

# Linfa nel cervello

Francesco Bottaccioli\*

Un gruppo di ricercatori della Virginia ha pubblicato su *Nature* una notizia che ha destato scalpore e stupore. Il cervello è dotato di un network di vasi linfatici, con le stesse funzioni che svolge negli altri organi: drena prodotti del metabolismo e fa circolare molecole e cellule immunitarie.

Lo scalpore deriva dal fatto che, con questa scoperta, è definitivamente liquidata la vecchia visione del cervello come un despota che comanda il resto del corpo, ma da cui si protegge attivamente, impedendo in particolare alle cellule immunitarie di entrare in contatto con le cellule nervose. I vasi linfatici nel cervello funzionano da “gate” a due vie: fanno uscire dal cervello prodotti di scarto e fanno entrare cellule immunitarie dalla circolazione periferica. Che è quello che succede in tutti gli altri organi.

Lo stupore deriva dal fatto che ci troviamo di fronte a una classica scoperta di neuroanatomia che si pensava non fosse più possibile, ritenendo che, al riguardo, tutto fosse già stato scoperto, da parecchi decenni. Invece, la ricerca di base, ben orientata, ha la forza di stupirci ancora una volta, indicando nuove vie e dando solidità scientifica a vecchi approcci terapeutici, di cui parliamo nell’articolo a fianco.

I ricercatori del “Center for Brain immunology and Glia”, dell’ Università della Virginia a Charlottesville, hanno rintracciato sotto la dura madre, che è la membrana meningea più esterna, la presenza di una rete di vasi linfatici che drena il fluido cerebrospinale che circola sotto la meninge intermedia, l’aracnoide.

Secondo gli esperimenti dei neuroscienziati statunitensi, si tratterebbe della primaria via di drenaggio dell’ “acqua di lavaggio” del cervello che è il liquido o fluido cerebrospinale (CSF in sigla). Questo fluido, che è prodotto da particolari cellule (raggruppate nei plessi corioidei, a livello dei ventricoli cerebrali) e che circola nelle meningi avvolgendo il cervello, per molto tempo è stato pensato essere un semplice ammortizzatore dell’organo, un cuscinetto a protezione dagli urti. In realtà, il fluido non rimane confinato nelle meningi, ma penetra nel tessuto cerebrale e va a mischiarsi con un altro fluido, chiamato fluido interstiziale, che porta fuori dalle cellule nervose i loro scarti metabolici. Del resto è intuibile che un organo di grandi dimensioni, caratterizzato da un elevatissimo metabolismo, come il cervello, debba avere un efficientissimo sistema di pulizia interna che è fatta di riciclaggio e di invio al sangue dei prodotti di scarto.

Fino alla scoperta dei vasi linfatici, si pensava che il drenaggio cerebrale fosse garantito con certezza da una sola via, quella che fa passare il liquido cerebrospinale dentro un sistema di piccoli vasi sanguigni (i villi aracnoidei) che poi sversano in aree più grandi (i seni venosi).

Ma questa via è a una sola direzione: va dal cervello al sangue. La via linfatica scoperta invece va in entrambe le direzioni: da e per il cervello. E quindi garantisce il collegamento con le cellule immunitarie che circolano nella rete linfatica del corpo e che hanno nei linfonodi cervicali le stazioni di sosta e smistamento da e per il cervello.

Questa scoperta si inserisce in un quadro già ricco di conoscenze sulle relazioni tra cervello e sistema immunitario, che del resto è all’origine della Psiconeuroendocrinoimmunologia.

Quarant'anni fa, con l'immunofisiologo Hugo Besedowsky dell'Università di Morburgo in Germania, è iniziata la ricerca sulle citochine, come staffette di collegamento tra i due sistemi. Ormai sappiamo, oltre ogni ragionevole dubbio, che questi prodotti del sistema immunitario dal corpo sono in grado di segnalare praticamente in tutti i reparti del cervello, influenzando la produzione di neurotrasmettitori e di ormoni e quindi contribuendo ad alterare la neurofisiologia, i comportamenti e gli stati d'animo.

Le vie che seguono le citochine dalla periferia del corpo al cervello sono la circolazione sanguigna e i grandi tronchi nervosi. Molto studiata, negli ultimi anni, la via nervosa, in particolare quella garantita dal nervo vago che dagli organi interni e segnatamente dall'intestino porta i messaggi immunitario al cervello.

Nel cervello poi c'è un sistema immunitario stabile, stanziale come si dice, con diverse classi di cellule, il cui studio continua a sorprenderci. Per esempio, è stato scoperto che in alcune aree del cervello, come l'epifisi e dintorni, sono rintracciabili popolazioni di cellule mastoidi, le stesse cellule che, collocate sotto la pelle, quando si soffre di orticaria fanno venire i noti ponfi. Insomma il cervello non è un organo che fa eccezione alla regola del monitoraggio immunitario. E questo ci fa capire meglio la genesi di alcune malattie e le vie della loro possibile cura, come vediamo nell'articolo accanto.

*\*Direzione Master in Psiconeuroendocrinoimmunologia Università dell'Aquila*

## **Dallo studio delle vie di collegamento nuove possibilità per la cura del cervello**

Guardando la ricerca degli ultimi decenni su malattie neurodegenerative come l'Alzheimer, il Parkinson, la Sclerosi multipla, la nota saliente è lo studio della lesione, come si forma, quali sono le molecole coinvolte, come progredisce. Poco invece si è fatto per costruire mappe dettagliate dei collegamenti, in patologia, tra diverse aree cerebrali e tra cervello e resto del corpo. Anche se ormai, ovunque, risuonano indicazioni sul ruolo centrale dell'alimentazione, della attività fisica, della gestione dello stress nella prevenzione e nella terapia della neurodegenerazione. Ma come fanno questi comportamenti a influenzare la genesi e l'evoluzione della neurodegenerazione? L'attività fisica può aumentare la capacità di drenaggio dal cervello al sangue, tramite anche il sistema linfatico recentemente scoperto, della beta amiloide che è il principale mattone su cui si aggrega la placca dell'Alzheimer. L'alimentazione, come si legge in una recente review su *Frontiers in Aging Neuroscience*, può rendere adeguato il sistema recettoriale della parete dei piccoli vasi sanguigni (conosciuto come LRP-1) che svolge un ruolo cruciale nello smaltimento della beta amiloide. La gestione dello stress può bloccare l'afflusso di cellule immunitarie infiammate dalla periferia al cervello, come dimostra l'ennesimo lavoro sul modello animale di "sconfitta sociale", pubblicato su *Biological Psychiatry*, dove è documentato, dopo una fase di stress cronico, uno stato d'ansia accompagnato da un incremento del traffico di monociti dalla milza al cervello.

Del resto, iniziano ad essere pubblicati i primi lavori sull'efficacia di un intervento multidimensionale nella prevenzione del declino cognitivo. Lo studio finlandese FINGER, pubblicato alcune settimane fa su *Lancet*, ha documentato che un programma centrato sulla dieta, l'attività fisica, la gestione delle emozioni e la stimolazione cognitiva, dà buoni risultati in termini di miglioramento e di mantenimento delle funzioni cognitive negli anziani.

Ma anche la farmacologia può trarre vantaggio dalle scoperte sulla linfa nel cervello. Lo studio molecolare delle caratteristiche di quel "gate" a due vie potrebbe dare indicazioni preziose su come aumentare, in caso di Alzheimer, il drenaggio cerebrale della beta amiloide e su come bloccare l'ingresso a cellule immunitarie infiammate nel caso della sclerosi multipla, evitando i rischi riscontrati nelle precedenti sperimentazioni. (*Francesco Bottaccioli*)

**PUBBLICATO (CON MODIFICHE) SU LA REPUBBLICA DEL 7.7.2015. RIPRODUZIONE RISERVATA**