



E. Biffi

RIASSUNTO

Dopo aver accennato brevemente alla storia della Nosodoterapia ed Organoterapia, l'Autore prende in considerazione i possibili meccanismi immunologici alla base della terapia con medicinali bioterapici omotossicologici considerando, in particolare, l'interazione tra questi ed i recettori dell'immunità naturale (*Pathogen Recognition Receptors - PRRs*) come fenomeno alla base dell'inesco della *Bystander Reaction*. La risposta immunitaria indotta dall'interazione dei bioterapici omotossicologici somministrati in bassa diluizione e mediata dai PRRs è, secondo l'Autore, fondamentale per la realizzazione dei fenomeni d'induzione della tolleranza orale: la *Bystander Suppression* e la *Specific Suppression*.

PAROLE CHIAVE OMOTOSSICOLOGIA, MALT, BYSTANDER REACTION, PRRs, NOSODI, ORGANOTERAPICI, TOLLERANZA ORALE, DISBIOSI, IMMUNITA' NATURALE, CITOCHINE

SUMMARY: After a short mention of Nosodotherapy and Organotherapy history, the Author considers the possible immunological mechanisms of the therapy with homotoxicological biotherapeutic medicines and describes, in particular, the interaction between the above mentioned remedies and the natural immunity receptors (*Pathogen Recognition Receptors - PRRs*) that is the phenomenon at the base of the *Bystander Reaction* triggering.

The immunological response mediated by PRRs, induced by homotoxicological biotherapeutic remedies administered in low doses is, according to the Author, fundamental for the achievement of the oral tolerance induction phenomena: the *Bystander Suppression* and the *Specific Suppression*.

KEY WORDS: HOMOTOXICOLOGY, MALT, BYSTANDER REACTION, PRRs, NOSODES, ORGANOTHERAPEUTIC REMEDIES, ORAL TOLERANCE, DISBYOSIS, NATURAL IMMUNITY, CITOKYNES

POSSIBILI MECCANISMI IMMUNOLOGICI D'AZIONE DEI BIOTERAPICI OMOTOSSICOLOGICI

POSSIBLE IMMUNOLOGIC MECHANISMS OF HOMOTOXICOLOGICAL BIOTHERAPICS ACTION

Secondo la definizione di colui che è ritenuto essere l'ideatore della nosodoterapia, il **Dr. Constantin Hering** (1800-1880), i nosodi sono prodotti omeopatici ottenuti attraverso la progressiva diluizione e dinamizzazione di **escrezioni o secrezioni patologiche, derivate dall'uomo o dall'animale**.

– L'idea di prescrivere un rimedio omeopatico non più secondo il Principio di "Similitudine" ma ricorrendo a quello di "Uguaglianza", rappresentava nei confronti dell'ortodossia Hahnemanniana una vera eresia. In verità, questa *eresia* era stata già formulata da Wilhem Lux (1773-1849), veterinario omeopata, che nel 1820 aveva proposto l'utilizzo terapeutico di *Anthracinum*; nel 1833 rendeva pubblico il nuovo principio: *Aequalia aequalibus curenatur* affermando, nel suo pamphlet *Isopatica dei contagi*, il principio secondo cui "tutte le malattie portano nella loro sostanza il loro mezzo di guarigione" (1). I paragrafi 9, 10, 11 e 29 dell'*Organon* di Hahnemann subivano, così, un'importante revisione.

La malattia non era più attribuibile ad uno squilibrio dell'astratta *vis medicatrix* ma a qualcosa di più concreto e "maneggiabile" che diventava strumento stesso di guarigione, se somministrato in dosi omeopatiche (Principio di Uguaglianza).

Lo studio dei nosodi ebbe un importante sviluppo soprattutto a seguito delle pubblicazioni di H.C. Allen (1836-1909) (2) e poi, negli anni Sessanta del secolo scorso, ad opera di O. A. Julian (1919-1984), con la pubblicazione di due testi sull'argomento, nel 1962 (3) e nel 1977 (4).

La prima definizione ufficiale di nosode venne formulata in Francia su *Journal Officiel* del 29 dicembre 1948 nell'ambito di un decreto di *Codificazione delle preparazioni omeopatiche officinali*: "[...] I nosodi sono preparazioni omeopatiche ottenute a partire da colture microbiche, da virus, da secrezioni o da escrezioni patologiche [...]. I nosodi non vengono mai venduti al pubblico allo stato naturale, ma solo a partire dal-

la terza diluizione centesimale o dalla sesta diluizione decimale".

Furono, successivamente, definiti "isopatici", quei nosodi il cui ceppo proveniva dal malato stesso, mediante l'utilizzazione di sangue, urine, allergeni o globuline, ed ottenuti con preparazioni estemporanee che venivano successivamente distrutte. Nel Codex dell'ottava edizione della *Farmacopea Francese* (1965), il termine "nosode" venne sostituito con quello di "bioterapico", e "isopatico" con "isoterapico".

Basata su un'analogia tissutale è, invece, l'*isopatia organica*, attualmente definita "**organoterapia**" diluita e dinamizzata.

Le metodiche nosodoterapiche e organoterapiche hanno trovato maggior diffusione grazie all'Omotossicologia di Reckeweg e, soprattutto, all'Elettroagopuntura di Voll (E.A.V.). Il concetto omotossicologico secondo cui le malattie sono il risultato dell'azione patogena svolta dalle omotossine e della conseguente attivazione dell'opportuna risposta biologica dell'organismo (in-

fiammazione) finalizzata all'eliminazione o al deposito delle stesse, rappresenta, senza dubbio, la base teorica omotossicologica del razionale terapeutico, sia dei nosodi che di altri bioterapici. Tali preparati, infatti, rientrano a pieno titolo nel bagaglio terapeutico dell'omotossicologo che si pone come fine terapeutico il ripristino dei sistemi di detossicazione **aspecifici** (detossicazione epatica ed emuntoriale) e **specifici** (risposta immunitaria). Il nosode, in quanto *omotossina* omeopatizzata, utilizzata in base al principio di *uguaglianza* o a quello più squisitamente omeopatico di *somiglianza*, stimola i Sistemi Difensivi favorendo l'attivazione dei meccanismi di detossicazione aspecifici e specifici su indicati.

L'Omotossicologia, di conseguenza, ha introdotto, nella pratica clinica, nuove regole di prescrizione dei nosodi basate su diversificati criteri anamnestici (TAB.1).

Sulla base di quanto indicato in TAB. 1, la prima regola prescrittiva dei nosodi è tesa ad ottenere il risultato terapeutico attraverso meccanismi terapeutici

omeopatici legati alla realizzazione di fenomeni biofisici (teoria dei *clusters*, dei "domini di coerenza", fenomeno di Frölich, etc.) (in 5) indotti dal processo di diluizione e dinamizzazione della sostanza omeopatica in diluizioni più o meno alte. Nelle altre situazioni descritte, l'azione terapeutica è affidata soprattutto all'azione svolta dalle basse diluizioni del preparato isoterapico sul Sistema Immunitario con il coinvolgimento di meccanismi più squisitamente immunologici e, in minor misura, alle proprietà biofisiche del nosode stesso.

Il primo a formulare, in ambito omotossicologico, una teoria scientifica sul meccanismo d'azione immunologico dei nosodi in basse diluizioni, è stato Heine (6) il quale, rifacendosi agli studi immunologici sperimentali sul fenomeno dell'induzione dell'immunotolleranza (7), ha ipotizzato che alla base dell'azione regolatoria della risposta immunitaria indotta dai nosodi in bassa e media diluizione (dalla D1 alla D14) vi sia la Reazione Immunologica di Soccorso (RIS) o **Bystander Reaction**.

TAB. 1

Criteri di scelta prescrittivi dei nosodi in Omotossicologia.

Regola prescrittiva	Criteri di scelta	Posologia del nosode
Somiglianza anamnestica	Applicazione del principio omeopatico della somiglianza tra quadro patogenetico del rimedio e quadro clinico del paziente	1 fiala x 2 / settimana
Somiglianza eziologica anamnestica <u>remota</u>	Il nosode viene prescritto in base alla corrispondenza tra la patologia pregressa ed il quadro clinico in atto, sia esso rappresentato da una patologia conseguente alla precedente o da una sintomatologia che complica il quadro clinico pregresso	1 fiala x 1 / settimana
Somiglianza eziologica anamnestica <u>prossima</u>	Il nosode è prescritto sulla base del quadro clinico in atto soprattutto se il decorso clinico tende a protrarsi, al fine di potenziare la risposta difensiva	1 fiala x 1 / die o ad intervalli di 2 giorni
Somiglianza anamnestica <u>recente</u>	Prescrizione del nosode al termine di una malattia, al fine di favorire la completa detossicazione	1 fiala x 2 / settimana
Desensibilizzazione (allergeni)	Prescrizione del nosode relativo all'allergene responsabile dell'ipersensibilizzazione	1 fiala x 4 / settimana

– Secondo l'Autore, il contenuto antigenico, rappresentato da proteine e glicoproteine di varia origine presenti nei nosodi in bassa diluizione, sarebbe in grado di attivare le cellule dendritiche che, una volta effettuato l'*uptake* e processato l'antigene, lo presenterebbero ai linfociti T_{naive} inducendone la trasformazione in linfociti T regolatori (Th_3 o T_{r1}). Questi, una volta attivati, migrerebbero nei linfonodi loco-regionali della sede di somministrazione dove andrebbero incontro a fenomeni di proliferazione clonale. Successivamente, la realizzazione del fenomeno di *homing*, consentirebbe la migrazione degli stessi verso i siti effettori dell'infiammazione dove interagirebbero con i linfociti **Th₁** e/o **Th₂** specifici, provocandone la soppressione grazie alla produzione di citochine ad attività immunosoppressiva (IL-10, TGF β).

La **RIS** descritta da Heine rappresenta la prima teoria, basata su studi scientifici, circa la capacità delle basse diluizioni di antigeni, presenti nei prodotti bioterapici, di produrre un **effetto immunoregolatorio**.

Tale teoria – tuttavia – non considera i fenomeni d'interazione che si realizzano tra gli antigeni contenuti nei nosodi in bassa diluizione (soprattutto quelli derivati da microrganismi) e la prima barriera difensiva rappresentata dall'immunità naturale. La RIS, infatti, prende in esame il diretto coinvolgimento dell'immunità adattativa, senza considerare cosa si verifica a monte.

– Negli ultimi 10 anni, gli studi sull'immunità innata hanno permesso di constatare che questa non è soltanto una barriera attiva in grado di impedire la penetrazione nell'organismo di sostanze tossiche e di microrganismi, ma anche di svolgere funzioni molto più sofisticate e complesse nell'ambito della **regolazione della risposta immunitaria**. Pur essendo un Sistema Difensivo filogeneticamente più antico rispetto all'immunità adattativa e, quindi, caratterizzato da minore specificità di riconoscimento antigenico, è dotato di sistemi recettoriali in grado di rappre-

sentare il *trait d'union* tra questa prima linea di difesa, relativamente aspecifica, con quella molto più specifica ed aggressiva dell'immunità adattativa.

I recettori dell'immunità naturale, estremamente diffusi in Natura per la loro origine filogenetica arcaica, sono stati indicati con il termine di **Pattern Recognition Receptors** (PRRs). Si tratta di un sistema recettoriale cellulare in grado di riconoscere i Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs), *pattern* molecolare antigenico costituito da vari antigeni ampiamente conservati nel corso d'evoluzione poichè dotati di notevole stabilità genetica, e costituiti, generalmente, da alcuni componenti molecolari delle strutture della parete o del materiale nucleico dei microrganismi. Nell'uomo questi recettori svolgono un ruolo fondamentale nella discriminazione, da parte delle cellule del Sistema Immunitario innato, tra antigeni *self* e antigeni microbici *non self*.

I PRRs sono sistemi recettoriali presenti sia a livello delle cellule epiteliali delle mucose, sia sulla superficie delle cellule dendritiche e di altre cellule quali le cellule endoteliali, i miocardiociti, le cellule adipose della sottomucosa, etc. Nell'ambito della fisiologia di regolazione, i PRRs sono coinvolti in numerosi fenomeni fisiologici e fisiopatologici poichè implicati nel **primo** riconoscimento dei microrganismi che vengono in contatto con le barriere mucosali e nel successivo coinvolgimento della risposta immunitaria adattativa.

A tal riguardo essi possono favorire sia il controllo della risposta immunitaria adattativa mediante l'attivazione di cellule immunitarie regolatorie, sia l'attivazione della stessa attraverso la stimolazione dei linfociti T effettori consentendo, in questo caso, o la preferenziale attivazione della linea **Th1** (con coinvolgimento prevalente della risposta immunitaria cellulomediata) o dei linfociti **Th2** in grado di reclutare i B linfociti e, quindi, la risposta umorale.

– Ad oggi, nell'uomo sono stati individuati due tipi di recettori: i Toll Like Receptors (TLRs), presenti sulla membrana cellulare, ed i Nucleotide-binding Oli-

gomerization Domains (NODs), a localizzazione intracitoplasmatica.

Scoperti per la prima volta in *Drosophila melanogaster* dove, oltre a svolgere importanti funzioni nell'ambito della risposta difensiva contro i microrganismi invasori, assolvono anche un ruolo fondamentale nella regolarizzazione dello sviluppo dell'asse dorso-ventrale dell'embrione (8), i TLRs sono stati successivamente evidenziati anche nell'uomo (9).

I TLRs sono presenti sulla superficie cellulare al contrario dei NODs, localizzati prevalentemente a livello intracellulare. In particolare, nell'uomo sono stati scoperti, ad oggi, 10 differenti tipi di TLRs, ognuno in grado di riconoscere differenti *patterns* molecolari (10), e due diversi tipi di NODs: i NOD1 e 2.

I TLRs ed i NODs, una volta attivati, possono provocare l'innescamento di una **casca** di eventi intracellulari in grado di coinvolgere numerosi mediatori capaci di indurre svariati effetti biologici.

Tra questi, particolarmente importanti sono: l'attivazione dei fenomeni apoptotici *caspase*-dipendenti e la fosforilazione dell' $I\kappa B\alpha$, sub-unità del fattore di trascrizione nucleare NF κB .

La fosforilazione dell' $I\kappa B\alpha$ causa il suo distacco dalla molecola principale e, quindi, l'attivazione del fattore di trascrizione nucleare che acquisisce la capacità di **migrare all'interno del nucleo** dove promuove la trascrizione di numerosi geni codificanti la sintesi di vari agenti biologici quali citochine, Cox2, PGE₂, etc.

Quando i TLRs presenti sulla cellula dendritica (DC), si legano agli antigeni PAMPs dei microrganismi, innescano l'attivazione del macrofago avviando una serie di eventi:

- 1) *uptake* del microrganismo i cui antigeni, dopo la processazione, possono essere presentati nell'ambito degli antigeni HLA di II classe ai linfociti T (presentazione MHC ristretta);
- 2) *up-regulation* delle molecole di costimolazione (CD80/CD86) e degli antigeni HLA per l'innescamento della risposta T linfocitaria da parte dei CD4+;

- 3) migrazione delle cellule dendritiche nei linfonodi regionali;
- 4) *switch* nell'espressione delle citochine la cui produzione, da parte delle DCs, è fondamentale per l'attivazione e la trasformazione dei linfociti T_{naive} rispettivamente in Th1 e Th2. I diversi TLRs coinvolti sono, infatti, in grado di stimolare *patterns* citochinici diversi in grado di attivare preferenzialmente o la risposta immunitaria Th1 (TNF, IL-2, IL-12) o Th2 (IL-4, IL-13) dipendente.

Riguardo ai batteri, ad esempio, si è dimostrato che il Lipopolisaccaride (LPS) della parete cellulare dei Gram⁻ è in grado di interagire preferenzialmente con il TLR4 delle DCs inducendo, attraverso l'attivazione dell'NFκB, l'espressione della molecola costimolatoria B7.1/CD80 (interagente con il CD28 del linfocita T_{naive}) e la produzione di IL-2 e TNFα. Tali eventi, associati alla presentazione degli antigeni (precedentemente processati nel contesto degli antigeni HLA di II classe) al T cell receptor (TCR) del linfocita T_{naive} , inducono maturazione e trasformazione di quest'ultimo in un Th1 con conseguente produzione autocrina di IFNγ ed IL-2.

– Ne consegue l'amplificazione del clone linfocitario e l'attivazione della risposta immunitaria cellulomediata.

Al contrario, i Peptidoglicani (PNG) e l'Acido Lipoteicoico (LPT) dei batteri Gram⁺ interagiscono con il TLR2 della DC, cui seguono l'espressione delle molecole di costimolazione B7.2/CD86, la produzione di IL-12 *inhibitory*, IL-8, IL-23/p19, bassi livelli di TNFα, e la contemporanea stimolazione del TCR linfocitario da parte dell'antigene presentato dalla DC. A seguito di tutto ciò, il linfocita $CD4^{+}_{naive}$ viene spinto verso la linea differenziativa Th2 con produzione di IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 cui consegue l'attivazione della risposta umorale (11, 12).

► L'induzione della tolleranza mediante somministrazione di basse dosi d'antigene, così come descritto da Heine nella RIS, è legata soprattutto al fenomeno della "tolleranza orale" dovuta ad un meccanismo immunologico attivo di soppressione della risposta immunitaria

indotto dalla **somministrazione per via orale di un antigene a basse dosi a somministrazione frequente**. Tale fenomeno è legato principalmente alla produzione, a livello del GALT, di linfociti T regolatori (T_{reg}) quali i Th3 (descritti da Heine nella RIS), di Tr1 e delle cellule $CD4^{+}CD25^{+}$, in grado di produrre citochine ad attività immunosoppressiva, quali IL-10 e TGFβ.

Recentemente, sono state individuate nel topo e, successivamente, nell'uomo, particolari tipi di DC definite regolatorie (DC_{reg}) (13) che hanno basso grado di espressione di molecole MCH e scarsa capacità di espressione di molecole costimolatorie (14), in grado di favorire la differenziazione dei linfociti T_{naive} in linfociti T_{reg} e di giocare, quindi, un ruolo fondamentale nel mantenere *in equilibrio* la bilancia tra linfociti T_{reg} e linfociti T effettori (T_{eff}), condizione essenziale per il mantenimento dell'omeostasi immunitaria.

L'azione terapeutica immunoregolatoria dei nosodi e degli altri bioterapici (organoterapici ed allergeni omeopatizzati) in *low dose* omeopatica sarebbe, a nostro avviso, conseguente a due meccanismi immunoregolatori fondamentali alla base della RIS ipotizzata da Heine: la **Bystander Suppression** (15, 16) e la **Specific Suppression** (17). La somministrazione frequente a basse dosi per via orale di un nosode o altro bioterapico, sarebbe in grado d'indurre, tramite la bassa stimolazione antigenica dei TLRs delle DCs, la differenziazione delle stesse in cellule dendritiche regolatorie (DCs_{reg}) a bassa espressione di antigeni HLA e di molecole di costimolazione (CD80 – CD86). E' stato dimostrato sperimentalmente che queste condizioni favoriscono la differenziazione e la maturazione dei linfociti T_{naive} in cellule T_{reg} (Tr1 – Th3 e $CD4^{+}CD25^{+}$) in grado di produrre TGFβ, IL-10 e di indurre, così, fenomeni di tolleranza nei confronti dell'antigene corrispondente al bioterapico. La stimolazione immunitaria indotta dalla *low dose* del bioterapico sarebbe in grado di favorire il realizzarsi di due meccanismi immunomodulanti: il primo, aspecifico, sarebbe

legato alla realizzazione di un ambiente più ricco di citochine ad attività immunoregolatoria (TGFβ, IL-10) in grado di influenzare il tono immunitario di base, nell'ambito della **Bystander Suppression**, in senso immunosoppressivo. La **Specific Suppression** sarebbe, invece, responsabile del realizzarsi di fenomeni immunosoppressori specifici sulla risposta immunitaria Th1 e/o Th2 mediata nei confronti dell'agente eziologico corrispondente all'isoterapico somministrato in *low dose* dinamizzata.

I linfociti T_{reg} specifici, sensibilizzati dalle corrispondenti DCs_{reg} che hanno interagito a livello del GALT con il contenuto antigenico dell'isoterapico somministrato per via orale, dopo essere stati sottoposti ad un processo di maturazione e replicazione nei linfonodi mesenterici, migrerebbero sia nelle varie sedi del MALT, inducendo la **Bystander Suppression**, sia a livello delle sedi (*homing*) dove il processo infiammatorio viene sostenuto e perpetuato dall'attivazione dei linfociti Th1 e/o Th2 specifici. A questo livello, l'interazione dei T_{reg} con i linfociti T_{eff} corrispondenti indurrebbe, attraverso la produzione di TGFβ e IL-10, il fenomeno della **Specific Suppression** con la realizzazione di un controllo altamente specifico dei meccanismi immunologici alla base del processo flogistico in atto.

Tali meccanismi potrebbero essere coinvolti, quindi, sia nell'azione terapeutica dei nosodi che in quella degli organoterapici e degli allergeni omeopatizzati, quando somministrati in basse diluizioni (D4-D14).

► In base alla teoria esposta e all'importante substrato sperimentale che ne è sotteso, riteniamo sia necessario modificare determinate tecniche e modalità di somministrazione dei nosodi e degli altri bioterapici al fine di attivare al meglio i meccanismi su esposti ed ottenere una maggiore possibilità di risultato: il ripristino della tolleranza immunitaria persa ed il riequilibrio T_{eff}/T_{reg} e, quindi, Th1/Th2.

– Questo è l'obiettivo terapeutico da raggiungere, sia nelle condizioni in cui l'alterata omeostasi immunitaria tra fat-

tori regolatori ed effettori è alla base del perpetuarsi o del cronicizzare del fenomeno infiammatorio (nosodi), sia in quelle in cui lo squilibrio immunitario provoca reazioni autoimmuni (organoterapici e nosodi) o di ipersensibilità di vario tipo (allergeni omeopatizzati).

Alla luce di tali affermazioni i diversi isoterapici possono essere considerati veri e propri **farmaci della regolazione**, grazie alla capacità di modulare sia la risposta immunitaria naturale, attraverso la modulazione dell'attività dei PRRs, sia quella adattativa, attraverso la possibilità di agire sia sulla bilancia T_{reg}/T_{eff} che su quella Th1/Th2.

L'evidenza sperimentale dimostra che l'induzione del fenomeno della tolleranza è legato soprattutto:

- al **carattere solubile** dell'antigene
- alla **somministrazione orale**
- alla **frequente somministrazione di basse dosi** di antigene (18).

Studi recenti sembrano sottolineare an-

che l'importanza della somministrazione attraverso la *via sublinguale* (19) ed *endonasale* (20). Riteniamo, pertanto, che quando la somministrazione terapeutica di nosodi, organoterapici ed allergeni omeopatizzati sia finalizzata al ripristino dei fenomeni di tolleranza immunitaria, sia particolarmente importante rispettare le modalità di somministrazione che negli studi e nelle sperimentazioni hanno consentito di raggiungere l'effetto desiderato: la **somministrazione orale** e **sublinguale** (ed eventualmente quella endonasale) e la **frequente somministrazione**.

Sugeriamo, quindi, al fine di migliorare le potenzialità terapeutiche degli isoterapici in basse diluizioni, di attenersi alle suddette modalità di somministrazione sia nelle situazioni in cui l'intento terapeutico è il ripristino dello stato di tolleranza nelle condizioni di ipersensibilità e di autoimmunità, sia quando la finalità è il controllo di processi cronici o tendenti alla recidiva infiammatoria attraverso una modulazione

della risposta immunitaria.

Trattasi, infatti, di condizioni fisiopatologiche sostenute da uno squilibrio dell'omeostasi immunitaria tra fattori di regolazione ed effettori.

– In tutti questi casi, sulla base delle evidenze riportate, somministreremo il bioterapico alla **più bassa diluizione disponibile per via orale ed in più somministrazioni quotidiane (3/die)**, eventualmente sfruttando anche la somministrazione endonasale.

Bisogna sottolineare che l'induzione della tolleranza legata alla somministrazione orale del bioterapico presuppone che il GALT sia in condizione di equilibrio (assenza di disbiosi intestinale). L'alterazione del *microbiota intestinale* porta, infatti, con estrema frequenza allo squilibrio dell'omeostasi del GALT soprattutto in relazione all'alterazione dell'equilibrio omeostatico dei PRRs e, quindi, del delicato rapporto tra immunità naturale e adattativa (21) (FIG. 1).

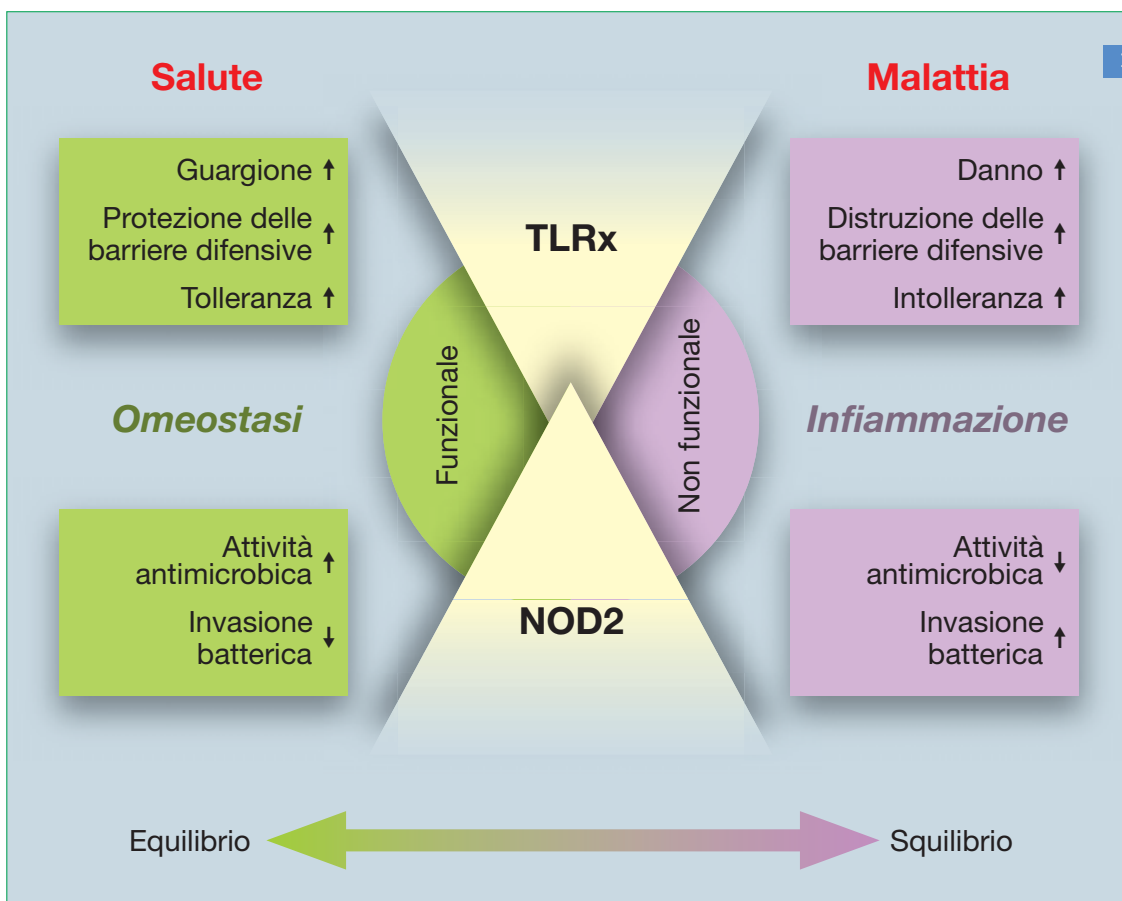


FIG. 1

Relazione tra squilibrio del rapporto ospite/microbiota ed alterazione dell'omeostasi immunitaria nel GALT.

- TLR = Toll Like Receptor
- NOD = Nucleotide-binding Oligomerization Domains.

Tratto e tradotto da: Cario E.
- Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. Gut 54, 1182: 2005.

La disbiosi, inoltre, si presenta frequentemente associata alla *Leaky Gut Syndrome* (22) responsabile dell'alterazione dell'assorbimento degli antigeni solubili legata all'aumento della permeabilità intestinale. A seguito di tale alterazione, l'induzione dei fenomeni di tolleranza orale viene fortemente disturbata, realizzandosi più facilmente in fenomeni di ipersensibilità che contribuiscono ad alterare l'equilibrio omeostatico del MALT.

E', quindi, fondamentale che la terapia nosodica, utilizzata agli scopi terapeutici su indicati, sia adeguatamente preceduta dal ripristino dell'equilibrio tra *microbiota* ed organismo ospite, condizione essenziale per il corretto funzionamento del MALT e, conseguentemente, dei meccanismi di tolleranza orale essenziali per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici mediante terapia con nosodi, organoterapici ed allergeni somministrati in *low dose*.

Un corretto utilizzo della nosodoterapia, pertanto, non può prescindere dal trattamento della disbiosi e della *Leaky Gut Syndrome* ad essa associata.

Riteniamo che le modalità terapeutiche su esposte, pur supportate sia da numerose evidenze sperimentali sia da studi clinici con antigeni *low dose*, meritino il sostegno di verifiche sperimentali condotte con bioterapici *low dose*. ■

Bibliografia

- Haffen M. – Historique de l'isopathie. In O. A. Julian - Traité de microimmunothérapie Dynamisée. Vol.I, Le François, Paris; **1977**. 30 -47.
- Allen H.C. – The Materia Medica of the nosodes. Boericke & Tafel, Philadelphia; **1910**.
- Julian O.A. – Biothérapiques et Nosodes. Éd. Maloine, Paris; **1962**.
- Julian O.A. – Traité de micro-immunothérapie dynamisée. Tome 1 - 2. Le François éditeur; **1977**.
- Biffi E. – Fisiopatologia omotossicologica. Dispensa della Scuola di Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate. I anno; **2003 – 2006**.
- Heine H. – Medicina Omotossicologica e regolazione di base: reazione immunologica di soccorso. Atti del XIII Congresso Nazionale di Omotossicologia e Medicina Biologica. La Med. Biol., **1998/4**. 9-12.
- Chen Y. et Al. – Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: Suppression of autoimmune encephalitis. *Science*, **1994**. 265: 1237-40.
- Gangloff M., Weber A.N.R., Gibbard R.J., Gay N.J. – Evolutionary relationships, but functional differences, between the *Drosophila* and human Toll-like receptor families. *Biochem. Soc. Trans.*; **2003**. 31, 659.
- Chaudhary P.M., Ferguson C., Nguyen V., Nguyen O., Massa H. F., Eby M., Jasmin A., Trask B. J., Hood L., Nelson P.S. – Cloning and characterization of two Toll/interleukin-1 receptor-like genes TIL3 and TIL4: evidence for a multi-gene receptor family in humans. *Blood* 91; **1998**. 4020-4027.
- Abreu, M. T., Arditi, M. – Innate immunity and Toll-like receptors: clinical implications of basic science research. *Journal of Pediatrics*, **2004**, (Vol. 144) (No. 4), 421-429.
- Netea M.G., Van der Meer J.G.M., Sutmoller P.R., Adema G.J. and Kullberg B.J. – From the Th1/Th2 Paradigm towards a Toll-Like Receptor/T-Helper Bias. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Vol. 49, No. 10, 3991; **2005**.
- Rea F., Strominger J.L. – Heterogeneity of TLR-induced responses in dendritic cells: from innate to adaptive immunity. *Immunobiology*; **2004**. 191-209.
- Chorny A., Gonzalez-Rey E., Fernandez-Martin A., Pozo D., Ganea D., Delgado M. – Vasoactive intestinal peptide induces regulatory dendritic cells with therapeutic effects on autoimmune disorders. *Proc Natl Acad Sci* 20; **2005**. 102 (38): 13562.
- Sato K., Yamashita N., Baba M., Matsuyama T. – Modified myeloid dendritic cells act as regulatory dendritic cells to induce anergic and regulatory T cells. *Blood*, vol. 101; **2003**. n° 9, 3581-358.
- Owain R., Millington O.R., Mowat A.M., Garside P. – Induction of Bystander Suppression by Feeding Antigen Occurs despite Normal Clonal Expansion of the Bystander T Cell Population. *The Journal of Immunology*, **2004**. 173: 6059.
- Bäckström N.F., Dahlgren U.I. – Bystander suppression of collagen-induced arthritis in mice fed ovalbumin. *Arthritis Res Ther* 6, 151; **2004**.
- Ciubotariu R., Colovai A.I., Pennesi G., Liu Z., Smith D., Berlocco P., Cortesini R., Suci-Foca N. – Specific Suppression of Human CD4+ Th Cell Responses to Pig MHC Antigens by CD8+CD28- Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology*; **1998**. 161, 5193.
- Cohn L. – Food for Thought. *Can Immunological Tolerance Be Induced to Treat Asthma?* *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* Vol. 24, 509; **2001**.
- Fanta C.B., Bohle W., Hirt U., Siemann F., Horak D., Kraft H., C. Ebner – Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 120; **1999**. 218.
- Tari M. G., Mancino M., Monti G. – Immunotherapy by inhalation of allergen in powder in house dust allergic asthma—a double-blind study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2, 59; **1992**.
- Cario E. – Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. *Gut* 54, 1182; **2005**.
- Biffi E. – Leaky Gut Syndrome - Basi fisiopatologiche e trattamento. Relazione al XII Incontro Club dell'Omotossicologia, Rimini; **2006**. Non pubblicato.

Riferimento bibliografico

BIFFI E. – Possibili meccanismi immunologici d'azione dei bioterapici omotossicologici. *La Med. Biol.*, **2008/3**; 35- 40.

Indirizzo dell'Autore

Dr. Enrico Biffi
– Specialista in Chirurgia Generale
– Docente A.I.O.T.
Via Lamarmora, 142
I – 25124 Brescia