

Prof. Paolo Lissoni

*Le molecole antitumorali della pineale*

Il legame che mi spinse a conoscere il professor Di Bella fu in primis, prima ancora del discorso antitumorale, fu proprio la conoscenza, lo studio doveroso della ghiandola pineale, che praticamente fino agli anni Settanta era di pertinenza solo più di una tradizione filosofica che neanche medica, la quale ha invece considerato la pineale, quindi come se fosse un organo, una vestigia inesistente, non più utile nell'uomo attuale. In quegli anni ricordo anche il professor Frascini, in pratica da noi tre, si iniziò a intuire che erano giunti i tempi che gli studi della ghiandola pineale investissero la clinica umana, la fisiologia e la fisiopatologia umana. Da anni erano già note le importantissime azioni biologiche della melatonina ma tutti gli studi erano pressoché riferiti all'animale, quindi non andavano al di là di una documentazione fisiologica. Fu proprio grazie a questa triplice alleanza fra il professor Di Bella, Frascini e me che intuimmo essere giunti i tempi di elaborare una clinica della ghiandola pineale, fra l'altro consapevoli di tutti i risvolti che avrebbe avuto, di connessione fra la scienza e la filosofia. Oggi siamo in grado di tipizzare perfettamente la funzionalità di questa ghiandola: sarebbe doveroso inserirla nelle valutazioni cliniche di numerose patologie, certamente quelle neoplastiche, quelle psichiatriche e quelle autoimmunitarie. Quasi mai ciò avviene perché c'è un'oggettiva difficoltà in qualche modo a far inserire negli ospedali pubblici questi dosaggi, che dovrebbero rientrare in una normale valutazione della funzionalità del nostro corpo. La ghiandola pineale, come sapete, è in qualche modo il punto di unione sia all'interno delle funzioni del nostro corpo, sia del nostro corpo rispetto alle leggi universali. Ora: a fronte di una medicina che in qualche modo non solo ha separato la dimensione spirituale dal quella fisica, ma addirittura all'interno dell'unità del corpo umano lo ha frammentato in infinite funzioni singole, il messaggio della ghiandola pineale già agisce come elemento di disturbo e noi sappiamo benissimo quanto i condizionamenti, i pregiudizi culturali impediscano il divenire di una scienza libera.

La ghiandola pineale funziona secondo modelli totalmente diversi dalle comuni leggi meccanicistiche, perché il modello fondamentale che la regola è il rapporto luce-buio, quindi un concetto in genere estraneo alla medicina occidentale. Il principale stimolo che modula la liberazione di melatonina: ad opera della noradrenalina liberata dalla fibra post-gangliare del ganglio cervicale superiore, la luce inibisce il rilascio di noradrenalina, quindi durante il giorno vi è bassa produzione di melatonina; calando l'oscurità entra in attività questa fibra simpatica, rilascia noradrenalina, che agisce sul recettore  $\beta$  adrenergico, sul pinealocita e induce la liberazione di melatonina. Si avrà pertanto un ritmo luce, con bassi livelli e buio con livelli almeno tre volte tanto. Questo, fino a pochi anni fa, si riteneva essere il fondamentale meccanismo d'azione, in realtà è solo il principale: infatti la pineale sintetizza in sé infinite attività e non solo quale modulatore fra i vari sistemi biologici ma realizza essa stessa in sé una modulazione tra il sistema neuroendocrino e immunitario. Praticamente è sottoposta a più

regolazioni neurotrasmettitoriali, avendo anche un recettore alfa-adrenergico; sappiamo che i  $\beta$  agonisti stimolano il rilascio di melatonina, come pure gli  $\alpha 1$  agonisti e gli  $\alpha 2$  antagonisti. La liberazione di melatonina è bloccata invece dai  $\beta$  antagonisti, dagli  $\alpha 2$  agonisti e dagli  $\alpha 1$  antagonisti. Questa osservazione impone ad ogni singolo medico di conoscere questi meccanismi, perché si tratta di farmaci comunemente usati, per cui senza saperlo il medico può, curando magari altre patologie come l'ipertensione o altro, indurre un'alterazione alla ghiandola pineale; basti pensare ai cardiologi, che sino a pochi anni fa davano i betabloccanti anche la sera: il dare un betabloccante alla sera significa indurre un blocco funzionale della ghiandola pineale e quindi indurre un parziale stato di immunodepressione. La secrezione di melatonina è a sua volta regolata anche dai neuropeptidi: è noto l'effetto stimolatorio del V.I.P., l'effetto modulante degli oppioidi, endorfine e dinorfine, e in qualche modo è influenzata dalla liberazione di citochine, le quali non sono solo quelle sistemiche ma anche intrapinealiche, perché la pineale è costituita da pinealociti e da cellule gliali di derivazione macrofagica, le quali hanno capacità di liberare citochine soprattutto di tipo infiammatorio. La IL1, l'interleuchina 6, l'interleuchina 12 certamente inibiscono la liberazione di melatonina; il T.N.F. invece è stimolatore della liberazione di melatonina, l'interleuchina 2 può avere effetti inibitori o stimolatori a seconda della dose. Per cui emerge chiaramente che la ghiandola pineale realizza in sé stessa l'interazione tra sistema immunitario e sistema neuroendocrino, quindi è il massimo regolatore dell'omeostasi endogena e a sua volta è l'unico organo in grado di recepire le condizioni di luce e di magnetismo universali e di tradurre ciò in linguaggio biologico. All'opposto, l'occhio dà dell'universo solo un'informazione cognitiva ma non biologica. Vediamo con l'occhio che è giorno e a livello cognitivo sappiamo che è giorno, ma il nostro corpo non risponde biologicamente in modo diverso a questa nozione cognitiva; le modifiche biologiche inerenti le condizioni universali sono invece veicolate dalla ghiandola pineale. In realtà, se già la melatonina a suo modo ha sconvolto quella che è la comune fisiologia meccanicistica della medicina d'occidente, ebbene dobbiamo tener presente che la ghiandola pineale come minimo produce quattro molecole di natura indolica, più tutta una serie di neuropeptidi, più un ormone tripeptidico specifico della pineale che è l'arginina-vaso-tocina, più un ormone detto epitalamina, anch'esso costituito da tre aminoacidi, ma soprattutto la pineale è caratterizzata specificatamente da quattro neuro-ormoni di natura indolica, la cui sintesi è regolata fondamentalmente dagli enzimi N-acetiltransferasi e dall'enzima idrossi-o-metiltransferasi, l'enzima limitante è la N-acetiltransferasi (N.A.T.), inibito dalla luce. Non è ancora ben nota la circadianicità di questi altri tre indoli. Sicuramente abbiamo il 5-metoxitriptofolo, prodotto soprattutto durante le ore di luce, abbiamo la 5-metoxitriptamina prodotta nel pomeriggio e abbiamo il 5-metoxi-iridol-acetico prodotto di mattina. Sulla base delle conoscenze oggi disponibili, è prospettabile l'impiego quantomeno di uno di questi tre, la 5-metoxitriptamina, avendo gli studi sia di laboratorio, che clinici già tipicizzato la funzione di questo indolo. È importante l'ora del giorno della sua somministrazione, vale a dire se lo si somministra durante le ore serali, quando è attivo l'enzima N-acetiltrasferasi, esso automaticamente trasforma la 5-

metoxitriptamina in melatonina, che altro non è se non la N-acetil-5-metoxitriptamina. Per cui sia per il suo stesso ritmo circadiano, che per impedire l'attivazione dell'enzima N-acetil-trasferasi, la 5-metoxitriptamina va data nelle ore pomeridiane o intorno a mezzogiorno. Automaticamente il problema se dar la melatonina solo di sera, in accordo col suo bioritmo, oppure se darla durante il giorno per garantire per 24 ore un'azione della stessa, è scientificamente superato dalla consapevolezza che la pineale produce indoli diversi nelle diverse ore del giorno. Quindi l'atteggiamento corretto sarebbe quello dell'utilizzo della 5-metoxitriptamina nelle ore di luce e della melatonina nelle ore di oscurità. Certamente il campo oncologico è quello in cui storicamente esordirono le conoscenze sulla ghiandola pineale: sono oltre cinquant'anni che è noto che la ghiandola pineale esercita fisiologicamente un'attività antitumorale attraverso la melatonina, e gli altri ormoni indolici e peptidici. Sono noti da oltre trenta-quarant'anni studi in cui si dimostrava che la pinealectomia aumenta la crescita di neoplasie già presenti o aumenta l'incidenza di neoplasie nell'animale sano.

Interessante è osservare come a livello di istologia, cioè di indagine autoptica, i pazienti deceduti per neoplasia presentino alterazioni non solo quantitative ma addirittura anatomo-istologiche della ghiandola pineale, vale a dire segni di vacuolizzazione, quindi di ipofunzionalità della ghiandola pineale. Non solo, ma tutte le condizioni che l'epidemiologia in qualche modo riconosce essere predisponenti l'insorgenza di neoplasie – citiamo tre esempi: la depressione, i campi elettromagnetici e lo stress – tutte e tre queste condizioni sono caratterizzate da un minimo comune denominatore, che puntualmente è la ridotta produzione di melatonina. Capite bene come sulla sola melatonina sarebbe già possibile prospettare in un futuro un vero screening di massa: da una certa età della vita in poi valutare quanta melatonina produce la singola persona, sapendo dai dati sperimentali che il progressivo ridursi della produzione notturna di melatonina quantomeno espone ad un'aumentata incidenza di neoplasie e di malattie cardiovascolari. È certamente impensabile una prevenzione lasciata alla libertà del singolo cittadino, una prevenzione fai-da-te.

Quello di melatonina è il principale difetto endocrino presente nella malattia tumorale. La secrezione di melatonina sappiamo che presenta un preciso ritmo: nel soggetto sano abbiamo un picco notturno verso mezzanotte-l'una con valori intorno ai 90-100 picogrammi, quindi 3-4 volte tanto i valori diurni, che in genere sono attorno o inferiori ai 30 picogrammi. Nei pazienti con malattia neoplastica non metastatica abbiamo già un accenno a una riduzione marcata nella produzione notturna di melatonina, tuttavia il paziente presenta ancora tendenzialmente un incremento notturno, quindi è mantenuto un ritmo luce-buio ma ridotto, ritmo che tende a scomparire definitivamente nella malattia metastatica. Questa casistica si riferisce a 20 controlli e a circa 100 pazienti, 46 non metastatici, 54 metastatici comprendenti le principali neoplasie, quindi mammella, polmone e colon, quindi è un comportamento non tanto del singolo istotipo, ma una regola in generale della diffusione della malattia neoplastica, cioè la crescita tumorale non è in sé l'evento primario ma potremmo dire l'effetto di un progressivo danneggiamento dell'unità biologica, che ha nella ghiandola pineale certamente il suo simbolo

più sintetico. Per quanto riguarda l'aspetto dell'immunità antitumorale, oggi possiamo osare dire che conosciamo quasi tutto, ma questo è avvenuto semplicemente grazie al rispetto del metodo cartesiano, vale a dire: 1) accettare solo ciò che è chiaro ed evidente, che significa che se ci limitiamo agli studi in vitro delle citochine, cioè delle proteine prodotte dalle cellule immunitarie, entreremmo in un labirinto da cui non usciremmo più, perché gran parte delle citochine hanno effetti pro o antitumorali, pro o antistimolanti l'immunità antitumorale, secondo il tipo di dose, fondamentalmente, per cui lo studio in vitro non è in nessun modo trasducibile in vivo. In vivo invece abbiamo il dato clinico secondo cui gli aumentati livelli di alcune citochine, ad esempio l'interleuchina 6 e la interleuchina 10, sono immunosoppressivi. Quindi: il primo punto è partire dalle evidenze che la clinica ci dà. Il secondo punto è ridurre il complesso al semplice. Il terzo punto: dal semplice ricostruire il complesso.

L'errore in cui cade soprattutto la cultura anglosassone è quello di voler, nei singoli esperimenti, dimostrare tutto. In realtà bisogna andare per gradi e oggi sappiamo che le due cellule fondamentali regolanti l'immunità antitumorale sono il linfocita CD4 di tipo 1 e la cellula dendritica. Il linfocita CD4 agisce producendo l'interleuchina 2, la quale ha vari effetti ma fondamentalmente induce la trasformazione e l'evoluzione delle cellule natural killer, che sono capaci di lisare cellule tumorali con meccanismo antigene indipendente ma non le cellule tumorali fresche, quelle prelevate dal paziente. L'evoluzione in cellula L.A.K. (Lymphokine Activated Killer) conferisce a queste cellule natural killer la capacità di distruggere cellule tumorali fresche, cioè come sono effettivamente nell'ammalato. Questa è l'immunità antigene-indipendente. Esiste poi un'immunità antigene dipendente, quindi secondo una citotossicità specifica, veicolata dal linfocita citotossico CD8, per attivazione dell'interleuchina 12 prodotta dalla cellula dendritica. A sua volta l'interleuchina 12, quindi generatrice di una citotossicità antigene-dipendente, specifica pertanto, agisce modulando la differenziazione del linfocita T-helper naive o T-helper 0, in T-helper 1, quindi l'interleuchina 12 promuove, a livello di circolo ermeneutico, la liberazione di interleuchina 2 oltre a portare essa stessa alla generazione di una citotossicità antigene-dipendente. Non solo: altre citochine, soprattutto l'interleuchina 1 e la 4, attivano la differenziazione del T-helper naive in T-helper di tipo 2, che invece produce una serie di citochine immuno-soppressive, in particolare l'interleuchina 10. Quindi anche se la volontà del medico curante sarebbe quella di indurre ovviamente una stimolazione alla risposta immunitaria, la struttura del nostro organismo, la funzionalità originaria del nostro sistema immunitario è tale da prevedere sempre la concomitante generazione di una risposta soppressiva, che è mediata soprattutto dal linfocita T-helper 2 attraverso l'interleuchina 10, che immunosopprime bloccando la liberazione di interleuchina 2 e 12, e dal macrofobo, il quale ha infinite attività ma la somma algebrica delle stesse è fondamentalmente di tipo immuno-soppressivo, tant'è vero che l'infiltrazione macrofagica della massa tumorale stimola la crescita tumorale stessa. Il macrofago fa questo attraverso varie sostanze, in primis l'interleuchina 6, ma anche l'interleuchina 10, e le prostaglandine, soprattutto di tipo E 2; l'interleuchina 6 è immunosoppressiva bloccando l'evoluzione della cellula natural killer in cellula L.A.K.

Tutta questa è l'intelaiatura basilare dell'immunità antitumorale, la quale subisce poi un controllo neuroendocrino, che ad oggi siamo in grado sufficientemente di tipizzare, sapendo che la melatonina è immunostimolante che il sistema endocannabinoide è immunostimolante e che all'opposto i sistemi connessi allo stress e alla depressione, cioè il sistema noradrenergico ed il sistema oppioide, sono immunosoppressivi sulla risposta antitumorale; già questo ci spinge ad entrare nella mentalità della inscindibilità fra lo studio neurochimico e la condizione psichica e spirituale dell'ammalato.

I meccanismi antitumorali della melatonina sintetizzano le quattro principali strategie che l'oncologia medica usa: un'azione citotossica, un'azione immunomodulante, un'azione in qualche modo citodifferenziante e un'azione antiossidante. Il meccanismo antiproliferativo avviene per reazione su recettori specifici presenti sia a livello di membrana (di due tipi) che a livello nucleare. I recettori nucleari sono preposti al controllo della differenziazione dell'espressione del DNA, quindi che la melatonina moduli l'attività oncogenetica e apoptotica è nella fisiologia stessa della struttura del nucleo cellulare. La melatonina agisce anche modulando la secrezione dei fattori di crescita e soprattutto bloccando il recettore dell'Epidermal Growth Factor. Tutta la moderna farmacologia e gran parte delle industrie farmaceutiche stanno lavorando proprio su questo meccanismo, cioè il blocco del recettore per l'Epidermal Growth Factor; ebbene questa azione è in grado di farla anche la melatonina. L'azione immunomodulante, pur nella sua complessità, è fondamentalemente dovuta alla stimolazione del linfocita T-helper 1. Il linfocita T-helper 1 ha il recettore per la melatonina e parrebbe che esso stesso possa produrre melatonina. L'attivazione di questi recettori melatoninergici sul linfocita T-helper 1 porta alla liberazione di interleuchina-2.

Per quanto riguarda invece l'azione dell'altro ormone, che è la metoxitriptamina (della quale si sa ancora poco ma a sufficienza per poterne giustificare un impiego clinico), anch'essa ha meccanismi simili a quelli della melatonina ma con alcune sfumature: inanzitutto l'effetto antiproliferativo è in vitro più potente; dei quattro indoli, quello provvisto di maggior attività antitumorale diretta, cioè antiproliferativa, è la 5-metoxitriptamina. Dal punto di vista immunomodulante, è anch'essa stimolante l'immunità antitumorale, ma sembra più attraverso un'azione macrofagica: in qualche modo piloterebbe il macrofago, delle mille potenziali attività che può fare, a svolgere quelle più spiccatamente antitumorali. Anch'essa ha l'azione antiossidante e anch'essa ha azione anticachettica. Oggi sappiamo che la cachessia neoplastica, ma per la verità anche quella dell'aids, è soprattutto dovuta al T.N.F. (Tumor Necrosis Factor) di tipo alfa. Questa è praticamente la condizione sperimentale ma che trova mirabilmente una conferma sull'ammalato con patologia neoplastica metastatica, in cui su di un banalissimo prelievo di sangue (questo per sottolineare l'incoerenza e l'ipocrisia dell'attuale oncologia, che da una parte dice di credere solo all'evidenza quantitativa e poi manco vuol riconoscere ciò che è documentato su un prelievo di sangue) è possibile dimostrare la presenza di almeno venti motivi per cui quel paziente non potrà aggredire la propria neoplasia, motivi che possiamo sintetizzare come immunitari, endocrini e neuroendocrini. Fra quelli immunitari

abbiamo: il calo delle cellule natural killer, il calo dei linfociti T-helper di tipo 1, il calo delle cellule dendritiche mature, l'aumento delle cellule T-helper 2 regolatrici (CD4, CD25, CD152 positivo), fino alla condizione drammatica della linfocitopenia, che incredibilmente nessun oncologo sembra voler vedere, pur essendo noti i dati del professor Maltoni ma anche di altri, fin dagli anni Settanta, secondo cui la linfocitopenia è uno dei principali fattori prognostici negativi. Perché l'oncologo non lo vede? Perché l'occhio vede ciò che la coscienza vuole che sia visto: l'oncologo guarda l'emocromo per vedere se il paziente può fare la chemioterapia, e quindi guarderà i neutrofili, le piastrine, l'emoglobina, non guarderà il linfocita, ritenendolo indifferente alla sua scelta terapeutica. A livello di citochine, abbiamo bassi livelli di interleuchina 2, di interleuchina 12, alti livelli di interleuchina 6, di interleuchina 10, alti livelli di TNF che giustifica la cachessia, vari altri fattori alterati, aumento del livello di VEGF, principale fattore angiogenetico, quindi tutto questo documenta il disastro immunitario. A livello neuroendocrino, abbiamo l'aumento del livello di prolattina in alcune neoplasie, ma soprattutto il calo progressivo notturno della produzione di melatonina, associate ad iperproduzione di cortisolo.

Brevemente la storia delle nostre ricerche, tutte condotte nell'arco di vent'anni su pazienti con neoplasia solida metastatica, con assenza di risposta ai trattamenti convenzionali chemioterapici o incapacità, per scadute condizioni cliniche, a sopportarli e con aspettanza di vita inferiore a un anno, è sintetizzabile in 4 fasi.

In una prima fase fu studiato l'uso della sola melatonina come terapia palliativa nei pazienti oncologici. Furono studiati circa 400 pazienti; una regressione tumorale radiologicamente documentabile si ebbe solo nel 3%, associata comunque a stabilizzazione di malattia in circa un 30%, con un 20% di sopravvivenza a un anno rispetto a un'attesa di zero. Si fece poi uno studio randomizzato su 1.400 pazienti, trattati con sola terapia di supporto versus melatonina, comprendente gran parte delle neoplasie, con una sopravvivenza a un anno circa del 20-25% rispetto a un 5%. Ovviamente questi dati ci portano a dire che la separazione fra terapie palliative e terapie curative in oncologia è un delirio ed una falsità scientifica, perché non è più accettabile che il "non curabile" sia sinonimo di "non curabile con la chemioterapia". L'oncologo dovrebbe educatamente verso la cittadinanza usare la parola "paziente non più suscettibile di chemioterapia" e omettere quella tremenda frase "ergo non più curabile".

In un secondo momento studiammo quella che è stata definita come neuroimmunoterapia, consistente nel tentativo di ricostruire artificialmente un'immunità antitumorale, ciò che al paziente manca, mediante somministrazione di melatonina, 20 mg la sera per bocca e basse dosi di interleuchina 2 sottocutanea, 3.000.000 di unità, 6 giorni la settimana per un mese, ripetendo il ciclo di un mese dopo una pausa di tre settimane. In questo caso le risposte obiettive chiaramente aumentano, arriviamo sul 20% di regressioni tumorali in pazienti non suscettibili di cure standard, con una sopravvivenza a 3 anni circa del 10% rispetto chiaramente a uno zero. Non contenti ancora arrivammo a una terza fase di studi, quelli della chemioneuroimmunoterapia, vale a dire: preso atto dell'ostracismo oncologico, si cercò

umilmente di usare almeno la singola melatonina per modulare gli effetti della chemioterapia. In questo caso si ottiene sia una riduzione della tossicità, che un aumento della sopravvivenza, semplicemente applicando una formula algebrica: la chemioterapia avrebbe effetti positivi agendo in senso citoriduttivo ma negativi come effetto immunosoppressivo; automaticamente alla regressione tumorale non sempre corrisponde un aumento della sopravvivenza: se non riusciamo a correggere il danno negativo della chemioterapia sull'immunità, come è possibile con la melatonina, chiaramente è algebricamente deducibile che si ottenga un aumento della sopravvivenza. Ovviamente il senso di queste cure in nessun modo deve essere sostitutivo della condizione psicologica e spirituale dell'ammalato, cioè l'intento di usare un approccio più bio-farmacologico per l'ammalato ha il solo significato di ridare a quell'ammalato un minimo di neurobiochimica fisiologica, affinché possa in qualche modo riattivare la sua vita psico-spirituale. In nessun modo le terapie biologiche devono essere sostitutive della coscienza del paziente.

Dott.ssa Giusy Messina

Presso l'Ospedale San Gerardo di Monza è stata condotta una ricerca in pazienti oncologici nel campo della psico-neuro-immunologia, la forma più recente e completa di medicina, che prevede un'analisi, come lo stesso termine suggerisce, a tre livelli: un'analisi immunologica, neuroendocrina e psicologica, nell'intento di elaborare anche una strategia terapeutica attiva su questi tre livelli. Sappiamo, grazie alle conoscenze della psiconeuroimmunologia, che emozioni e stati di coscienza hanno una mediazione chimica ben precisa, per cui per esprimersi nel corpo necessitano di una neurochimica definita fino ad ora, l'approccio psicologico ai pazienti oncologici è stato generalmente limitato alla terapia del dolore, quindi ad un intervento palliativo, di sostegno, e non ha mai preso in considerazione la percezione del piacere nel valutare la qualità della vita di questi pazienti. Noi sappiamo che oltre al dolore, la diminuita capacità di provare piacere è il più frequente sintomo psichico riscontrabile in questi pazienti. La diminuita capacità di provar piacere non dipende da specifici fattori psicologici, ma da un'effettiva anomalia psicochimica coinvolgente in particolar modo il sistema dopaminergico cerebrale, che sappiamo essere implicato nella percezione del piacere. Sebbene queste conoscenze siano ancora agli inizi, possiamo già documentare che piacere sessuale e vissuto spirituale riconoscono una mediazione chimica estremamente simile. Sappiamo anche che la mediazione chimica delle emozioni prevede una struttura gerarchica: a un primo livello la neurotrasmissione con i cinque neurotrasmettitori fondamentali, a un livello più alto la neuromodulazione con molecole che hanno effetti neuroeccitatori o neuroinibitori, e poi una psiconeuromodulazione, il livello più complesso, che vede nella ghiandola pineale il principio di unità psicobiologica, e che spiega gli infiniti dati neuroimmunochimici attraverso l'identificazione di due sistemi fondamentali: il sistema endocannabinoide e il sistema oppioide-endogeno. Il primo è legato al piacere, all'espansione di coscienza, all'immunostimolazione -

Freud direbbe all'Io, alla coscienza – il sistema oppioide invece è legato allo stress, all'ansia, alla depressione, legato all'Es, all'inconscio. Sempre pensando a Freud, quando in "Al di là del principio del piacere" fa riferimento alle specifiche tematiche del cancro, nel 1920, presenta questi due principi: il principio di Eros, di vita, e di morte, Thanatos come i principi fondamentali che regolerebbero tutta l'attività psichica. Oggi possiamo confermare, a livello di fenomenologia chimica la visione di Freud. Vari autori, dopo Freud, hanno parlato del cancro come di un tentativo suicidario inconscio con repressione dell'Eros, come confermato dalle varie alterazioni psiconeuroendocrine legate alla sfera del piacere correlate alla progressione neoplastica.

Lo studio è stato disposto per valutare le sottopopolazioni linfocitarie e la concentrazione nel sangue delle citochine in relazione alla sensibilità dopaminergica e al profilo psicologico, con particolare riferimento alla sfera sessuale e spirituale, valutato mediante il test di Rorschach, attraverso quindi un'analisi immunologica, neuroendocrina e psicologica. Il campione era costituito da 40 pazienti, di cui 21 metastatici, e affetti da uno dei tre più frequenti sottotipi tumorali, cioè tumore alla mammella, al colon e al polmone. I pazienti con metastasi cerebrali, data la loro possibile influenza sul sistema neuroendocrino, erano esclusi dallo studio, come pure quelli sottoposti a terapia cronica con corticosteroidi, oppioidi etc. data la loro possibile influenza sulla risposta immunitaria e sulla risposta neuroendocrina. In ogni campione di sangue venivano valutati i livelli di prolattina, GH e cortisolo, messi poi a confronto con i risultati ottenuti da un gruppo di controllo costituito da 10 persone. I risultati che abbiamo ottenuto da un punto di vista psicologico, quindi al test di Rorschach (test proiettivo, che permette di ottenere una sorta di radiografia della struttura di personalità di questi pazienti) hanno dimostrato che dimostra un'inibizione del profilo sessuale, cui seguiva anche una soppressione della vita spirituale nel 78% dei casi - inoltre l'inibizione della sessualità era correlata significativamente alla soppressione della spiritualità.

Il numero medio dei linfociti era significativamente più alto in chi manteneva un'espressione della sessualità e della spiritualità, così come lo era quello dei CD 3, cioè i linfociti T, dei CD4, cioè i T-helper secernenti interleuchina 2, e delle cellule natural killer. Inoltre la concentrazione nel sangue di interleuchina 2 era maggiore nei pazienti con una normale espressione al test di Rorschach, mentre la concentrazione di interleuchina 10 era significativamente più alta nei pazienti con soppressione del profilo sessuale e spirituale.

Infine, la risposta al test con l'apomorfina, che è il test che permette di esplorare la sensibilità dopaminergica, era maggiormente alterata nei pazienti con soppressione sesso-spirituale.

Questa ricerca dimostra una correlazione significativa tra un'anomala risposta al test di Rorschach e un'alterata funzionalità neuroendocrina del sistema dopaminergico, come pure un'associazione significativa tra profilo psicologico e alterata risposta immunitaria. Possiamo pertanto concludere che la valutazione clinica dello stato psicologico del paziente debba essere inserita nelle indagini oncologiche, per meglio valutare la risposta biologica del paziente alle cure.