

PSICONEUROIMMUNOLOGIA

La psiconeuroimmunologia è la scienza che studia i rapporti tra psiche, cervello e sistema immunitario; nata una quindicina di anni fa, è giunta oggi a risultati davvero strabilianti. Nel corso di ricerche avanzate si è dimostrato in modo chiaro che il cervello può influenzare il sistema immunitario, e che quest'ultimo a sua volta, fatto ancor più sorprendente, fa sentire i suoi effetti sul cervello. Sono state decifrate anche le 'parole' di questo dialogo interno al nostro corpo: si tratta di piccole molecole, i 'neuropeptidi', che vengono rilasciate e captate sia dalle cellule nervose sia da quelle immunitarie ed endocrine.

La portata di questa rivoluzione non sta solo nel rappresentare un punto d'incontro tra le ricerche della medicina organica e quelle della psicosomatica, ma nell'interpretare in modo nuovo vecchie malattie e nel suggerire terapie più appropriate.

Indice

LA GRANDE CONNESSIONE. Il racconto di una rivoluzione in corso d'opera; Il sistema nervoso; Il sistema endocrino; Il sistema immunitario; Il linguaggio interno del corpo: la comunicazione PNEI. NUOVE IDEE PER VECCHIE MALATTIE. Stress e malattie infettive; Le malattie infiammatorie; Il cancro; I disordini alimentari; La grande sconnessione: l'invecchiamento e la morte. CONCLUSIONI. In pratica.

Francesco Bottaccioli, fondatore e primo presidente della Società italiana di psiconeuroendocrinimmunologia, con sede a Roma, dirige attualmente la Simaiss (scuola di medicina integrata per medici e psicologi), oltre a svolgere attività di docente universitario. È membro di alcune società scientifiche internazionali. Collabora con testate giornalistiche ed è autore di numerosi libri.

PSICONEURO IMMUNOLOGIA

**LA GRANDE CONNESSIONE
TRA PSICHE, SISTEMA NERVOSO,
SISTEMA ENDOCRINO
E SISTEMA IMMUNITARIO**

Francesco Bottaccioli

Guida alla lettura

La prima sezione, com'è chiaro dal titolo, illustra i collegamenti esistenti all'interno e tra i grandi sistemi di regolazione dell'organismo alla luce di questa nuova scienza, la psiconeuroendocrinimmunologia, che adotta il punto di vista della 'grande connessione': sono state infatti identificate le molecole che fungono da mediatrici nel rapporto psiche-soma, nel rapporto cervello-sistema endocrino-sistema immunitario.

Il primo capitolo racconta le tappe di questa 'rivoluzione' e presenta alcuni degli studiosi che l'hanno iniziata e la stanno attuando.

I tre capitoli centrali illustrano il sistema nervoso, quello endocrino e quello immunitario nel dettaglio, descrivendo le relazioni esistenti all'interno di ciascuno di essi e tra loro.

L'ultimo capitolo approfondisce ed espone ancor più nel dettaglio le vie di comunicazione, a doppio senso, tra cervello e resto del corpo e il linguaggio che permette il dialogo psiconeuroendocrinimmunitario.

LA GRANDE CONNESSIONE 11

Il racconto di una rivoluzione in corso d'opera 13

Scienze diverse per un unico oggetto 13, Il crollo delle vecchie idee 16, Stress, selezione clonale, *network* immunitario, neuropeptidi: la nascita della nuova scienza medica 19, La fine dell'uomo senza testa, dell'uomo senza corpo e anche dell'uomo psicosomatico 22, Fare il medico ad alto livello 24

Il sistema nervoso 26

La neurofisiologia compie un secolo 26, Qual è la differenza tra un neurone e una qualsiasi altra cellula? 27, Com'è fatto il cervello? 31, L'architettura cerebrale: il cervello visto da dentro 33, L'ipotalamo: quattro grammi di cervello per grandi compiti 38, Dove transitano emozioni, pensieri, ricordi? Il circuito di Papez 39, Le due grandi connessioni di governo: dell'interno e dell'esterno 40, Il sistema nervoso somatico e quello autonomo 41, La struttura del sistema nervoso autonomo 43, Una via direttissima collega il cervello, tramite il simpatico, alla midollare del surrene, luogo cruciale dello stress 46

Il sistema endocrino 48

Gli ormoni: da sostanze eccitanti a informatori intercellulari 48, Gli ormoni non agiscono mai da soli 49, Sotto stress si attivano i principali sistemi endocrini 53, Gli ormoni del piacere 56, Gli ormoni del dolore 60, Il controllo cerebrale del sistema endocrino: la lunga battaglia per edificare gli assi endocrini 65, Gli assi vacillano 67, Il collegamento ormonale orizzontale e il salto dell'asse 73, La nascita della cronobiologia scientifica 73

Il sistema immunitario 80

La giovanissima immunologia 80, Il sistema immunitario come organo di senso 81, I nostri occhi interni 85, I guardiani del corpo: i linfociti 86, Linfociti B, T e *Natural Killer* 90, Il maggior complesso di istocompatibilità: le molecole ascensore 93, Il linguaggio del sistema: le citochine 96, La rete delle citochine, il doppio circuito dei linfociti T *helper* e il rebus dell'AIDS 104, Il linfocita, cellula immunoneuroendocrina in perenne pattugliamento interno 108, Il pattugliamento interno: la circolazione delle cellule immunitarie 111, Gli organi linfoidi secondari e la logica della ri-circolazione linfocitaria 112

Il linguaggio interno del corpo: la comunicazione PNEI 115

Il salto dallo psichico al somatico non è più un salto mortale scientifico 115, L'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene come fondamentale interruttore immunitario 119, Il ruolo degli ormoni sessuali: l'immunità è sessuale? 121, Dagli ormoni al cervello 123, Il sesso in testa 126, La differenziazione sessuale del cervello 128, Dai linfociti al cervello 131, La comunicazione PNEI: sistemi integrati 134, I sistemi peptidergici integrati 138, Il nuovo paradigma biomedico consente di vedere cose nuove guardando vecchie malattie 141

NUOVE IDEE PER VECCHIE MALATTIE 143

Stress e malattie infettive 145

La seconda sezione mostra come il nuovo paradigma biomedico che sta emergendo possa far vedere

malattia o un gruppo di malattie affini, che rappresentano ancora oggi nemici non vinti, analizzandole dal punto di vista della grande connessione e, conseguentemente, della 'sconnessione' che ne è all'origine e proponendo nuovi modelli terapeutici che tengano appunto conto dei collegamenti tra sistemi nervoso, endocrino e immunitario.

stem 162, I difetti nel controllo dell'infiammazione e la proposta di un nuovo paradigma scientifico 166, Stress, infiammazione e depressione 168, Stress, infiammazione e malattie dei vasi sanguigni: l'aterosclerosi e l'infarto come infiammazioni 172, Il cuore non è solo una pompa, è anche una ghiandola endocrina 174, La genesi dell'aterosclerosi e il controllo dell'infiammazione 177, Le basi biologiche della personalità coronaropatica 178, Nuovi orizzonti terapeutici per il cardiologo 179

Il cancro 181

La crescita del cancro nel mondo 181, Quanto si muore di cancro? 183, Le cause del cancro 185, La biochimica del cancro: geni che lo inducono e geni che lo sopprimono 190, La biologia del cancro: i fattori di crescita 190, Il rinnovo dei tessuti 193, Dal tumore alle metastasi 194, La fisiologia del cancro: la grande connessione e la crescita tumorale 201, Sistema endocrino e cancro: quando gli ormoni attivano oncogeni e fattori di crescita 203, Sistema immunitario e cancro 204, La mente e il cancro 208, Terapie, molte ombre 211, Nuove direzioni terapeutiche 213, L'uso della mente nella lotta contro il cancro 214

I disordini alimentari 220

L'asse cervello-pancia 220, L'alimentazione è un comportamento complesso che coinvolge diverse aree cerebrali e peptidi 222, La connessione tra i due cervelli, quello nella testa e quello nella pancia 225, L'alimentazione all'interno della grande connessione 227, Dieta e ormoni 230, Il cibo e l'immunità 230, Nutrire il cervello 233, Stress, alimentazione, depressione e peso 236, La crescita dell'obesità in Occidente 238, Lo stress e le sue influenze sull'alimentazione 240, Obesità e depressione: l'ipotesi serotonnergica 241, L'anorexia, quadro e ipotesi sulle cause 242, La bulimia nervosa 245, L'aiuto che viene dalla medicina tradizionale 246

La grande sconnessione: l'invecchiamento e la morte 248

Il marcato invecchiamento della specie umana è un fatto recente 248, Non tutti gli esseri viventi invecchiano 249, Che cosa vuol dire essere vecchi? 250, Perché invecchiamo? 253, La lenta sconnessione interna 254, La sconnessione a livello cellulare 255, Batteri ancestrali e matriarcato biologico: l'affascinante storia dei mitocondri, le nostre centrali energetiche 256, I radicali liberi 259, I danni dei radicali liberi al DNA mitocondriale 262, Il *network* dei sistemi di difesa a livello cellulare 263, I buchi nella rete difensiva di base 265, La sconnessione a livello dei grandi sistemi di regolazione: il cervello che invecchia 266, Alzheimer: il mistero della placca attivata 267, I buchi nella rete dei circuiti di neurotrasmissione 268, Il centro motore della sconnessione cerebrale: la degenerazione dell'ippocampo 269, L'ippocampo è sensibile alle carezze 270, Immunità: chi non perde l'equilibrio campa cent'anni 271, I meccanismi di compenso: il sistema può trovare un nuovo equilibrio 273, Strategie antinvecchiamento 274, La cura della grande connessione a partire dalla cura della propria testa 277, Anche al geriatra non piace il modello biomedico dominante 278

CONCLUSIONI 281

In pratica 283

Le emozioni positive 283, La falsa contrapposizione tra il biologico e lo psicologico 287, I guasti del modello terapeutico vigente 289, Per un nuovo modello terapeutico basato sulla grande connessione 295, Un medico nuovo 312, L'evoluzione della scienza: il pensiero complesso sta diventando una necessità non solo per la biomedicina 315, Le sigle usate in questo

Così, la ricerca della Proteina C reattiva e di altri indici di un'infiammazione in atto, come dice A. Maseri, forse ci dicono più di altri test sull'evoluzione di patologie cardiache acute.

Lo stesso controllo dei mediatori dell'infiammazione e della reazione immunitaria, anche utilizzando piante antinfiammatorie, vitamine antiossidanti e sostanze naturali a effetto antiaggregante (come l'olio di pesce), prescrivendo una regolare attività fisica capace di 'consumare' l'eccesso di catecolamine, diventa un aspetto centrale della terapia.

Ma è chiaro che per progredire in questo campo, che costituisce la principale causa di morte nell'Occidente, occorre che il cardiologo smetta di interessarsi alla pompa e diventi anch'egli un medico della grande connessione.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- F. Anaya-Velasquez et al. *Cytokines in the Liver and Gastrointestinal Tract*, in P.L. Ogra *Handbook of Mucosal Immunology*, Academic Press Inc., San Digo, 1994.
- M.C. Barbieri *Malattie dei vasi*, in C. Rugarli *Manuale di medicina interna sistematica*, Masson Italia, Milano, III ed., 1993.
- D.B. Barnett *Beta-Blockers in Heart failure: a Therapeutic Paradox*, in 'Lancet', 1994, 343: 557-558.
- E. Braunwald *Cellular and Molecular Biology of Cardiovascular Disease*, in Harrison's *Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, New York, XII ed., 1991.
- M. Cantin, J. Genest *Il cuore come ghiandola endocrina*, in 'Le Scienze', quaderno n. 57, dicembre 1990.
- G.P. Chrousos *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation*, in 'New England Journal of Medicine', 1995, 20: 1351-1362.
- DSM-IV*, American Psychiatric Association, Washington, 1994.
- A. Frazer et al. *Serotonin*, in G.J. Siegel *Basic Neurochemistry*, Raven Press, New York, 1994.
- G. Liuzzo, A. Maseri *The Prognostic Value of C Reactive Protein in Severe Instabile Angina*, in 'New England Journal of Medicine', 1994, 331: 417-424.
- R. Kaplan et al. *Role of Sympathoadrenal Medullary Activation in the Initiation and Progression of Atherosclerosis*, in 'Circulation', 1991, 84: 23-32.
- R. Ross *The Pathogenesis of Atherosclerosis: a Perspective for the 1990s*, in 'Nature', 1993, 362: 801-809.
- F. Rossi, M. Mangrella *Recettori e azioni della serotonina*, in 'Federazione Medica', 1995, 3: 67-73.
- P. Sarteschi et al. *La diagnosi di depressione in rapporto alla nosografia attuale*, in G. Vella e A. Siracusano *La depressione, dimensioni e categorie*, Il Pensiero Scientifico, Roma, 1994.
- L.H. Sigal *The Acute Phase Response to Inflammation*, in L.H. Sigal e Y. Ron *Immunology and Inflammation*, McGraw-Hill, New York, 1994.
- E.M. Sternberg *The Stress Response and the Regulation of Inflammatory Responses*, in 'An-

ESEMPI DI SCONNESSIONE

Il cancro

La crescita del cancro nel mondo

Il cancro è ancora una guerra non vinta

Nonostante un impegno senza precedenti nella storia dell'umanità, che ha convogliato fiumi di denaro nei laboratori di ricerca (gli Stati Uniti hanno speso in poco più di vent'anni circa 25 miliardi di dollari, quasi 40 000 miliardi di lire), il cancro, a oggi, è una guerra non vinta.

Certo, sotto questo impressionante nome, derivato dal latino *cancer*, a sua volta derivato dal greco antico *karkinos*, che significa 'granchio', a evocare l'immagine di un essere tentacolare che cresce all'interno dell'organismo, in realtà sono raggruppate numerose patologie anche molto dissimili tra loro, sia dal punto di vista delle cause sia da quello dei meccanismi di progressione della malattia.

Alcuni tipi di cancro, infatti, sono in diminuzione, altri sono maggiormente curabili, ma resta il fatto che complessivamente nel mondo si muore sem-

Ma nei paesi che faticosamente riescono a elevarsi al di sopra dei puri livelli di sussistenza, il cancro comincia a mietere vittime con ritmi occidentali.

La tabella mostra la diversa diffusione del cancro nei paesi ricchi e in quelli poveri.

**LA DIVERSA CLASSIFICA DELLA MORTALITÀ PER CANCRO
NEI PAESI RICCHI E IN QUELLI POVERI**

Graduatoria	Paesi ricchi	Paesi poveri
1°	Polmone	Cervice uterina
2°	Colon-retto	Stomaco
3°	Mammella	Bocca-faringe
4°	Stomaco	Esofago
5°	Prostata	Mammella
6°	Vescica	Polmone
7°	Linfoma	Fegato
8°	Bocca-faringe	Colon-retto
9°	Corpo dell'utero	Linfoma
10°	Cervice uterina	Leucemia

Fonte: IARC *Il cancro: cause, frequenza, controllo*, a cura di L. Tomatis, Garzanti, Milano, 1991. I dati sono del 1988.

In Occidente è in crescita netta

Nonostante gli ottimismi, spesso interessati (in termini di acquisizione di finanziamenti), di clinici e ricercatori, se si interrogano gli epidemiologi, cioè coloro che per mestiere misurano la diffusione di una malattia, si deve registrare che la mortalità per cancro nei paesi più 'sviluppati' è in netta e continua crescita. È stato calcolato che in quindici anni, tra il 1975 e il 1990, la mortalità per cancro negli Stati Uniti è cresciuta del 7%. E questa cifra è, come si dice, depurata, cioè corretta per eliminare eventuali distorsioni derivanti da modifiche intervenute nelle dimensioni e nella composizione della popolazione rispetto all'età. In sostanza, questo 7% in più non può essere attribuito al fatto che si muore meno frequentemente per

cancro ogni anno), in particolare tra le persone sopra i 65 anni di età, sarà quasi triplicata.

Polmone, mammella, prostata, colon: i quattro cavalieri dell'apocalisse

A oggi, circa i due terzi di persone affette da tumore non riescono a sopravvivere alla malattia, nonostante il moltiplicarsi di cure anche molto costose. È stato calcolato, per esempio, che per curare una leucemia si spendono negli USA circa 100 000 dollari (150 milioni di lire circa).

E per fortuna le leucemie sono tra le forme tumorali più trattabili. Non si può dire la stessa cosa per il cancro al polmone che, invece, è responsabile di oltre un quarto di tutti i decessi per cancro. Un flagello che colpisce soprattutto gli uomini, a causa della forte diffusione tra i maschi del vizio di fumare. Ma anche le donne, negli ultimi anni, hanno 'conquistato la parità'... dal tabaccaio e quindi anche di fronte al cancro al polmone! Ormai nella classifica femminile della mortalità per tumore, il cancro al polmone ha superato il tradizionale primo in classifica, il carcinoma della mammella.

In tutti i paesi occidentali, Italia compresa, negli ultimi trent'anni si sono registrate importanti modificazioni sia nei tassi di diffusione (che gli epidemiologi chiamano 'prevalenza') sia nella mortalità dei diversi tumori. Nei maschi, il tumore al polmone ha fatto un balzo in avanti spettacolare, è cresciuto quello alla prostata, mentre è diminuita la diffusione del cancro allo stomaco.

Nelle donne è proseguita la crescita della diffusione del cancro alla mammella anche se l'affinamento delle tecniche diagnostiche (mammografia innanzi tutto), che consentono diagnosi molto precoci, ha permesso di contenere l'aumento dei tassi di mortalità.

Sempre la diagnosi precoce (il cosiddetto 'Pap-test', dal nome dell'inventore, il medico americano di origine greca Papanicolaou), combinata a una migliore igiene del partner maschile, è certamente responsabile del forte declino dei tumori al corpo dell'utero e alla cervice.

Quanto si muore di cancro?

Per alcuni tumori, come i linfomi, le leucemie, i tumori al testicolo, i progressi terapeutici sono stati significativi, per cui la mortalità è fortemente diminuita. Ma, purtroppo, questi tumori incidono poco sul totale.

NUMERO DEI CASI E NUMERO DI MORTI PER TIPO DI CANCRO		
Organo colpito	Numero di casi	Numero dei morti
Mammella	180 000	42 000
Polmone	163 000	142 000
Prostata	161 000	38 000
Colon-retto	150 000	60 000

Le cifre, arrotondate e relative alla situazione statunitense nell'anno 1993, sono state rese note dal National Cancer Institute nel 1994. Abbiamo una mortalità di circa il 90% nei casi di cancro al polmone, del 40% nei casi di cancro all'intestino. Mentre muore circa un quarto dei colpiti dal cancro alla mammella e da quello alla prostata.

VARIAZIONE DELLA MORTALITÀ PER CANCRO TRA IL 1960 E IL 1990		
Femmine statunitensi. Tasso per 100 000 individui		
Organo colpito	1960	1990
Polmone	5	26
Mammella	26	26
Colon-retto	23	19
Ovaio	9,5	9,5
Utero	15	7,5

Fonte: S. Robbins e al. *Neoplasia*, in *Pathological Basis of Disease*, Saunders Company, Philadelphia, V ed., 1994.

Si noti la spettacolare crescita della mortalità per cancro al polmone che ha superato quella per cancro alla mammella, che è sostanzialmente stazionario, e il calo della mortalità per tutte le altre patologie.

VARIAZIONE DELLA MORTALITÀ PER CANCRO TRA IL 1960 E IL 1990		
Maschi statunitensi. Tasso per 100 000 individui		
Organo colpito	1960	1990
Polmone	40	73
Prostata	20	23
Colon-retto	25	22,9
Pancreas	10	10
Stomaco	17	8

L'insoddisfacente efficacia delle cure: la medicina ha preso una strada sbagliata?

Dalla lettura dei dati risulta chiaro che per alcuni tumori, come quello al polmone, le cure mediche sono praticamente del tutto inefficaci. Per altri, come il cancro alla mammella e quello al colon-retto, nonostante l'eccezionale impegno terapeutico di ricerca, il tasso di mortalità è rimasto sostanzialmente quello del 1960. Per altri, infine, come il carcinoma dello stomaco, la diminuzione della mortalità è soprattutto da attribuire al declino della diffusione di questo tipo di tumore probabilmente a causa del miglioramento delle tecniche di conservazione del cibo.

Sulla base di questi dati di fatto, sono sempre di più gli epidemiologi e i medici che si chiedono se non si sia presa una strada sbagliata nella lotta contro il cancro.

Dall'altra parte, invece, soprattutto chi fa ricerca di base non passa giorno che non diffonda notizie di 'scoperte fondamentali', che, opportunamente veicolate da giornali e televisione, infondono la speranza di essere giunti a una svolta.

'Il cancro sta per essere sconfitto perché è stato individuato quel gene che induce la cellula normale a trasformarsi in maligna': questo tipo di messaggio è sempre più frequente ed è anche molto fuorviante, perché, partendo da elementi di verità incontrovertibile (l'esistenza dei geni che inducono la trasformazione neoplastica), giunge a stravolgimenti della realtà. In effetti, mai come nel caso del cancro, la complessità dovrebbe essere la regola fondamentale della ricerca scientifica.

La ricerca, invece, come vedremo, è tutta centrata sul microcosmo cellulare, concepito come la 'monade' del filosofo seicentesco tedesco Gottfried Wilhelm Leibniz, chiuso in se stesso e separato dal resto dell'organismo, il quale, a sua volta, sembra essere sospeso tra Cielo e Terra e non invece inserito in un determinato ambiente fisico e sociale.

Ma, prima di trarre conclusioni, è opportuno che ricostruisca lo stato delle ricerche e delle conoscenze sul cancro.

Le cause del cancro

È più vecchio dell'umanità

Pur essendo il male del XX secolo, il cancro è vecchio quanto l'umanità. Anzi, ancor più vecchio, se si pensa al fatto che in un dinosauro vissuto nel periodo cretaceo, alcuni milioni di anni fa, sono stati identificati i segni di un osteoma (un tumore benigno delle ossa).

anni fa, quando gli organismi viventi passarono da uno stato cellulare a uno pluricellulare.

Al di là delle speculazioni teoriche, resta il fatto che tumori sono segnalati in tutte le specie animali, perfino negli insetti.

I principali imputati: ambiente e stili di vita

Il 1981 è una data importante perché in quell'anno due scienziati inglesi, Richard Doll e Richard Peto, pubblicarono un libro sulle cause del cancro che ha segnato una svolta nell'identificazione dei principali fattori di rischio. Secondo R. Doll e R. Peto, oltre un terzo di tutti i tumori, negli Stati Uniti, ha cause alimentari e quasi un altro terzo è causato dal fumo di sigaretta. Con questo studio, commissionato e pubblicato dal governo degli Stati Uniti, gli stili di vita e l'ambiente diventano i principali imputati (*vedi tabella e figura*).

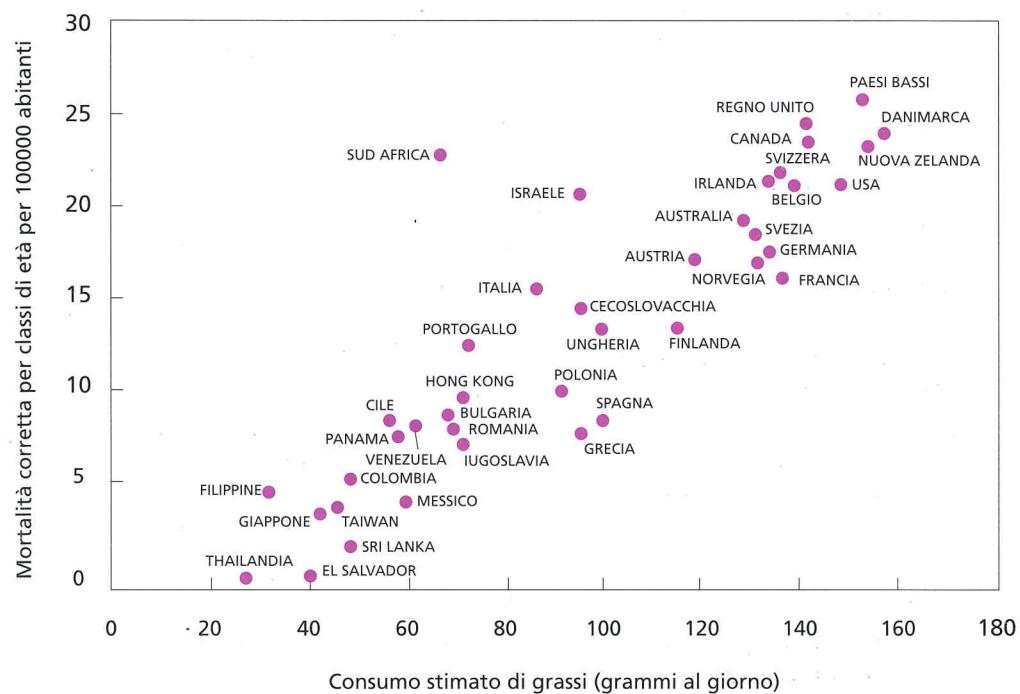
Cause di cancro, quindi, diventano gli agenti chimici presenti a vari stati (gas, polveri, liquidi) nei luoghi di lavoro, domestici, negli ambienti urbani, nonché le radiazioni ionizzanti e quelle ultraviolette della luce solare. Negli ultimi quindici anni molto lavoro è stato fatto per identificare le sostanze chimiche che possono causare il cancro. In questa attività scientifica si è distinta la IARC, l'Agenzia internazionale di ricerche sul cancro con sede a Lione in Francia, già citata diverse volte in questo libro e diretta per molti anni dal piemontese Lorenzo Tomatis. Ma, a oggi, questo dato di fatto della centralità dei fattori ambientali nella genesi del cancro tra la gran parte dei medici non 'passa', anche se c'è da registrare con soddisfazione che stanno sorgendo associazioni di 'medici per l'ambiente' con una dimensione internazionale.

Il medico per lo più pensa al cancro come a un evento lineare, che potrebbe essere causato da virus oppure essere il frutto di un errore genetico congenito.

LE CAUSE DELLA MORTALITÀ PER CANCRO

Regime alimentare	35%
Alcol	3%
Tabacco	30%
Fattori riproduttivi e sessuali	7%
Ambiente di lavoro ed esposizioni professionali	4%
Fattori geofisici (raggi ultravioletti, gamma, radon, eccetera)	3%

CANCRO E CONSUMO DI GRASSI



Fonte: L.A. Cohen *Dieta e Cancro*, in 'Le Scienze', 1988, n. 233.

Riportando in un grafico i dati relativi al consumo di grassi e alla mortalità dovuta al cancro della mammella in diverse nazioni, è possibile mettere in evidenza una relazione tra grassi e cancro quasi lineare, se si eccettuano i casi di Israele e del Sud Africa.

Alla ricerca di una causa semplice: i virus

Agli inizi di questo secolo uno scienziato premio Nobel, Peyton Rous, descrisse un cancro (sarcoma) trasmissibile nei polli.

Già nel Medioevo si pensava che il cancro fosse infettivo, ma la credenza cadde definitivamente con l'avvento della medicina scientifica che, con il grande patologo tedesco del XIX secolo Rudolph Virchow, identificò nella cellula, nella sua trasformazione maligna, il meccanismo patogenetico del cancro. Di trasmissibilità e di infettività del cancro, a parte l'esperienza isolata di P.P. Rous, non si parlò più per molto tempo.

Negli anni Sessanta, però, le osservazioni di P.P. Rous vennero riprese e si vide che effettivamente alcuni tumori negli uccelli erano causati da virus. Nel 1969 venne proposta una teoria per spiegare il meccanismo di azione virale nella genesi del cancro.

R.J. Huebner e G.J. Todaro, questi i nomi dei due scienziati americani che la proposero, ipotizzarono che il virus, una volta penetrato nella cellula, trasportasse dei propri geni che saldandosi al patrimonio genetico dell'ospite (cosiddetto 'genoma') costringesse la cellula a produrre proteine per la riproduzione di se stesso (replicazione virale) e in altre proteine 'aberranti' che inducevano la cellula a trasformarsi da normale a maligna.

La scoperta degli oncogeni

La teoria dell'origine virale del cancro non ha retto alla prova della scienza. Oggi si pensa che i virus, al pari di altri fattori ambientali nocivi possano concorrere al danneggiamento del genoma, da cui può avere origine una cellula maligna.

I virus quindi oggi sono considerati dei cofattori, cioè dei fattori che agiscono assieme ad altri nella genesi di alcuni tipi di cancro, come il carcinoma del fegato (favorito dal virus dell'epatite B), alcuni tipi di linfoma (favoriti dal virus Epstein-Barr), il carcinoma della cervice (favorito dall'herpesvirus di tipo 2).

Cofattori, elementi predisponenti, quindi, ma nulla di più.

Se la teoria della genesi virale del cancro è caduta, è però rimasto in vita il suo nucleo intuitivo: l'esistenza di geni capaci di indurre la trasformazione neoplastica della cellula, per questo chiamati 'oncogeni'.

Il cancro è una malattia genetica?

Se domandate al vostro medico: «Il cancro è una malattia genetica?» quasi sicuramente la risposta sarà «Sì». E in effetti, a rigore, è giusta.

molto diversi tra loro: il fatto che ci siano alcuni tipi di cancro ereditabili e il fatto che il nostro patrimonio genetico, scritto sotto forma di DNA, possa essere danneggiato e indotto a subire mutazioni da fattori ambientali o endogeni, che poi daranno origine alla trasformazione neoplastica della cellula. Nel primo caso (il cancro ereditabile) ci troviamo di fronte a un numero molto limitato di situazioni e a tipi di tumore alquanto rari.

L'esempio più studiato di cancro ereditabile è il retinoblastoma, una forma di cancro agli occhi, che colpisce i bambini piccoli (1 neonato su 20 000). Questo tipo di cancro, che per fortuna presenta un'alta percentuale di guarigione (85% dei casi), è ereditario nel 40% dei casi, ma anche in questa minoranza di casi la sua trasmissibilità ai figli non è del 100%. E precisamente: le probabilità che il figlio di un genitore con retinoblastoma ereditario abbia anch'egli questo tumore sono del 50%.

Anche altri tumori, come la cosiddetta 'poliposi benigna del colon', che può essere l'anticamera del carcinoma, è ereditaria, così come possono esserci predisposizioni familiari anche per alcuni altri tumori dell'apparato digerente e del seno, ma anche gli studiosi più affezionati all'idea dell'origine genetica del cancro calcolano che non più del 5% di tutti i tumori sia addebitabile ai geni ricevuti in sorte.

Cambiando luogo di vita cambiano anche i tumori: gli studi sugli immigrati

Il colpo di grazia alle cause genetiche ereditarie è stato dato da numerosi studi sugli immigrati, cioè su quelle persone che, per varie ragioni, nel corso della loro vita si sono trasferite in un paese diverso dal luogo di origine o sono nate e cresciute in un paese che non è la loro patria.

Donne giapponesi, nate alle Hawai, presentano un tasso di cancro alla mammella quasi triplo di quello delle giapponesi residenti in Giappone (40,7 contro 14,2 ogni 100 000 donne). Stessa cosa è accaduta alle italiane emigrate in Australia, mentre un vecchio studio sui giapponesi emigrati in California mostra che già il gruppo degli immigrati, dopo un po' di anni, presentava un 'adattamento' all'ambiente californiano, con una riduzione di morti per cancro allo stomaco e al fegato (tipici degli abitanti del Giappone) e una crescita di quelle per cancro al colon e alla prostata (tipici dei californiani). Adattamento praticamente completato dalla seconda generazione, dai figli dei giapponesi immigrati.

**L'ambiente è determinante,
poiché può indurre modificazioni genetiche che produrranno il cancro**

Ciò dimostra che, nella genesi del cancro, l'ambiente è determinante.

da vari fattori) e la disattivazione di altri, chiamati 'geni oncosoppressori', mettono in moto un meccanismo, un processo a più tappe, il cui esito finale può essere una trasformazione cellulare maligna che darà origine a una replicazione cellulare incontrollata e quindi a un tumore.

La biochimica del cancro: geni che lo inducono e geni che lo sopprimono

R.J. Huebner e G.J. Todaro, che, come ho già ricordato, coniarono la parola 'oncogeni', pensarono a geni virali introdotti nel genoma umano capaci di indurre la trasformazione maligna della cellula.

Oggi gli scienziati, invece, pensano agli oncogeni come a geni cellulari normali (per questo chiamati anche 'proto-oncogeni') che possono indurre la trasformazione neoplastica della cellula solo se vengono alterati da danni o modificazioni del DNA cellulare.

Il danno genetico, che, lo ricordo, può essere prodotto da agenti ambientali (radiazioni, fumo, inquinamento atmosferico, cancerogeni introdotti con il cibo, virus) e che può anche essere il risultato di mutazioni spontanee, normalmente viene riparato, nel senso che la cellula ha in sé i meccanismi di riparazione del DNA.

Il messaggio degli oncogeni alla cellula

Inoltre, a livello cellulare, operano altri geni che hanno il compito di disattivare il messaggio degli oncogeni. Sono gli oncosoppressori, il più famoso dei quali è quello che fa produrre alla cellula una proteina chiamata p53, eletta 'molecola dell'anno' dalla rivista scientifica internazionale 'Science'. Qual è questo messaggio che gli oncogeni inviano all'apparato riproduttivo della cellula?

Quello di attivare la duplicazione cellulare e cioè di produrre due cellule figlie identiche alla cellula madre. Questo fenomeno biologico che è alla base della vita si chiama 'mitosi'. L'ipotesi che viene fatta è che un'attivazione permanente degli oncogeni e una disattivazione degli oncosoppressori porti la cellula in uno stato di perenne moltiplicazione con la conseguente formazione di un clone (cioè di un gruppo di cellule identiche alla capostipite) che tenderà a soppiantare le cellule normali all'interno di un determinato tessuto, dando origine a un tumore.

La biologia del cancro: i fattori di crescita

NGF e EGF, Rita Levi Montalcini e Stanley Cohen

L'identificazione dei primi fattori di crescita risale agli anni Cinquanta, al lavoro di Rita Levi Montalcini e di Stanley Cohen al Dipartimento di biologia della Washington University a Saint Louis.

R. Levi Montalcini identificò il 'fattore di crescita nervoso' (NGF in sigla) e successivamente S. Cohen il 'fattore di crescita dell'epidermide' (EGF in sigla), così chiamato perché attivo, tra l'altro sulle cellule epiteliali.

A oggi è stata identificata una ventina di fattori di crescita. La tabella presenta i più importanti.

I PIÙ IMPORTANTI FATTORI DI CRESCITA			
Nome	Sigla inglese	Origine	Funzioni
Fattore di crescita nervoso	NGF	Tessuto nervoso.	Multiple
Fattore di crescita dell'epidermide	EGF	Epители di rivestimento e ghiandolari. Piastrine.	Crescita e differenziazione degli epitelii e delle mucose.
Fattore di crescita trasformante	TGF-alfa	Epitelii.	Rigenerazione dei tessuti. Gioca un ruolo importante nella trasformazione neoplastica.
Fattore di crescita derivato dalle piastrine	PDGF	Piastrine.	Viene liberato dall'aggregazione piastrinica. È un potente attivatore della divisione cellulare (mitogeno).
Fattore di crescita per i fibroblasti	FGF Distinto in: aFGF (acido) bFGF (basico)	Ampia distribuzione nei tessuti. Il basico in particolare nell'ipofisi e nella cortecchia surrenale.	A livello fisiologico accelera la guarigione delle ferite. È un potente mitogeno per numerosi tipi di cellule.
Fattore di crescita delle cellule epatiche	HGF	Cellule epatiche, piastrine e cellule del sangue.	Rigenerazione del tessuto epatico dopo lesioni.
Fattori di crescita insulino simili	IGF-1 IGF-2 Relaxina	L'IGF-1 nel fegato, mentre l'IGF-2 in molti tipi di cellule.	Agiscono sul metabolismo stimolando la crescita della cartilagine ossea durante l'adolescenza. La

Come un fattore di crescita comunica con la cellula

I fattori di crescita, che non agiscono mai da soli ma sempre in concerto tra loro, sono molto simili agli ormoni proteici classici (*vedi* il capitolo ‘Il sistema endocrino’) e come loro hanno bisogno di recettori cellulari che li catturano e di meccanismi di ‘traghettamento’ (che i ricercatori chiamano di ‘trasduzione del segnale’) dall’esterno all’interno del corpo cellulare. I recettori sono delle grosse molecole proteiche simili a delle antenne infisse nella cellula, la gran parte delle quali fuoriesce dalla parete cellulare. La parte del recettore interna alla cellula contiene un gruppo di enzimi specifici chiamati ‘tirosinchinasici’. È questo l’apparato che traghetti (trasduce) il segnale proveniente dal fattore di crescita.

Senza entrare nel dettaglio della reazione biochimica chiamata ‘fosforilazione della tirosina’, occorre sapere che il recettore, una volta agganciato al fattore di crescita, fa partire un segnale che arriva al nucleo della cellula con un ordine perentorio: attivare la duplicazione cellulare.

Senza questa mediazione del recettore, che può addirittura seguire tre diverse strade per arrivare a comunicare con il nucleo della cellula, il messaggio non arriverebbe.

È interessante notare in proposito che ci sono altre antenne cellulari, altri recettori capaci di far giungere lo stesso messaggio. Sono recettori diversi da quelli tirosinchinasici, che legano un folto gruppo di interleuchine: l’IL-2, l’IL-3, l’IL-4, l’IL-6, l’IL-7. Quindi anche queste interleuchine possono funzionare da fattori di crescita cellulare.

Quando non viene disattivato il segnale

Di regola, questo complesso meccanismo ha sistemi di controllo interni alla cellula che sono in grado di spegnere, disattivare il segnale che proviene dai fattori di crescita.

È intuitivo che, se questo meccanismo di controllo non funziona, la cellula può essere indotta a proliferare in modo abnorme.

Perché non funziona? Può non funzionare per svariate cause: per un eccesso di produzione di fattori di crescita, per un’eccessiva attivazione dei recettori, per un guasto nella produzione delle proteine che regolano la trasduzione del segnale dal recettore al nucleo.

Le ragioni di questi ‘guasti’? Da quello che si capisce possono essere numerose.

Ci sono per esempio prove convincenti che oncogeni attivati possono indurre una sovrapproduzione di fattori di crescita o dei loro recettori, op-

Come abbiamo visto, infatti, la cellula possiede recettori per alcune interleuchine che possono introdurre al suo interno un messaggio di proliferazione. E le interleuchine, lo sappiamo, sono le parole del sistema immunitario. Così, come vedremo meglio nel paragrafo sulla fisiologia del cancro, i fattori di crescita sono molto legati e influenzabili dagli ormoni. Insomma la cellula vive in un contesto più ampio dal quale riceve un continuo flusso di informazioni.

La normalità o la malignità cellulare dipendono quindi dalla qualità e quantità delle informazioni che provengono dall’esterno della cellula nonché da quelle provenienti dall’interno, indotte dalle alterazioni genetiche.

Il rinnovo dei tessuti

C’è tessuto e tessuto

Il costante rinnovo dei tessuti, di quelli a rapida proliferazione in particolare (come la pelle, i follicoli piliferi, il midollo osseo, la mucosa), è un fenomeno vitale fondamentale. Con esso viene consentito il rimpiazzo di materiale biologico che si consuma: basti pensare alla pelle o anche a quelle cellule del sangue, come i globuli rossi, che hanno un ciclo vitale ben definito (120 giorni). Il rinnovamento dei tessuti è possibile perché al loro interno esiste uno strato di cellule capaci di riprodursi. Non tutte le cellule sono in grado di farlo. Di regola quando una cellula ha raggiunto la maturità e, come si dice, si è differenziata, perde la capacità di riprodursi. In alcuni casi può anche conservarla ma può essere attivata solo da particolari stimoli.

Le cellule invece capaci di riprodursi facilmente sono cellule non differenziate chiamate ‘staminali’.

Non tutti i tessuti si riproducono facilmente. Oltre a quelli a rapida proliferazione già citati, abbiamo tessuti che, seppur lentamente, sono in grado di proliferare di fronte all’emergenza. È il caso del tessuto epatico e polmonare. Quando il fegato o il polmone vengono lesi, questi tessuti mettono in funzione la potenziale capacità che hanno le loro cellule di moltiplicarsi per riparare la lesione.

Ci sono poi tessuti sostanzialmente statici, come il muscolo e il nervo, che sono composti da cellule talmente differenziate da aver perso praticamente la loro capacità di proliferazione o quantomeno la capacità di proliferazione secondo uno schema di riparazione della lesione.

I tumori quindi si formano perché contengono al loro interno un gruppo di cellule staminali in rapida espansione e si sviluppano perché non funzionano i normali meccanismi di controllo che mantengono nei limiti il numero delle cellule. Nei tessuti normali infatti il numero delle cellule che muore è lo stesso delle cellule che nascono. Nel tumore invece il numero delle nuove cellule è ben superiore a quello delle cellule che muoiono. Gli scienziati pensano che molti, se non tutti, tumori umani derivino da una sola cellula maligna.

La sua crescita, se riesce a evitare l'azione soppressiva del sistema immunitario e quella regolatrice del sistema endocrino di cui parlerò più avanti, è di tipo esponenziale. Le cellule, cioè, a ogni passaggio di crescita raddoppiano in volume.

La lunga storia 'sottotraccia' del tumore

Si calcola che siano necessari circa trenta-trentatre raddoppiamenti volumetrici prima di raggiungere una dimensione critica, che è costituita da 1 miliardo di cellule (10^9) e da un peso di circa 10 g.

Sotto questa soglia, il tumore, pur essendoci, non è di regola identificabile dal medico anche dotato di sofisticati mezzi diagnostici.

Arrivati a questo punto della crescita tumorale, bastano altri sette-otto raddoppiamenti per far giungere il tumore a dimensioni mostruose e incompatibili con la vita. Il passaggio da 1 miliardo a 1000 miliardi di cellule (da 10^9 a 10^{12}) può far crescere il tumore fino a 1 kg di peso, che è la dimensione massima compatibile con la vita.

La lunga storia 'sottotraccia' del tumore, cioè quella parte della cancerogenesi che non è clinicamente evidente e che costituisce gran parte della storia naturale del tumore stesso, è alla base di molte spiacevoli conseguenze. Innanzi tutto quando il tumore è clinicamente identificabile, data appunto la lunga storia precedente, può già aver prodotto delle microscopiche metastasi che lo hanno disseminato in altri organi. Inoltre può accadere che la terapia abbia l'effetto di ridurre il tumore fino al di sotto della soglia critica inducendo quindi la falsa convinzione che il tumore sia scomparso e il paziente guarito. In realtà il tumore è di nuovo tornato *underground*, al di sotto della nostra percezione clinica, ma, purtroppo, è ben vivo e opera.

Dal tumore alle metastasi

Una persona che muore a causa del cancro in realtà muore di metastasi. La 'metastasi', termine coniato dal medico francese J.C. Recamier nel 1829 per indicare la disseminazione nell'organismo di cellule cancerose prove-

te. Se invece si sono prodotte metastasi, anche microscopiche, anche non visibili tramite le usuali tecniche diagnostiche, allora la prognosi è grave.

Le vie della disseminazione maligna

Il distacco dal tumore primario e la disseminazione di cellule cancerose in altri organi e tessuti diversi da quelli di origine segue le grandi vie di circolazione del sangue e della linfa. Per questo, per esempio, i polmoni sono sede frequente di metastasi. Questi organi infatti sono una tappa fondamentale della circolazione sanguigna, dal momento che il cuore, prima di inviare il sangue a tutto l'organismo, lo pompa verso i polmoni per caricarlo di ossigeno.

Così, sempre seguendo le connessioni tra organi realizzate dalla circolazione sanguigna, sappiamo che un tumore al colon farà preferibilmente metastasi al fegato perché esso riceve direttamente il sangue venoso che proviene dall'intestino crasso.

Ma non è detto che le metastasi seguano questa 'razionalità' di diffusione, possono anche battere vie impreviste, a seconda delle particolari situazioni, più o meno favorevoli, che incontrano (ormoni, fattori di crescita), del terreno insomma, più o meno 'accogliente', per i nuovi tumori metastatici.

Il percorso a ostacoli seguito dalle metastasi

Due nomi sono legati agli studi sul processo che porta dal tumore alle metastasi: uno è quello di Pietro Gullino, l'anatomo-patologo torinese che negli anni Sessanta e Settanta realizzò studi pionieristici che servirono da base per i determinanti lavori degli anni Ottanta, realizzati soprattutto dallo statunitense Lance A. Liotta, che dirige un'agguerritissima équipe al National Cancer Institute.

La tabella riassume i risultati di quelle ricerche.

LE TAPPE DELLA METASTASI

L.A. Liotta, del National Cancer Institute degli Stati Uniti, negli anni Ottanta, ha identificato le varie tappe che portano alla diffusione delle metastasi.

- Distacco delle cellule maligne dalla massa del tumore primario.
- Invasione del tessuto connettivo locale e dei vasi sanguigni e linfatici.
- Disseminazione delle cellule maligne all'interno dei vasi sanguigni e linfatici.
- Arresto delle cellule maligne nella nuova sede tumorale, fuoriuscita dai vasi e invasione del nuovo territorio.
- Colonizzazione della nuova sede.

Perché il processo metastatico abbia 'successo' sono necessarie due condizioni. Innanzi tutto che il tumore primitivo sia in grado di indurre la formazione di nuovi vasi san-

Le varie tappe metastatiche non vanno però prese come una marcia trionfale e inarrestabile del tumore. Il distacco di cellule maligne dal tumore primario è un processo difficile, arduo, dall'esito non scontato, nel senso che, statisticamente, meno di 1 cellula su 10 000 cellule maligne, che lasciano il tumore, riesce a sopravvivere e cioè a resistere alla turbolenza che regna nei vasi sanguigni e agli attacchi del sistema immunitario. E però spesso accade che quella sola cellula su 10 000 sia già sufficiente a dar vita a nuove colonie tumorali sparse in altri tessuti.

Lupi travestiti da agnelli

Per poter fuoriuscire dal tumore e penetrare nei vasi sanguigni, vere e proprie strade a scorrimento veloce che le porteranno lontano, le cellule maligne devono innanzi tutto essere capaci di attraversare un territorio impermeabile, pieno di barriere e ostacoli fisici, rappresentato dal tessuto circostante al tumore di partenza.

Il primo ostacolo che le cellule metastatiche incontrano è in verità alquanto debole: si tratta di cellule epiteliali, organizzate in strati, che di fronte alle cellule maligne hanno come una reazione di paura, scappano, si ritraggono e permettono ai tumori 'in erba' di entrare in contatto diretto con gli strati più profondi e solidi del tessuto.

Questi sono costituiti da un fitto reticolo di proteine e carboidrati chiamato 'matrice extracellulare'. Strutture molto specializzate della matrice cellulare sono le membrane basali, particolarmente ricche di collagene e capaci di selezionare i passaggi di proteine e altro materiale biologico tra cellula e cellula. Le membrane basali sono molto diffuse nell'organismo, circondano i vasi sanguigni, le cellule muscolari e anche strutture del sistema nervoso.

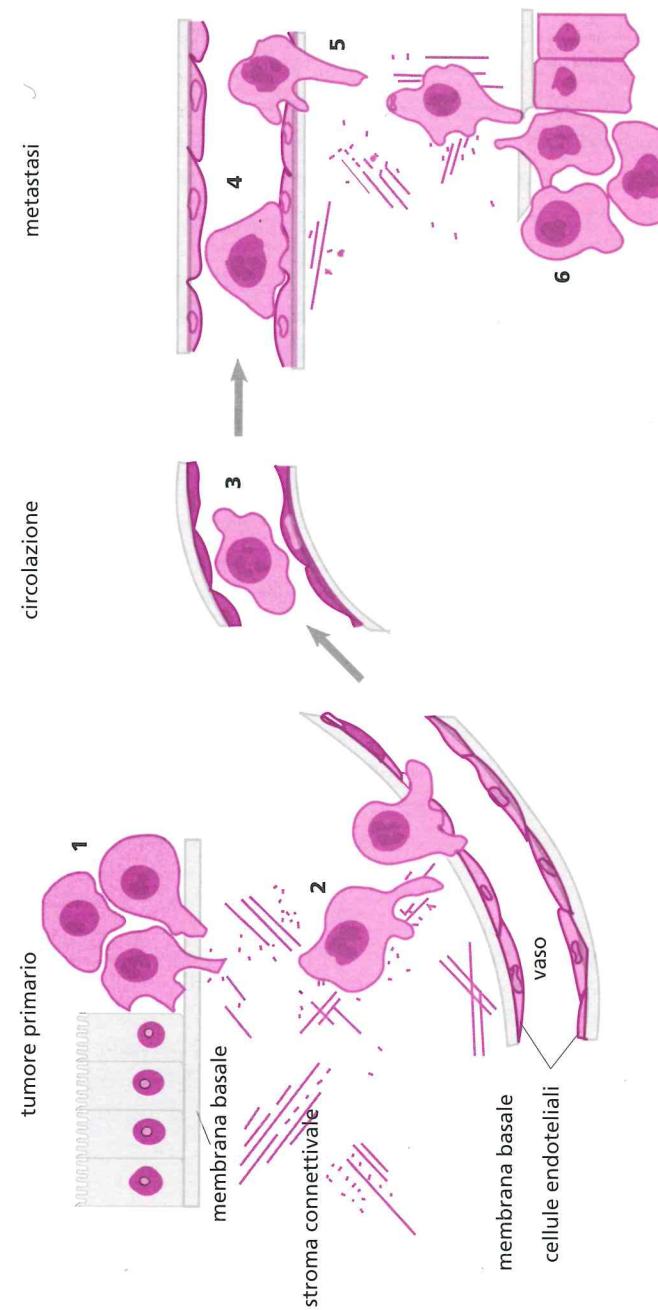
Come fanno le cellule maligne ad aprirsi la strada tra queste barriere così solide e che di norma separano le cellule di un tessuto da quelle di un altro evitando pericolose commistioni?

Studi molto recenti hanno stabilito che le cellule maligne dispongono di tutto l'armamentario che di solito possiedono solo le cellule che si occupano delle nostre difese, le cellule immunitarie.

I ricercatori hanno visto che le cellule neoplastiche sono in grado di simulare in tutto e per tutto i programmi utilizzati dalle cellule linfocitarie per attraversare la parete del vaso sanguigno e inoltrarsi nei tessuti, là dove serve la loro presenza (vedi il capitolo 'Il sistema immunitario').

Le cellule maligne sono quindi dotate di molecole di adesione con cui si agganciano alla parete del vaso sanguigno e alla matrice extracellulare,

LA FORMAZIONE DELLE METASTASI



del sistema immunitario rende le cellule maligne dei veri e propri ‘lupi travestiti con le pelli degli agnelli’.

Angiogenesi: il tumore fabbrica da sé le sue vie di rifornimento

La condizione essenziale per la diffusione delle metastasi è l'esistenza di una rete di vasi sanguigni all'interno della massa tumorale. Senza queste vie di uscita rapide, le cellule metastatiche avrebbero difficoltà pressoché insormontabili alla loro diffusione.

La rete di vasi sanguigni che normalmente irroria il tumore non esisteva in quella zona prima della sua comparsa. È nata ed è cresciuta con il tumore. Il tumore è quindi in grado di promuovere la cosiddetta ‘angiogenesi’, cioè la nascita di nuovi vasi sanguigni.

L'angiogenesi è essenziale per assicurare al tumore il rifornimento di nutrienti e, al tempo stesso, costituisce la via di fuga delle cellule maligne che andranno a disseminarsi nel resto dell'organismo.

Il sistema vascolare indotto dal tumore non è però molto ‘razionale’, è perlopiù caotico, ed è spesso costituito da piccoli vasi sanguigni che si ramificano in modo abnorme, serpeggiano in forme tortuose e prendono direzioni imprevedibili. La conseguenza di ciò è che la massa tumorale, soprattutto se di un certo volume, non è ben vascolarizzata in tutte le sue parti, contiene quindi al suo interno zone in cui sono prevalenti le cellule che muoiono rispetto a quelle che nascono. Ma, purtroppo per noi, questa vascolarizzazione inefficiente non costituisce un problema alla diffusione del tumore, bensì può rappresentare un ostacolo alla terapia perché impedisce un'efficace diffusione e penetrazione dei farmaci all'interno della massa tumorale.

I nuovi vasi costituiscono anche la via di fuga delle cellule maligne

L'angiogenesi è anche la via di fuga delle cellule maligne. Una via di fuga piuttosto agevole in quanto i nuovi vasi ‘creati’ dal tumore hanno le pareti molto porose, che possono quindi essere attraversate molto facilmente dalle cellule maligne. Una volta dentro il vaso il gioco è fatto, o, almeno, in larga misura.

Gli scienziati in proposito, studiando importanti tumori umani come il melanoma, il carcinoma della mammella e quello del polmone, hanno rilevato una correlazione tra l'estensione dell'angiogenesi e la probabilità delle metastasi. Quindi più estesa è la vascolarizzazione del tumore e maggiore

No, non è magia nera. È il frutto della produzione di numerosi fattori angiogenetici da parte delle cellule tumorali e anche dei macrofagi che, accorsi senza essere riusciti a innescare una reazione immunitaria di distruzione dell'indesiderato, inevitabilmente fanno ormai parte di quella composita compagnia che costituisce la massa tumorale (le cellule tumorali vere e proprie infatti non superano di solito il 50% del tumore, il resto è costituito da vasi, da cellule immunitarie, da matrice extracellulare ricchissima di collagene).

Le sostanze che stimolano la formazione di nuovi vasi

Quali sono queste sostanze capaci di stimolare l'angiogenesi? Sono alcuni fattori di crescita che già conosciamo: il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), il fattore di crescita trasformante alfa e beta (TGF- α e TGF- β), il fattore di crescita dell'epidermide (EGF), il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e un fattore di crescita specifico, cui la ricerca sta dando molta importanza, il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) detto anche fattore di penetrazione vascolare (VPF).

Tutte queste molecole, prodotte in quantità dal tumore primitivo, sono in grado di ‘far figliare’ un vaso sanguigno vicino e di attrarre dentro di sé il germoglio di capillare prodotto.

La tabella illustra le tappe di questo spettacolare processo, che fa parte della normale capacità dell'organismo di riparare lesioni dei tessuti, ma che, in mano al tumore, diventa un'arma letale.

COME AVVIENE LA FORMAZIONE DI NUOVI VASI

Per lo sviluppo di nuovi vasi sono necessarie quattro tappe.

- Innanzi tutto la degradazione enzimatica della membrana basale del vaso ‘genitore’ da cui uscirà un germoglio di capillare ‘figlio’.
- Il germoglio è sotto forma di cellule endoteliali che vengono attratte e che migrano nella direzione dello stimolo prodotto dai fattori angiogenetici.
- La proliferazione e moltiplicazione delle cellule endoteliali, che si realizza proprio subito dietro la prima linea delle cellule che avanzano.
- La maturazione e differenziazione delle cellule endoteliali, che andranno a formare la membrana basale che delimiterà le pareti del nuovo vaso sanguigno.

Fonte: S. Robbins e al. *Neoplasia Pathological Basis of Disease*, Saunders Company, Philadelphia, V ed., 1994.

Importanti progressi si vanno facendo nella ricerca di geni soppressori delle metastasi.

Recentemente, per esempio, è stato identificata la perdita di un gene soppressore nelle persone che sviluppano adenomi del colon che poi daranno origine al tumore maligno (carcinoma) del colon. Questo gene soppressore perduto da queste persone è stato chiamato DCC, *Delete Carcinoma Colon* (il verbo inglese *delete* significa ‘cancellare’).

La ricerca dei soppressori delle metastasi

Il gruppo di L.A. Liotta, presso il NCI (National Cancer Institute) statunitense, è all'avanguardia anche in questo campo di ricerca.

Gli studi di questo importante laboratorio si sono concentrati per un certo tempo sui geni che inibiscono gli enzimi che degradano la matrice extracellulare e consentono la diffusione delle cellule maligne.

Come abbiamo già visto, infatti, la capacità invasiva delle cellule maligne deriva dall'esistenza di alcuni gruppi di enzimi capaci di digerire le proteine, il collagene e le altre sostanze che costituiscono le barriere naturali tra i diversi tessuti. In particolare, c'è un gruppo di enzimi che tagliano le proteine, chiamati ‘metalloproteinasi’ (MP).

Le cellule contengono però anche geni che producono proteine inibitorie delle MP, chiamati ‘inibitori tissutali delle metalloproteinasi’ (TIMP, *Tissue Inhibitory Metal Proteinase*).

Nei tessuti normali, i TIMP evitano un eccessivo deterioramento della matrice extracellulare e mantengono intatta la membrana basale. C'è quindi un equilibrio che viene rotto nel tessuto canceroso dove le MP prevalgono sui TIMP.

È ovvio l'interesse dei ricercatori a sfruttare l'opportunità offerta dai TIMP per bloccare l'avanzamento delle cellule maligne in tessuti sani. In diversi laboratori è in atto un'intensa sperimentazione che sta dando dei risultati.

nm23: buone notizie dietro un'astrusa sigla

Un altro metastosopressore, identificato dal gruppo di L.A. Liotta, è quello che ‘codifica’ per la cosiddetta ‘proteina nm23’.

L'astrusa sigla che, come vedremo, nasconde una semplicità estrema, è stata apposta dalla scopritrice Patricia S. Steeg, che ha constatato che la proteina in questione era assente o presente a bassissimi livelli in linee cellulari neoplastiche metastatiche mentre era molto presente nei tumori che non davano metastasi. Per questo P.S. Steeg chiamò la proteina ‘non metastatica’ (nm in sigla).

Gli scienziati pensano di utilizzare sempre di più questo marcatore per capire meglio l'evoluzione possibile di un tumore. Spesso, infatti, le metastasi sono invisibili. Per esempio, nel 30% dei casi di tumore della mammella le metastasi sono nascoste. Con il dosaggio della nm23 si possono avere ulteriori importanti informazioni sul grado di malignità del tumore e sulla sua evoluzione.

La fisiologia del cancro: la grande connessione e la crescita tumorale

Cancerogenesi, processo a più tappe di lunga durata

Fin qui ho riassunto i modelli interpretativi, le linee di lavoro e i principali risultati cui è giunta la ricerca scientifica in tema di biologia cellulare del cancro. L'orizzonte dell'indagine è la cellula, l'oggetto degli studi riguarda i meccanismi che la trasformano in maligna.

Sappiamo che all'inizio del processo di cancerogenesi c'è un danno al DNA prodotto da carcinogeni ingeriti con i cibi, con l'acqua, oppure diffusi nell'ambiente a causa dell'inquinamento dell'aria, di radiazioni, virus, eccetera. Questo danno genetico però non necessariamente evolverà nel senso della trasformazione maligna. La cellula, come si dice in gergo, può essere ‘iniziate’ al cancro, ma può anche non esserlo. E ciò perché il danno genetico può essere riparato e la sequenza che condurrà alla trasformazione maligna arrestata.

Ma c'è di più. Ormai gli scienziati concordano nel gettarsi alle spalle lo schema semplificato che divide in due la cancerogenesi: iniziazione della cellula e promozione della trasformazione maligna, l'una strettamente conseguente all'altra. Infatti ci possono essere cellule iniziate che rimangono tali, cioè che non si trasformeranno mai in maligne.

Inoltre, più che di due tappe, gli scienziati oggi parlano di un processo di formazione del cancro a più tappe (*multistep* è la parola inglese usata) che può richiedere anche molto tempo (alcuni anni, anche fino a 20 anni). Sappiamo infine che esiste una grande variabilità individuale di fronte agli stessi carcinogeni: non tutti i fumatori di sigarette, per esempio, si ammalieranno di cancro al polmone, anche se è ormai chiaro che le circa 4000 sostanze cancerogene contenute nel fumo delle sigarette sono la causa del cancro al polmone. Da che cosa dipende questa variabilità?

zionava nel pensiero filosofico della scolastica medievale che non sapeva risolvere per via razionale le difficoltà (le ‘aporie’) della conoscenza.

Ricercatori molto curiosi, invece, stanno misurando questa diversità individuale di fronte al cancro. Sono gli epidemiologi molecolari, studiosi che cercano le impronte dei carcinogeni all’interno delle nostre cellule, le modificazioni sul DNA che induce per esempio la respirazione dei fumi che escono da un diesel o dalle fabbriche.

L’epidemiologia molecolare alla ricerca della variabilità individuale

La prima importante indagine di epidemiologia molecolare venne realizzata nel 1992 in Slesia, regione altamente industrializzata e inquinata a sud della Polonia. Il gruppo internazionale di ricerca, diretto da Frederica P. Perera, ricercatrice della Divisione di scienze ambientali della Columbia University del DNA, di New York, dimostrò che gli inquinanti presenti nell’aria agiscono direttamente sul DNA inducendo una serie di modificazioni genetiche (aberrazioni cromosomiche, formazione di composti chiamati ‘addotti del DNA’, eccetera).

In Italia, un epidemiologo torinese, Paolo Vineis, sta conducendo studi sulla variabilità individuale al cancro in rapporto alla diversa velocità di metabolizzazione del cancerogeno.

Il diverso tipo di metabolismo, veloce o lento, può influire in modo determinante nella progressione della cancerogenesi.

Che cos’è il metabolismo? È il rapporto che la cellula stabilisce con il suo esterno e cioè con il microambiente che la circonda.

Una nuova visione dinamica del rapporto tra cellula e microambiente

A. Angeli, nel suo *Manuale di endocrinologia* così dipinge questo rapporto: «All’interno della cellula esiste un *network* informativo che è come un cervello miniaturizzato in continuo contatto con il microambiente extracellulare. Così come l’organismo utilizza il cervello per modulare reazioni comportamentali finalizzate al mantenimento dell’identità personale e di specie (riproduzione), la cellula utilizza il proprio cervello per modulare l’espressione genica, finalizzata anch’essa al mantenimento dell’integrità personale e di specie (differenziazione e duplicazione cellulare). Non stupisce allora che cortocircuiti nel flusso informativo oppure alterazioni (a qualsiasi livello) dei meccanismi di controllo possano innescare pericolose variazioni nei programmi di espressione genica e condurre alla trasforma-

extracellulare che, invece di essere concepita come semplice supporto meccanico alle cellule, viene vista come capace di modulare attivamente non solo i flussi proteici tra cellula e cellula, ma anche i flussi informativi rappresentati dalle citochine.

Uscire dalla ‘monade’ cellula

Le citochine quindi non vengono prodotte solo dalla cellula, ma sono il risultato anche della partecipazione della matrice, andando così a costituire un complesso unico integrato.

In questa visione, quindi, l’unità fondamentale non è più la cellula isolata, bensì il tessuto, costituito dalla stretta integrazione delle cellule con la matrice extracellulare.

Uscire quindi dalla ‘monade’ cellula e vedere la genesi del tumore all’interno dei grandi circuiti generali dell’organismo non è un esercizio intellettuale, oppure una critica a coloro che si occupano di scovare oncogeni e oncosoppressori. Pare invece un modo concreto per capire meglio cause e meccanismi della trasformazione maligna, un modo cioè per superare semplificazioni schematiche sul gene che attiva e sul gene che sopprime.

Questo della fisiologia del cancro, del cancro all’interno della grande connessione, è un capitolo che gli scienziati devono ancora scrivere, ma grande è ormai la mole di dati che va accumulandosi. Vediamo.

Sistema endocrino e cancro: quando gli ormoni attivano oncogeni e fattori di crescita

Il legame tra ormoni e cancro è stato individuato cento anni fa, quando, per trattare un carcinoma mammario, vennero asportate le ovaie con buoni risultati. Da allora è chiaro che gli ormoni c’entrano con i tumori e che ci sono alcune forme tumorali dipendenti dagli ormoni. Con certezza sono stati individuati tumori ormono-dipendenti alla mammella, alla prostata, all’utero. Per questo, la terapia è, a seconda dei casi, di sottrazione degli ormoni (come nel caso dell’asportazione delle ovaie che, ancor oggi, viene usata con un certo vantaggio dopo la prima recidiva tumorale), oppure di aggiunta di ormoni, che antagonizzano quelli giudicati essere all’origine della neoplasia.

Il Tamoxifen, un antiestrogeno usato nella terapia del cancro, sotto esame

tra mammella). Però, così come per altri farmaci anticancro, anche in questo caso, sono stati segnalati importanti effetti collaterali (tumori all'utero e, forse, al fegato).

È un tremendo paradosso che un farmaco che cura il cancro abbia come effetto indesiderato quello di produrre un cancro in un'altra sede del corpo, ma, purtroppo, questa è una regola molto diffusa tra i farmaci antineoplastici, che ne limita fortemente l'efficacia complessiva.

Per valutare gli effetti e l'efficacia del Tamoxifen, mentre scrivo, sono in corso tre grandi studi a livello mondiale: uno di questi viene realizzato in Italia ed è coordinato da due famosi oncologi: il milanese Umberto Veronesi e il bolognese Cesare Maltoni.

I meccanismi d'azione degli ormoni sui tumori

Ma qual è il meccanismo d'azione degli ormoni che contribuisce alla trasformazione maligna della cellula?

Gli ormoni agiscono sia nelle fasi precoci sia, soprattutto, nella fase di promozione del cancro. Essi sono in grado di influenzare il nucleo cellulare sia direttamente, attivando gli oncogeni, sia stimolando un aumento dei recettori della membrana cellulare per i fattori di crescita (GF), sia amplificando i segnali che dal recettore attivato vanno al nucleo. Il risultato è sempre lo stesso: attivazione o potenziamento di messaggi che inducono il nucleo della cellula a iniziare i procedimenti di divisione cellulare e quindi di proliferazione incontrollata.

L'ambiente endocrino quindi è provato che influenzi la genesi del cancro.

Squilibri anche lievi a livello ormonale possono diventare rilevanti nel microambiente che dà origine alla cellula trasformata.

Inoltre, immagino che il lettore avrà già in mente l'altro aspetto fondamentale della connessione ormoni-cancro: l'influenza che il sistema endocrino ha sul sistema immunitario e, quindi, per questa via, sul cancro stesso.

Sistema immunitario e cancro

La storia di DeAngelo

Nell'estate del 1968, un giovane chirurgo, tirocinante in un ospedale del Massachusetts, visitò al pronto soccorso il signor James DeAngelo che accusava forti dolori addominali. Lo sottopose a colecistografia e concluse che aveva la cistifellea piena di calcoli, che quindi andava, al più presto, asportata chirurgicamente. Quando lo visitò, notò una grande cicatrice sulla

Il giovane chirurgo, lì per lì, non credette a questa storia francamente incredibile, anche se, per puro scrupolo, andò a ricercare la cartella clinica di J. DeAngelo. La lesse e rimase allibito.

La radiografia, allegata alla cartella, mostrava una grossa massa nello stomaco. Il chirurgo che aveva operato J. DeAngelo aveva aperto l'addome (aveva fatto quella che in gergo si chiama una 'laparatomia esplorativa') e aveva trovato un tumore allo stomaco delle dimensioni di un pugno e anche tre masse più piccole al fegato, con linfonodi induriti chiaramente infiltrati di cellule maligne.

La cartella clinica diceva anche che, all'esame istologico, le masse in questione erano apparse di tipo chiaramente tumorale. L'anatomo patologo che aveva fatto l'esame aveva annotato che il tumore pareva particolarmente aggressivo ed espansivo.

Per alleviare i dolori, il chirurgo aveva rimosso il tumore allo stomaco assieme ai due terzi dell'organo, ma aveva lasciato le masse cancerose in crescita nel fegato e nei linfonodi. Non c'era niente da fare. Era stato rimandato a casa a morire. E invece era lì, dopo dodici anni, vivo e vegeto!

Il giovane chirurgo, ancora incredulo, ebbe l'opportunità di toccare con mano. Quando J. DeAngelo venne sottoposto all'asportazione della colecisti, le sue mani e quelle del chirurgo anziano, che lo assisteva e guidava, frugarono gli organi interni di J. DeAngelo: non c'era traccia di masse tumorali, né nel fegato né in altre zone.

J. DeAngelo non aveva ricevuto cure. Il suo corpo aveva curato il cancro. Che cos'era successo?

Il suo sistema immunitario si era attivato, aveva riconosciuto i tumori e, semplicemente, li aveva distrutti.

Il giovane chirurgo era Steven A. Rosenberg, oggi uno dei più famosi oncologi del mondo, inventore e propugnatore della terapia biologica del cancro e cioè di quell'insieme di tecniche che si propongono di rafforzare il sistema immunitario o che usano suoi prodotti potenziati per combattere il cancro. Quest'episodio è raccontato nel suo libro *The Transformed Cell* (La cellula trasformata, tradotto nel 1993 da Mondadori).

Il sistema immunitario riconosce i tumori?

Alla fine degli anni Sessanta, all'epoca della storia raccontata da S.A. Rosenberg, come abbiamo già visto nel capitolo 'Il sistema immunitario', l'immunologia era in rapido sviluppo, ma le opinioni dominanti nel mondo medico erano che, siccome i tumori sono costituiti da cellule che fanno

no in continuazione nel nostro organismo, ma vengono scovate e uccise perché contengono marcatori specifici che le fanno riconoscere dal sistema immunitario.

Era stata così proposta la teoria della sorveglianza immunitaria dei tumori. Teoria ripresa cinquant'anni dopo da Thomas (1958) e, infine, nel 1970, dall'altro grande dell'immunologia, F.M. Burnet.

Secondo la teoria dell'immunosorveglianza, i tumori possiedono antigeni specifici che possono essere riconosciuti dal sistema immunitario. Prove dell'esistenza di antigeni tumorali specifici vennero, a metà degli anni Ottanta, dal laboratorio di S.A. Rosenberg e da altri laboratori.

La comunità scientifica è stata molto riluttante ad accettare l'idea dell'esistenza di antigeni specifici del tumore riconosciuti come estranei dalle cellule immunitarie. Un punto di svolta nel dibattito è stato certamente la decisione della FDA (Food and Drug Administration, l'ente governativo statunitense di controllo su farmaci e terapie connesse) di autorizzare l'immunoterapia dei tumori. Con ciò è stata implicitamente riconosciuta l'esistenza degli antigeni specifici dei tumori, presupposto dell'immunoterapia.

I meccanismi di distruzione dei tumori si fondano su una risposta immunitaria variegata e potente

L'orientamento prevalente oggi, quindi, non è più quello di negare l'esistenza di antigeni tumorali specifici, quanto quello di mettere in luce il fatto che l'antigenicità tumorale di per sé non significa capacità di riconoscimento e di attivazione del sistema immunitario.

Un tumore, per essere riconosciuto e distrutto, deve essere anche immunogenico, cioè capace di attivare la risposta immunitaria. Come vedremo più avanti, i tumori sono capaci di costruire strategie di grande efficacia per nascondere la propria naturale immunogenicità e quindi eludere la sorveglianza. Ma chi distrugge i tumori?

Nell'aggressione e nella distruzione dei tumori intervengono praticamente tutte le cellule del sistema immunitario: linfociti T e B, NK, macrofagi, granulociti.

La risposta quindi è variegata e potente.

In particolare, rilevante è l'attività delle cellule NK, che è, per così dire, a tutto campo. Non è cioè ristretta dai classici meccanismi di presentazione dell'antigene tramite il MHC (il maggior complesso di istocompatibilità, *vedi* il capitolo 'Il sistema immunitario'). Le NK si mostrano infatti capaci di uccidere cellule tumorali della stessa specie e anche di specie di-

C'è poi un altro importante meccanismo di distruzione dei tumori da parte del sistema immunitario: la massa tumorale viene rapidamente infiltrata di macrofagi e linfociti (chiamati 'linfociti infiltranti i tumori', in sigla TIL, *Tumor Infiltrating Lymphocytes*).

I TIL, se subiscono una forte stimolazione con IL-2 e IL-4 diventano cellule killer, chiamate LAK (cellule killer attivate dalle linfocine), molto efficaci nel distruggere il tumore. Questo meccanismo è alla base dell'immunoterapia.

Ma i tumori spesso riescono a eludere la sorveglianza

Le cellule immunitarie sono i nemici mortali dei tumori. Per crescere, il tumore deve assolutamente eluderne la sorveglianza. I meccanismi di evasione, di *escape* secondo la dizione inglese, che i ricercatori hanno scoperto, sono davvero spettacolari, quasi a indicare un'intelligenza mostruosa posta a guida della crescita tumorale.

La tabella riassume i principali meccanismi di elusione dell'immunosorveglianza da parte delle cellule maligne.

TUTTI I SISTEMI MESSI IN ATTO DAL TUMORE PER SFUGGIRE ALLA SORVEGLIANZA IMMUNITARIA

Resistenza all'azione citotossica delle cellule immunitarie.

Modulazione e occultamento degli antigeni di superficie.

Produzione di fattori di blocco della risposta immunitaria.

Induzione di immunodeficienza.

Selezione di varianti cellulari maligne resistenti.

Uso parassitario dei prodotti del sistema immunitario.

Fonte: P. Flood *The Immunology of Neoplasia*, in L.H. Sigal *Immunology and Inflammation*, McGraw-Hill, New York, 1994.

La guerra che il sistema immunitario combatte contro il cancro presenta innanzi tutto una grande diversità rispetto a quella che combatte contro altre invasioni pericolose. Di fronte a un'aggressione batterica o parassitaria, le nostre difese, per vincere la battaglia, non hanno bisogno di distruggere gli invasori fino all'ultima unità. C'è una soglia critica, una cor-

In particolare, questa capacità di ripopolare le linee cellulari, debellate dall'immunità, si accompagna, perlopiù, alla selezione di varianti resistenti. E cioè quella cellula, che non è stata distrutta e quindi si è mostrata resistente, darà origine a un clone di cellule che avranno tutte la caratteristica di essere resistenti all'azione delle cellule immunitarie.

La cellula tumorale inventa sistemi spettacolari per resistere

Come si realizza la resistenza?

In molti modi. La cellula tumorale può produrre fattori che bloccano la risposta, oppure impedire il riconoscimento degli antigeni coprendoli con degli anticorpi che non vengono riconosciuti estranei, oppure ancora produrre fattori di disturbo della risposta immunitaria, per esempio interleuchine ad azione antinfiammatoria e immunosoppressiva. Si arriva al punto che il tumore si mostra capace di attivare i linfociti T soppressori e cioè quella linea di linfociti che ha il compito di spegnere la reazione immunitaria. Ma il fatto più spettacolare riguarda la capacità del tumore di utilizzare a proprio vantaggio il sistema immunitario attivato contro di sé. Citochine, fattori di crescita e altri prodotti della risposta immune contro il tumore, lungi dal distruggerlo servono alla sua crescita. Quindi, paradossalmente, più forte è la reazione immune al tumore e più forte sarà la crescita tumorale.

Questo fatto, d'altra parte, spiega l'andamento della malattia che è molto più rapido nei giovani, dove più forte è la risposta immune, che nei vecchi.

La mente e il cancro

Il dibattito nella comunità scientifica

Sono decenni che la comunità scientifica è divisa sulla relazione mente-cancro.

Soprattutto negli anni Ottanta, è stata combattuta una vera e propria battaglia a colpi di studi epidemiologici. Alcuni di questi studi hanno dimostrato relazioni molto nette tra depressione e cancro, mentre altri le hanno decisamente negate.

Il culmine dello scontro si ebbe nel 1985, quando l'autorevole 'The New England Journal of Medicine' pubblicò una ricerca di Barrie Cassileth del Centro tumori dell'Università della Pennsylvania. La studiosa non riscontrò alcun legame tra depressione e tumori. Come è regola della rivista, gli studi più significativi vengono accompagnati da editoriali redatti da esper-

retta delle nostre emozioni appartiene quasi del tutto al mondo dei sogni». Come era prevedibile, l'editoriale della più importante rivista medica americana scatenò un putiferio nella comunità scientifica. Soprattutto gli psiconeuroimmunologi reagirono con forza criticando il semplicismo dell'analisi di Marcia Angell. Coloro che indagano le relazioni esistenti tra mente e cancro, infatti, non pensano che la malattia tumorale sia 'una rappresentazione diretta delle nostre emozioni'.

Il lettore di questo libro sa che, se si adotta il punto di vista della grande connessione, la malattia non è mai il prodotto lineare di alcunché, figuriamoci una malattia complessa, multifattoriale e con un lungo periodo di incubazione come il cancro!

No, il punto non è questo. Il punto è che il cervello ha vie di collegamento bidirezionali con gli altri sistemi di regolazione generale e, anche per loro tramite, con l'insieme dell'organismo. L'attività mentale, le emozioni, transitano in questi circuiti, diventano modulatori, modificatori degli stati biologici e quindi possono funzionare come facilitatori dell'azione dei cancerogeni ambientali, o, al contrario, come ostacoli alla cancerogenesi.

Ipotizzare queste possibilità non significa fare concessioni al semplicismo antiscientifico, significa al contrario allargare gli orizzonti della scienza.

Modificazioni biologiche indotte da stati mentali

È per questo che alcuni studi si sono concentrati nella ricerca delle prove delle modificazioni biologiche, in senso cancerogenetico, indotte da stati mentali.

Ronald Glaser, dell'Università dell'Ohio, per esempio, ha analizzato un certo numero di pazienti psichiatrici divisi in due gruppi a seconda del grado di depressione (maggiore o minore). I linfociti prelevati dai due gruppi sono stati danneggiati con radiazioni. Successivamente è stata misurata la capacità di riparazione del danno dei linfociti, che è risultata maggiore nel gruppo con depressione minore e viceversa.

Analisi più complesse sono state realizzate, negli anni Ottanta, da L. Temoshok che, in gruppi di persone sofferenti di cancro, ha trovato minori ostacoli alla diffusione del tumore (minore presenza di linfociti nei tumori, minore resistenza dei tessuti alla limitazione della diffusione, maggiore indice di divisione cellulare) in quelle persone maggiormente represse dal punto di vista emotionale.

L. Temoshok, da questi studi, arrivò a formulare la teoria della personalità di tipo C (*cancer risk personality*) e cioè di quell'insieme di tratti indivi-

CARATTERISTICHE PSICOLOGICHE DEL TIPO C E DEL TIPO A		
Atteggiamenti e stati d'animo	Tipo C	Tipo A
Atteggiamenti non verbali.	Giù, coartato, lento, paziente, meticoloso, passivo, triste, mite, rinunciatario, inerme, disperato, tranquillo, pacifico, sincero, ritirato.	Su, instabile, veloce, impaziente, frettoloso, attivo, arrabbiato, veemente, combattivo, speranzoso, circospetto, invadente.
Si irrita quando fa la fila.	No.	Sì.
Si irrita se chi è alla guida va piano.	No.	Sì.
Sente pressione e responsabilità sul lavoro.	No.	Sì.
Si arrabbia più di una volta la settimana.	No.	Sì.
La rabbia è spesso diretta dentro di sé.	Sì.	No.

Fonte: L. Grassi, M. Biondi *Personalità di tipo C, stress e cancro*, in M. Biondi *La psicosomatica nella pratica clinica*, Il Pensiero Scientifico, Roma, 1992.

Stress cronico da inibizione emotionale e cancro

P. Pancheri e la sua scuola hanno da tempo ipotizzato che l'inibizione emotionale, producendo una risposta non efficiente allo stress (nel senso che il soggetto in questione non è in grado di attivare e disattivare rapidamente la reazione di stress, mantenendosi invece in uno stato di iperattivazione cronica di grado moderato), sopprime o altera la risposta immunitaria lasciando così campo libero alla cancerogenesi.

Questa teoria ha trovato, nel corso degli anni, vari riscontri sperimentali anche in studi su animali.

Si è visto infatti che animali da laboratorio sottoposti a stress cronico e/o comunque non evitabile, a inibizione dell'azione, si ammalano di cancro più facilmente di altri.

Studi giapponesi recenti sugli effetti della privazione materna hanno mostrato che la perdita precoce della madre installa, nei soliti topolini, una riconosciuta inefficienza allo stress che si protrae per tutta la vita e dà luogo

Terapie, molte ombre

A oggi, le forme di terapia maggiormente usate sono tre: *chirurgia, radioterapia e chemioterapia*.

La prima è vecchia quanto la medicina, essendo segnalati casi di asportazione chirurgica di tumori da parte di medici egizi, greci e latini. La seconda è stata usata appena un anno dopo la scoperta dei raggi X da parte di W.K. Roentgen, un secolo fa. La chemioterapia invece è molto più recente: nasce con la seconda guerra mondiale, nel 1942.

Recentemente (1992), la FDA ha ufficializzato un quarto trattamento, l'*immunoterapia*.

Ma le forme di trattamento del cancro sono di più: alcune consolidate (come per esempio l'ipertermia che consiste nell'uccidere le cellule maligne tramite il calore), altre in fase di sperimentazione iniziale (come i farmaci inibitori del DNA oppure quelli che bloccano le metastasi).

La tabella riassume le principali forme di terapia del cancro in uso o in avanzata sperimentazione.

LE TERAPIE DEL CANCRO

Chirurgia	È la tecnica più antica e fondamentale, ovviamente per i tumori che si possono asportare.
Radioterapia	Si basa sul fatto che le radiazioni ionizzanti danneggiano la cellula tumorale uccidendola. Oltre alla tossicità per i tessuti sani, occorre considerare che alcuni tumori sono resistenti alla radioterapia.
Chemioterapia	Sono quasi una quarantina i farmaci considerati capaci di uccidere le cellule neoplastiche. Pesanti gli effetti tossici collaterali. Per alcuni tumori modestissime le percentuali di efficacia, mentre per altri, come i linfomi, sono molto buone. La 'chemio' può essere usata da sola o in combinazione, con intenti curativi (linfomi) o palliativi (tumori in stato avanzato) o adiuvanti (prima o dopo la chirurgia nel tentativo di sradicare le micrometastasi).
Terapia biologica e genetica	La terapia biologica può essere attiva e passiva. La prima punta a stimolare il sistema immunitario inoculando nell'ammalato cellule tumorali uccise o bacilli, con effetti scarsi e molto variabili. La seconda introduce anticorpi o cellule immunitarie attivate contro il cancro (TIL, i linfociti infiltranti il tumore) spesso assieme a citochine (interleuchine e interferoni). Risultati circoscritti ma significativi soprattutto

Terapie ormonali	Vengono usate nel trattamento di tumori alla mammella, alla prostata, all'endometrio (utero). Raramente come adiuvante in altri tumori. Efficacia variabile dipendente anche dal tipo e dalla concentrazione di recettori presenti nelle cellule tumorali. Nel caso del carcinoma alla mammella, la prognosi migliore è nelle pazienti con recettori estrogenici positivi (RE +).
Ipertermia	È una tecnica che usa il riscaldamento del tessuto tumorale a temperature superiori a 40 °C (per lo più fino a 43,5 °C) per uccidere le cellule maligne. I migliori risultati vengono ottenuti combinando ipertermia e radioterapia, poiché il calore può superare la radioresistenza di alcuni tumori.
Terapia fotodinamica	Si usa per il trattamento di tumori superficiali e consiste nell'esporre il tumore a una luce di particolare lunghezza d'onda (cosiddetta 'luce rossa') dopo che il tumore stesso è stato trattato con agenti che ne aumentano la sensibilità alla luce (fotosensibilizzanti).
Farmaci inibitori del DNA	Il principio è quello di sintetizzare sequenze di basi (oligonucleotidi) che legandosi o al DNA o al RNA (<i>Ribonucleic Acid</i> , acido ribonucleico) della cellula maligna ne bloccano la replicazione. Per questo vengono anche chiamati 'antisenso'. Sono in corso sperimentazioni sugli esseri umani anche in Italia.
Farmaci anti-angiogenesi e anti-metastasi	Si cerca di sintetizzare composti chimici capaci di bloccare la vascolarizzazione del tumore (angiogenesi) e la crescita di metastasi. Sono in corso sperimentazioni.

Fonte: I.F. Tannock, R.C. Hill *Le basi scientifiche dell'oncologia*, McGraw-Hill, Milano, II ed., 1994; CNR *Il cancro*, Le Scienze, Milano, 1994; V. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Lippincott, Philadelphia, IV ed., 1993.

Le cause della relativa efficacia delle terapie anticancro

Da che cosa deriva la scarsa efficacia delle tradizionali terapie anticancro? Da numerosi fattori. Ne elenco i principali.

Guarigione clinica e guarigione effettiva

La guarigione clinica può non coincidere con la guarigione vera. Come sappiamo, un tumore per essere clinicamente rilevabile deve raggiungere una certa soglia. Al di sotto di questa soglia, il tumore non è visibile, ma c'è. Gli effetti delle cure possono ridurre sensibilmente le dimen-

Le micrometastasi

In secondo luogo, anche un tumore senza infiltrazioni dei linfonodi e senza metastasi evidenti può in realtà aver già prodotto delle micrometastasi, non evidenziabili clinicamente, che poi daranno origine a tumori secondari più o meno diffusi.

La resistenza alla radioterapia e alla chemioterapia

In terzo luogo, sia la radioterapia sia la chemioterapia, che vengono usate, nel caso della radio, anche per prevenire recidive locali e, nel caso della chemio, per scongiurare le micrometastasi, presentano vari gradi di efficacia, perché si possono produrre fenomeni di resistenza, per cui le cellule tumorali riescono a sopravvivere all'azione tossica delle radiazioni e dei farmaci antiblastici. I meccanismi della resistenza sono vari: il più importante per le radiazioni è quello delle cellule tumorali cosiddette 'ipossiche', cioè cellule con scarsa ossigenazione, che è invece una condizione essenziale perché le radiazioni possano esplicare il proprio effetto dannoso. Invece per quanto riguarda i farmaci, oltre a fenomeni di vera e propria resistenza farmacologica, spesso accade che essi non arrivino nemmeno a destinazione, perché il tumore è talmente male irrorato dal sangue da evitare il contatto con i farmaci.

I farmaci antitumorali spesso producono altri tumori

In quarto luogo, molti farmaci usati contro i tumori, a loro volta, producono altri tumori. Infatti persone che sono sopravvissute al primo tumore e che hanno subito un trattamento chemioterapico, talvolta, dopo due-quattro anni dalla chemio, sviluppano un secondo tumore, di tipo diverso da quello per cui è stata usata la chemioterapia, per lo più leucemie.

Nuove direzioni terapeutiche

L'insoddisfazione scientifica verso le tradizionali terapie contro il cancro, che presentano elevati livelli di tossicità e bassi gradi di efficacia soprattutto per i tumori che maggiormente colpiscono l'umanità (polmone, colon), stanno riorientando la ricerca lungo una direttrice fondamentale: rendere sempre più selettivo l'intervento terapeutico per limitarne la tossicità verso i tessuti sani.

Trappole, bastoni tra gli ingranaggi del tumore e altri sistemi ingegnosi

I mezzi impiegati per raggiungere l'obiettivo sono i più diversi. Da quelli

che ne esaltano l'attività tossica o che aumentano la visibilità del tumore da parte dei suoi nemici mortali.

Su questa linea della selettività, i laboratori più avanzati stanno studiando sistemi molto ingegnosi.

Come quello elaborato dall'Istituto per la ricerca sul cancro di Londra, che prevede la somministrazione di un anticorpo antitumorale a cui è collegato un enzima che demolisce il glutammato. Successivamente, allo stesso paziente, verrà somministrato un farmaco antineoplastico che però è inattivato da una molecola di glutammato. Questo 'tappo' sul farmaco potrà essere tolto solo dall'enzima caricato sull'anticorpo, nel frattempo giunto a destinazione sulle cellule tumorali. In questo modo il farmaco verrà attivato solo nella zona del tumore risparmiando il tessuto sano. I primi esperimenti, mentre scrivo, sembrano incoraggianti.

Su questa promettente linea della riduzione della tossicità, dell'aumento della selettività e dell'esaltazione della risposta dell'organismo invaso dal tumore, a buon diritto, si collocano i progressi realizzati nell'uso della mente contro il cancro.

L'uso della mente nella lotta contro il cancro

Sul piano concettuale al lettore di questo libro credo non risulterà né strano né stravagante che la mente possa essere usata efficacemente nella lotta contro il cancro.

Conosciamo i collegamenti con il sistema immunitario, nemico mortale del cancro, sappiamo che la mente può fungere da modulatore (esaltatore o depressore) della risposta immunitaria, intuiamo che lo stato dell'ambiente interno, della grande connessione psiconeuroendocrinomunitaria, sia capace di influenzare il microambiente su cui viene a iniziarsi e poi a svilupparsi il tumore.

D'altra parte non è un caso che il più famoso metodo di uso della mente nella lotta contro il cancro sia opera di due professionisti della salute: l'oncologo O. Simonton e la psicologa S. Metthews, sua moglie.

Il lavoro pionieristico dei coniugi Simonton

I coniugi Simonton pubblicarono nel 1978 un libro dal titolo *Getting Well Again* (Stare bene di nuovo); da allora, in quindici anni, sono state realizzate venti edizioni di questo testo.

I Simonton hanno anche costruito un centro, il Simonton Cancer Center

di immaginazione mentale che costituiscono il nucleo centrale del metodo. Anche se i testi di oncologia parlano del metodo Simonton come di un metodo 'non provato', l'American Cancer Society ne raccomanda l'uso come terapia aggiuntiva.

La psico-oncologia

La stessa American Cancer Society nel 1980 ha organizzato la prima conferenza sugli aspetti psicosociali della malattia cancro. In questa sede, per la prima volta, venne sancita ufficialmente la necessità dell'integrazione tra scienze psichiatriche e oncologiche nella lotta contro il cancro. Nacque così la 'psico-oncologia' che qualche anno dopo, nel 1983, ebbe la sua prima rivista specifica, il 'Journal of Psychosocial Oncology'. Più recentemente si è affiancata una nuova rivista internazionale 'Psycho-Oncology'. Anche in Italia, come del resto nei principali paesi europei, a metà degli anni Ottanta è nata la Società Italiana di Psicologia Oncologica (S IPO in sigla) che edita la rivista 'Psicologia Oncologica', il cui scopo è quello di inserire l'insegnamento della materia all'interno dei corsi di laurea in medicina e in psicologia e nelle scuole di specializzazione, ma, soprattutto, di introdurre stabilmente la figura dello psico-oncologo all'interno degli ospedali.

La diffusione di nuove figure di terapeuta ha consentito l'accumularsi, a livello internazionale, di una serie di studi che ha diradato incertezze e identificato i problemi ancora aperti riguardo all'efficacia delle psicoterapie nella lotta contro il cancro.

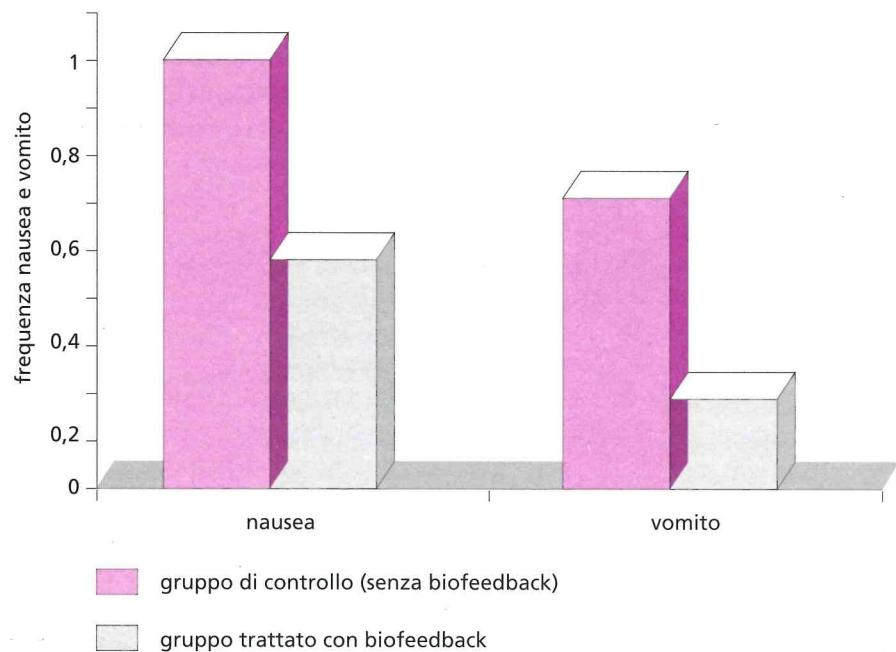
Numerose sono le tecniche utilizzate nei centri di psico-oncologia, le più frequenti sono: tecniche di rilassamento, ipnosi e autoipnosi, immaginazione guidata e *biofeedback*.

La psico-oncologia migliora la qualità della vita

Sono ormai incontrovertibili gli studi che mostrano una netta riduzione del dolore (associato al cancro) e della nausea e del vomito (associati alla chemioterapia) nei pazienti trattati con tecniche di attivazione e sostegno della mente.

Il primo studio venne pubblicato nel 1982 da D. Spiegel, del Dipartimento di Psichiatria della Stanford University, in California. In questo lavoro la tecnica usata era l'ipnosi: i risultati furono eccellenti nel ridurre nettamente dolore, nausea e vomito. Studi successivi, che hanno utilizzato tecniche di rilassamento e immaginazione guidata, hanno ottenuto gli stessi risultati associati a una significativa riduzione dell'ansia, della depressione

IL BIOFEEDBACK CONTROLLA LA NAUSEA



Fonte: M. Biondi, A. Costantini, L. Grassi *La mente e il cancro*, Il Pensiero Scientifico, Roma, 1995.

Il diagramma riporta i risultati di uno studio realizzato presso l'ospedale romano Forlanini su donne in chemioterapia dopo l'asportazione di un tumore alla mammella. Le donne sottoposte a intervento psicoterapeutico tramite biofeedback hanno avuto una netta riduzione della frequenza di vomito e nausea conseguenti alla chemio rispetto alle donne non sottoposte a biofeedback.

toposte a *biofeedback* è risultata essere la metà rispetto a quella riscontrata nelle donne senza sostegno psicoterapeutico.

Livelli di stress, *coping* e i risultati della lotta al cancro

Negli ultimi anni alcuni studi sono andati a indagare le relazioni tra stress e cancro partendo dalla principale obiezione sollevata: si è visto che persone fortemente stressate reagiscono al cancro, in termini di ricadute e sopravvivenza, molto meglio di altre, più ‘tranquille’. Ciò dimostrerebbe, a fortiori, secondo i critici dell’uso della mente nella lotta contro il cancro, che non c’è alcun rapporto tra stress e cancro.

Uno studio molto approfondito, realizzato di recente da un gruppo interdisciplinare di ricerca, comprendente oncologi, psichiatri, immunologi e biostatistici della Scuola di medicina dell’Università della California, campus di Los Angeles (UCLA, University Campus Los Angeles, in sigla), ha evidenziato la relazione sopradetta: e cioè più alti livelli di stress si sono accoppiati a una maggiore risposta al cancro in termini di sopravvivenza. I ricercatori si sono detti sorpresi, ma poi hanno fornito una spiegazione molto dettagliata e convincente.

Gli scienziati californiani, infatti, hanno visto, e misurato in termini statistici, che coloro che hanno una migliore prognosi sono anche quelli non solo più stressati, ma anche più capaci di *coping*. Con questa parola inglese, che significa ‘farcela’, si vuol definire la capacità reattiva della persona, il suo essere in grado di mobilitare le proprie risorse in modo ampio e finalizzato.

Né minimizzare, né disperare, ma mobilitarsi

Al contrario, bassi livelli iniziali di stress (dopo la comunicazione della diagnosi di cancro), collegati a una forte minimizzazione del problema, a una sua rimozione, a un suo diniego, conducono per lo più a una prognosi peggiore. Queste persone risultano meno stressate delle altre perché invece di affrontare il problema cancro l’hanno rimosso: i risultati sono però peggiori in termini di ricadute e sopravvivenza.

Ma, attenzione, alti livelli di stress di per sé non sono positivi, vanno accompagnati da alti livelli di *coping*. Non serve in sostanza disperarsi, occorre mobilitarsi.

Né minimizzare, né disperare, ma mobilitare le proprie risorse, questa potrebbe essere la parola d’ordine terapeutica che esce da questo studio (*trial*, secondo la dizione inglese).

I due gruppi sono stati riesaminati dopo cinque anni dall'intervento. Come mostra la tabella, circa il 40% del gruppo senza trattamento psichiatrico aveva avuto una ricaduta e circa il 30% era deceduto a fronte di circa il 20% di ricadute e circa il 9% di decessi nel gruppo che aveva ricevuto un trattamento psichiatrico.

COME IL SOSTEGNO PSICHiatrico DIMINUISCE RICADUTE E MORTALITÀ IN PAZIENTI OPERATI PER MELANOMA		
2 gruppi di pazienti operati per melanoma (34 unità ciascuno)	Recidive (in cifra assoluta, dopo 5 anni)	Decessi (in cifra assoluta, dopo 5 anni)
Gruppo che ha subito un trattamento psichiatrico di 6 settimane dopo l'intervento chirurgico.	7	3
Gruppo che non ha subito alcun trattamento psichiatrico dopo l'intervento chirurgico.	13	10

Fonte: I. Fawzy e al. *Malignant Melanoma*, in 'Arch. Gen. Psychiatry', 1993, 50: 681-689.

Risultati del tutto simili a questi sono stati ottenuti da altri ricercatori e pubblicati, agli inizi degli anni Novanta, in autorevoli riviste mediche britanniche, come il 'British Medical Journal' e 'Lancet'.

«Questi approcci psicoterapeutici» commentano C. Classen e D. Spiegel, due scienziati di punta della californiana Stanford University, in un recentissimo volume dedicato alla psicoimmunologia del cancro (C.E. Lewis *The Psychoimmunology of Cancer*, Oxford University Press, Oxford, 1994) «sfidano gli approcci riduzionisti tradizionali del XX secolo, che si concentrano nell'agredire la malattia piuttosto che aiutare la persona malata a migliorare la sua capacità di farcela (*coping*).»

E concludono, contro chi vuol marginalizzare la psico-oncologia tra le terapie palliative o anche chi pensa di aver trovato una panacea da sostituire alla chemio, rivendicando un pieno inserimento dei programmi di sostegno e attivazione della mente nelle tradizionali terapie anticancro: «L'intervento psicoterapeutico si è mostrato essere una componente del trattamento medico standard piuttosto che un'aggiunta o un'alternativa».

onologi disponibili a rimettere in gioco il loro vecchio armamentario. Ovviamente, di fronte a un carcinoma o a un melanoma, nessuno pensa di sostituire il bisturi del chirurgo con la psicoterapia. La separazione tra tessuto malato e quello sano è, quando è possibile, l'atto iniziale fondamentale, ma, come abbiamo visto, dopo la fase del coltello, carica di certezza e di potenza, ne inizia, perlopiù, un'altra, di trepidazione e grande incertezza, che attanaglia non solo i malati, ma gli stessi operatori sulle modalità del trattamento: la chemioterapia e la radioterapia servono o no? E in quali quantità? E, soprattutto, il gioco vale la candela?

È in questa fase che una mente, consapevole della partita e addestrata a finalizzare le proprie energie, può essere di grande aiuto nella lotta contro il cancro, nel riconnettere ciò che la proliferazione maligna ha sconnesso, nel ristabilire l'ordine biologico violato.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- T. Beardsley *Il cancro, una guerra non vinta*, in 'Le Scienze', 1994, 307: 70-80.
- M. Biondi e al. *La mente e il cancro*, Il Pensiero Scientifico, Roma, 1995.
- F. Bottaccioli, A. Zocchi *L'inquinamento che è in noi*, intervista a F.P. Perera e P. Vineis, in 'Notizie Verdi', 1992, 20: 16.
- CNR *Il cancro, ricerca e applicazioni cliniche*, 'Le Scienze', Milano, 1994.
- V. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Lippincott, Philadelphia, IV ed., 1993.
- R. Doll, R. Peto *Le cause del cancro*, Il Pensiero Scientifico, Roma, 1983.
- I. Fawzy e al. *Malignant Melanoma*, in 'Arch Gen Psychiatry', 1993, 50: 681-689.
- P. Flood *The Immunology of Neoplasia*, in L.H. Sigal *Immunology and Inflammation*, McGraw-Hill, New York, 1994.
- L. Grassi, M. Biondi *Personalità di tipo C, stress e cancro*, in M. Biondi *La psicosomatica nella pratica clinica*, Il Pensiero Scientifico, Roma, 1992.
- S. Greer e al. *Adjuvant Psychological Therapy for Patients with Cancer*, in 'British Medical Journal', 1992, 301: 675-680.
- IARC *Il cancro, cause, frequenza, controllo*, a cura di L. Tomatis, Garzanti, Milano, 1991.
- C.E. Lewis e al. *The Psychoneuroimmunology of Cancer*, Oxford University Press, Oxford, 1994.
- K. Muneoka e al. *Periodic Maternal Deprivation-Induced Potentiation of the Negative Feedback Sensitivity to Glucocorticoids*, in 'Neuroscience Letters', 1994, 168: 89-92.
- L.A. Liotta *Metastasi*, in 'Le Scienze', 1992, 284: 16-24.
- C. Nathan, M. Sporn *Cytokines in Context*, in 'J. Cell Biol.', 1991, 113: 981.
- P. Pancheri, M. Biondi *Stress, emozioni e cancro*, Il Pensiero Scientifico, Roma, 1987.
- S. Robbins e al. *Neoplasia*, in *Pathological basis of disease*, Saunders Company, Philadelphia, V ed., 1994.
- S.A. Rosenberg *La cellula trasformata*, Mondadori, Milano, 1993.
- D. Spiegel *Psychosocial intervention in cancer*, in 'Journal of the National Cancer Institu-

1 Cervello

- Perdita di peso. A 80 anni il cervello pesa 1hg in meno.
- Riduzione del numero dei neuroni di grande taglia in aree cruciali (come l'area motoria della corteccia frontale), con aumenti "Compensatori" dei neuroni piccoli e delle cellule gialli.
- Depositi di lipofuschina e ammassi neurofibillari dentro i neuroni.
- Placche senili fuori dalle cellule localizzate soprattutto nell'ippocampo e nella corteccia.
- Indebolimento della neurotrasmissione, in particolare di acetilcolina, dopamina e noradrenalin.
- Riduzione del numero delle cellule dei recettori per i glucocorticoidi dell'ippocampo, anche a causa degli elevati livelli di cortisolo che si registrano nell'anziano.
- Sregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con difficoltà a padroneggiare lo stress.
- Aumento della concentrazione di calcio all'interno della cellula con danni tali al neurone che possono condurlo a morte.
- Iperattività delle cellule gliali con possibili ripercussioni infiammatorie.
- Danneggiamento delle funzioni cerebrali di memoria, capacità di apprendimento, ideazione.
- Tendenza al dogmatismo, alla depressione, alla labilità emotiva, all'alterazione del sonno.

2 Uditore

Con l'invecchiamento si realizzano modificazioni nella struttura dell'orecchio interno (membrana timpanica e catena degli ossicini) che porta a una perdita dell'udito. Anche qui la perdita di efficienza è progressiva: il massimo di efficienza si ha verso i 10 anni quando si possono percepire suoni fino a 20 000 hertz. A 60 anni questa capacità è ridotta a un quarto (5 000 hertz).

3 Gusto

A 30 anni ogni papilla gustativa della lingua possiede 245 cellule che identificano i sapori. A 70 anni le cellule sono ridotte a 90. Dopo i 50 anni si riduce il flusso della saliva e diminuisce il contenuto degli enzimi salivari.

4 Denti

È oggi possibile conservare la gran parte dei propri denti fino a tarda età, con una perfetta igiene orale e con la prevenzione, cominciando però da piccolissimi. La perdita dei denti interessa di più il mascellare superiore che la mandibola.

5 Fegato

Nell'adulto il peso del fegato corrisponde al 2,5% del peso corporeo, nel vecchio invece scende all'1,5%. Ciò corrisponde a una riduzione del numero delle cellule epatiche e a un più difficile metabolismo di varie sostanze, soprattutto di farmaci (ma gli anziani sono i più grandi consumatori di medicine!).

6 Reni

Dopo i 50 anni, il rene va incontro a una perdita di massa e di peso, con la scomparsa di intere unità nefroniche. Il flusso plasmatico, a partire dai 45 anni, si riduce progressivamente. Diminuisce la capacità di concentrare l'urina e/o di eliminare l'acqua. Subisce un'alterazione il sistema regolatore della pressione arteriosa (renina-angiotensina-aldosterone). Si riduce il potere renale di detossificazione a causa della ridotta capacità di produrre ammoniaca.

7 Intestino

Difficoltà di assorbimento dei lipidi, del calcio e della vitamina D (essenziale per la sintesi ossea). Atrofia della mucosa del colon con perdita di cellule nervose del cervello enterico.

8 Occhi

A intorno ai 40 anni il cristallino si indurisce rendendo difficolta la lettura da vicino. A 50 anni la vista è buona a distanza, ma per leggere ci vogliono gli occhiali. A 60 anni il cristallino si appanna rendendo difficile la visione delle sfumature. A 70 anni la vista diminuisce nettamente e peggiora quella al buio.

Il sistema neuroendocrino

- Cessazione dell'ovulazione (menopausa).
- Perdita della pulsabilità della produzione di LH.
- Diminuzione della secrezione di GH, ma soprattutto perdita della pulsabilità e cambiamento del ritmo giornaliero (circadiano).
- Aumento dei livelli basali di cortisolo e ACTH, ritardo nella secrezione circadiana del cortisolo.
- Tendenza alla scomparsa del ritmo circadiano del testosterone e riduzione dell'ampiezza di oscillazione.
- Diminuzione della produzione e dell'ampiezza dell'adrenalina e della noradrenalin.
- Aumento della secrezione di prolattina e vasopressina.
- Aumento della produzione di aldosterone.
- Aumento della produzione di insulina.
- Questo insieme di cambiamenti dà ragione delle più comuni malattie della vecchiaia: osteoporosi nelle donne, astenia e depressione, indebolimento della risposta immunitaria, ipertensione, diabete.

Il sistema immunitario

- Invecchiamento, che inizia in giovane età, del timo, fondamentale organo linfoidi.
- Alterazione della cooperazione tra linfociti T e B e regolazione del network immunitario.
- Diminuzione dei linfociti T, sia helper sia citotossici.
- Diminuzione dei linfociti B.
- Aumento "compensatorio" dei linfociti T attivati e aumento dei NK.
- Aumento degli autoanticorpi e dei meccanismi autoimmuni.
- Alterazioni nella produzione di citochine, con aumento della produzione di IL-6 e TNF-alfa e diminuzione di IL-2.
- Sul piano clinico, aumento di infezioni, infiammazioni e tumori.

10 Cuore e vasi

Nelle arterie c'è un aumento del collagene e del tessuto muscolare liscio accompagnato da una riduzione del tessuto elastico. Il collagene tende a formare i cosiddetti legami crociati che costruiscono una specie di impalcatura all'interno della quale si deposita calcio. Questo porta all'indurimento della parete delle arterie che offrono quindi maggiore resistenza alla circolazione del sangue. Il cuore pertanto fa più fatica a sostenere la circolazione. È questa la causa principale della diminuzione della irrorazione sanguigna dei tessuti che, in particolare a livello del rene, può ridursi del 30%.

11 Stomaco

Il volume della secrezione gastrica, in risposta al pasto, diminuisce dopo i 40 anni. La digestione quindi è più difficile.

12 Altezza e peso

L'indebolimento dei muscoli dorsali e di sostegno della colonna vertebrale tende a far avvicinare le vertebre le une alle altre, diminuendo di conseguenza l'altezza della persona. Il peso invece tende ad aumentare perché la velocità con la quale il corpo trasforma il cibo in energia diminuisce al ritmo del 10% ogni 10 anni. Verso i 60 però, di solito, il peso scende perché il grasso non riesce a riempire il tessuto muscolare perso.

13 Organi sessuali esterni

Con la menopausa e la brusca riduzione dell'apporto di estrogeni e progesterone la vagina subisce modificazioni (secchezza, minore elasticità) che rendono più difficili i rapporti sessuali. Nel maschio, la capacità erettile del pene diminuisce già dopo i 45 anni e diventa drammatica dopo i 60 anni. Tra gli ultrasessantenni più della metà accusa impotenza dovuta per lo più a turbe dell'erezione, ma anche ad assenza di ejaculazione o di orgasmo.

14 Pelle e muscoli

A parte gli aspetti estetici (rughe, borse, pigmentazione), la pelle svolge funzioni vitali fondamentali: impedisce la perdita d'acqua, costituisce la prima barriera immunitaria, agisce come organo di termoregolazione. Le modificazioni che si registrano nella cute dell'anziano indeboliscono queste funzioni (con conseguente maggiore sensibilità al freddo, alle infezioni eccetera). Dopo i 30 anni inizia la perdita dei peli e l'imbiancamento dei capelli, le unghie crescono di meno, diventano opache, la caratteristica "semiluna" alla base dell'unghia scompare. La massa muscolare si riduce soprattutto se la persona che invecchia non fa attività fisica. A 30 anni un uomo di 80 kg ha 32 kg di muscoli, a 40 ne ha già 5 in meno. La forza diminuisce.

13

14

15

Non solo le radiazioni ionizzanti, ma anche il cibo contenente residui di pesticidi, l'aria inquinata delle città o quella delle fabbriche e degli uffici, la stessa luce solare, soprattutto se lo strato di ozono atmosferico, che deve filtrarla, è bucato come una vecchia coperta, rappresentano agenti danneggianti l'integrità delle nostre cellule.

Ma il pericolo viene anche dall'interno del nostro corpo. Viene dal calore: una giornata di febbre può produrre fino a 40 000 rotture nel DNA cellulare. Viene anche da processi più normali, di routine, come nel caso dell'utilizzazione del più importante zucchero presente nel nostro sangue, il glucosio, che, oltre a fornirci energia, sarebbe anche il responsabile dell'innesco di una particolare reazione biochimica, detta 'di Maillard', il cui risultato finale è il danneggiamento di proteine, acidi nucleici e amine, insomma dei costituenti fondamentali delle cellule e tessuti.

Più in generale si può dire che è lo stesso processo di produzione della vita, intesa come capacità di trasformazione e utilizzazione dell'energia, che porta con sé un danneggiamento continuo delle strutture biologiche di base. Gli scienziati sono, però, riusciti a individuare sia i luoghi (i mitocondri) sia i responsabili (i radicali liberi) dei danni alle cellule.

Batteri ancestrali e matriarcato biologico: l'affascinante storia dei mitocondri, le nostre centrali energetiche

I mitocondri sono dei piccoli organi collocati all'interno delle cellule. Al microscopio elettronico appaiono come dei bastoncelli, dei salsicciotti schiacciati al centro, ma potrebbero sembrare anche dei batteri. E in effetti lo sono. O, meglio, lo sono stati.

Due miliardi di anni fa

Infatti la teoria ormai accettata da tutti dice che, all'incirca due miliardi di anni fa, l'evoluzione della vita sulla terra fece un salto spettacolare rovesciando in positivo quella che si profilava come una catastrofe ambientale di proporzioni epiche, prodotta dal progressivo accumularsi dell'ossigeno nell'atmosfera terrestre.

Quando la vita comparve sulla terra, circa 3,6 miliardi di anni fa, l'atmosfera terrestre, al pari di quella degli altri pianeti, non conteneva, se non in piccolissime quantità, ossigeno libero, ma era ricca di anidride carbonica.

A partire da 2,5 miliardi e mezzo di anni fa si evolvettero delle alghe azzurre, verdi-azzurre, chiamate dai biologi 'cianobatteri', che, come prodotto finale del loro metabolismo, erano capaci di produrre grandi quantità di ossigeno che, millennio dopo millennio, si accumulò in proporzioni minacciose nell'atmosfera. Perché minacciose? Perché l'ossigeno era altamente tossico per i 'grandi' batteri che, per oltre un miliardo di anni, avevano dominato la scena della vita.

Ma ecco che arrivano i salvatori: cominciano a moltiplicarsi piccolissimi batteri capaci di utilizzare quel veleno, l'ossigeno. Erano gli antenati dei mitocondri.

Accadde allora che i grandi batteri, per poter sopravvivere, fagocitarono i piccoli batteri dotati di quella eccezionale capacità. E, invece di digerirli, pensarono bene di instaurare un rapporto simbiotico.

Gli antenati dei mitocondri inserirono nelle vecchie cellule batteriche un motore nuovo, capace di potenziare di molte decine di volte la resa energetica dei processi metabolici.

Fu una svolta spettacolare. Da lì veniamo noi e in generale tutte le forme complesse di vita, che esplosero e invasero il pianeta circa 600 milioni di anni fa.

I mitocondri vengono trasmessi per via materna

Questa teoria venne proposta nel 1981 dalla biologa Lynn Margulis, membro dell'Accademia americana delle scienze, amica e collaboratrice di Jim Lovelock, l'autore dell'ipotesi Gaia (la Terra come pianeta vivente).

Qualche tempo dopo, H. Laborit, da grande scienziato eclettico qual era, propose che la trasmissione ereditaria dei mitocondri non dovesse seguire le regole della genetica mendeliana (il nostro patrimonio genetico è per metà di origine materna e per metà paterna), ma fosse solo materna. E, in effetti, ricerche successive hanno dimostrato che, nello spermatozoo, i mitocondri sono tutti collocati nella coda e che, una volta avvenuta la penetrazione dell'ovulo, essi vanno incontro a rapida degenerazione.

Per questo l'informazione genetica sulla produzione dei mitocondri all'interno della cellula viene trasmessa alla cellula embrionale solo dalla madre che, per converso, ha nella sua cellula ovulo una quantità enorme di mitocondri. Questo 'matriarcato' biologico, questo marchio femminile impresso nel motore cellulare, è tipico di tutti i mammiferi, al punto che gli spermatozoi di alcuni animali (forse per non avere problemi) entrano nell'ovulo solo con la testa, lasciando la coda fuori!

co, costituisce il collante dentro e attorno al quale vanno a impastarsi altre proteine, nonché dendriti e cellule gliali. Si forma così una lesione ‘attiva’, un vero e proprio focolaio infiammatorio del tessuto cerebrale che, a seconda della sua diffusione e localizzazione, può avere ripercussioni gravissime sulle funzioni cognitive e anche su quelle organiche: dopo cinquedici anni dall’inizio della malattia, infatti, la persona colpita presenta vuoto mentale e totale perdita di controllo su di sé.

Placche senili, spesso non distinguibili da quelle che sono alla base della malattia di Alzheimer, in quantità molto più ridotta, sono però presenti anche in soggetti normali con più di 60 anni. Le aree cerebrali maggiormente colpite sono l’ippocampo, l’amigdala, il nucleo striato, il *locus caeruleus*.

Questo fenomeno collegato con l’invecchiamento spiega l’indebolimento nella neurotrasmissione di alcuni importanti circuiti cerebrali, che hanno origine proprio in queste aree.

I buchi nella rete dei circuiti di neurotrasmissione

Con il passare degli anni diminuisce la concentrazione di acetilcolina, dopamina e noradrenalina, trasmettitori fondamentali, collegati a funzioni complesse sia di tipo fisico, come il movimento, sia di tipo cognitivo, come la memoria, sia di tipo complessivo, come la capacità di attivare una reazione di stress.

La diminuzione della concentrazione dell’acetilcolina e soprattutto delle catecolamine ha effetti di disorganizzazione su tutta la rete neuromonale.

La disorganizzazione generata dal deficit delle catecolamine

In proposito è sufficiente ricordare il ruolo della dopamina in alcuni fondamentali assi neuroendocrini, come il gonadico, il tiroideo, il prolattinico. Sono immediatamente intuibili, per esempio, le conseguenze negative di un cattivo funzionamento della tiroide, che può essere prodotto dal venir meno del ruolo inibitorio della dopamina, contrapposto a quello stimolatorio dell’ormone ipotalamico tireotropo (TRH), nella regolazione della produzione dell’ormone ipofisario stimolante la tiroide (TSH).

La rottura di questa ‘bilancia’ (i cui due ‘piatti’ sono dopamina e TRH) nel cervello può essere uno di quegli eventi di disorganizzazione generale che producono effetti a catena su più livelli e sistemi.

Anche il deficit di noradrenalina colpisce una funzione vitale: infatti, la

Il centro motore della sconnessione cerebrale

I danni all’orologio ippocampale

Nel capitolo ‘Il linguaggio interno del corpo: la comunicazione PNEI’ ho ampiamente riportato i risultati dei lavori della scuola del grande endocrinologo americano B.S. McEwen.

Dal 1968 in avanti, anno i cui scoprì i due diversi tipi di recettori nell’ippocampo, quest’area del cervello è diventata a buon diritto la sede del congegno regolatore della reazione di stress o, meglio, del suo prodotto finale, della secrezione di glucocorticoidi da parte della corteccia surrenale.

Ricordo che l’ippocampo contiene un recettore particolare (recettore di tipo I) che consente la regolazione del ritmo giornaliero (circadiano) della produzione di cortisolo. Il risultato della misura dei livelli di cortisolo circolanti, realizzata dall’ippocampo, passa all’ipotalamo che penserà poi a stimolare o meno la produzione di cortisolo tramite la cascata di segnali CRH-ACTH, che dal cervello raggiungono l’ipofisi e infine il surrene. In situazioni di stress, invece, quando il cortisolo circolante è in grande quantità, è l’ipotalamo (con il recettore di tipo II) a entrare in funzione. Passato lo stress, ritornati nella norma i valori di cortisolo, è di nuovo l’ippocampo ‘a battere il tempo’, a segnare il ritmo su cui l’ipotalamo si sincronizzerà per regolare la produzione di cortisolo.

Se questo è il complesso e raffinato meccanismo di regolazione, è evidente che ogni danno ai sensori ippocampali ha l’effetto di sregolare l’asse neuroendocrino CRH-ACTH-cortisolo. E, purtroppo, l’ippocampo, come abbiamo già visto, è una delle aree cerebrali maggiormente esposte al trascorrere degli anni.

Il killer dei neuroni ippocampali è proprio il cortisolo. L’azione dell’ormone sui neuroni è, infatti, di tipo tossico.

L’ippocampo dell’anziano non stacca la spina del cortisolo

L’allievo di B.S. McEwen, R.M. Sapolsky, in una serie di studi della metà degli anni Ottanta, ha mostrato che il cortisolo blocca la capacità del neurone di assumere glucosio. In sostanza il cortisolo produce una ‘crisi energetica’ nel neurone ippocampale, determinando invecchiamento e/o morte. Inoltre gli scienziati pensano che alti livelli di cortisolo inducano un aumento della concentrazione di calcio all’interno della cellula, con risultati analoghi a quelli prima descritti.

il risultato sarà una minore efficienza dell'orologio che regola il ritmo normale del cortisolo.

È per questo che spesso negli anziani i livelli basali di cortisolo sono di norma più alti. Ma, soprattutto, è questa la ragione della minore efficienza che un anziano mostra nel gestire una situazione di stress. Uno stress ben gestito infatti significa far salire il cortisolo 'il tempo necessario' e poi farlo tornare rapidamente a livelli normali. Questo è l'unico modo per utilizzare l'ormone e impedire che danneggi il nostro cervello. Studi realizzati su umani e topi mostrano che, dopo uno stress, livelli elevati di cortisolo, in un soggetto giovane, vengono mantenuti per 60-120 minuti, mentre in un anziano per tre volte tanto (180-360 minuti).

Questa minore sensibilità dell'anziano al *feedback* negativo del cortisolo, insomma a 'staccare la spina', deriva proprio dalla riduzione dei recettori ippocampali che, nel cervello invecchiato, si riducono di oltre un terzo.

Le ripercussioni generali: depressione, smemoratezza...

Mi pare inutile insistere nella descrizione dei danni di carattere generale prodotti dalla disorganizzazione della risposta di stress, perché è uno dei contenuti centrali di questo libro; faccio solo notare che l'aumento dei livelli basali di cortisolo è strettamente collegato alla depressione, molto diffusa tra gli anziani.

Inoltre, un danno all'ippocampo spiega anche la principale manifestazione clinica del cervello vecchio: la smemoratezza. La memoria infatti è strettamente connessa al ruolo di 'magazzino' e di processatore delle informazioni svolto dall'ippocampo.

L'ippocampo è sensibile alle carezze

Mantenere quindi in buona efficienza questa struttura del nostro cervello è fondamentale per invecchiare e farlo bene. Ma come si fa?

Un gruppo di scienziati della prestigiosa McGill University di Montreal, in Canada, ha realizzato una serie di esperimenti che mostra quanto sia importante la prima fase della vita nel modellare e proteggere il cervello dagli attacchi del tempo.

Neonati di ratto sono stati presi dal nido e manipolati, accarezzati, per 15 minuti al giorno per 21 giorni consecutivi. Il ventiduesimo giorno sono stati svezzati e messi assieme agli altri cuccioli che non avevano ricevuto

loro vita e anche in vecchiaia, una minore produzione di cortisolo sotto stress e, soprattutto, un più rapido ripristino delle condizioni normali. Dal punto di vista delle prestazioni mentali, poi, i ratti accarezzati mostravano, da vecchi, una memoria e una capacità di apprendimento simili a quelle dei giovani.

Prestazioni quindi nettamente superiori a quelle mostrate dai ratti vecchi non manipolati.

L'esame dell'ippocampo dei ratti accarezzati confermò quello che gli scienziati supponevano: i neuroni e i recettori ippocampali erano in condizioni nettamente migliori di quelle presentate dai ratti del gruppo di controllo. È questa un'ulteriore dimostrazione della centralità delle emozioni positive nella fase cruciale dello sviluppo del cervello e della realizzazione delle connessioni al suo interno e tra esso e il resto dell'organismo. Questa sorta di *imprinting*, di taratura iniziale degli strumenti di regolazione generale dell'organismo, è fondamentale che venga fatta nelle migliori condizioni. Ci vorrebbe che, accanto ai lavaggi nasali con 'soluzione fisiologica' per il primo raffreddore, il pediatra prescrivesse anche tante, tante carezze. Accarezza i vostri neonati! Il loro ippocampo ve ne sarà grato per tutta la vita!

Immunità: chi non perde l'equilibrio campa cent'anni

Un centenario e un giovane hanno gli stessi valori immunitari, ma diversa è l'organizzazione interna al sistema

Se si fa un esame del sangue a un centenario e a un ventenne, si nota che i parametri ematologici (globuli bianchi, rossi, emoglobina, piastrine, eccetera) sono più o meno identici. Se però si approfondisce l'analisi delle varie popolazioni e sottopopolazioni di cellule immunitarie, il discorso allora cambia.

Con il passare degli anni, infatti, non si ha in generale una diminuzione marcata dei leucociti (l'insieme dei globuli bianchi), ma una netta e progressiva diminuzione dei linfociti, soprattutto dei linfociti T *helper* e soppressori.

Il numero complessivo dei leucociti rimane più o meno lo stesso perché, come compenso, aumentano i granulociti (soprattutto neutrofili) e linfociti NK.

Anche i linfociti B calano nell'anziano, ma meno drammaticamente dei linfociti T. Anzi, spesso, non c'è differenza numerica tra giovani e vecchi, ma, pur non variando di numero, i linfociti B degli anziani producono meno

Ma, come sappiamo, i circuiti interni sono profondamente influenzati dall'esterno. Un solo dato: l'incidenza della depressione tra gli anziani ricoverati in ospedali, case di cura, eccetera, è semplicemente il doppio (25%) di quella che si registra tra i non-istituzionalizzati.

Così come è nozione comune, confermata da numerose ricerche, che il declino intellettuale è minimo tra le persone che continuano a essere impegnate, a prendere decisioni, a svolgere un ruolo anche a tarda età, mentre è massimo tra gli anziani emarginati a livello familiare e sociale.

È evidente che qui entrano in gioco collocazioni economiche, stili di vita personali, situazioni familiari, ma anche e, direi, soprattutto, le forme dell'organizzazione sociale.

Se la società ha il suo valore forte, fondante, sulla competizione sfrenata e sul successo individuale, la maggior parte degli anziani, per definizione fuori dal gioco, è destinata a una vecchiaia infelice o quantomeno triste. Il 'Tavor' non sarà allora uno strumento eccezionale, da usare in momenti d'emergenza, bensì la droga di massa, somministrata da spacciatori autorizzati, per controllare un'angoscia insopportabile e sempre più diffusa tra la popolazione.

Anche al geriatra non piace il modello biomedico dominante

Serve allora un cambiamento sia di 'ambiente sociale' (valori e organizzazione del lavoro e della vita) sia di approccio medico (la prevenzione delle principali malattie invalidanti e la cura dell'anziano).

I geriatri su quest'ultimo aspetto non hanno dubbi. Parlano di 'inadeguatezza del modello biomedico' nel valutare lo stato di salute dell'anziano, spesso affetto da più patologie croniche, da malesseri non registrabili e non definibili tramite i normali esami di laboratorio. Invocano quindi quella che loro chiamano una 'valutazione multidimensionale' realizzata da una unità multidisciplinare (chiamata Unità di Valutazione Geriatrica, UVG in sigla) che, accanto al geriatra, vede non solo altre figure mediche o paramediche, ma anche l'assistente sociale.

Dati di fatto inquietanti

Dalla parte di questa proposta non ci stanno ragioni ideologiche, ma dati di fatto. Economici (l'assistenza domiciliare, che è il logico corollario della nuova concezione dell'assistenza all'anziano, ha costi minori del ricovero per lungo tempo in un ospedale), ma anche terapeutici.

clusioni generali) su ventotto ricerche, condotte negli ultimi dieci anni, riguardo all'efficacia terapeutica dell'opera dell'UVG rispetto alla tradizionale azione medica.

I risultati indicano che se gli anziani sono valutati e assistiti da una UVG muoiono di meno (dal 35 al 50% in meno) e stanno decisamente meglio degli altri curati tradizionalmente.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- G. Attardi *Mutazioni del Dna mitocondriale e invecchiamento*, conferenza all'Istituto Superiore di Sanità, Roma, 12/XII/1994.
- G. Benzi *Peroxidation, Energy Trasdiction and Mitochondria during Aging*, Libbey Eurotext, 1990.
- C.W. Cotman e al. *Neural Plasticity and Regeneration*, in G.J. Siegel *Basic Neurochemistry*, Raven Press, New York, V ed., 1994.
- G. Crepaldi (a cura di) *L'invecchiamento*, quaderno de 'Le Scienze' n.79, 1994.
- P. Cugini *Cronobiologia e senescenza*, in *Atti del II simposio internazionale sulla cronobiologia*, Istituto italiano medicina sociale editore (pubblicazione fuori commercio), 1986.
- U. Fagiolo, A. Amadori *Immunità e invecchiamento*, in G. Crepaldi *Trattato italiano di gerontologia e geriatria*, UTET, Torino, 1992.
- A. Fidanza *Le vitamine*, Agnesotti, Roma, 1990.
- C.E. Finch *Biochemistry of Aging in the Mammalian Brain*, in G.J. Siegel *Basic Neurochemistry*, Raven Press, New York, V ed., 1994.
- C. Franceschi *Basi biologiche della longevità e dell'invecchiamento*, in G. Crepaldi *Trattato italiano di gerontologia e geriatria*, UTET, Torino, 1992.
- M. Goonewardene, D.M. Murasko *Aging and Immune Sistem*, in L.H. Sigal *Immunology and Inflammation*, McGraw-Hill, New York, 1991.
- R.A. Kenney *Fisiologia dell'invecchiamento*, Il Pensiero Scientifico, Roma, 1991.
- L. Margulis *Symbiosis in Cell Evolution*, WW Freeman Co., New York, 1981.
- V. Marigliano *La longevità*, Atti del 95° congresso della Società Italiana di Medicina Interna, vol. II, Pozzi, Roma, 1994.
- G. Masotti *La valutazione multidimensionale come strategia fondamentale in geriatria*, Atti del 95° congresso della Società italiana di medicina interna, vol. II, Pozzi, Roma, 1994.
- M.J. Meaney e al. *Adrenal Glucocorticoids as Modulator of Brain Aging*, in Makman e Stefano *Neuroregulatory Mechanism in Aging*, Pergamon Press, Oxford, 1993.
- G. Nappi e al. *Stress and the Aging Brain*, Raven Press, New York, 1990.
- D.J. Selkoe *Biochemistry of Alzheimer's Disease*, in G.J. Siegel *Basic Neurochemistry*, Raven Press, New York, V ed., 1994.
- U. Senin e al. *Invecchiamento cerebrale*, in G. Crepaldi *Trattato italiano di gerontologia e geriatria*, UTET, Torino, 1992.
- A.E. Stuck e al. *Comprehensive Geriatric Assessment: a Meta-Analysis of Controlled Trials*, in 'Lancet', 1993, 342: 1032-1036.
- B. Tavolato *Nan...*