

# *Terapia e Ricerca*

*Psicologia Psicosomatica (ISSN 2239-6136) – 05 –*

*Data di pubblicazione: 30 Gennaio 2012*



## **UNA RETE PSICOSOMATICA**

**Il ruolo delle citochine nella risposta di stress.**

**di Maria Concetta De Giacomo**

## **LA RISPOSTA DI STRESS**

La risposta di stress sollecita l'attivazione di una rete complessa di comunicazione fra i vari sistemi dell'organismo, che avviene su differenti piani: energetico, alimentare, biochimico. Poiché questa risposta può essere innescata indifferentemente da stimoli fisici o emotivi, è importante che anche lo psicologo abbia una minima idea dell'estrema complessità dei processi in gioco. La rete psicosomatica costituita dalle citochine è un esempio di tale complessità, in grado di offrirci degli interessanti spunti di riflessione. Secondo la definizione di H. Selye lo stress è una risposta non specifica e adattiva dell'organismo a una qualsiasi stimolo, positivo o negativo, dell'ambiente interno o esterno. Selye parla di Sindrome Generale di Adattamento (GAS), che si manifesta in tre fasi (allarme, resistenza, esaurimento/ esaurizione), ciascuna delle quali comprende un sistema complesso di reazioni fisiologiche, tra le quali l'incremento della frequenza cardiaca e del ritmo respiratorio, l'aumento dei livelli di glicemia e colesterolo nel sangue per essere pronti alla reazione di attacco/fuga, ecc., che vengono innescate grazie al reclutamento dell'asse ipotalamico-ipofisario-surrenale. L'ipotalamo è in grado di influenzare il SNA (Sistema Nervoso Autonomo), e quindi le risposte viscerali, fra cui appunto quella delle ghiandole surrenali. A sua volta esso riceve afferenze da varie strutture nervose, fra cui l'organo subfornicale (una parte del cervello priva di barriera ematoencefalica, che si trova sotto il fornice, e che riceve informazioni sia dai reni che dal fegato), e l'amigdala, che è una struttura fondamentale nelle risposte emotive(1). L'ipofisi, stimolata dal C.R.F. (Cortico-Releasing-Factor) rilasciato dall'ipotalamo, reagisce fabbricando A.C.T.H. (ormone adrenocorticotropo), che a sua volta stimolerà la corteccia surrenale a produrre gli ormoni corticosteroidi infiammatori (CoA). Le ghiandole surrenali vengono stimulate dall'ipofisi a produrre anche i corticosteroidi proinfiammatori (CoP) e dal diencefalo a produrre adrenalina(2). Le alterazioni fisiologiche della fase di allarme sono transitorie, quelle relative alla fase di resistenza sono più stabili e durevoli, mentre nella fase di esaurimento l'organismo recupera il proprio equilibrio omeostatico e le

proprie risorse energetiche. Se questo recupero non avviene, si entra in una fase di esaurimento, in cui l'organismo può sviluppare una malattia(3). La risposta aspecifica è in realtà accompagnata dagli effetti specifici di un particolare stimolo: ad esempio, il calore produce vasodilatazione, il freddo vasocostrizione(4). I potenziali fattori stressogeni che ci troviamo a fronteggiare ogni giorno appartengono a differenti categorie : dagli agenti infettivi alle radiazioni elettromagnetiche, dagli stressor emotivi e psicosociali ai traumi fisici, dall'inquinamento dell'aria alle variazioni climatiche, eccetera. Lo stress può essere generato anche da eventi positivi per la persona: una promozione sul lavoro, una bella sorpresa, l'innamoramento. Quindi l'essere umano deve essere da un lato abbastanza flessibile da potersi adattare ad una grande varietà di stimoli, dall'altra deve essere in grado di mantenere un ambiente interno relativamente costante, condizione necessaria all'espletarsi delle funzioni metaboliche. Per realizzare questa protezione abbiamo sviluppato un sofisticato sistema di molecole messaggero extracellulari, che sono costituite dai prodotti di secrezione di molte cellule, per la gran parte appartenenti ai sistemi nervoso, endocrino, immunitario (5). Se è ormai un dato scientifico incontrovertibile la comunicazione di questi sistemi fra loro, e tra loro e la psiche(6) , data l'enorme complessità organizzativa dell'interazione di questi sistemi, è inevitabile utilizzare delle semplificazioni nel descrivere i processi in gioco. E' però importante avere in mente che di semplificazioni si tratta.



## **CHE COSA SONO LE CITOCHINE?**

Col termine citochine (dal greco kutos, cellula e kinesis, movimento) ci si riferisce ad un numeroso gruppo di peptidi che mettono in comunicazione i diversi reparti del sistema immunitario tra loro e con gli altri tessuti e sistemi del nostro organismo(7). Secondo la definizione di Francis Smith del 1984, le citochine appartengono alla

famiglia delle sostanze informazionali, ovvero “tutte le molecole atte a portare messaggi e [...] i loro recettori che svolgono il compito di collegare fra loro cervello, corpo e comportamento”, “ossia tutti i leganti che attivano i recettori dando inizio a una cascata di processi e cambiamenti a livello cellulare. (8)”. Se da un lato, in realtà, è ancora forte la tendenza ad utilizzare una classificazione tradizionale di queste sostanze informazionali (neuroregolatori per il sistema nervoso, ormoni per quello endocrino, immunoregolatori per il sistema immunitario)(9), secondo altre fonti c’è da chiedersi di che entità siano le differenze fra le molecole impiegate nei due sistemi. Del resto è possibile affermare che “l’espressione delle citochine si ha nella maggior parte dei tessuti in ogni parte del corpo”(10). Afferma il gruppo di David Felten che “la distinzione tra un neurotrasmettitore e una citochina è diventata meno chiara, poiché i nervi possono sintetizzare e rilasciare sostanze infiammatorie come l’istamina e citochine come IL-1 e IL-6; d’altra parte, le cellule del sistema immunitario possono sintetizzare e rilasciare neurotrasmettitori e neurormoni, come CRH, ACTH, endorfine, VIP (Peptide Intestinale Vasoattivo) ecc.”(11) Per fare un esempio, alcune specie di granulociti basofili secernono



serotonina.(12) Secondo Candace Pert inoltre, il termine “neuropeptide” è divenuto improprio, e gli immunologi preferiscono sostituirlo con termini quali “citochina” e “chemochina[1]”, proprio perché i linfociti secernono neuropeptidi e rispondono alla loro azione.(13) Il fatto che queste molecole siano presenti non solo nel sistema nervoso, ma in tutto l’organismo, contribuisce a rendere improprio il termine “malattia psicosomatica”, che implica l’esistenza di malattie che psicosomatiche non sono. Le citochine, infatti, costituiscono una

rete psicosomatica(14), i cui intrecci non consentono di isolare gli aspetti somatici da quelli psichici. Questa caratteristica, in realtà, è comune anche ad altre “reti psicosomatiche” presenti nell’organismo: basti pensare, ad esempio, al sistema respiratorio, che è localizzato nel torace, ma i cui effetti somato-psichici sono

fondamentali in ogni singola cellula (respirazione cellulare), sulla mente, ma anche sulla postura e sugli altri organi, a causa degli effetti meccanici dei movimenti respiratori. A tal proposito una teoria molto rilevante è quella di Maturana e Varela, che negli anni '70 coniarono il termine autopoiesi (dal greco "auto"= da sé e "poiesis" = produzione. Dal termine poiesis deriva anche "poesia") per descrivere il processo circolare di auto-organizzazione del vivente. Maturana postulò che questo processo di organizzazione circolare è identico al processo della cognizione, la quale è quindi attribuibile a qualsiasi sistema vivente anche in assenza di sistema nervoso, e dunque anche alle singole cellule (15). Sempre secondo la ricercatrice statunitense "I neuropeptidi come il VIP, l'encefalina o la sostanza P, per citarne qualcuno, sono anch'essi chemoattrattori per alcune cellule immunitarie, ma non vengono considerati chemochine, in quanto il termine si applica soltanto ai peptidi più grandi, che contengono da settanta a ottanta amminoacidi. Ciò comporta un'impresione nella terminologia, perché il termine è troppo restrittivo". (16) Per esigenze di sintesi in questo articolo, prenderò in considerazione quasi esclusivamente le citochine in senso stretto.

**Tabella 1: CLASSI DI CITOCCHINE**

I.	Interleuchine (IL) IL-1 → IL-17
II.	Interferoni (IFN)
III.	Fattori stimolanti le colonie (CSF) Granulocito (G-CSF) Granulocito/monocito (GM-CSF) Monocito (M-CSF)
IV.	Fattore di necrosi tumorale (FNT)
V.	Chemiochine
VI.	Fattori di crescita

*da Fondamenti di Medicina Osteopatica, pag. 111*

## **IL RUOLO DELLE CITOCCHINE NELLA RISPOSTA DI STRESS**

Rispetto alle funzioni delle citochine nella risposta di stress, quelle maggiormente indagate riguardano il processo di infiammazione e immunomodulazione, probabilmente perché inizialmente esse furono scoperte in quanto secrezioni di leucociti (17). In realtà è stato riscontrato anche un coinvolgimento diretto di questi polipeptidi nell'asse ipotalamico-ipofisario-surrenale e in altri processi (es. riparazione e ricostruzione tissutale (18), attivazione di cellule endoteliali per indurre modificazioni vascolari, eritropoiesi,(19) inibizione della replicazione dei virus(20), ecc.) (21). Tali funzioni sono strettamente interconnesse fra loro. I



processi infiammatori sono sempre in funzione nel nostro organismo, e non soltanto in caso di malattia. L'assenza di infiammazione è incompatibile con la vita; il problema non è l'annullamento, bensì il controllo, la regolazione dell'infiammazione, la quale è affidata all'autoregolazione tramite anelli di feedback, alle citochine antinfiammatorie(22) e ad un complesso sistema di moderazione basato sulla rete dei recettori trappola. Questi ultimi, infatti, sono in grado di legarsi a citochine e chemiochine altamente infiammatorie, senza però essere capaci di trasmettere il segnale infiammatorio all'interno della cellula (23). Le principali

citochine proinfiammatorie sono l'interleuchina-1 (IL-1), IL-2, IL-6 e il fattore di necrosi tumorale (FNT). Le principali citochine antinfiammatorie comprendono IL-4,

IL-10, il fattore di crescita trasformante- $\beta$  (FCT- $\beta$ ) e gli interferoni (24).

L'interleuchina-1 è la citochina proinfiammatoria maggiormente descritta poiché, sebbene anche altre citochine vi contribuiscano, sembra che essa abbia una funzione particolarmente importante(25) e pleiotropica, in grado cioè di generare molteplici effetti biologici. La tabella 2 può dare un'idea della varietà di tali effetti, sebbene ne esistano molti altri (es. l'attivazione degli osteoblasti[2] e degli



osteoclasti [3], la produzione di collagene, ecc. )(26) per la trattazione dei quali si rimanda a test specifici. Dal momento che i recettori dell'IL-1 sono presenti in tutto l'organismo, è difficile pensare di escludere a priori un coinvolgimento di tale molecola in un particolare processo.

L'IL-1 viene prodotta da macrofagi[4] o da altre cellule, a loro volta attivati da agenti stressogeni. Da un punto di vista immunitario, essa attiva i linfociti T helper a produrre IL-2 e  $\gamma$ -interferone e i macrofagi a produrre IL-6; tutti questi influenzano la produzione di linfociti B. (27) Da un punto di vista neuroendocrino, invece, le citochine IL-1 e IL-6, e il TNF, possono indurre l'ipotalamo a produrre un rialzo della temperatura, sebbene non passino la barriera ematoencefalica, poiché, interagendo con essa, sono in grado di indurre la produzione di prostaglandine e citochine infiammatorie nel cervello e, quindi, far arrivare il messaggio al nucleo preottico dell'ipotalamo anteriore(28). L'IL-1 può influenzare l'attività dell'asse ipotalamico-ipofisario-surrenale anche attraverso le connessioni assoniche con l'ipotalamo, provocando un aumento di emissione di corticosteroidi ed eventualmente di noradrenalina e stimolando la termogenesi. A loro volta, gli ormoni corticali surrenali e le catecolamine servono a deprimere l'attività del sistema immunitario e a controllare la risposta immunitaria.(29) Quando viene liberata nel cervello, l'IL-2 stimola regioni dell'ipotalamo, producendo nei pituitari un aumento dell'emissione sia di  $\beta$ -endorfina sia di ormone adrenocorticotropo (ACTH). Si evidenziano inoltre, fra gli altri, recettori di IL-2 su oligodendrociti, cellule di Kupffer e mastociti[5] (30). Le cellule di Kupffer rappresentano l'80% di tutti i macrofagi residenziali del nostro organismo e sono prodotte dal fegato, che costituisce il principale organo pirogeno. Esse rilasciano prostaglandine (PGE<sub>2</sub>) che si legano a recettori collocati sulla porzione epatica del nervo vago, che trasmette anch'esso una segnalazione all'ipotalamo tramite i fasci noradrenergici del nucleo del tratto solitario. (31) Anche l'IL-6 stimola il rilascio, dagli epatociti, delle proteine della fase infiammatoria, ed è in grado di attivare la secrezione di diversi ormoni, compreso l'ACTH. Essa influenza anche la crescita e la differenziazione di numerosi tipi di cellule dei tessuti corporei neuroendocrino-immunitario e della fascia. (32) Queste funzioni sono proprie anche del fattore di necrosi tumorale (FNT), la cui produzione viene stimolata da lesioni tissutali o dalla presenza di endotossine batteriche. La

liberazione di questa citochina attiva molte riparazioni tissutali e processi di ricostruzione che implicano cellule ematiche, ossa e cellule della fascia. Una liberazione lenta del fattore di necrosi tumorale porta alla guarigione di granulomi e ferite, mentre grandi quantità possono essere letali. (33) Anche gli interferoni hanno recettori ampiamente diffusi in tutto il corpo, partecipano direttamente alla risposta infiammatoria e costituiscono un altro importante collegamento fra il sistema immunitario e l'asse ipotalamico-ipofisario-surrenale. Una loro stimolazione dell'ipotalamo dà inizio alla termogenesi; inoltre essi imitano l'ACTH nella ghiandola surrenale, stimolando la steroidogenesi e la liberazione di ormoni adrenocorticoidi. Le loro peculiarità però sono altre: essi furono inizialmente riconosciuti in base alla loro capacità di interferire con la replicazione virale (da cui il nome interferoni). (34)



Come ho inizialmente precisato, una trattazione completa degli effetti delle citochine nella risposta allo stress non è neanche lontanamente possibile in questa sede. Risulta evidente però, già in questo breve articolo, non soltanto l'importanza del loro ruolo, ma anche la complessità, e di conseguenza la delicatezza, degli equilibri che stanno alla base dell'omeostasi, per il mantenimento della quale ogni soggetto trova la sua personale maniera di adattarsi. Il quadro che si delinea ci spinge a rispondere ad una richiesta di intervento cercando il più possibile di non sconvolgere il sistema ecologico dell'organismo, bensì di relazionarsi ad esso nel rispetto delle logiche che lo caratterizzano. I processi descritti in questo articolo vanno dunque contestualizzati di volta in volta in base alle funzioni specifiche che rivestono per un particolare individuo in un dato momento, interrogandosi sulla situazione che sta vivendo, sulle motivazioni specifiche che l'hanno generata, e sulle



maniere che il suo organismo ha utilizzato per adattarsi al suo ambiente durante la sua crescita.

Tabella 2: PRINCIPALI EFFETTI BIOLOGICI DELL' IL-1

Metabolici	Fisiologici	Ematologici	Immunologici
↑ACTH	Febbre	Neutrofilia	Attivazione linfociti T
↑Corticosteroidi	Sonno	↑CSF	Attivazione linfociti B
↓Insulina	↓Appetito	Interferone	↑Legame con cellula natural killer (NK)
↓Zinco e ferro ematici	Ipotensione	↑Procoagulante endoteliale	Coadiuvante
↑Proteina epatica	↑Escrezione del sodio	↑Resistenza all'infezione	↑Linfocine
↓Albumina		Radioprotezione	
↓Citocromo P-450			
↓Lipasi lipoproteica			
Perdita di peso			

da *Fondamenti di Medicina Osteopatica*, pag. 112

## NOTE

[1] Le chemochine, o chemochine, sono citochine con proprietà chemiotattiche (da chemiotatic cytokines). Esse infatti sono in grado di segnalare ed attrarre chimicamente i linfociti in un determinato tessuto (in generale la chemiotassi è la capacità delle cellule di dirigersi verso uno stimolo chimico). [2] Osteoblasto: cellula mesenchimale che elabora il materiale necessario per la formazione della sostanza fondamentale del tessuto osseo (Enciclopedia della medicina, 1995, De Agostini) [3] Osteoclasto: cellula similmacrofagica che erode l'osso, permettendo di rimodellarlo durante la crescita in risposta a stress nel corso della vita (B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson, "Biologia molecolare della cellula", IV ed. Zanichelli, p.1594 [4] I macrofagi sono cellule immunitarie mononucleate che hanno base nei tessuti la cui funzione primaria è la fagocitosi.( *Fondamenti di medicina Osteopatica*. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. Cap. 9 pag. 118, pag. 122) [5] Mastocita: cellula di derivazione connettivale, presente in tutto il corpo, contenente istamina. (Enciclopedia della medicina, 1995, De Agostini)

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Bear, Connors, Paradiso, "Neuroscienze. Esplorando il cervello". 1999, Masson s.p.a. Milano. Capp. 15 e 16.
2. Léon Bence, Max Méreaux, "Musicoterapia. Ritmi armonie e salute". Xenia edizioni.
3. Hans Selye, "The stress of life", 1976, Mc-Graw Hill.
4. H. W. Krohne, "Stress and coping theories", available online 2002.
5. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. Cap. 9 pag. 117
6. Francesco Bottaccioli, "Il sistema immunitario e la bilancia della vita", 2002, Tecniche Nuove, Milano p. 2097.
7. Francesco Bottaccioli, "Il sistema immunitario e la bilancia della vita", 2002, Tecniche Nuove, Milano, cap. 4
8. Candace B. Pert, "Molecole di emozioni", pag. 220
9. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. Cap. 9 pag. 118
10. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. p. 122
11. Francesco Bottaccioli, "Il sistema immunitario e la bilancia della vita", 2002, Tecniche Nuove, Milano, p.214
12. B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson, "Biologia molecolare della cellula", III ed. Zanichelli. p.1350
13. Candace B. Pert, "Molecole di emozioni", pag. 403
14. Fritjof Capra, "La rete della vita", Biblioteca Scientifica Sansoni
15. Fritjof Capra, "La rete della vita", Biblioteca Scientifica Sansoni
16. Candace B. Pert, "Molecole di emozioni", pag. 399
17. Candace B. Pert, "Molecole di emozioni", pag. 400
18. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. pag. 124
19. B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson, "Biologia molecolare della cellula", IV ed. Zanichelli. p. 944

20. Candace B. Pert, "Molecole di emozioni", pag. 399
21. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. pag. 115
22. Francesco Bottaccioli, "Il sistema immunitario e la bilancia della vita", 2002, Tecniche Nuove, Milano, pp. 157-158
23. Francesco Bottaccioli, "Il sistema immunitario e la bilancia della vita", 2002, Tecniche Nuove, Milano, p. 172
24. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. pag. 111
25. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. pag. 112
26. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. pag. 113
27. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. pag. 115
28. Francesco Bottaccioli, "Il sistema immunitario e la bilancia della vita", 2002, Tecniche Nuove, Milano, p. 180
29. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. pag. 123
30. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. pag. 124
31. Francesco Bottaccioli, "Il sistema immunitario e la bilancia della vita", 2002, Tecniche Nuove, Milano, p. 180
32. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. pag. 124
33. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. pag. 124
34. Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003. pag. 125