
- Kipnis J. Et al., Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels, *Nature* (2015). DOI: 10.1038/nature 14432.
- Mayer K.H., Saper C. B., *The biological basis for mind body interactions*, Elsevier, Amsterdam, 2000.
- Medisite, 25-8-2018, <https://www.medisite.fr/carnet-de-sante-des-chercheurs-decouvrent-lexistence-dun-nouvel-organe.5489752>.
- Ransohoff, R. M. & Engelhardt, B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nature Rev. Immunol.* **12**, 623–635 (2012).
- Squire M. T., Bloom J., McConnell R., Roberts C., Spitzer M., Zigmond A., *Fundamental Neuroscience*, Academic Press, New York, 2003.
- Triphan M. et al, A new organ implicated in immunological memory and response activation, *Breakthrough*, August 2018, issue 39, 2.