

La difesa del “self” e la ricerca dell'identità

La PsicoNeuroEndocrinoImmunologia (PNEI) esprime l'esigenza di una visione unitaria nello studio del funzionamento e delle relazioni tra i grandi sistemi di regolazione dell'organismo: la Psiche, il Sistema Nervoso, il Sistema Endocrino, il Sistema Immunitario. Essa racchiude il significato di Omeostasi.

La nascita di questa disciplina, sancita nel 1981 dalla pubblicazione del volume “Psychoneuroimmunology”¹, affonda però le sue radici nei decenni precedenti a partire dagli esperimenti sugli animali condotti da Hans Selye sulle modificazioni della funzionalità del Sistema endocrino ed immunitario, in condizioni di stress. Si dimostrò, infatti, che alcuni aspetti della funzione immunitaria erano sotto il controllo ormonale come dimostrato dalla presenza, sulla membrana linfocitaria, di recettori per ormoni e neurotrasmettitori², e che il sistema, con la secrezione interna che lo caratterizza, è finalizzato a regolare fisiologicamente l'integrità dell'organismo vivente, non esclusa la performance mentale.

La PNEI è un sistema omeostatico, ma in continuo adattamento omeodinamico, presente ad ogni livello di organizzazione biologica con una organizzazione a “rete” che stabilisce rapporti sia anatomici che funzionali tali che, ad ogni variazione che si venga a realizzare in qualsiasi distretto, corrisponda una ripercussione su tutti gli altri, determinando un riassetto dell'intero organismo.

In un sistema informazionale così sofisticato è necessario un efficace “pool” di messaggeri rappresentati da segnali molecolari, come ormoni, neurotrasmettitori, citochine, e non

molecolari, come le onde elettromagnetiche e la luce stessa.

La risposta dipende sia dalla natura del segnale che dalle funzioni accoppiate ad un recettore la cui sensibilità è, a sua volta, condizionata dal contesto ambientale in cui il legame si realizza. La sostanza fondamentale ha un ruolo determinante in questo aspetto.

Il Sistema Immunitario è l'elemento centrale, integrativo dell'intera PNEI, poiché abbraccia sistemi cellulari e molecolari diversi ed interdipendenti e ne definisce le influenze sulle attività dell'organismo³: il network delle citochine rappresenta una sorta di "lingua" comune, molecolare, compresa da tutti i componenti del sistema. (*fig. 1*)

La loro struttura peptidica ne fa dei mediatori tra cellule diverse attraverso l'interazione con dei recettori. La loro concentrazione nel plasma, al pari degli ormoni peptidici, è bassa poiché la loro secrezione è un fenomeno di breve durata: esse non si accumulano sotto forma di granuli ma vengono sempre prodotte *ex novo* in seguito a stimolo.

In un primo momento, subito dopo la loro scoperta, si pensò che esse fossero di pertinenza del solo SI, ma la successiva individuazione della loro presenza nel SN e SE rivelò il loro ruolo di "messaggeri" all'interno della PNEI.⁴

Lo scopo di questa interazione è quello di regolare la fisiologia cellulare: attraverso le relazioni suddette viene modulata la reattività dell'intero organismo.

Anche le caratteristiche che contraddistinguono tali molecole ne confermano il ruolo di modulatori: il *pleiotropismo*, per cui una stessa citochina agisce su tipi cellulari diversi; la *ridondanza*, per cui citochine diverse esercitano lo stesso effetto; l'*antagonismo* e la *sinergia* per cui, a seconda dei casi, possono ostacolarsi o cooperare per lo stesso effetto

biologico.⁵

Il legame con il recettore permette la traduzione del segnale: il complesso *citochina/recettore*, presente sulla superficie cellulare, viene internalizzato per endocitosi e ciò induce una *down-regulation* del numero dei recettori disponibili sulla membrana modulando così la risposta.

L'affinità del recettore per la propria citochina è estremamente elevata: il legame *rec/cit* può avere una costante di dissociazione (Kd) nell'ordine di 10^{-10} - 10^{-12} M, fino a 10^{-20}

⁽⁶⁾ laddove la Kd del legame Ag/Ab è nell'ordine di 10^{-7} - 10^{-11} e quella del complesso MHC-peptide è 10^{-6} . L'espressione dei recettori è regolata da segnali specifici e legata all'ambiente.⁷

La risposta della cellula richiede neosintesi di mRNA e proteine e le citochine possono comportarsi come fattori di crescita o regolatori della divisione per alcuni tipi cellulari, mentre per altri possono innescare meccanismi apoptotici: nella maggior parte dei casi è la dose che ne decide l'effetto biologico⁸ e fa sì che la cellula "decida" se andare incontro a morte programmata o continuare a vivere, accrescersi, differenziarsi.

Quando la decisione è l'apoptosi essa si realizza grazie al mitocondrio: è proprio attraverso una lisi della membrana mitocondriale che la cellula si autoelimina.

Queste modalità vengono utilizzate anche quando ci si trovi davanti alla risposta di riconoscimento del "self" e "non self": anche qui è l'interazione con l'ambiente intercellulare che dirige il tipo di reazione. Nel caso ci si trovi di fronte ad una situazione infiammatoria, a seconda della quantità e del tipo di citochine prodotte, queste innescano una reazione a "cascata" del tutto simile a quella dei fattori della

coagulazione. Nella reazione immunitaria, a seconda del tipo di antigene, si determinerà un diverso ambiente citochinico il quale porterà il sistema verso la via Th1 se l'antigene è un virus o un batterio, Th2 se è un allergene o Th3 nel caso si instauri una tolleranza (*fig 2*).

È quindi l'ambiente citochinico a segnare la via da seguire.

Le diverse risposte si realizzano a livello di vari organi od apparati: la via Th1 predilige il sangue mentre la Th2 preferisce le mucose.⁹

Attraverso l'espressione del sintomo, allora, noi possiamo leggere la strada che l'organismo sta seguendo nella sua reattività, che è anche la via che lo porterà a ristabilire l'omeostasi. Le modalità con cui la malattia si esprime ci aiutano a risalire all'ambiente citochinico sottostante che, con la cooperazione di tutto il sistema PNEI, attiva una rete di relazioni volta a mettere in campo tutte le forze che possano garantire la sopravvivenza.

In qualsiasi reazione immunitaria, infatti, ad indirizzare il Th0, linfocita ancora indifferenziato, verso la differenziazione in Th1, Th2 o Th3 non troviamo solo l'antigene e le citochine ma anche ormoni e addirittura vitamine¹⁰, e questa cooperazione avviene anche quando le citochine svolgono attività modulante sulla moltiplicazione cellulare (*fig 3*).

Per alcune citochine poi, le funzioni e le sedi anatomiche travalicano il SI estendendosi al SN: l'IL-1 che si libera in corso di infiammazione, arriva all'ipotalamo passando dove la BEE è più scarsa, segnala al centro termoregolatore e ad altri nuclei e, tramite una cascata che passa attraverso l'IL-6, l'Acido Arachidonico e la formazione di Prostaglandine, induce la febbre insieme a tutte le manifestazioni fisiologiche e comportamentali che l'accompagnano.¹¹ A livello cerebrale si

avrà anche una stimolazione degli astrociti e delle cellule gliali le quali produrranno, a loro volta, citochine oltre ad essere loro bersaglio.

La febbre, l'aumento del sonno, la riduzione della fame, l'inibizione della socievolezza che si vengono a determinare in corso di malattie infiammatorie, come effetti biologici e comportamentali delle citochine, assumono un significato adattativo ed i sintomi, come già detto, ci rivelano la strada che sta seguendo l'organismo per ritrovare l'omeostasi.

E se la minaccia all'integrità del vivente è un antigene "emozionale"?

Anche le emozioni esercitano un effetto visibile sul SI e sull'equilibrio delle citochine. Gli stress emozionali determinano alterazioni a livello della reattività linfocitaria e, soprattutto, delle *Natural Killer* le quali costituiscono degli indicatori sensibilissimi della influenza dello stress sull'attività immunitaria.¹¹

Se è vero che le emozioni influenzano il SI, è vero altresì che le citochine esercitano a loro volta un effetto altrettanto rilevante sul SN e SN e SI a loro volta, interagiscono con il SE in una "rete" dove le relazioni che si stabiliscono sono sempre bidirezionali, allo scopo di assicurare proprio la modulazione e l'adattamento (*fig. 4*).

E, sempre a scopo adattativo finalizzato alla sopravvivenza, noi troviamo le citochine come trasmettitori e regolatori nella quantità e distribuzione del tessuto adiposo e del senso di fame. Le alterazioni del comportamento alimentare che osserviamo in corso di malattie infettive o processi infiammatori sono il frutto della interazione a livello ipotalamico di sostanze liberate dal SI che influenzano la ricerca del cibo, ed influiscono anche sulle cellule adipose stesse regolando contemporaneamente la lipogenesi e l'apoptosi.

Il tessuto adiposo ha un significato adattativo e la stessa Leptina, da esso prodotta, è una proteina globulare che richiama a prima vista l'analogia strutturale con le citochine. E non è solo apparenza, poiché gli esperimenti sui topi con delezione del gene *ob*, codificante la Leptina, rivelano in questi animali, oltre ad una obesità grave, anche immunodepressione ed atrofia di timo, milza e linfonodi.¹³ Del resto sono ben note le relazioni tra stato nutrizionale e difese immunitarie e come questo influisca poi sull'equilibrio ormonale, soprattutto in rapporto alla capacità riproduttiva, sempre con significato adattativo: nella Anoressia Nervosa sintomo precoce è l'amenorrea poiché, quando è a rischio la sopravvivenza individuale, la procreazione finalizzata alla sopravvivenza della specie passa in secondo piano.

La plasticità dell'organismo nell'adattarsi a stimoli esterni di diversa natura è assicurata, quindi, dalla PNEI attraverso segnali che mettono in connessione i componenti della "rete". L'azione esplicata va letta come una risposta adattativa, frutto di processi selettivi e, in questo senso, popolazioni di cellule somatiche, come i linfociti, hanno lo stesso potenziale evolutivo di popolazioni di organismi: non c'è differenza tra il sistema di adattamento messo in atto da una cellula e quello che, in tempi e spazi differenti, fa un organismo che deve sopravvivere in certe situazioni ambientali. Si può presumere che una situazione adattativa realizzata da una cellula immunitaria ancestrale, avendo funzionato ai fini della sopravvivenza, sia stata trasmessa e condivisa da sistemi di cellule ed organismi.¹⁴ Gli organismi unicellulari hanno necessità di riconoscere il mondo esterno, identificare il cibo per mettere in atto la fagocitosi ed individuare il partner per lo scambio di materiale genetico. Questi segnali vengono recepiti da molecole recettoriali poste sulle membrane cellulari, in grado di individuare carboidrati e proteine su cellule estranee, permettendo gli scambi ma anche il riconoscimento di strutture non proprie mantenendo,

quindi, l'identità.¹⁵

Nella *Drosophila Melanogaster* è stato individuato un gene che codifica la sintesi di proteine legate alla reazione antimicrobica che ha la stessa sequenza di un fattore di trascrizione di geni codificanti le citochine dei vertebrati.

Geni analoghi a quelli che codificano la sintesi di proteine citochine simili nei Protozoi e nella *Drosophila Melanogaster*, sono implicati nello sviluppo dell'embrione e le loro mutazioni portano a delle alterazioni morfologiche.

Questi elementi sostengono l'ipotesi di una origine comune della risposta immunitaria innata degli invertebrati e dei mammiferi e suggeriscono che le stesse modalità di funzionamento presiedano anche alla morfogenesi: le omologie testimoniano che questa via di attivazione dei geni è stata integralmente conservata nel corso dell'evoluzione¹⁶ facendo porre l'ipotesi di un "gene comune" (*fig.5*).

Nello studio della embriogenesi si osserva che il SN, il SE ed il SI pur essendo embriologicamente ed anatomicamente diversi, attraverso la produzione di sostanze che agiscono come trasmettitori e regolatori, esprimono una capacità funzionale univoca rispetto al mantenimento dell'equilibrio omeostatico.

Le cellule del sistema PNEI presenti in ogni parte del corpo condividono una capacità funzionale comune, che si può esprimere sia in condizioni basali sia in seguito a modificazioni ambientali, di differenziare parte della sua modalità di comunicazione allo scopo di regolare la sopravvivenza e l'integrità dell'organismo. Troviamo quindi una organizzazione *omologica*, corrispondente cioè rispetto ad uno scopo, pur nelle differenze di struttura. Lo scopo è quello di assicurare individualità all'esistenza del corpo attraverso la regolazione anche della informazione genetica, la morfogenesi, lo sviluppo e la riproduzione, oltre che l'integrità rispetto a stimoli esterni. La difesa del "self",

l'identità vanno intese non solo in termini non cognitivi ma anche cognitivi andando ad influenzare il livello mentale ed emozionale.

La PNEI regola, quindi, la morfogenesi nell'embrione ed è sempre la PNEI che regolerà poi la reattività dell'individuo: trasferendo questa realtà nell'ambito della Medicina Omeopatica essa si adatta perfettamente ai concetti di Costituzione e Diatesi e la evidenza di come i "messaggeri" di questo sistema trasmettano segnali in "low dose", ha aperto un campo di intervento molto promettente di terapia con basse dosi, diluite e dinamizzate di citochine, ormoni, neurotrasmettitori, e lo sviluppo di un nuovo paradigma, fondato sulla PNEI, che va sotto il nome di "Medicina Fisiologica di Regolazione".

Note

¹ Ader R., *Psychoneuroimmunology*, New York, Academic Press, 1981

² Biondi M., *Mente, cervello, e sistema immunitario*, McGraw-Hill, Milano, 1997

³ Sir G.J.V. Nassal, *Vita, morte e sistema immunitario*, Le Scienze, Quaderni n 94, febb.1997, pp.4-12.

⁴ Biondi M. *Op.cit.*

⁵ Cossarizza A *Appunti del corso di immunologia*, www.google.it

⁶ Malzac J., *l'uso omeopatico delle citochine*, Medicina Biologica, Gen Mar 1995, pp 17-23

⁷ Chirumbolo S. et al., *Biologia molecolare e funzioni delle*

citochine, Medicina Biologica, Gen.Mar. 1995, pp 3-14.

⁸ Cossarizza A. *Op.cit.*

⁹ Bottaccioli F. *Il sistema immunitario:la bilancia della vita*, Tecniche Nuove, Milano,2002

¹⁰ Bottaccioli F. ,*Op.cit.*

¹¹ Biondi M., *Op.cit.*

¹² Biondi M., *Effects of stress on immune functions:an overview*, In Ader R, Felten D., Cohen N., *Psychoneuroimmunology*, III ed., vol.2, cap.39,Academic Press,San Diego,2001

¹³ Friedman J., *Leptin and the regulation of body weight in mammals*, Nature, vol.395, 1998, pp.763-70.

¹⁴ Corbellini G. *Teorie immunologiche e darwinismo*, Le Scienze, Quaderni, n 124, pp. 58-63.

¹⁵ Necco A. et al. *L'immunità negli invertebrati*, Le Scienze, Quaderni, n 94, Febb.1997,pp.13-20

¹⁶ Ferrandon D. et al. *Dalla Drosophila all'uomo.L'immunità innata*. Le Scienze, Dossier, n 13, Aut.2002, pp. 4-9.