

I

IMMUNOLOGIA

Sistema immunitario e depressione: come leggere un esperimento

Giuseppe Luzi - Prof. Ass. di Med. Interna - Spec. Allergologia Imm. Clinica e Malattie Infettive - Consulente Gruppo Bios SpA

Nella seconda metà degli anni Ottanta del XX secolo nacque una disciplina definita da una lunga sequenza di lettere, la **psiconeuroendocrinoimmunologia**, emersa per l'osservazione piuttosto imprevista che alcuni linfociti erano in grado di produrre il TSH, ormone che elabora l'ipofisi per il rilascio di ormoni tiroidei. Studi successivi dimostrarono che i linfociti sono in grado di sintetizzare altre molecole capaci di svolgere una funzione neuroendocrina.

In sostanza si venne a delineare un quadro piuttosto articolato nel quale le citochine assumevano un ruolo fondamentale quali mediatori chimici non solo nell'ambito della risposta immunitaria. In buona sostanza divenne chiaro che le citochine (prodotte dal sistema immunitario), gli ormoni (derivati dalle ghiandole endocrine) e i neurotrasmettitori (propri del sistema nervoso) rappresentano una categoria di mediatori comuni nel contesto di un'unica rete, un vero network regolatorio.

Di particolare interesse l'osservazione che gli ormoni sono in grado di influenzare la risposta immunitaria e di svolgere funzioni in sinergia con il sistema nervoso centrale. Ma nella nuova disciplina si parla di **psiconeuroendocrinoimmunologia**, cioè si fa riferimento all'interazione dell'assetto neuropsicologico e psicoemotivo con la sfera chimico-fisica e organica della vita biologica. Quindi la domanda: l'interazione tra sistema neuroendocrino e sistema immunitario può essere interpretata come un'interfaccia biologica in grado di influenzare il nostro stato psicoemotivo, la nostra realtà comportamentale?

Esiste un approccio rigoroso che consenta di dare un risposta a questo importante quesito, tenuto conto della variabilità individuale che ciascuno di noi esprime di fronte a una determinata patologia? Può la risposta "psichica" condizionare quella biologica? Può un'alterazione del sistema neuroendocrinoimmunitario influenzare il nostro "stato d'animo"?



Ben si comprende che ci accingiamo ad entrare in un terreno minato, nel quale si può rischiare molto. Rischiare di cumulare dati sempre interessanti ma mai realmente conclusivi. Però attenzione: qualcosa di concreto si è andato gradualmente sviluppando, sia in ambito metodologico sia con produzione sperimentale validata e specifica.

In campo metodologico gli sviluppi di una modellistica basata sulla teoria della complessità e sui sistemi “non lineari” forniscono approcci di grande interesse, anche grazie all’impiego di adeguati software che permettono valutazioni su parametri non rigidi e molto numerosi. Scrive uno dei più grandi fisiologi del XIX secolo, il celebre Claude Bernard:

*“...If we break up a living organism by isolating its different parts, it is only for the sake of ease in analysis and by no means in order to conceive them separately. Indeed when we wish to ascribe to a physiological quality its value and true significance, we must always refer it to **this whole and draw our final conclusions only in relation to its effects on the whole.**”*

Ancora siamo lontani da un visione che permetta una lettura predittiva dei fenomeni in evoluzione, come lo racconta Dan Brown nel suo ultimo libro “The origin”, cioè siamo lontani da modelli previsionali di grande estensione, ma un approccio interessante lo stanno fornendo per esempio, gli studi sul rapporto tra microbioma intestinale e sistema nervoso centrale: la dimostrazione dell’esistenza di un sistema comunicativo tra batteri e cellule del sistema nervoso ha fatto ipotizzare l’esistenza di un asse microbiota-intestino-cervello. In pratica si può immaginare un tentativo di “modificare” le funzioni neurologiche o psicologiche intervenendo sugli equilibri e la varia distribuzione della flora microbica intestinale.

Spostiamoci ora dai modelli “complessi” e veniamo alla realtà sperimentale. Del tutto recentemente (ottobre 2017) ricercatori del Riken Yokohama Institute (Giappone) hanno pubblicato sulla prestigiosa *Nature Immunology* (on line) un lavoro piuttosto stimolante

sui topi. Il paper [Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior di **Michio Miyajima**, et al.] dimostra che un’attivazione protratta del sistema immunitario induce il decremento sistemico degli aminoacidi triptofano e tirosina. Questo deficit ha come conseguenza una difficoltà, per i neuroni, di produrre serotonina e dopamina. In pratica i linfociti T (che producono citochine) se hanno una modalità funzionale in attivazione protratta hanno bisogno di più aminoacidi e quindi li sottraggono al sistema. Il cervello ha bisogno di aminoacidi ma ne trova di meno e quindi, come conseguenza, viene limitata la produzione di serotonina e di dopamina.

È noto che la serotonina svolge diverse funzioni sul controllo del carattere, appetito, sonno, capacità di apprendimento ed è implicata in vari disordini neuropsichiatrici come la depressione. D’altro canto anche la dopamina ha funzioni altrettanto importanti, in particolare nel così detto circuito di “ricompensa” [reward system]. I topini dell’esperimento “stressati” dall’iperattivazione linfocitaria e quindi con un sistema immunitario costantemente attivato manifestavano un notevole stato d’ansia e risposte dominate da un alto livello di paura. Nell’esperimento, somministrando una dieta ricca degli aminoacidi mancanti, si osservava una normalizzazione della risposta comportamentale dei topi.

Si può concludere, almeno in prima approssimazione, che un’eccessiva stimolazione dei T linfociti ha come conseguenza non solo la regolazione della risposta immunitaria ma anche effetti di natura sistemica. Quindi la nostra capacità di risposta immunitaria non ha solo il ruolo di protezione nei confronti di patogeni esterni ma espleta funzioni “integrate” con i vari componenti dell’organismo e rende lecita la domanda che dobbiamo porci: **“può il sistema immunitario avere un ruolo nello sviluppo e nelle funzioni del nostro cervello e quindi nel caratterizzare almeno alcuni aspetti del nostro comportamento?”**.

Siamo ai primi passi di una strada che può portare lontano.