



M. Del Prete

RIASSUNTO

È acquisizione condivisa che numerose patologie possano riconoscere una patogenesi comune nella Infiammazione Cronica Sistemica di Basso Grado (ICSBG). Lo stile di vita occidentale e le alterazioni metaboliche che esse comportano mantengono il Sistema Immunitario in uno stato di continuo allertamento che, prima o poi, condurrà la fisiologica infiammazione a divenire un processo patologico definito e compiuto.

La ICSBG deve anche considerarsi un fraintendimento di quel programma omeostatico, tipico degli organismi pluricellulari, in cui la regolazione della complessità si basa sull'alternanza modulata di funzioni antagoniste.

L'infiammazione è territorio comune di molte patologie, ma non viene sempre interpretata in modo univoco.

Tali differenze dipendono, ovviamente, dalla varietà dei fattori genetici, etiologici e contestuali che condizionano l'espressione patologica, ma anche da peculiari modelli di risposta dei differenti individui agli *stressor*.

Il Sol ed il Gel della matrice richiamano l'apertura e la risoluzione di una ferita ed hanno radici antiche nella scelta di abbandonare la capacità rigenerativa a favore di un Sistema Immunitario più articolato.

Vi è uno spazio di scelta anche nel modo di interpretare l'infiammazione e nella più o meno rapida sequenza di eventi che può condurre un processo infiammatorio alla fibrosi.

– La Medicina Fisiologica di Regolazione è una strategia innovativa per ricondurre la complessità da una posizione stereotipata alla giusta oscillazione.

PAROLE CHIAVE INFIAMMAZIONE CRONICA SISTEMICA DI BASSO GRADO, SOL-GEL, FIBROSI, MEDICINA FISIOLOGICA DI REGOLAZIONE, MATRICE

SUMMARY: It is common knowledge that many diseases can recognize a certain pathogenetic pathway in the Low Grade Chronic Systemic Inflammation.

The Western lifestyle and the related metabolic modifications, maintain the Immune System in a continuous state of alarm which will transform, sooner or later, the physiologic inflammation in a defined pathological process. Low Grade Chronic Systemic Inflammation might also be considered as a misunderstanding in that homeostatic program, typical of the pluricellular organisms, in which the complexity is regulated by antagonist functions.

Inflammation is therefore a common condition for many different pathologies, but it is not always expressed in the same way.

IL GELO DEL SOL

THE FROST OF THE SOL MATRIX

“Il mondo avanza. Si, gli dissi, avanza, ma girando intorno al sole.”

Gabriel Garcia Márquez

INTRODUZIONE

Negli organismi pluricellulari, la regolazione della Sostanza fondamentale si basa essenzialmente sull'azione di enzimi proteolitici e dei loro inibitori (1). Nel corso di evoluzione si sono selezionate cascate attivatorie grazie alle quali la riorganizzazione di Sistemi e/o sotto-Sistemi può essere sincronizzata, ritardata o interrotta in qualsiasi stadio (2).

– L'alternanza Sol-Gel della Sostanza fondamentale e – quindi – la modulazione spazio-temporale di due funzioni antagoniste (proteolisi-fibrolisi e inibizione proteolitica-fibrogenesi), è regolata dalla quantità e qualità di determinate citochine (CKs).

• Macrofagi, neutrofili e linfociti *Natu-*

ral Killer producono un contingente fibrolitico (TNF- α , IL-1, IFN- γ) che, attivando proteasi progressivamente più aggressive, **promuove un'infiammazione fisiologica**.

• Fibroblasti e mastociti producono un contingente **fibrogenico** (TGF- β , IL-4, IL-10), che, attivando inibitori proteasici, **modula l'infiammazione**.

Tali funzioni antagoniste rappresentano un sistema integrato in grado di adattarsi a stimoli occasionali e, in una diversa scala temporale, di rispettare la circadianità condivisa tra Sistema Immunitario ed i principali oscillatori neuroendocrini.

Potremmo esemplificare dicendo che una Sostanza fondamentale, opportunamente lontana dall'equilibrio, esprima

These differences can depend on the variability of the background, etiology and genetics, but also on individual different reactions to stress. The different states of the extracellular matrix (Sol-Gel) can recall the start and the resolution of a wound and have ancient roots in the evolutionary choice to prefer a more complex Immune System rather than regeneration. It is also possible to choose different ways of interpretation of the inflammation, and the

more or less direct phases leading from an inflammatory process to fibrosis.

– Physiological Regulating Medicine is an innovative strategy to reconduct the complexity from a static position to the right oscillation.

KEY WORDS: LOW GRADE CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION, SOL-GEL, FIBROSIS, PHYSIOLOGICAL REGULATING MEDICINE, MATRIX

nelle 24 ore il comportamento di una ferita che si *apre* e si *chiude*.

Nelle ore del giorno, monociti e macrofagi seguono i livelli plasmatici dell'adrenalina e del cortisolo, in sintonia con una relativa dominanza dell'Immunità cellulare.

LA FERITA SI APRE

Il minimo notturno dei glucocorticoidi e delle catecolamine, coincide con la Fase parasimpaticotonica della rigenerazione notturna.

– La notte promuove la sintesi e la solfatazione dei proteoglicani e dei glicosaminoglicani (PGs/GAGs) ed una relativa dominanza dell'Immunità umorale. PGs/GAGs inibiscono, in funzione della solfatazione, gli enzimi lisosomiali e la citotossicità dei *Natural Killer* (NK).

LA FERITA SI CHIUDE

• Infiammazione Cronica Sistemica di Basso Grado

È acquisizione condivisa che numerose patologie, nei Paesi industrializzati ed in via di sviluppo, riconoscano una patogenesi comune nell'Infiammazione Cronica di Basso Grado (3).

Come è noto, alcune CKs pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- α), le stesse che subliminalmente contribuiscono ai processi di attivazione e di proteolisi della matrice (1), sono salite sul *banco degli imputati*.

– È superfluo sottolineare che esse sono assolutamente innocenti e – semmai – vittime di svariati *stressor* particolarmente connessi allo stile di vita occidentale che ne condizionano una sovra-espressione.

Esistono interessanti spiegazioni evolucionistiche alla base di questa *pulsione* infiammatoria innata.

Il Sistema Immunitario umano, evoluto per affrontare ambienti ostili, aggressioni virali e batteriche in ambienti in-

salubri ed addestrato ad organizzare la guarigione e la protezione delle ferite, si trova – oggi – ad affrontare nemici più subdoli e sfuggenti (3).

I fattori pro-infiammatori dell'alimentazione occidentale determinano alterazioni metaboliche (obesità, iperinsulinismo) che sono, al tempo stesso, causa ed effetto della condizione infiammatoria (3).

– La stessa depressione è probabilmente figlia di un riflesso antico, finalizzato a convogliare l'energia della gioia e della convivialità in un programma di fuga e di attacco.

Se si è stressati ed assillati, rimane solo la depressione ed una infiammazione inefficace che l'alimenta (4,5).

– Un riflesso antico dunque.

Ed è proprio l'infiammazione innata che continuamente si ripropone nelle patologie croniche ad alimentare e veicolare la risposta adattiva.

Il sistema dei *Pathogen Recognition Receptors* (PRRs) e i *Toll-like Receptors* (TLRs), i *Nucleotide-binding Oligomerization Domain* (NODs) e i *NOD-like Receptors* (NLRs), definiti come **inflammasomi** (6), sono in grado di percepire antigeni stabilmente conservati nell'evoluzione dai microorganismi (ad esempio i lipopolisaccaridi) o i prodotti della loro degradazione e di promuovere – poi – un'adeguata risposta infiammatoria (7,8)

Nell'ambito della risposta innata i NK sono i più noti esponenti di una famiglia linfocitaria dotata, pur in assenza di memoria, di una certa capacità discriminativa.

I NK, stimolati dall'IL-12 di origine macrofagica e dalle CKs degli inflammasomi, determinano apoptosi delle cellule infettate e stimolano, a propria volta, la capacità microbica dei macrofagi verso i microbi fagocitati, producendo IFN- γ (6).

La famiglia di appartenenza dei NK è quella delle cellule linfoidi innate (ILCs), suddivisa in sottogruppi (ILC1s, ILC2s, ILC3s) che esprimono, ognuno, specifici

set citochinici in grado di contrastare i differenti patogeni intra- ed extra-cellulari, ma anche di provvedere a fenomeni di riparazione tissutale e di modulare la risposta infiammatoria (9).

– In particolare il Gruppo 2 dei linfociti innati (ILCs2), attraverso la produzione di IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 (condivise con altri componenti dell'Immunità innata ed adattiva), contribuiscono all'orientamento dei macrofagi verso il morfotipo M2, con spiccate finalità anti-infiammatorie (3).

A livello adattivo la risposta immune regola se stessa attraverso l'espressione di sottopopolazioni linfocitarie, orientate da una reciproca modulazione (10-13), che sostengono l'infiammazione, per poi chiuderla quando l'aggressione dei patogeni è risolta.

– Pertanto le problematiche connesse all'Infiammazione Cronica "Low Grade" sono l'espressione di un processo sempre in attività che ha smarrito la propria capacità regolativa.

Le espressioni fenotipiche di questa alterata regolazione, tuttavia, non sono monomorfe e possono anche determinare alterazioni nel processo di *chiusura* della risposta infiammatoria.

– Esse possono essere interpretate come diversi modi di fraintendere quella corretta e reciproca influenza tra fenomeni periodici, pro- e anti-infiammatori, che scandiscono la *sistole* e la *diastole* della risposta immunitaria.

I differenti modi di esprimere tale desincronizzazione dipendono, ovviamente, da un "rumore di fondo genetico" in risonanza con i più disparati fattori esogeni ma che non possono essere estranei alla complessità che abbiamo conquistato con fatica.

FOREVER YOUNG

Un fenomeno particolare da un punto di vista evolutivo è la capacità rigenerativa, ossia la possibilità di conservare forma e funzione per tutta la durata della vita.

– La rigenerazione è al centro dell'attenzione di quella branca della medicina detta appunto rigenerativa e degli studi sulle cellule staminali (14).

Lo sviluppo dei meccanismi rigenerativi non sembra seguire un percorso logicamente evolutivo nelle differenti Classi animali ed ha una varia espressività in diversi organi e Tessuti (FIG. 1).

Nella maggioranza dei Mammiferi, inclusa la nostra specie, cellule e Tessuti hanno, in parte, perduto la capacità di garantire una perfetta *restitutio ad integrum*.

– Le piante ed alcuni rappresentanti del Regno animale (i Celenterati, gli Echinodermi e numerose specie di vermi) condividono una perfetta capacità rigenerativa, assente in animali più complessi.

In particolare, alcuni vermi (Gen. *Planaria*) possono rigenerare l'intero corpo a partire da pochi residui tissutali, in qualsiasi segmento sia avvenuta l'amputazione (15).

Tale capacità è quasi completamente perduta nei Vertebrati anche se, in alcune specie, parti del corpo possono essere *ricostruite*.

Esempi eclatanti sono gli arti degli Anfibi della sotto-Classe Urodeli (16) e, con modalità meno perfetta, la coda delle lucertole (17).

Alcuni Vertebrati non mammaliani, ad esempio i pesci Teleostei, sono in grado di rigenerare vari organi e Tessuti, tra cui il cuore, i muscoli, le pinne ed il midollo spinale (18).

Nei Mammiferi, vestigia di rigenerazione sono differenziate espresse nei diversi organi e Tessuti.

Organi labili quali la cute, la cornea e molti epiteli contengono varie e disperse *nicchie* di cellule staminali che possono garantire un costante rinnovamento (19). In caso di danno tissutale le cellule staminali ancora intatte possono produrre fenomeni soddisfacenti di rigenerazione.

– In altri organi in cui prevale il feno-

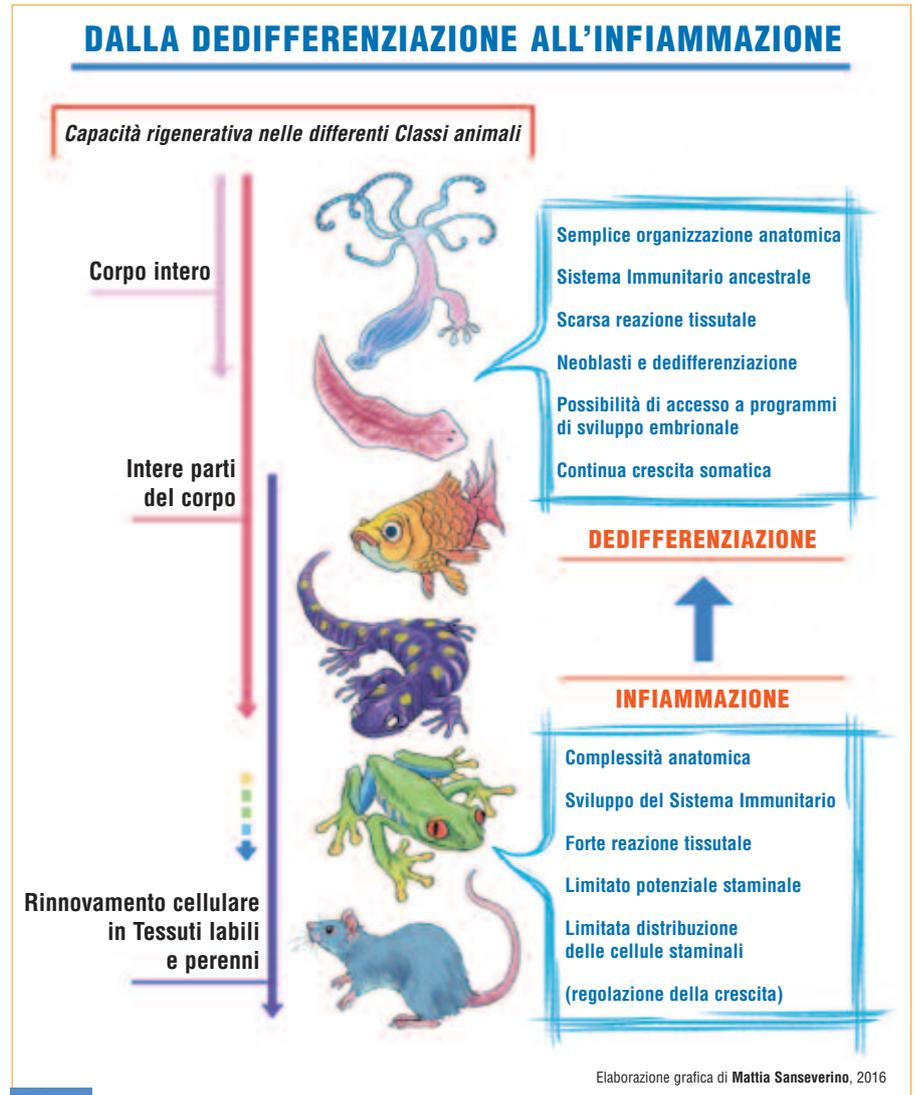


FIG. 1

Rappresentazione schematica della progressiva (non lineare) perdita della capacità rigenerativa nelle diverse Classi animali.

– La faticosa conquista evolutiva di un Sistema Immunitario più complesso e compiuto potrebbe essere interpretata come una Tavola delle Omotossicosi percorsa al contrario.

– Figura modificata da: *The Scientific World Journal* (2011) 11, 1270-1299.

meno dell'iperplasia compensatoria, come il fegato e il rene, non sono chiaramente identificabili *nicchie* di cellule staminali; la parziale compensazione strutturale è sostenuta da cellule preesistenti ricondizionate (epatociti maturi e cellule progenitrici della capsula di Bowman).

Nel muscolo, le cellule staminali localizzate sotto la lamina basale delle fibre muscolari, disperse e non organizzate in *nicchie*, garantiscono un'efficace rigenerazione.

Nel Sistema Nervoso Centrale, *nicchie* di cellule staminali sono localizzate in

specifiche aree del cervello, che tuttavia esprime una bassa capacità rigenerativa.

Quindi la rigenerazione può esprimersi in modo più o meno strutturato a partire da un blastema di cellule staminali dedifferenziate o da cellule mature ricondizionabili in senso morfogenetico.

Il ruolo stesso delle cellule staminali è – comunque – ancora controverso. È probabilmente il microambiente in cui sono accolte le cellule staminali, nonché la contemporanea presenza di

cellule staminali quiescenti o attive, a determinare la possibilità delle cellule stesse di rimanere, appunto, quiescenti, di partecipare alla rigenerazione o contribuire a processi di semplice cicatrizzazione (14,20).

Nel caso specifico della cicatrizzazione va specificato che rigenerazione, riparazione (ed anche iperplasia) non sono sinonimi.

– Riparazione e rigenerazione sono due momenti differenti.

Molti fattori di crescita presenti nell'*humus* che circonda le cellule staminali nel punto in cui la coda della lucertola ricresce, sono simili a quelli coinvolti nella cicatrizzazione delle nostre ferite.

In realtà, il processo riparativo può essere considerato solo la fase iniziale di un processo rigenerativo, ma manca della parte *creativa* (14).

Se ci fermiamo un attimo a riflettere, emerge un aspetto curioso.

– Una capacità straordinariamente complessa come la rigenerazione non segue pedissequamente la complessità in senso lato.

Noi umani vi abbiamo in buona parte rinunciato.

– Per che cosa?

La rigenerazione è un atto complesso ma autoreferenziale che ha ceduto il passo ad un complessità più transitiva in cui il *self* ed il *non-self* hanno cominciato a parametrarsi in modo più specifico.

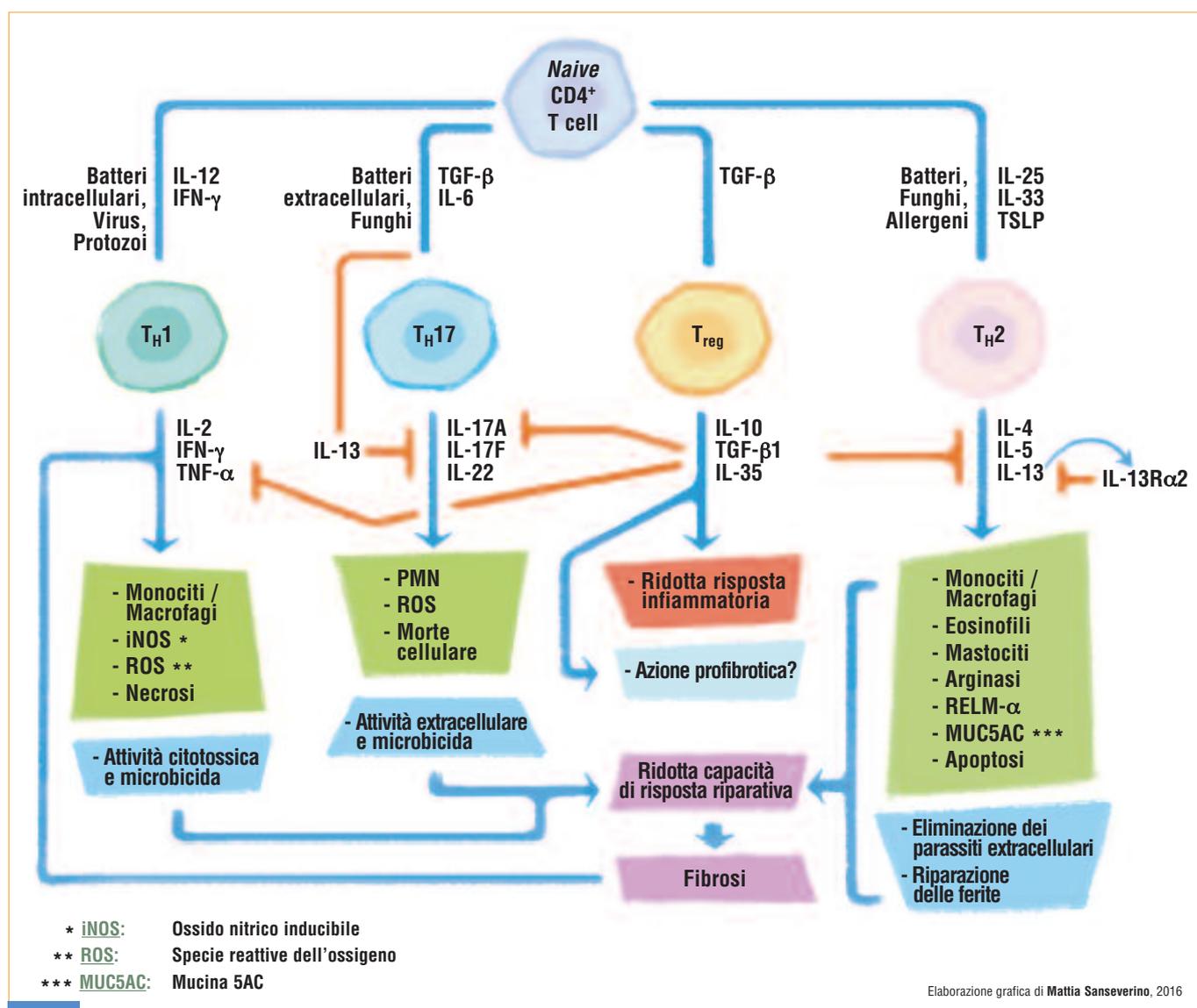


FIG. 2

Nell'immunità adattiva le differenti sottopopolazioni di linfociti T possono condurre alla fibrosi attraverso percorsi più o meno diretti. – Esiste una complessa rete di controllo reciproco tra le differenti sottopopolazioni linfocitarie con modalità sia inibitoria sia stimolatoria.



Figura modificata da: *Nature Medicine* (2012), 18, 1028-1040.

Il Sistema Immunitario ed una evoluta risposta infiammatoria ci sottraggono capacità rigenerative, ma ci permettono di meglio esplorare il mondo (21).

Nella Classe Anfibi si definisce una diversa progettualità.

– Gli Anura che in età adulta guadagnano un'immunità paragonabile a quella dei Mammiferi, esprimono una minore capacità rigenerativa rispetto agli Urodeli che, al contrario, la conservano ma sono immunologicamente più immaturi (22).

– Rimangono l'oscillazione, il rimodellamento della matrice e la duttilità quasi staminale del fibroblasto a testimonianza di un percorso sofferto e di scelte non scontate e coraggiose.

IL GELO DEL SOL

Uno stimolo lesionale in un organo o in un Tessuto determina una complessa catena di fenomeni cellulari e molecolari che, ineluttabilmente, condurranno alla fibrosi (13,23).

Nonostante essa possa, nel breve termine, assumere un significato adattivo e risolutivo, quando si ripropone per un periodo prolungato può esitare in deformazioni cicatriziali con conseguenti alterazioni cellulari e dell'organo *in toto*.

– Il fenomeno è facilmente osservabile nelle patologie epatiche (24), renali (13), nella Fibrosi polmonare idiopatica (25), ed in altre.

La fibrosi è anche una complicanza di numerose patologie auto-immuni, come la Sclerodermia, l'Artrite reumatoide, il Morbo di Crohn, la Rettocolite ulcerosa, la Mielofibrosi, il LES e molte altre (26).

Si verifica con caratteristiche differenti nei diversi organi e Tessuti e nei diversi processi patologici.

Tuttavia, è possibile individuare alcuni percorsi comuni.

– Vengono solitamente considerate 4 fasi.

La prima è il danno tissutale che opera

da *trigger* all'instaurarsi del fenomeno; la seconda è l'attivazione delle cellule effettrici; la terza è l'elaborazione di matrice extracellulare; le ultime due fasi si sovrappongono spesso alla quarta.

– Quest'ultima consiste in una deposizione dinamica di matrice ed in un inadeguato riassorbimento, che esiteranno in fibrosi con conseguente danno anatomico-funzionale dell'organo interessato.

Il danno delle cellule epiteliali e talvolta endoteliali determina il rilascio di mediatori infiammatori incluse CKs, chemochine ed altri (la fibrogenesi comprende anche meccanismi molecolari e genetici, non squisitamente immunitari, che in questa sede non verranno considerati).

Nella sede del processo infiammatorio vengono richiamati differenti tipi cellulari: linfociti, polimorfonucleati, eosinofili, basofili, mastociti e macrofagi.

Queste cellule infiammatorie attivano le cellule effettrici della fibrosi (23).

Le cellule effettrici individuate sono: fibroblasti, miofibroblasti, cellule derivate dal midollo osseo, fibrociti e cellule epiteliali riconvertite in cellule mesenchimali.

Quest'ultimo meccanismo, non ancora perfettamente chiarito, è di grande interesse.

– Si verifica, ad esempio, nelle cellule tubulari renali in corso di Glomerulonefriti croniche.

In tale contesto, cellule specializzate ed altamente differenziate, stremate da un continuo stimolo infiammatorio, regrediscono a mansioni di minore *responsabilità*, contribuendo – come fibroblasti – ad una eccessiva deposizione di matrice.

Con il progredire della fibrosi, i miofibroblasti proliferano stimolati da segnali fisici e biochimici presenti nell'ambiente circostante che sensibilizzano la superficie cellulare attraverso l'integrina e specifici recettori.

L'origine dei miofibroblasti è controversa; essi possono derivare da fibroblasti modificati, da periciti o dalla già

citata transizione epitelio-mesenchimale (27-29).

Le proteine di matrice che compongono il vallo fibrotico sono condivise nei diversi Tessuti e consistono prevalentemente di collagene interstiziale (tipi I e II), fibronectina, proteine presenti nella membrana basale come la laminina ed altre componenti meno rappresentate. L'actina presente nei miofibroblasti ne favorisce la contrattilità e contribuisce alla deformazione strutturale degli organi coinvolti nella fibrosi.

– Di seguito è proposta una visione d'insieme del processo.

L'immunità innata gioca un ruolo fondamentale nella genesi della fibrosi, sia nelle patologie acute sia in quelle croniche.

Già la cascata coagulativa contribuisce al fenomeno.

Il clivaggio proteolitico della protrombina in trombina fa sì che quest'ultima si comporti da serinproteasi convertendo il fibrinogeno in catene insolubili di fibrina che permetterà il compattarsi delle piastrine e la formazione del coagulo di fibrina.

– Le piastrine attivate rilasciano un fattore di crescita (PDGF), che ha potente azione chemiotattica nei confronti delle cellule infiammatorie e del TGF- β 1 che stimola attivamente i fibroblasti (30, 31). Monociti e neutrofilo alimentano il danno tissutale attraverso la produzione di radicali liberi e di derivati azotati.

È probabile che siano implicati anche i mastociti, i basofili e gli eosinofili.

CKs infiammatorie coinvolte nella risposta innata, TNF- α , IL-1 β in particolare, sembrano correlare con la fibrogenesi (31,32).

Un discorso a parte merita il TGF- β 1 che dimostra sia attività antinfiammatoria sia fibrogenetica.

– Queste apparenti contraddizioni rappresentano la norma in ambito immunitario, dove il senso delle "parole" va sempre contestualizzato e spesso dipende dal "volume" in cui la parole vengono pronunciate (33).

Tuttavia il TGF- β 1 correla con la pro-

gressione della fibrosi nel fegato, nel polmone, nel rene, nella cute e nel cuore (34).

Studi recenti suggeriscono che l'origine del TGF- β 1 ne condizioni l'attività.

Quello di origine macrofagica favorisce la guarigione delle ferite ma ha una marcata azione fibrogenetica, mentre il TGF- β 1 prodotto dalle cellule regolatrici ha azione antinfiammatoria ed antifibrotica.

Gli stessi macrofagi M2 alternativamente attivati dalla IL-4 o dalla IL-13, sono prevalentemente antifibrotici proprio perché fortemente induttori una risposta regolativa (e questo in parte compenserebbe l'attività profibrotica della IL-13) (35).

– Particolarmente interessante è il ruolo della Immunità adattiva e delle differenti sottopopolazioni linfocitarie (FIG. 2).

I linfociti Th17 e la produzione di IL-17A, sembrano decisamente implicati nella fibrogenesi ed in particolare in alcune patologie come la Fibrosi polmonare, la Reazione cronica da rigetto, la Fibrosi miocardica ed in corso di Epatite.

È probabile che la IL-17A possa indurre fibrosi direttamente, come è stato dimostrato nella fibrosi cardiaca, ma soprattutto attraverso il reclutamento di leucociti neutrofili (36-38).

La risposta Th2 è probabilmente uno degli induttori più potenti di fibrosi, ed in particolare la produzione di IL-13.

– IL-13 è stata identificata come induttore di fibrosi in molte situazioni sperimentali ed in numerose patologie.

Questa CK è implicata nello sviluppo di Fibrosi correlata ad Asma cronico, a Dermatite atopica, a modelli sperimentali di induzione di Fibrosi polmonare, nella Fibrosi associata a terapia radiante, nella Rettocolite ulcerosa, nella Fibrosi epatica da infezioni persistenti o da NASH (13,23,39,40,41).

È probabile che uno dei meccanismi sia lo stimolo alla produzione ed all'attivazione del TGF- β ; tuttavia sembra che esso possa agire indipendentemente dal TGF- β , stimolando la proliferazione di

fibroblasti, cellule epiteliali e cellule muscolari lisce.

Diversamente dai Th17 che sembrano indurre fibrosi attraverso un meccanismo indiretto, i Th2, con la produzione di IL-13, sopprimono l'infiammazione ed inducono fibrosi direttamente (42-44).

I Th1 mostrano al contrario attività antifibrotica, associata – in particolare – alla produzione di IFN- γ (analoga azione ha l'IFN- γ prodotto dai NK).

Il meccanismo principale dell'IFN- γ sembra essere l'inibizione dell'azione profibrotica del TGF- β attraverso un blocco dei messaggeri intracellulari che attivano i geni della responsività al TGF- β stesso.

L'IFN- γ previene anche la differenziazione dei monociti periferici CD14+ in cellule simili ai fibroblasti, i fibrociti (45-48).

– Il ruolo dei Treg è meno chiaro, in particolare quello dei Foxp3 Treg.

L'IL-10 e il TGF- β (prodotto dai Treg e non dai macrofagi) determinano un controllo della risposta infiammatoria e quindi della fibrogenesi, come sembra accadere nella Fibrosi epatica da HIV e da HCV, nelle patologie cardiovascolari, nella Nefrite lupica da rigetto cronico ed molte altre situazioni analoghe (49,50).

Tuttavia alcuni studi suggeriscono, al contrario, che il TGF- β prodotto dai Treg possa essere un induttore di fibrosi.

Quindi vi sono dati contrastanti (33-35).

L'aspetto più suggestivo da sottolineare sembra essere il seguente: una infiammazione che non si risolve indurrà prima o poi una fibrosi attraverso meccanismi più o meno diretti.

Tuttavia, finché esiste un'alternanza fisiologica, infiammazione e fibrosi si contendono il campo come momenti integrati di uno stesso processo.

Circondariamente le CKs del set Th1 modulano in senso infiammatorio il rimodellamento notturno della matrice sti-

molando le proteasi e le metalloproteasi.

• Le CKs ed i fattori di crescita che rimodellano la matrice sono, in parte, un re-taglio di quella capacità rigenerativa a cui abbiamo evolutivamente rinunciato.

In scale temporali e quantitative diverse, gli stessi attori aprono e risolvono un processo infiammatorio.

In ambito fisiopatologico la risposta infiammatoria Th1, *ruba* il palcoscenico alla fibrosi (51).

Nella premessa è affermato che l'infiammazione possa concretizzarsi in quadri patologici differenti che sembrano identificare modi diversi di fraintendere il ritmo binario Sol-Gel della matrice.

– La spiegazione più ovvia è che tali differenze dipendano da fattori genetici, ambientali ed etiologici.

Inoltre la divisione manichea dei fenomeni sopradescritti è superata e si riconoscono vari ambiti di sovrapposizione e di avvicendamento.

È comunque possibile suggerire un'infiammazione personalizzata, dove la PNEI nella sua complessità definisca modelli reattivi peculiari.

– Andiamo alla ricerca dell'individuo.

STRESS 1, STRESS 2 (3, 4, 5, ...)

Recentemente sono stati fatti "i conti in tasca" al Sistema Immunitario.

– In una interessante *review* sull'argomento pubblicata in *Science* nel 2000 (52), veniva posto il seguente quesito:

"il nostro Sistema Immunitario è sempre pronto ad organizzare un attacco ogni volta che è individuato un patogeno invasore. Ma qual è il costo necessario a mantenere questo sofisticato sistema di difesa in allarme rosso?"

Le più disparate specie animali con espressioni immunitarie più o meno evolute, come le zanzare, le falene, le api, i serpenti, gli squali e molte altre, evidenziano, se provocate con modalità ripetuta, una minore aspettativa di vita.

In una condizione sperimentale di stress pre-esistente (ad esempio un digiuno protratto o la cattività), organizzare un'adeguata risposta immunitaria può essere energeticamente molto gravoso.

– Analogamente, un animale stressato può essere meno capace di correggere gli errori spesso impliciti in una risposta immunitaria articolata (52-54).

A prescindere dallo stress acuto, che ha un'espressione relativamente monomorfa, lo stress cronico dispiega una complessa orchestrazione neuroendocrina che comprende ormoni, neuro-mediatori, CKs e fattori di crescita. Una risposta amplificata e corale deve utilizzare meccanismi intrinseci di modulazione per essere controllata (55).

– Un organismo vivente mantiene, con difficoltà, un equilibrio omeostatico, che è continuamente cimentato da fattori interni o esterni (gli *stressor*). Potremmo definire lo stress come una condizione in cui il Sistema omeostatico è realmente minacciato o percepisce di essere minacciato.

L'omeostasi è ristabilita da un complesso repertorio di risposte adattive fisiche e comportamentali.

Un Sistema omeostatico può essere rappresentato come una curva ad U rovesciata.

La normale reattività è posta nella parte centrale della curva (eustasi), mentre agli estremi della curva porremo le risposte inadeguate (dette allostasi o cacosasi) in eccesso o in difetto.

Nell'Immunità adattiva il CRH (N.d.R.: *Corticotropin-Releasing Hormone* = corticotropina) elevato e/o la sovra-stimolazione dell'Asse dello stress, inducono uno *switch* delle sottopopolazioni linfocitarie CD4+ da Th1 a Th2, determinando una maggiore suscettibilità a certi tipi di infezione e di malattie autoimmuni.

– Tipica è la maggiore suscettibilità a patogeni intracellulari come il *Mycobacterium tuberculosis* e i comuni virus invernali o a patologie immunitarie Th2-orientate come la Malattia di Graves, il LES e le Allergie.

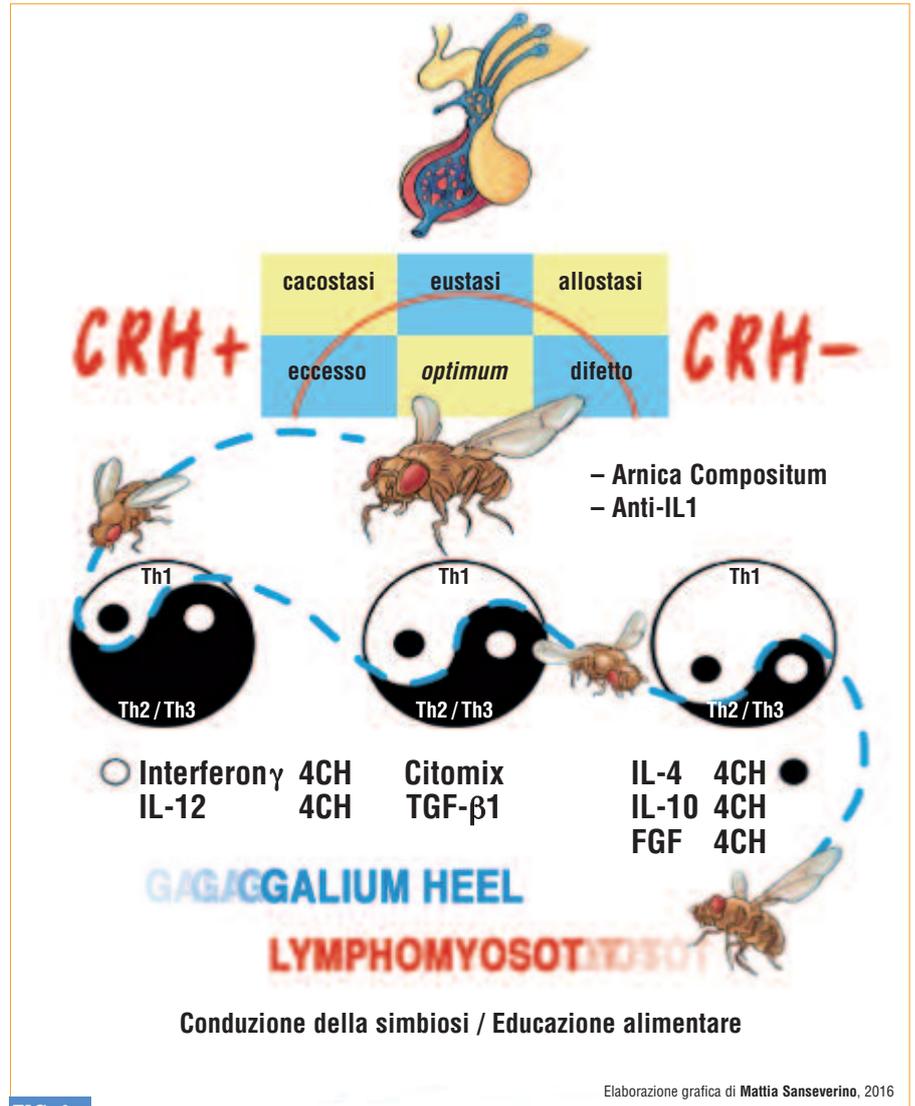


FIG. 3

Elaborazione grafica di Mattia Sanseverino, 2016

È possibile rileggere differenti dinamiche fisiopatologiche come uno squilibrio della fisiologica e circadiana alternanza Sol-Gel della matrice.

– L'immunità innata sostiene quella adattiva con una continua riproposizione.

La Medicina Fisiologica di Regolazione (PRM) riequilibra il "cross talk" modulatorio delle sottopopolazioni linfocitarie.

Immunità adattiva.

Tuttavia in altre situazioni patologiche tra cui la Fibromialgia, la Sindrome da fatica cronica, le Depressioni *post partum*, premestruali o climateriche, l'Asse dello stress e/o il CRH sembrano rispondere in modo inadeguato, quasi diametralmente opposto (56,57).

Diverse saranno le ripercussioni sistemiche e, nello specifico, immunitarie, non solo sull'Immunità adattiva, ma anche su quella innata che sembra giocare un ruolo fondamentale nella fisiopatologia dello stress.

– In altri termini, esiste una modalità di reagire allo stress che ben interpreta l'etimologia della parola allarme (*ad arma*) ed un'altra apparentemente più statica e conservativa.

Le sfumature sono infinite, legate a differenti fattori genetici ed etiologici ma che non possono prescindere da fattori individuali più sfumati (*fuzzy logic*), ossia reali ma meno misurabili.

Il contesto sociale e culturale e le complesse e reciproche interazioni tra cer-

vello e comportamento forgiato individualità multiformi.

– Il periodo prenatale, l'infanzia, l'adolescenza, sono fasi di aumentata sensibilità agli *stressor* che potranno condizionare i modelli reattivi dell'età adulta e, probabilmente, i differenti modi di interpretare l'infiammazione e la vita (che, in fondo, è un processo infiammatorio e certamente uno stress).

La recente ricerca ha confermato come l'utilizzo di *messenger molecules* in dosi fisiologiche rappresenti una importante risorsa terapeutica (59-68).

In particolare, numerose sperimentazioni *in vitro* ed *in vivo* confermano la possibilità di modulare e di ricondizionare favorevolmente le sotto-popolazioni linfocitarie.

Tali strategie da sole o in associazione con altre terapie si confermano efficaci, ben tollerate ed in grado di modulare la sensibilità recettoriale per periodi che si propongono **oltre** la somministrazione del farmaco (61).

La divisione in Th1 e Th2, certamente inadeguata dal punto di vista della interpretazione fisiopatologica, si rivela utile in ambito terapeutico, perché vettorializza la complessità con la giusta discrezione.

Rimangono ovviamente aperti molti ambiti di incertezza, compreso il dialogo tra due compagini solo apparentemente antagoniste (68), il non facile inquadramento immunitario di molte patologie e la coesistenza di patologie con orientamenti diversi (umorali e cellulari) nello stesso paziente.

Tutti fattori che necessitano e necessiteranno di tecniche d'indagine sempre più approfondite.

Il terreno in cui le parole vengono scritte è l'altro aspetto fondamentale.

– Esso richiede strategie non solo terapeutiche (drenaggio, conduzione della simbiosi, nutraceutica) (69,70), ma anche e soprattutto comportamentali (alimentazione, movimento, partecipazione del medico e del paziente).

Abbiamo cercato di riassumere in immagine le strategie opportune per i diversi fenotipi infiammatori, con tutte le inevitabili esemplificazioni di una rappresentazione schematica (FIG. 3).

EPILOGO

Dalla biologia molecolare siamo tornati all'individuo.

Non è solo un problema di *loci* genetici e di antigeni di istocompatibilità.

È facile riscoprire nella soffitta della nostra abitazione ristrutturata, *oggetti* in parte dimenticati come le diatesi, le costituzioni, i tipi sensibili.

Tutto va rispolverato, riparato, anche modificato; va riscritta la farmacologia dei rimedi vecchi e scritta quella dei nuovi.

Tuberculinum deve imparare a convivere con il Citomegalovirus e il Virus Epstein-Barr.

– Come scrive Strand (71), *“il futuro non è più quello di una volta”*, ma è certamente ricco di strade che meritano di essere percorse fino in fondo. ■

Bibliografia

1. Heine H. – Proteasi e inibizione della proteasi come fattori di strutturazione della sostanza fondamentale. *In* Manuale di Medicina Biologica. Guna Editore, Milano; **1999**.
2. Kaushik S., Cuervo A.M. – Proteostasis and aging. *Nature Med.* **2015**; 21(12): 1406-1415.
3. Milani L. – Dall'infiammazione cronica *low grade* all'infiammazione acuta. *La cronobiologia del processo infiammatorio*. *La Med. Biol.*, **2014/4**; 3-15.
4. Miller A.H., Raison L.C. – The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Rev Immunol.* **2014**; 16: 22-34.
5. Baube B.T. et Al. – The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: a systematic review of biological models. *Transl Psychiatry.* **2012**; 2: 1-19.
6. Milani L. – Dalla neuroinfiammazione alla neurodegenerazione. Recenti evidenze decostruiscono lo stile di vita pro-infiammatorio. *La Med. Biol.*, **2016/2**; 3-16.

7. Biffi E. – Dalla disbiosi alla *low grade chronic inflammation*. Effetti di Colostro Noni sul turnover delle cellule epiteliali, sugli stati infiammatori e sull'integrità dei sistemi giunzionali della mucosa intestinale. *La Med. Biol.*, **2014/4**; 77-83.
8. Abbas A.K. – Immunologia cellulare e molecolare. Masson Editore; **2015**.
9. Sonnenberg G.F., Artis D. – Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nature Med.* **2015**; 21(7): 698-708.
10. Mosmann T.R. et Al. – Two types of murine helper T cell clone. *Journal of Immunol.* **1986**; 136: 2348-2357.
11. Powrie F., Maloy K. – Regulating the regulators. *Science* **2003**; 299:1030-1031.
12. Takeda K., Akira S. – Toll-like receptors in innate immunity. *Int. Immunol.* **2005**; 17:1-14.
13. Wynn T.A., Ramalingam T.R. – Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nature Med.* **2012**; 18: 1028-1040.
14. Bonfanti L. – From Hydra regeneration to human brain. Structural plasticity: a long trip through narrowing roads. - *The Scientific World Journal.* **2011**; 11: 1270-1299.
15. Umesono Y., Agata K. – Evolution and regeneration of the planarians central nervous system. *Dev Growth Differ.* **2009**; 51: 185-195.
16. Nye H. L. et Al. – Regeneration of urodele limb: a review. *Dev Dyn.* **2003**; 226: 280-294.
17. Alibardi L. – Morphological and cellular aspects of tail regeneration in lizard. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* **2010**; 207: 1-109.
18. San Miguel Ruiz J.E., Garcia Arraras J.E. – Common cellular events occur during wound healing and organ regeneration in the sea cucumber *Holothuria glaberrima*. *BMC Dev Biol.* **2007**; 115 (7): 1-19.
19. Ohstein B. et Al. – The stem cell niche: theme and variations. *Current Opinion in Cell Biol.* **2004**; 16(6): 693-699.
20. Li L., Clevers H. – Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science* **2010**; 327: 542-545.
21. Harty M. et Al. – Regeneration or scarring: an immunologic perspective. *Dev Dyn.* **2003**; 226(2): 268-279.
22. Tournefier A. et Al. – Structure of MHC class I and class II cDNAs and possible immunodeficiency linked to class II expression in the Mexican axolotl. *Immunol Rev.* **1998**; 166: 259-277.
23. Longo D. et Al. – Fibrosis: a common pathway to organ injury and failure. *NEJM* **2015**; 372: 1138-1149.
24. Bataller R., Brenner D.A. – Liver fibrosis. *J. Clin. Invest.* **2005**; 115: 209-218.
25. Wynn T.A. – Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J. Exp. Med.* **2011**; 208: 1339-1350.
26. Wynn, T.A. – Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* **2008**; 214:199-210.

27. Kida Y. *et Al.* – Pivotal role of pericytes in kidney fibrosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* **2011**; 38: 467-73.
28. Kriz W. – Epithelial-mesenchymal transition(EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? *J Clin Invest.* **2011**; 121(2): 468-474.
29. Carew R.M. *et Al.* – The role of EMT in renal fibrosis. *Cell Tissue Res.* **2012**; 347: 103-116.
30. Scotto C.J. *et Al.* – Increased local expression of coagulation factor X contributes to the fibrotic response in human and murine lung injury. *J Clin Invest.* **2009**;119(9): 2550-2563.
31. Barrientos S. *et Al.* – Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* **2008**; 16: 585-601.
32. Gasse P. *et Al.* – IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *J Clin Invest.* **2007**; 117(12): 3786-3799.
33. Blobel G.C. *et Al.* – Role of transforming growth factor- β in human disease. *NEJM* **2000**; 342: 1350-1358.
34. Verrecchia F., Mauviel A. – Transforming growth factor- β and fibrosis. *World J Gastroenterol.* **2007**; 13(22): 3056-3062.
35. Wynn T.A., Barron L. – Macrophages: Master Regulators of Inflammation and Fibrosis. *Semin Liver Dis.* **2010**; 30(3): 245-257.
36. Cortez A. *et Al.* – IL-17 stimulates MMP-1 expression in primary human cardiac fibroblasts via p38 MAPK- and ERK1/2-dependent C/EBP- β , NF- κ B, and AP-1 activation. *American J of Physiol Heart Circ Physiol.* **2007**; 293: H3356-H3365.
37. Gasse P. *et Al.* – IL1 and IL23 mediate early IL17A production in pulmonary inflammation leading to late fibrosis. **2011**; PLoS ONE 6(8).
38. Miossec P. *et Al.* – Interleukin 17 and type 17 helper cells. *NEJM* **2009**; 361: 888-898.
39. Oh M.H. *et Al.* – IL13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin. *J of Immunol.* **2011**; 186(12): 7232-7242.
40. Heller F. *et Al.* – Oxazolone colitis a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL13- producing NK-T cells. *Immunity.* **2002**; 17: 629-638.
41. Fuschiotti P. – Role of IL13 in systemic sclerosis. *Cyto.* **2011**; 56(3): 544-549.
42. Kaviratne M. *et Al.* – IL13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF- β independent. *The J of Immunol.* **2004**; 173(6): 4020-4029.
43. Liu Y. – IL-13 Induces connective tissue growth factor in rat hepatic stellate cells via TGF- β -independent smad signaling. *J of immunol.* **2011**; 187(5): 2814-2823.
44. Lee C.G. *et Al.* – Interleukin 13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating Transforming Growth Factor β . *JEM* **2001**; 194(6): 809-822.
45. Baroni G.S. *et Al.* – Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis. *Hepatology* **1996**; 23 (5): 1189-1199.
46. Weng H.L. *et Al.* – Effect of interferon gamma on hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus infection: a randomized controlled study. *Clin Gastroenterol and Hepatol.* **2005**; 3(8): 819-828.
47. Raghu G. *et Al.* – A placebo controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM* **2004**; 350: 125-133.
48. Poosti F. *et Al.* – Interferon gamma peptidomimetic targeted to interstitial myofibroblast attenuates renal fibrosis after unilateral obstruction in mice. *Oncotarget* **2016**; 7(34): 54240-54252.
49. Mentink-Kane M.M. *et Al.* – Accelerated and progressive and lethal liver fibrosis in mice that lack IL-10, IL-12p40 and IL13R α . *Gastroenterology* **2011**; 141(6): 2200-2209.
50. Kanellakis P. – CD4 CD25 Foxp3 regulatory T cells suppress cardiac fibrosis in the hypertensive heart. *J Hypertens.* **2011**; 29(9): 1820-1828.
51. Wynn T.A. *et Al.* – An IL-12 based vaccination method for preventing fibrosis induced by Schistosome infection. *Nature* **2002**; 376: 594-596.
52. Read A.F., Allen J.E. – The economics of immunity. *Science* **2000**; 290: 1104-1105.
53. Moret Y., Hempel P.S. – Survival for immunity: the price of immune system activation for Bumblebee Workers. *Science* **2000**; 290: 1166-1168.
54. Ilmonen P. – Experimentally activated immune defence in female pied flycatchers results in reduced breeding success. *Proc. R. Lond. B.* **2000**; 267: 665-670.
55. Bianchi I. – Stress, conoscerlo per prevenirlo e curarlo. *Mos Maiorum Edizioni*; **2011**.
56. Chrousos G.P. – Stress and disorders of the stress system. *Nature Rev.* **2009**; 5: 374-381.
57. Heller M.M. *et Al.* – Stress as an influencing factor in psoriasis. *Skin Therapy Letter.* **2011**; 16(5):1-7.
58. Miller A.H., Raison C.L. – The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Rev Immunol.* **2016**; 16: 22-34.
59. Gariboldi S. *et Al.* – Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* **2009**; 22(6): 497-510.
60. Cardani D. *et Al.* – Oral administration of Interleukin-10 and Anti-IL-1 antibody ameliorates experimental intestinal inflammation. *Gastroenterology Research* **2013**; 6(4): 124-133.
61. Roberti M.L. *et Al.* – Immunomodulating treatment with low dose Interleukin-4, Interleukin-10 and Interleukin-11 in psoriasis vulgaris. *J Biol Regul Homeost Agents* **2014**; 28(1): 133-9.
62. Barygina V. *et Al.* – Treatment with low dose cytokines reduces oxidative mediated injury in perilesional keratinocytes from vitiligo skin. *J Dermatol Sci.* **2015**; 79(2): 163-170.
63. Lotti T. *et Al.* – Vitiligo: successful combination treatment based on oral low dose cytokines and different topical treatments. *J Biol Regul Homeost Agents* **2015**; 29(1 Suppl): 53-58.
64. Tessaro I. *et Al.* – Effects of oral administration of low dose follicle stimulating hormone on hyperandrogenized mice as model of polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research* **2015**;8:64.
65. Radice E. *et Al.* – Low dose of sequential kinetics activated interferon gamma enhance the *ex vivo* cytotoxicity of peripheral blood natural killer cells from patients with early stage colorectal cancer. A preliminary study. *Intern. Immunopharm.* **2014**; 19(1): 66-73.
66. Fioranelli M. *et Al.* – Effects of Arnica comp.-Heel® on reducing cardiovascular events in patients with stable coronary disease. *Minerva Cardioangiologica* **2016** Vol. 64(1): 34-40.
67. Basile A. *et Al.* – Trattamento orale della corioretinopatia sierosa centrale con medicinali *low-dose*: studio osservazionale monocentrico retrospettivo. *Minerva Oftalmologica* **2016**; Vol. 58 - N.1.
68. Radice E. *et Al.* – Enhancement of the immunostimulatory functions of *ex vivo* generated dendritic cells from early stage colon cancer patients by consecutive exposure to low doses of sequential-kinetic-activated IL-4 and IL-12. A preliminary study. *Transl Oncol.* **2015**; 8(4):327-338.
69. Lozzi A. – Trattamento delle dislipidemie e della *Low Grade Chronic Inflammation* con Omega Formula. *La Med Biol.* **2014**;4: 47-56.
70. Pelosi E. – La dieta ideale, procedendo nella ricerca del pieno benessere. *La Med Biol.* **2015**;4: 41-44.
71. Strand M. – Il futuro non è più quello di una volta. Ed. Minimum Fax; **2006**.

N.d.R.

Le voci bibliografiche **3**, **6**, **7**, **69** e **70** sono consultabili in

www.medibio.it → **La Medicina Biologica**

Riferimento bibliografico

DEL PRETE M. – Il Gelo del Sol.
La Med. Biol., **2017**/1; 39-47.

autore**Dr. Marco Del Prete**

– Specialista in Nefrologia
– Presidente AMIOT – Associazione Medica Italiana di Omotossicologia

Via Cola di Rienzo 8
I – 20144 Milano