

Neurobiologia del “Guaritore Interno”

Mariano Bizzarri¹

“Spontaneous 19-year regression of oat-cell carcinoma with scalene node metastasis. This is the first case report of a patient with oat cell carcinoma of the lung with scalene node metastasis who, without treatment, is alive 19 years after the original diagnosis was made by biopsy. Seven years before the publication of this report and at the age of 66 years, he underwent coronary bypass surgery and there was no gross evidence of malignancy present.”². Un altro studio così si esprime: “Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma...A Chinese patient with documented hepatocellular carcinoma (HCC) satisfied the criteria of Everson and Cole for spontaneous regression of malignant tumors. Subsequently he survived a tumor-free period of at least 13 years. Postregression liver biopsy from the site of previous tumor revealed relatively uninflamed HbsAg-positive tissue without dysplasia. The case provided the positive end of the survival spectrum in HCC, evidence that regression of HCC may occur by involution rather than maturation and histologic data suggesting that regressed HCC might be replaced by surrounding tissue instead of leaving behind dysplasia”³. Ancora più eclatante è il caso riportato da Rosemberg, in cui si parla di della “Spontaneous regression of hepatic metastases from gastric carcinoma...A patient with gastric carcinoma had hepatic metastases proven by biopsy. He survived for 12 years in the absence of therapy, at which time laparotomy revealed a total regression of the tumor tissue in his liver. Though this phenomenon is extremely rare, the “spontaneous” regression of hepatic metastases from gastric carcinoma can occur”⁴.

Questi sono solo alcuni dei tanti esempi, infrequenti ma non rari, che l'oncologo clinico incontra nel corso della sua attività. Una rassegna accurata dei più eclatanti casi finora conosciuti è stata pubblicata da M. Barasch e da C. Hirshberg che, dal 1985, dirigono il *Remission Project* presso l'Istituto di Scienze Noetiche di Sausalito, in California⁵. Nessuno studio statistico è a tutt'oggi disponibile in merito alle cosiddette “remissioni (o guarigioni?) spontanee” e probabilmente sarà difficile ottenerne nel medio periodo, per il modo stesso in cui sono strutturati gli studi clinici: qualunque “guarigione miracolosa” viene attribuita al caso e deliberatamente espunta dai calcoli e dalle elaborazioni statistiche. Una valutazione approssimata ne stima la frequenza compresa tra 1/30.000 e 1/80.000 casi di cancro. “Tuttavia, questi dati non solo non sono supportati da alcuna attendibile ricerca statistica, ma peccano tendenzialmente per difetto. Una valutazione

¹ Prof. Di Chimica Generale ed Inorganica – Laboratorio di Oncologia Sperimentale, Università *La Sapienza*, Roma.

² A.D. Lowy, E.R. Erickson, Spontaneous 19-year regression of oat cell carcinoma with scalene node metastasis, *Cancer*, 1986, 58: 978

³ K.C. Lam, J.C. Ho, R.T.T. Yeung, Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma, *Cancer*, 1982, 50: 332

⁴ S.A. Rosemberg, E. Fox, W.H. Churchill, Spontaneous regression of hepatic metastases from gastric carcinoma, *Cancer*, 1972, 29: 472.

⁵ C. Hirshberg, M.I. Barasch, *Guarigioni straordinarie*, Mondadori, Milano, 1995.

attendibile fa pensare che solo il 10% delle guarigioni straordinarie venga relazionato da pubblicazioni scientifiche specializzate... Quanti casi interessanti restano sepolti negli archivi dei medici sparsi nel mondo?"⁶. Indipendentemente dal "peso" statistico che un tale fenomeno assume, resta purtuttavia necessario sul significato che riveste in ambito medico e biologico. Non a caso L. Thomas, Presidente dello *Sloan-Kettering Cancer Center* di New York, sottolineava come "il fenomeno raro ma spettacolare della regressione spontanea del cancro, persiste negli annali della medicina, inspiegabile ma pur sempre ipotesi fertile su cui puntare con forza nel mentre si cerca una cura"⁷

Se esiste una "guarigione spontanea", questa deve necessariamente essere promossa da un meccanismo neuroimmunobiologico che sappia e possa attivare una complessa serie di reazioni a cascata che bloccano e quindi uccidono la cellula neoplastica. In altri termini. L'esistenza di regressioni spontanee presuppone quella di una biologia della guarigione spontanea. Questa è la "domanda fondamentale" e, come enfatizza S. Rosemberg, è sempre necessario ricordare che "l'elemento decisivo nella vera scienza sta tutto nel saper impostare la *domanda fondamentale*"⁸.

La questione da porsi è dunque la seguente: *esiste un "guaritore interno"*? E se sì, quale è il suo substrato organico? Quali reazioni vengono ad essere attivate per riuscire a sconfiggere una patologia tanto complessa e letale come il cancro? Ed infine, come è possibile accedere a quella complessa rete di interconnessioni tra organi e sistemi per dirigerne l'attività in funzione della guarigione del paziente?

Invero il concetto di "guaritore interno", quale è stato suggerito da Loke e Colligan⁹, può essere ritrovato in filigrana lungo tutto il corso della storia della Medicina. La consapevolezza di come la persona sia in qualche modo responsabile del proprio stato di salute e possa attivamente contribuire a conservarlo, è stata largamente condivisa nell'opinione dei medici fino a non molto tempo fa. Lo sviluppo tumultuoso (e contraddittorio) del neopositivismo filosofico, associato agli indubbi progressi tecnologici degli ultimi cinquant'anni, hanno prima rimesso in discussione l'immagine tradizionale dell'uomo e quindi rigettato l'approccio olistico della "vecchia" medicina, a beneficio di una strategia analitica ed organicistica in base alla quale tutti i fenomeni, sintomi o malattie finivano con l'essere dissezionati e ricondotti a meccanismi di carattere molecolare; si è finito così con lo smarrire progressivamente l'oggetto stesso dell'*Ars sanandi*, e cioè l'Uomo concepito come un tutto, dove la somma delle singole parti non può comunque rendere ragione della complessità dell'insieme considerato nella sua inscindibile unitarietà. Questo prezzo esorbitante non era necessariamente dovuto, così come affatto scontata era la conclusione cui è giunta quella rivoluzione scientifica che ha preso le mosse nel corso dell'Illuminismo¹⁰. Peraltro, le contraddizioni inerenti il modello scientifico "trionfante" stanno ormai venendo alla luce, data l'incapacità della scienza moderna di rendere conto di una serie considerevole di fatti che non possono essere compresi se non inquadrandoli nell'ambito di una teoria dei rapporti mente-corpo¹¹ che parta e non già prescinda dall'unità fondamentale dell'essere umano.

I primi passi in questa direzione sono stati compiuti proprio con i pionieristici studi di H. Seyle¹² che, sulla scia di W. Cannon¹³, introdusse ed ampliò il concetto di *stress*, intendendo con tale termine una complessa ed integrata cascata di reazioni volta ad

⁶ C. Hirshberg, M.I. Barasch, *Guarigioni straordinarie*, Mondadori, Milano, 1995, p. 26

⁷ L. Thomas, *The Youngest Science: notes of a Medicine Watcher Viking*, New York, 1983, 205

⁸ S.A. Rosemberg, J.M. Barry, *The transformed cell: Unlocking the mysteries of Cancer*, Putnam, New York, 1992, 18.

⁹ S. Locke and D. Colligan, *Il Guaritore interno*, Giunti, Firenze, 1990.

¹⁰ Khun T., *La teoria delle rivoluzioni scientifiche*, Feltrinelli, Milano, 1977.

¹¹ J.C. Eccles, *Come l'io controlla il suo cervello*, Rizzoli, Milano, 1994

¹² H. Seyle, *The Stress of Life*, McGraw-Hill, New York, 1956.

¹³ Cannon W.J., *Amer. J. Physiol.*, 1914, 33: 356.

affrontare una situazione di pericolo, pianificata e messa in essere da un insieme di apparati che riconoscevano come "motore" principale l'asse Ipotalamico-Ipofisi-Surrenalico (asse HPA). L'attivazione di alcuni nuclei cerebrali sottocorticali era in grado di influenzare prepotentemente l'attività di numerose ghiandole endocrine e tramite queste il comportamento e la funzionalità di cellule, organi e sistemi dell'intero organismo animale. Il meccanismo di attivazione dell'asse HPA elucido da Seyle era tuttavia di natura fisiologica, utile e perfettamente integrata nella strategia biologica tesa alla conservazione delle specie, poteva dunque essere invocato per spiegare l'evenienza di un fatto patologico? In altri termini, come poteva agire lo stress, al di fuori del suo contesto fisiologico originario, per concorrere all'eziopatogenesi delle malattie ed in particolare quelle a base degenerativa, come i tumori? E se effettivamente vi concorreva, perché in talune situazioni non esplicava effetto alcuno o esercitava addirittura un'azione inibitoria sulla crescita dei tumori?¹⁴ Evidentemente il concetto stesso di stress risentiva eccessivamente di una visione esclusivamente "meccanicistica" delle relazioni Mente-Corpo, tributaria di una concezione dell'omeostasi fisiologica prevalentemente, se non esclusivamente, basata su automatismi rigidi, intrinseci a ciascun sistema, facenti perno sull'attivazione dei nuclei sottocorticali dell'asse HPA.

Gli studi successivi avrebbero dimostrato la complessità delle relazioni intercorrenti tra queste strutture e i centri corticali superiori (corteccia e sistema limbico, giro cingolato ed amigdala in primo luogo), nonché tra questi e i sistemi endocrino ed immunitario.

La possibilità che la reazione di stress potesse influire sul sistema immune e, alterandolo, influire sull'emergere e sul progredire di cloni tumorali, attrasse da subito l'interesse dei ricercatori. Già Seyle¹⁵ aveva rilevato come gli animali sottoposti a stimolazione stressante andavano incontro a fenomeni imponenti di regressione ed atrofia degli organi immunocompetenti, parallelamente ad ipertrofia ed iperplasia delle ghiandole surrenali. Nel frattempo, l'importanza del sistema immunitario in ambito oncologico era venuta emergendo a partire dagli studi pionieristici di Sir McFarlane Burnet, sul finire degli anni '60¹⁶.

L'esistenza di un sistema di difesa cellulo-mediato, specificamente preposto al "rigetto" del *non-self*, venne interpretata, in un primo momento, in relazione alla tematica dei trapianti. Divenne tuttavia ben presto evidente che un tale sistema operasse fisiologicamente in relazione all'emergenza di condizioni patologiche naturali, caratterizzate dalla comparsa di determinanti antigenici cellulari riconosciuti come "estranei" dall'organismo. Una tale evenienza, come ben noto, è appunto costituita dalle cellule tumorali. Il sistema immunitario (SI) è un insieme complesso di cellule di molecole informative il cui ruolo principale consiste nella individuazione e successiva neutralizzazione/eliminazione di antigeni (e strutture cellulari di supporto i medesimi) riconosciuti come non-self; in tal senso viene naturalmente a programarsi, nel corso dei primi anni di vita, in modo tale da riconoscere il sè rispetto al non-sè. Le cellule neoplastiche sono sufficientemente diverse - qualitativamente e/o quantitativamente - sotto il profilo antigenico, da essere riconosciute come estranee dall'organismo. Gli studi pionieristici condotti da E. Gros e E. Foley hanno evidenziato come topi inbred, precedentemente immunizzati con cellule inattive di tumore autologo, mostravano di rigettare drammaticamente il trapianto delle stesse cellule tumorali. Ricerche successive dimostravano come tale rigetto venisse mediato prevalentemente da linfociti-T e fosse quindi dovuto ad una reazione immunitaria specifica, antigene-dipendente; da questo punto di vista

¹⁴ Sklar L.S. and Anisman H., *Psychol. Bull.*, 1981, 89(3) : 369

¹⁵ Seyle H., *Stress in Health and Disease*, Butterworth's Boston, 1976.

¹⁶ Burnet McF., *Transplant. Rev.*, 1978, 7:3. For a review: Souberbielle B. and Dalglish A., Anti-Tumor immune mechanisms, in: *The Psychoimmunology of Cancer*, Lewis C.E., O'Sullivan C. and Barraclough J., Eds., Oxford Medical Publ., Oxford, 1994, p. 267.

non tutti i tumori hanno mostrato di poter elicitare la stessa reazione e con la stessa intensità: mentre le neoplasie indotte da virus o da agenti chimici sono altamente immunogeniche, quelle spontanee lo sono solo in misura molto ridotta.

Anche nell'uomo le evidenze sperimentali per le quali il SI concorre a contrastare efficacemente lo sviluppo di una neoplasia sono consistenti. Diversi tumori umani (come per esempio il carcinoma mammario), presentano a livello istologico un infiltrato linfocitario prevalentemente costituito da T-linfociti¹⁷ che, una volta isolati, risultano in grado di lisare le cellule tumorali in coltura¹⁸. La frequenza relativamente elevata con cui sono state osservate remissioni spontanee in determinati tipi di neoplasia, come il melanoma, il carcinoma renale, il neuroblastoma, l'ipernefroma e il corioncarcinoma, suggerisce la sussistenza di reazioni immunologiche efficaci nel contrastare la crescita e l'evoluzione di masse tumorali anche voluminose. Per converso, i pazienti affetti dalle già citate forme neoplastiche mostrano di rispondere sorprendentemente bene ai trattamenti immunologici (con interferoni, interleuchina-2 o altri agenti immunomodulanti), con risposte (complete o parziali) in più del 30-50% dei casi¹⁹. A riprova dell'importanza dello stato delle difese immunitarie nel controllare l'eventuale emergenza di cloni neoplastici va ricordato che i pazienti immunosoppressi presentano un elevatissimo rischio di contrarre un cancro. Del pari, i soggetti trattati con farmaci immunosoppressori in corso di trapianto allogenico presentano un rischio oncologico 100 volte superiore rispetto alla popolazione generale; parimenti i malati di AIDS presentano un'elevata incidenza di neoplasie, particolarmente a carico della cute (sarcoma di Kaposi) e del sistema linforeticoistocitario (linfomi e leucemie)²⁰. Recentemente è stato osservato, inoltre, come i pazienti sottoposti ad interventi chirurgici di resezione radicale per cancro del colon, vadano incontro ad una drammatica caduta delle difese immunitarie nelle settimane successive all'intervento²¹ e questa evenienza è tale da favorire la disseminazione e/o la riattivazione di foci metastatici occulti; il trattamento (pre e postoperatorio) con immunostimolanti (IL-2 e Timopentina), infatti, dimezza la frequenza di comparsa delle lesioni metastatiche rispetto ai controlli non trattati²².

L'importanza del SI nel condizionare e l'insorgenza e il decorso di un eventuale tumore, unitamente alle prime correlazioni emerse tra eventi stressanti e reattività del SI stesso, promossero un'articolata e composita messe di ricerche volte ad investigare la natura delle relazioni intercorrenti tra stress e funzioni immunitarie.

Salvo ben definite eccezioni, i risultati di quelle ricerche hanno evidenziato come la condizione di stress influenzi sensibilmente la reattività immunitaria, deprimendola più o meno selettivamente. Animali esposti a stress presentano ridotti livelli di leucociti, particolarmente di cellule NK e di linfociti Tcitotossici, una risposta alla stimolazione con mitogeni depressa, bassi livelli anticorpali, ridotta formazione di rosette²³. Per altro verso, l'esposizione a stress consente l'attecchimento di un trapianto eterologo di cellule di linfo sarcoma in animali che, in condizioni normali, le rigetterebbero. Lo stress influenza

¹⁷ Snyderman C.H., Heo D.S., Chen K., Whiteside T.L., and Johnson J.T., *Head and Neck*, 1989, 11:331.

¹⁸ Rosemberg S.A., Packard B.S., Aebersold P.M., *New Eng. J. Med.*, 1988, 319: 1676

¹⁹ Mihich E., Immunity and Cancer Therapy: present status and future projections, in: *Tumor Immunology and Cancer Therapy*, Goldfarb R.H., and Whiteside T.L., Eds., Dekker M. Inc., New York, 1994.

²⁰ Groopman J.E., and Broder S., Cancer in AIDS and other immunodeficiency states, in: *Cancer: Principle and Practice of Oncology*, 3rd Edn., De Vita V.T. Jr., Hellman S. and Rosemberg S.A., Lippincott Company, Philadelphia, 1989, p. 1953.

²¹ Lundy J., Lowett E.J., Wolinsky S.M., and Conrad P., *cancer*, 1979, 43: 945.

²² Brivio F. and Lissoni P., *Oncology*, 1992, 49: 215

²³ Bizzarri M. and Laganà A., Neuroendocrinologia dello Stress, in: *Melatonina: biosintesi, fisiopatologia e metodi di analisi*, Book & Byte Ed., Roma, 1996, p. 127

altresì l'espressione di alcuni oncogeni, associati allo sviluppo neoplastico ed influisce sensibilmente sui processi riparativi del DNA, inibendoli al di sotto della soglia sotto la quale cresce in modo esponenziale²⁴ la probabilità di una mutazione cancerogena spontanea (Tab. I)

Natura dello stress	periodicità	Effetti sulla crescita tumorale
Stress fisico	Acuto	
	- controllabile	<i>Inibizione</i>
	- not controllabile	Promozione
Stress psicosociale	Cronico	<i>Inibizione</i>
	Acuto	Promozione
	Cronico	Promozione

Tab. 1. Influenza dello stress sulla crescita tumorale in relazione alla natura dello stress ed alla sua durata (da: Bizzarri M. and Laganà A., Neuroendocrinologia dello Stress, in: *Melatonina: biosintesi, fisiopatologia e metodi di analisi*, Book & Byte Ed., Roma, 1996, p. 133).

Tra le tante nuove problematiche dischiuse da questi studi, restava innanzitutto da spiegare perché non tutti gli stress esplicassero gli stessi effetti²⁵. In alcuni casi, infatti, la stimolazione stressante risultava essere indifferente, rispetto all'evoluzione della malattia; in altri, addirittura, esplicava una netta e potente azione inibitrice. Si cominciò con il prendere in esame le caratteristiche temporali di esposizione allo *stressor*, distinguendo tra stress acuto e stress cronico; quindi, si studiarono in dettaglio le caratteristiche intrinseche allo stimolo stesso, definendo la natura dello stress come fisica, psicologica o, più spesso ancora, psico-sociale.

Sulla base di tali risultati era ora possibile introdurre un criterio *tassonomico* dello stress, distinguendo tra acuto e cronico, fisico o psico-sociale e, soprattutto, tra stress controllabile e non-controllabile. Coerentemente, le conseguenze sulla crescita neoplastica di animali esposti a stress differenti, divergevano in misura parallela. Schematicamente si poteva riassumere la situazione come segue: lo stress psicosociale, sia acuto che cronico, esplicava comunque un'influenza *favorente* lo sviluppo neoplastico, mentre, nel caso dello stress fisico, questo facilitava la progressione tumorale solo se acuto e non-controllabile. Ovviamente tali dati erano esposti a più di una critica. In particolare, la valutazione degli effetti mediati dallo stress cronico, richiede necessariamente studi longitudinali, difficili da realizzare e complessi sotto il profilo del disegno sperimentale che rischia così di introdurre nuove ed incontrollabili variabili. Indipendentemente da tali inconvenienti è *comunque significativo come gli studi inerenti lo stress cronico abbiano fornito, sorprendentemente, risultati altamente uniformi attestanti tutti l'elevato potere immunodepressivo dei più diversi stressors (separazione, perdita o lutto, trauma, depressione etc.)*.

²⁴ Kiecolt-Glaser J.K., *J. Behav. Med.*, 1985, 8: 311.

²⁵ Riley V.M., Fitzmaurice A. and Spackman D.H., Animal models in biobehavioral research: effects of anxiety stress on immunocompetence and neoplasia. In: *Perspectives on Behavioral Medicine*, S.M. Weiss, J.A. Herd, B.H. Fox, Eds., Academic Press, New York, 1981, 371.

Il concetto di stress controllabile ebbe il merito di inserire una tematica fino ad allora trattata esclusivamente dagli psicologi, che, per la natura delle loro ricerche e per le caratteristiche dei loro strumenti di studio, avevano avuto ben poche occasioni per confrontarsi efficacemente con gli oncologi e gli specialisti di laboratorio. La caratteristica di controllabilità o meno dello stimolo stressante, infatti, lungi dall'essere una peculiarità esclusivamente intrinseca allo stimolo stressante, rilevava infatti della partecipazione attiva delle strutture corticali dell'animale (e a maggior ragione dell'uomo) chiamate a valutare la portata e le caratteristiche dello stimolo stesso; le medesime strutture venivano ad essere coinvolte nel momento in cui l'animale doveva pianificare ed attuare una strategia di *coping* nei confronti dello stimolo stesso. Come già aveva sottolineato Seyle "non è tanto importante ciò che ci accade, ma come lo interpretiamo"; e, prima di lui, Epiteto: "I beni e i mali che ci succedono, non ci colpiscono in ragione della loro grandezza, ma della nostra sensibilità". Un primo modello interpretativo integrato della reazione di stress venne inizialmente proposto da Bahson, fornendo un utile strumento (seppur fortemente condizionato da un approccio psicoanalitico del problema) che sarebbe stato rielaborato e modificato nel seguito da numerosi autori. Lo stimolo, pervenuto tramite il SNP ai nuclei corticali, viene sottoposto ad una complessa operazione di valutazione cognitiva: confrontato con le esperienze precedenti, i ricordi ed analizzato con gli strumenti della cultura, del carattere propri dell'individuo, stimola una maggiore o minore reazione emotiva, piacevole o spiacevole. La risultante comporta una attivazione discendente corteccia-sistema limbico *versus* ipotalamo-ipofisi e quindi corticosurrene.

L'elaborazione cognitivo-emozionale dello stress sottraeva lo stesso al determinismo meccanicistico legato all'attivazione automatica dell'asse HPA ed inseriva (o re-inseriva) la Mente, con tutto il suo corredo di pensieri-emozioni, al centro dei processi che governano la reazione da stress. Diventava allora, ad un tempo, più semplice e più complesso estrapolare i risultati di quegli studi, trasponendoli dall'animale all'uomo.

Alcune situazioni sperimentali di stress, estesamente studiate nell'animale, sono così state equiparate a stati patologici nell'uomo. La depressione malinconica (depressione maggiore unipolare), per esempio, è stata assimilata, per le sue conseguenze cliniche e biochimiche, allo stress non controllabile. In altre forme di depressione reattiva (e generalmente transitoria) sono state prese in considerazione un duplice ordine di correlazioni: epidemiologico, con l'obiettivo di associare a tale condizione una più o meno elevata incidenza di neoplasia, e biochimico, al fine di evidenziare eventuali anomalie nella funzione del SI. Le persone che, nell'arco dei 6 mesi precedenti lo studio, avevano sofferto della perdita di una relazione affettiva importante, presentano un rischio significativamente superiore di contrarre un cancro negli anni successivi e, parimenti, mostrano turbe più o meno pronunciate a carico di uno più parametri di funzionalità immunitaria.

Ciò non deve sorprendere ove si consideri che la malattia di per sé può essere assunta a paradigma di una condizione specifica di stress nel senso in cui essa costituisce "uno stato particolare di adattamento dell'organismo in risposta ad una domanda specifica dell'ambiente, ed è pertanto la risultante di entrambi, l'organismo e l'ambiente. Il corpo risponde ad una malattia come un tutto ed il risultato finale delle interazioni noxa-organismo dipende sia dal livello di funzionalità dell'organismo, sia dal tipo di noxa"²⁶. Ciò che è qui rilevante è che uno stato mentale alterato, poco importa se inquadrabile o meno in un ambito patologico, ma equiparabile ad una condizione di stress cronico, possa concorrere (da solo o in associazione ad altri non ben specificati determinanti) ad indurre modificazioni rilevabili della funzione immunitaria.

²⁶ M. Biondi, G.D. Kotzavidis, Psychoneuroimmunology today: current concepts and relevance to human disease, in: *The Psychoimmunology of Cancer*, Oxford University Press, 1994, 7

Del resto, la possibilità che l'evocazione e/o la ri-evocazione di uno stato mentale potesse influire sulla funzionalità del SI era già stata dimostrata nell'animale dagli studi condotti da Robert Ader. In un esperimento di grande eleganza, giustamente rimasto famoso, Ader, dopo aver somministrato acqua dolcificata con saccarina, iniettò ai conigli da esperimento una dose di ciclofosfamide, un potente immunosoppressore. Gli animali accusarono nausea per il cibo e presentarono, come era lecito attendersi, una significativa riduzione nei livelli di leucociti circolanti. A distanza di alcune settimane l'autore somministrò di nuovo ai conigli l'acqua dolcificata, ma senza farla seguire dalla ciclofosfamide. Ciononostante gli animali presentarono lo stesso una marcata deplezione dei leucociti circolanti e, a distanza di tempo, una accentuata predisposizione a contrarre infezioni ed una minore suscettibilità ad ammalarsi di affezioni autoimmuni. Ader predispose immediatamente una verifica come controprova e ripeté l'identico esperimento su animali affetti da Lupus sistemico, una ben nota malattia autoimmunitaria; come conseguenza della immunosoppressione indotta, gli animali presentarono una riduzione significativa di numerosi parametri legati all'infiammazione e mostrarono di vivere più a lungo dei controlli non sottoposti all'esperimento. Lo studio di Ader, che documenta come un apprendimento associativo possa influenzare direttamente e sensibilmente la reattività di un apparato organico, dimostrò per la prima volta l'esistenza di una connessione diretta tra sistema nervoso centrale e sistema immunitario, capace il primo di influenzare l'altro. I risultati di quella ricerca non destano più, oggi, la sorpresa che suscitavano allora, consapevoli, come siamo, delle numerose e complesse interconnessioni che esistono tra SNC e SI: Il SNC innerva gli organi linfoidei e da questi riceve efferenze; il SNC partecipa inoltre alla regolazione ed alla modulazione delle funzioni immunitarie sia indirettamente, tramite il controllo che esplica sui fattori endocrini (particolarmente quelli di origine ipofisaria), sia direttamente, per tramite dei propri neuromodulatori (melatonina, acetilcolina, serotonina, noradrenalina, etc..) che interagiscono sia a livello di organo linfoide sia sui singoli effettori (linfociti, monociti etc..) provvisti di specifici recettori. A loro volta le cellule specializzate del SI concorrono - tramite la secrezione di citochine - a modulare retroattivamente la funzionalità del SNC. Al riguardo l'esempio più significativo nella sua semplicità è quello offerto dalla regolazione della produzione di IL-1 da parte dei monociti. Questi secernono l'interleuchina (in risposta ad una stimolazione infiammatoria) che immessa nel torrente circolatorio giunge a livello ipotalamico dove induce la secrezione di CRF (Corticotropin Releasing Factor); questo a sua volta stimola la secrezione ipofisaria di ACTH (ormone adrenocorticotropo) che elicitava una risposta corticosurrenalica, con secrezione di cortisolo; questo, a propria volta, agendo a livello sistemico sui monociti, riduce la produzione di IL-1.

Le classiche molecole informative del SNC (neuromodulatori, neuroormoni e neurotrasmettitori), una volta ritenute proprie ed esclusive di tale sistema, possono direttamente influenzare una o più funzioni immunitarie ed analogamente agiscono molti farmaci psicotropi la cui azione è mediata a livello recettoriale (benzodiazepine); per altro verso, le citochine del sistema immunitario influenzano a loro volta la funzione di specifici siti cerebrali e di determinati aspetti del comportamento, interagendo anche loro a livello recettoriale. Il quadro che ne emerge è quello di una rete informazionale complessa, continua e bidirezionale che modula, in relazione alle esigenze di adattamento dell'organismo *vis à vis* della situazione stressante, l'estensione, la durata e le caratteristiche della reazione di allarme, unificando in quest'ambito i sistemi nervoso, endocrino ed immunitario in un insieme coerente ed integrato. L'incapacità dell'organismo a rispondere efficacemente alla domanda adattativa richiesta dalla stimolazione ambientale (intendendo con tale termine sia il *milieu interieur* tanto quanto quello *exterieur*), preservando quindi la propria omeostasi, innesca lo sviluppo di una patologia che rientra a pieno titolo nella categoria degli "stress system disorders".

E' rilevante come le famiglie di molecole informative sopra ricordate esplicano a livello comportamentale effetti profondi proprio su alcune funzioni considerate

proprie del dominio mentale e che rilevano dei processi più complessi e meno conosciuti dell'attività cerebrale. Tra questi un rilievo preminente è quello assunto dalle variazioni del tono dell'umore e delle capacità volitive. Da un lato, le diverse sindromi distimiche si accompagnano a fluttuazioni più o meno pronunciate della funzionalità immunitaria e condizionano una maggiore suscettibilità a contrarre infezioni e patologie di tipo degenerativo; ma altresì è vero che i cambiamenti nell'omeostasi immunitaria (quali quelli che vengono ottenuti con la somministrazione di citochine a scopo terapeutico) si ripercuotano ed influenzino prepotentemente il tono dell'umore. Ciò non è di irrilevante importanza ove si consideri l'importanza delle emozioni, sia a livello comportamentale sia per quanto concerne l'insorgere della reazione da stress. Da alcuni anni sono, infatti, venute emergendo numerose conferme al ruolo decisivo svolto dall'attivazione del sistema limbico e più in generale delle strutture coinvolte nella genesi delle emozioni, nell'ambito dei processi che presiedono alla configurazione delle strategie decisionali a livello cerebrale. Le emozioni e la memoria intervengono nei processi cognitivi deputati alla valutazione dello stimolo stressante ed è tramite il loro filtro che la successiva risposta di adattamento - che coinvolge strutture corticali e sottocorticali - viene mediata, modulata ed eventualmente amplificata e/o reiterata nel tempo. Un determinato stato di risveglio della reattività emozionale non può, pertanto, non influenzare le risposte organiche complesse dell'individuo.

I dati a nostra disposizione sembrano pertanto accreditare l'esistenza dei presupposti strutturali (connessioni nervose) e funzionali (sistema informazionale) per cui, tramite la mediazione della Mente (emozioni, processi cognitivi, pensieri, ricordi), viene a modellarsi quella sinergia di sistemi ed apparati che traduce, per ogni singola persona, una ben definita capacità di risposta allo stimolo stressante, e, in definitiva, la possibilità di fronteggiare la malattia con minore o maggiore successo.

Indicazioni indirette in tal senso erano emerse dalla letteratura medica inerente le relazioni tra la psicopatologia ed il cancro. Numerosi studi - sia retrospettivi che prospettici - hanno sottolineato l'esistenza di una connessione significativa tra l'esistenza di determinati tratti di personalità, depressione e maggiore incidenza di cancro. Per altro verso, l'atteggiamento mentale assunto nei confronti della propria malattia neoplastica, influenza in modo considerevole l'evoluzione della malattia di base. In un pregevole lavoro di XX, i differenti stili di coping adottati dalle pazienti affette da carcinoma del seno condizionavano in modo significativo la probabilità di sopravvivenza: a fronte di un tasso di guarigione dell'85% a 13 anni nel gruppo di malate definite come "combattive", il gruppo di pazienti caratterizzate da un atteggiamento di sfiducia e di depressione presentava un tasso di "lungoviventi" non superiore al 20%. Parimenti due studi randomizzati su tre hanno verificato l'utilità di un trattamento di sostegno psicoterapeutico nel migliorare non solo la qualità di vita dei pazienti neoplastici, ma altresì nel prolungarne significativamente la durata.

Il dibattito attuale sulle questioni dischiuse dalla psiconeuroimmunologia mostra come tali temi stiano progressivamente acquisendo importanza per i medici e i ricercatori quotidianamente impegnati nei progetti di studio e di trattamento del cancro. Le reazioni negative di alcuni settori della Medicina riflettono, da un lato, la comprensibile diffidenza verso buona parte di quella letteratura scientifica (o pseudotale) che non adempie a quei criteri di rigore indispensabili all'asseveramento di qualsiasi nuova ipotesi e, dall'altro, la frustrazione per l'impossibilità di disporre, da subito, di dati certi ed irrefutabili che possano essere incorporati ed utilizzati nell'ambito della pratica medica con le caratteristiche di riproducibilità offerte dai presidi convenzionali. Il fatto per cui i nessi di causalità tra mente e funzioni immunitarie non abbiamo ancora trovato una chiara ed inequivocabile conferma sperimentale non costituisce tuttavia un'argomentazione valida per asserire che tali nessi non esistano nè può costituire un comodo alibi per giustificare l'atteggiamento di indifferenza o, peggio ancora, di acritico ed antiscientifico rigetto di tale problematica. Nel corso degli ultimi anni la letteratura scientifica è venuta via via producendo una mole impressionante di

risultati convincenti e fondati su solide e rigorose basi sperimentali. Non vi è dubbio che, con il progredire delle nostre conoscenze inerenti il *neuroimmunendocrine network*, migliorerà la nostra comprensione dei meccanismi che soggiacciono all'instaurarsi dei processi patologici e, in pari tempo, andrà evolvendo la conoscenza e la natura stessa del concetto di rapporto tra Mente e Corpo.