

Il sistema neuro-endocrino e il principio delle secrezioni interne

Roberto Toni^{1,2,3}

© Springer International Publishing AG 2017

L'idea più antica sull'esistenza di una regolazione neurale del sistema endocrino è rintracciabile nella tradizione dello Yoga Tantra, originariamente elaborato dalla cultura dravidica pre-ariana (civiltà neolitica della valle dell'Indo, attuale Pakistan, 2600–1900 a.C.), successivamente assorbita nel XIV sec. a.C. dalla tradizione medica dell'Ayurveda, di origine ariana bramiana (attuale etnia Hindu, India).

Questa dottrina medica concepisce l'esistenza di 7 centri energetici, chiamati *chakras* (= ruote) disposti in direzione caudo-craniale sulla linea sagittale mediana del soma, lungo il decorso della colonna vertebrale, dal perineo al bregma cranico. Queste "ruote" sarebbero "vortici energetici" che, anatomicamente, coincidono, dal basso verso l'alto, con un ganglio ortosimpatico (ganglio impari di Walther, alla giunzione sacro-coccigea, da non confondere con il globo coccigeo vasculo-muscolare) a rilascio di noradrenalina, un organo linfoepiteliale a secrezione endocrina (timo) e 5 ghiandole endocrine (gonadi, pancreas, tiroide, ipofisi, epifisi). Nella prospettiva tantrica, qualsiasi stimolo ambientale o viscerale (estero- o interocettivo) viene condotto attraverso il midollo spinale e, a partire dalla regione perineale (sede del 1° *chakra*), provoca un "flusso informativo" che, salendo lungo lo speco vertebrale, modifica l'attività dei *chakra* (o, se letto in termini moderni, quella della struttura endocri-

na cui il *chakra* corrisponde) (Fig. 1a), con effetti immediati sull'omeostasi energetica e psichica [1–3].

L'eredità di una regolazione neuro-endocrina di questo tipo si legge nell'aforisma 50 di Ippocrate *Γυναικι τα καταμηνια ην βουλη επισχειν σικυην ως μεγιστην προς τυτθους προςβαλλε* (= *Per bloccare l'eccesso mestruale si deve applicare al seno una grande coppa*), che allude al riflesso neuro-endocrino prolattinico, mediato dall'impulso interocettivo ascendente dai dotti galattofori dilatati dal vuoto della coppettazione [1] (ancora in uso nella medicina tradizionale cinese) e che riemerge, in vesti moderne, nell'iperprolattinemia transitoria da dilatazione vaginale (colposcopia) e rettale (rettoscopia). Un riflesso neuro-endocrino è ravvisabile anche nell'ingrossamento transitorio da vasodilatazione intratiroidea a seguito di stress da deflorazione nella donna, riferito sino dal I sec. a.C. nella tradizione medica dell'antica Roma (e cantato da Catullo nel carne 65), il cui corrispettivo clinico è l'ingrossamento tiroideo parossistico da paraganglioma/feocromocitoma, per eccesso di noradrenalina circolante [1]. Tuttavia, solo 1900 anni più tardi fu chiaro che le strutture anatomicamente associate ai *chakras* potevano rilasciare una sostanza attiva nella circolazione generale: questa consapevolezza fu inaugurata dal fisiologo tedesco Arnold Adolph Berthold che, nel 1849, dedusse l'esistenza, nel capone trapiantato con testicolo di gallo, di una "secrezione interna" da parte della gonade (il testosterone), in grado di mantenere i caratteri sessuali secondari.

Nel 1891 E. Brown-Sequard e A. D'Arsonval, per primi, suggerirono una connessione tra "secrezioni interne" e mantenimento dell'equilibrio energetico somatico [4], mentre nel 1895 E. Schafer estese la proprietà di "secrezione interna" a qualsiasi organo del corpo [5]. La capacità di "secrezione interna" assunse particolare significato tra il 1928 e il 1940 [6, 7] a seguito dei lavori degli anatomici tedeschi Ern-

✉ R. Toni

roberto.toni@unipr.it; roberto.toni@unibo.it;
roberto.toni@tufts.edu

¹ Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia

² Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia

³ Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center–Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

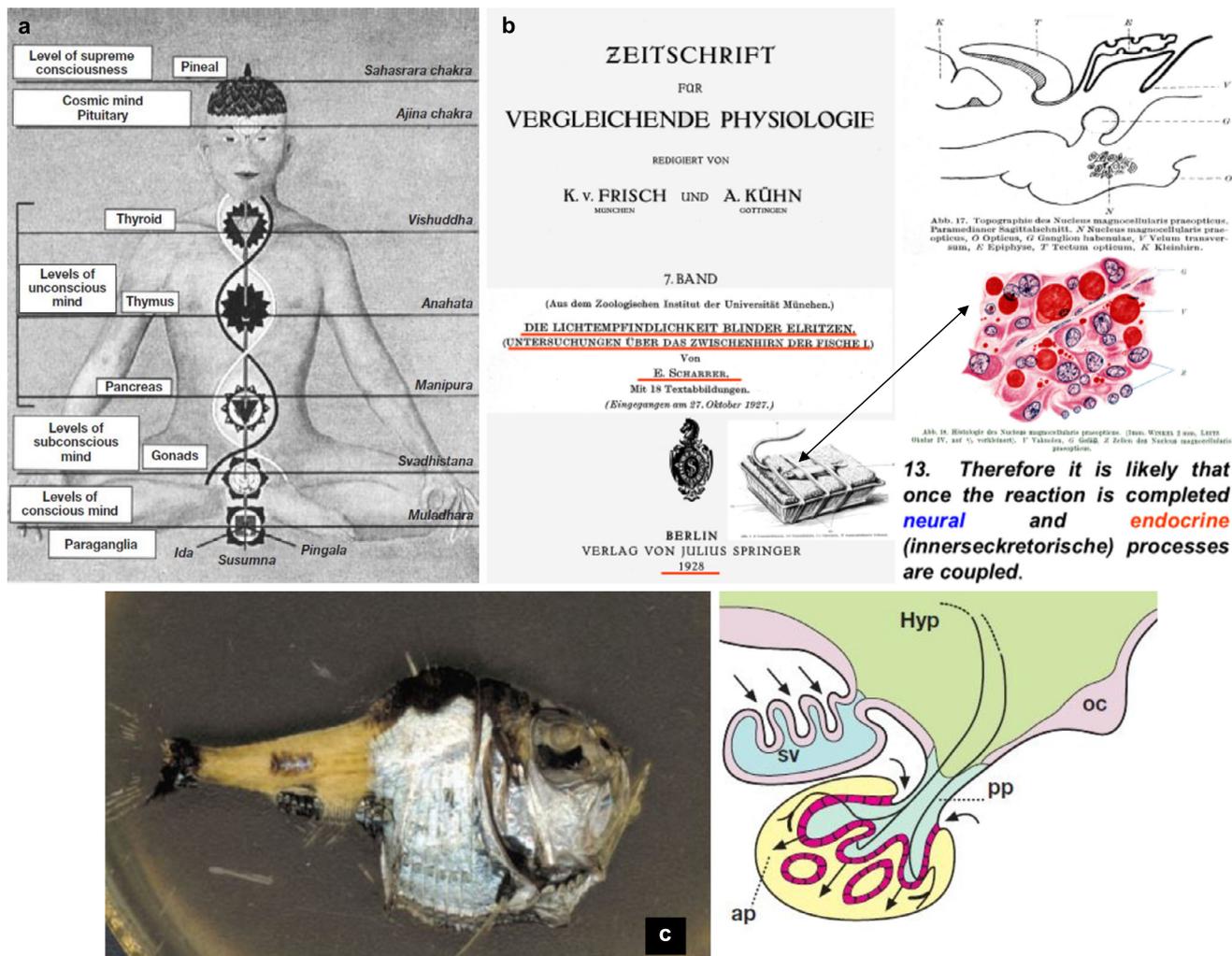


Fig. 1 **a** Disegno schematico ayurvedico che mostra l'associazione tra i 7 vortici energetici (*chakras*) della dottrina Yoga e strutture del corpo umano dotate di "secrezione interna". Notare che gli stimoli derivanti dalla regione perineale producono un flusso energetico spirale (il serpente *kundalini*) lungo il midollo spinale (la *susumna*) che modifica la risposta energetica di ciascun *chakra*, conducendo a modificazioni nel livello di coscienza. Questa prospettiva è teoricamente compatibile con l'idea che specifici trasduttori neuroendocrini (le strutture associate ai *chakras*) possano agire come regolatori dell'equilibrio energetico somatico in risposta a stimoli ambientali, inducendo una comunicazione psico-neuro-endocrina rivolta al mantenimento di differenti livelli omeostatici (rappresentati metaforicamente dai livelli di coscienza dello Yoga); **b** frontespizio del primo lavoro di E. Scharrer sull'ipotalamo

dei Pesci, nel quale osservò (*freccia*) neuroni ricchi in neurosecreto (*colore rosso*) nel nucleo magnocellulare preottico. Scharrer concluse che la presenza di "gocce" vescicolari colorabili era dovuta alla capacità di questi neuroni di agire come cellule endocrine; **c** i Teleostei Cupleiformi, come il pesce abissale *Argyropelecus hemigymnus* (reperito personale) sono, tra i Vertebrati, il prototipo più antico di circuito neuro-endocrino: infatti, i neuroni ipotalamici (Hyp) innervano direttamente sia l'ipofisi anteriore (ap) che la posteriore (pp, ma non il suo equivalente, il sacco vascoloso-SV, essendo i Pesci ossei privi di plesso portale ipofisario che nei Mammiferi, Uomo incluso, rappresenta la base anatomica per la regolazione neurosecretiva ipofisaria, come dimostrato sperimentalmente W.G. Harris (da [1], parzialmente modificato)

st e Berta Scharrer che dimostrarono la presenza di neuroni con caratteristiche secretive nell'ipotalamo dei Vertebrati e introdussero il concetto di "neurosecrezione" (Fig. 1b). Nello stesso periodo F. Feyrter propose che le "cellule chiare" da lui osservate in differenti distretti somatici potevano avere attività "paracrina" [8], inaugurando il concetto della chemotrasduzione intercellulare. Nel 1948, poi, l'anatomico britannico G.W. Harris [9] sancì la continuità morfofunzionale tra ipotalamo e ipofisi, dovuta al sistema portale

ipofisario e il ruolo della neurosecrezione per la regolazione anteroipofisaria (Fig. 1c).

A metà degli anni '50 del XX sec. fu identificato dalla scuola anatomica ungherese un aspetto fisiologico rimasto ancora oscuro, ma di grande fascino. Riguarda la capacità delle ghiandole endocrine di trasmettere afferenze sensitive ai nuclei ipotalamici deputati al controllo del loro asse funzionale, modificandone la sensibilità e quindi autoregolando, anche su base antimerica, la loro stessa funzione [10].

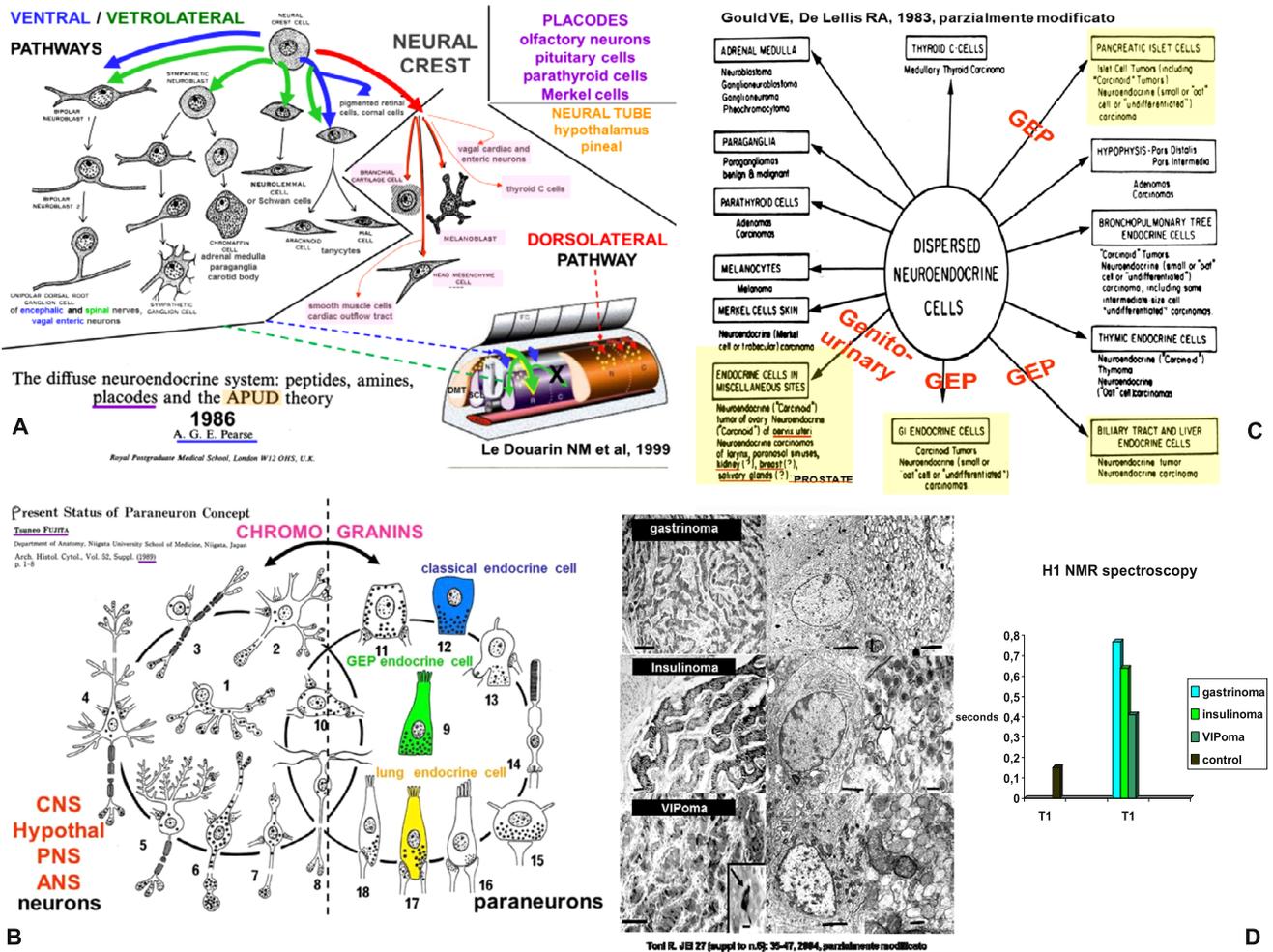


Fig. 2 a Frontespizio del lavoro di Pearse nel quale viene riassunta l'origine delle cellule del sistema APUD (o, se si preferisce, dotate di funzione neuroendocrina) e disegni schematici che mostrano, in alto, a sn e dx, le vie differenziative a partire sia dalle cellule della cresta neurale le quali, in basso a dx, possono migrare adese al tubo neurale (via ventrale e ventrolaterale: cellule del globo carotideo, midollare del surrene, paragangli, gangli ortosimpatici craniali e del tronco, cellule di Schwan, glia e taniciti, cellule pigmentate retiniche e della cornea) o superficialmente al mesoderma paraassiale (via dorsolaterale: cartilagine degli archi branchiali, ectomesenchima della testa, miociti lisci dei grossi vasi cardiaci, cellule C della tiroide, parte dei neuroni vagali cardiaci ed enterici, melanociti della cute), sia dal tubo neurale (neuroni olfattivi, cellule adenoipofisarie, cellule principali paratiroidi, cellule di Merkel della cute), sia dal tubo neurale (neuroni ipotalamici, cellule epifisarie); **b** frontespizio del lavoro originale di Fujita, dove viene introdotto il concetto del paraneurone, evoluzione di quella della cellula APUD di Pearse. Si tratta di una cellula che, pur non essendo a origine neuroectodermica, condivide con i derivati neurali

la sintesi delle cromogranine (come le cellule endocrine del polmone, gastro-entero-pancreatiche ed endocrine classiche), dovendosi ritenere, pertanto, dotata di proprietà neuroendocrine; **c** le cellule APUD o del sistema neuroendocrino diffuso sono alla base di numerose forme neoplastiche secernenti, spesso parte di patologie genetiche a carattere familiare. Lo schema di De Lellis et al. suggerisce che, basandosi sulla loro distribuzione fisiologica, sia possibile prevedere, specie nelle forme familiari, i siti corporei di espressione fenotipica delle neoplasie neuroendocrine; **d** nel caso di tumori neuroendocrini pancreatici (a sn, gastrinoma, insulinoma, vipoma, casi personali) l'identica struttura 3D reticolare immersa in un identico composto amorfo (amiloido) e la forte similitudine ultrastrutturale tra cellule non endocrine ed endocrine supporta l'idea di un precursore staminale multipotente locale (*cancer stem cell*) in grado di differenziarsi sia nelle cellule non secernenti che nel sottotipo secernente APUD. Differenti rapporti di densità tra cellule non secernenti e secernenti APUD sarebbero alla base del diverso profilo di rilassamento magnetico nucleare osservabile in ciascun tumore (a dx)

Su questo concetto si basa il principio del "massaggio ovarico" (presente nell'antica medicina Maya dell'America centrale), diffusosi nella pratica psichiatrica europea agli inizi del 1900 per il trattamento delle crisi di nevrosi isterica e successivamente abbandonato. Infine, tra il 1966 e il 1986 l'istochimico britannico Everson Pearse [11, 12] identificò

un insieme di cellule, diffuse nel corpo dei Vertebrati (oggi sappiamo corrispondenti alle cellule chiare di Feyrter), tutte in grado di sintetizzare e secernere amine e peptidi, collettivamente definite sistema APUD (acronimo per *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*). Pearse affermò che le cellule del sistema APUD erano dotate di "funzio-

ne neuroendocrina”, in quanto in grado di sintetizzare anche marcatori neurali come l'enzima *neuron specific enolase* e le proteine acide cromogranine. Secondo Pearse queste cellule derivavano dalla cresta neurale, come progenitori a differenziamento neuroendocrino. Successivamente Pearse ipotizzò che cellule con funzione neuroendocrina potevano derivare anche dai placodi craniali (zone di ispessimento neuroectodermico a livello della futura testa embrionale) e dal tubo neurale, ossia da neuroblasti (Fig. 2a,b). Oggi sappiamo che ogni organo del corpo umano possiede cellule staminali multipotenti che, verosimilmente, assumono un fenotipo APUD in relazione a richieste energetiche e/o ambientali [1].

Agli inizi degli anni '80 del XX sec. è stato suggerito di ri-definire le cellule APUD “sistema neuroendocrino diffuso” (Fig. 2c), per distinguerle dal sistema neuroendocrino p.d. ristretto all'asse ipotalamo-ipofisi [13]. Sistema neuroendocrino p.d., sistema neuroendocrino diffuso e sistema neurovegetativo si sarebbero evoluti per mantenere l'omeostasi energetica, immunitaria e psichica del soma. Questa possibilità è congrua all'idea dell'anatomico e fisiologo britannico J.Z. Young che, alla metà del 1900, ritenne che le secrezioni endocrine avessero come scopo finale quello di regolare l'informazione genetica durante l'evoluzione [14]. Similmente, il premio Nobel Gerald M. Edelman ha di recente considerato lo sviluppo del sistema endocrino prioritario su quello immune e nervoso per permettere a Invertebrati e Vertebrati di interagire subito con l'ambiente e sviluppare processi selettivi di adattamento.

Conflitto di interesse L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi su animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. Toni R (2004) The neuroendocrine system: organization and homeostatic role. *J Endocrinol Invest* 27(Suppl 6):35–47
2. Toni R, Mirandola P, Gobbi G, Vitale M (2007) Neuroendocrine regulation and tumor immunity. *Eur J Histochem* 51(Suppl 1):133–138
3. Toni R (2008) A new perspective in neuroendocrine integration: the trune information network (TIN) concept. Abstracts First meeting of the Indian subcontinent branch of the international neuropeptide society. Nagpur, India, February 2–3, 2008, pp 7–8
4. Brown-Sequard CD, D'Arsonval A (1891) Sur les extraits retires des glands et d'autres parties de l'organisme. *Arch Physiol Norm Pathol* 5(III):491–506
5. Schafer E (1895) Address in physiology of internal secretions. *Lancet* 2:321–324
6. Scharrer E (1928) Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen (Untersuchungen uber das Zwischenhirn der Fische, I). *Z Vergl Physiol* 7:1–38
7. Scharrer E, Scharrer B (1940) Secretory cells within the hypothalamus. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 20:170–194
8. Feyrter F (1938) Uber diffuse endokrine epitheliale organe. *JA Barth, Leipzig*
9. Harris GW (1948) Neural control of the pituitary gland. *Physiol Rev* 28:139–179
10. Halasz B, Szentagothai J (1959) Histologischer Beweins einer nervosen Signalubermittlung von der Nebennierenrinde zum Hypothalamus. *Z Zellforsch* 50:297–306
11. Pearse AG (1966) 5-Hydroxytryptophan uptake by dog thyroid C cells and its possible significance in polypeptide hormone production. *Nature* 211:598–600
12. Pearse AG (1986) The diffuse neuroendocrine systems: peptides, amines, placodes and the APUD theory. *Prog Brain Res* 68:25–31
13. DeLellis RA, Tischler AS (1991) The dispersed neuroendocrine cell system. In: Kovacs K, Asa SL (eds) *Functional endocrine pathology*, vol 1. Blackwell Scientific Publications, Boston, pp 493–508
14. Young JZ (1964) *A model of the brain*. Oxford University Press, Oxford