

NEUROIMMUNOLOGIA

Mente e corpo, uniti è meglio

di **Alberto Mantovani**
e **Gilberto Colbellini**

Due sistemi fisiologici separati secondo l'inquadramento disciplinare della ricerca e dell'insegnamento, apparentemente privi di connessioni e con funzioni differenti. Il sistema immunitario e il sistema nervoso centrale appaiono così, a prima vista. In realtà, hanno in comune più di quanto si potrebbe pensare.

Innanzitutto la complessità, che per entrambi è il risultato di pressioni selettive che si sono esercitate nel plasmare darwinianamente la loro organizzazione anatomo-fisiologica, e che fa sì che il sistema nervoso e il sistema immunitario di un mammifero e soprattutto di un essere umano siano estremamente più sofisticati e articolati di quelli di un organismo più semplice e primitivo quale, ad esempio, un granchio.

Nei millenni, l'evoluzione darwiniana ha forgiato non solo la forma e la sostanza di questi due sistemi, ma anche le loro funzioni nell'organismo singolo. Ad esempio, nel sistema immunitario le cellule che costituiscono la parte più sofisticata delle nostre difese, ovvero le cellule dell'immunità cosiddetta specifica o adattativa – per intenderci quelle che fanno gli anticorpi – sono selezionate in base alla stessa logica darwiniana che governa le risposte adattative delle popolazioni biologiche alle sfide ambientali: quelle non funzionalmente adatte vengono eliminate durante lo sviluppo e quelle che rispondono in modo appropriato si moltiplicano differenzialmente quando interagiscono con un antigene specifico. Anche i neuroni, dopo la nascita, vanno incontro a processi di proliferazione "spontanea" e selezione darwiniana, dettati dalle esperienze con l'ambiente, che lasciano sopravvivere quelli che stabiliscono le connessioni anatomiche funzionali; inoltre, per tutta la vita i processi di sinaptogenesi (formazione di sinapsi) che scolpiscono l'anatomia fine del cervello sono modulati da dinamiche di potatura selettiva e "rassodamenti" differenziali.

I due sistemi condividono non a caso alcune parole chiave. La prima è riconoscimento: sia il sistema nervoso sia quello immunitario, infatti, riconoscono se stessi e i loro componenti come tali – il cosiddetto *self* – e distinguono tutto ciò che gli è invece estraneo (*non-self*). È il motivo, ad esempio, per cui rigettiamo un trapianto.

E per entrambi i sistemi, la mancata «coscienza di sé», ovvero l'incapacità di differenziare il *self* dal *non-self*, è causa di malattia: nel caso del sistema immunitario, ad esempio, è alla base dello sviluppo delle patologie autoimmuni. Le patologie psichiatriche, in modo particolare le psicosi, sono a loro volta frutto di apprendimenti disadattativi condizionati da predisposizioni genetiche e da esperienze che sfavoriscono un funzionamento integrato della coscienza del cosiddetto sé psicologico.

Un'altra parola chiave accomuna i due sistemi: memoria. Una proprietà, quest'ultima, fondamentale ovviamente per il sistema nervoso centrale, ma anche per l'immunità. È infatti sulla base della memoria immunologica che, se siamo vaccinati contro il virus dell'epatite B, il nostro sistema di difesa ci protegge dall'epatite B ma non, ad esempio, dal virus dell'epatite A. E sempre sulla base della memoria immunologica, se abbiamo contratto il morbillo, pur venendo a contatto con lo stesso virus non ci ammaliamo più. Ricordiamolo sempre, ma soprattutto in questi tempi di propaganda delinquenziale contro i vaccini, che le vaccinazioni sono una strategia sofisticata, efficace e sicura per comunicare con il sistema immunitario, insegnandogli da quali patogeni proteggerci!

Fino a qualche anno fa si pensava che la memoria fosse una caratteristica della sola immunità specifica o adattativa. In realtà, recenti studi stanno portando a un vero e proprio cambiamento di paradigma. È stato dimostrato che anche l'immunità più primitiva, chiamata innata, che condividiamo con gli organismi evolutivamente più semplici, ma che è assolutamente fondamentale anche per organismi complessi quali siamo noi – come ha scoperto tra gli altri il Premio Nobel per la Medicina Jules Hoffmann, in autunno ospite di Humanitas University in qualità di visiting professor – ha una forma di memoria. Il contatto con i microbi, ad esempio quelli che ci accompagnano nel nostro intestino, viene «ricordato» e contribuisce a fare maturare le cellule dell'immunità innata. Si tratta di una prospettiva nuova che potrebbe aprire a straordinarie opportunità anche di tipo terapeutico. Mentre alla base dell'immunità adattativa, inclusa la memoria, vi è un riarrangiamento strutturale dei geni che codificano per i recettori (anticorpi e recettori della cellula T), le basi molecolari della «memoria» immunita-

ria innata sono probabilmente di tipo epigenetico: in sostanza mutano i sistemi di regolazione dell'espressione di alcuni geni importanti per l'espressione e le interazioni delle molecole dell'immunità innata. In qualche modo, dunque, questa «memoria» contribuisce a dare forma all'intero sistema immunitario e potrebbe spiegare fenomeni ereditarietà dell'immunità acquisita, che in passato erano stati usati impropriamente per sostenere la validità del lamarckismo in biologia.

Al di là delle similitudini e delle parole chiave condivise, sistema nervoso centrale e sistema immunitario comunicano, inoltre, tra loro. Negli ultimi anni sono emerse conferme ed elementi esplicativi di fenomeni "neuroimmunologici" già intravisti in passato. Ad esempio, mediatori del sistema nervoso della famiglia delle ammine aromatiche – l'esempio più noto è l'adrenalina – sono stati isolati negli organi linfoidi, cioè lontano dal sistema nervoso centrale e nel cuore del sistema immunitario. Inoltre, recentemente è emerso che il nervo vago, importante elemento del sistema nervoso centrale, ha un importante ruolo nel controllo dell'infiammazione sistemica che, se non correttamente governata, si traduce nella sepsi o shock settico, cioè in un quadro clinico molto grave. Non dimentichiamo poi che le citochine, mediatori del sistema immunitario, esercitano un controllo sui mediatori del sistema nervoso centrale causando febbre, sonnolenza e mancanza di appetito, che si manifestano quando le nostre difese naturali si attivano per sconfiggere un'infezione. Infine, nel cuore stesso del sistema nervoso centrale sono presenti cellule dell'immunità – chiamate microglia – che appartengono alla grande famiglia dei macrofagi: queste cellule danno forma al sistema nervoso e contribuiscono al suo funzionamento.

Per il futuro, la speranza – e la frontiera della ricerca – è che una sempre migliore comprensione dei segnali di comunicazione fra questi due così importanti e complessi sistemi che convivono e rendono così straordinariamente performante il nostro organismo possa tradursi non solo in nuove conoscenze, ma soprattutto nello sviluppo di terapie innovative per molte malattie.

Humanitas e Università degli Studi di Milano
 Sapienza Università di Roma

© RIPRODUZIONE RISERVATA

I due sistemi immunitario e nervoso hanno in comune alcune caratteristiche chiave come il riconoscimento, utile per i trapianti, e la memoria

NOTTE DEI RICERCATORI

Sogno, creatività, futuro: è il tema scelto per l'edizione 2014 della Notte Europea dei Ricercatori in calendario venerdì 26 settembre, in contemporanea per tutto il continente Europa. 300 gli eventi in Italia e 22 città coinvolte con decine di iniziative organizzate dagli enti di ricerca nazionali. Per informazioni e dettagli: www.nottedeiricercatori.it

