

## **06.06.2012 - Microimmunoterapia: un aiuto decisivo per il sistema immunitario**

Le sentinelle del nostro sistema immunitario (macrofagi e sistema di fattori proteici del complemento) sorvegliano in permanenza i tessuti del nostro organismo. Non appena un antigene estraneo tenta un'aggressione, cercano di distruggerlo e "chiamano" altre cellule immunocompetenti per limitarne la diffusione.

Questo "reclutamento" di altre unità immunocompetenti avviene per mezzo di una secrezione di molecole di relazione definite citochine. Le citochine sono proteine specializzate nella comunicazione intercellulare. Se l'aggressore non riesce ad essere controllato ed eliminato, i macrofagi allertano e movimentano una seconda linea difensiva, i neutrofili, e, se necessario, ulteriori cellule della "riserva", in proporzione utile a contenere l'invasione. I messaggeri responsabili delle comunicazioni tra i vari comparti, le citochine, hanno un ruolo strategico nel coordinamento delle cellule del sistema immunitario.

Durante l'aggressione antigenica diversi tipi di cellule immunitarie locali vengono reclutate e coinvolte; la comunicazione tra esse risulta fondamentale per una miglior organizzazione. La risposta evocata dall'informazione citochinica è potente e precisa, mentre il raggio d'azione è limitato. Infatti, considerata la capacità difensiva delle cellule immunocompetenti, è necessario mobilitarne soltanto lo stretto necessario per fronteggiare l'attacco, poiché una risposta sproporzionata potrebbe essere addirittura pericolosa. Le cellule immunocompetenti cercano di usare il minimo delle risorse necessarie per fronteggiare un'aggressione (modulazione).

I tipi di unità biologiche coinvolte possono appartenere al cosiddetto sistema immunitario innato (il più rapido, ma meno preciso), oppure al sistema immunitario acquisito (più lento, ma più mirato).

A seconda del tipo di aggressore, il sistema immunitario agirà a livelli diversi (immunità umorale/cellulo-mediata), in modo graduale e progressivo, coinvolgendo man mano un adeguato numero di risorse in funzione della consistenza dell'attacco subito (numero, tipologia e aggressività delle forze avversarie). Gli antigeni possono penetrare attraverso tutti i tessuti, ma in particolare sono le mucose le principali vie d'accesso (respiratorie e intestinali), la cui superficie di interfaccia esterno/interno è circa di 400 m<sup>2</sup> complessivi.

Il sistema immunitario è presente in tutte le mucose, in particolare con le sue sentinelle (i macrofagi e le cellule dendritiche). La rete linfatica è la via attraverso la quale le sentinelle delle mucose allertano rapidamente le cellule immunocompetenti più specializzate (da cui nasce il termine di "linfociti", ulteriore comparto veicolato, appunto, dal sistema linfatico). Il sistema linfatico è il quartiere generale delle decisioni del sistema immunitario, ed il principale circuito di trasmissione delle informazioni. Il sistema immunitario così strutturato riesce dunque a controllare i più svariati aggressori adottando varie strategie difensive. La sua complessa organizzazione rappresenta un tema in dinamico divenire.

Fra i numerosi agenti con funzioni perfettamente definite, esiste una classe di proteine specializzate inquadabili come "messaggeri" del dialogo tra le unità di difesa: le citochine.

Le citochine esercitano i loro effetti:

- ▶ a volte sulle stesse cellule che le hanno prodotte (effetto autocrino);
- ▶ a volte su altre cellule (effetto paracrino);
- ▶ altre ancora a distanza su organi o i tessuti (effetto endocrino).

La microimmunoterapia (MIT), utilizza principi fisiologici diluiti perché vuole essere conforme ai meccanismi di regolazione omeostatica: nel nostro organismo, le sostanze circolano a dosi minime. La microimmunoterapia tiene conto di questo fattore fondamentale ed è realizzata in microdosi, che veicolano un'informazione adeguata e certa grazie alla tecnologia di produzione ed al metodo della diluizione e dinamizzazione. Un altro beneficio dato dalle microdosi, determinante sia per il medico che per il paziente, è l'assenza di tossicità. All'intrinseca sicurezza determinata dalla diluizione dei principi attivi nell'ordine di 1/10.000, si aggiunge l'innocuità che è provata e garantita da una serie di indagini registrate e depositate (DE 2001/83, Art. 14).

Ne deriva che, grazie alle microdosi, la microimmunoterapia agisce sul fisiologico riequilibrio senza tossicità. Inoltre, contrariamente all'approccio "antagonista selettivo" usato abitualmente nell'immunologia classica, la microimmunoterapia agisce a livelli diversi.

Essa, infatti, si propone di:

- ▶ riequilibrare la risposta Th1/Th2;
- ▶ stimolare o frenare la produzione di sostanze citotossiche (acidi nucleici specifici);
- ▶ modulare la produzione di citochine;
- ▶ condizionare favorevolmente i recettori cellulari della risposta immune (proteine recettoriali trans-membrana HLA).

Pertanto, la microimmunoterapia propone un approccio terapeutico non soltanto sintomatico, ma anche causale. Ad esempio, nel caso di allergia da ipersensibilità immediata (rinite allergica stagionale), un trattamento preventivo con microimmunoterapia conterrà le manifestazioni ed il numero di episodi mentre, nel caso di crisi, si realizzerà un'efficace modulazione dell'iperergia immunitaria.

Oltre alle citochine, le formule di microimmunoterapia contengono un altro principio peculiare ad alta diluizione: gli acidi nucleici specifici o SNA (Specific Nucleic Acid). Lo SNA è un oligo-nucleotide di sintesi ottenuto con tecniche di ingegneria genetica. Si distinguono SNA tumorali e virali: i primi sono frazioni di oncogeni (tre triplette), mentre i secondi sono frammenti di acidi nucleici virali. Il meccanismo d'azione prevede di inibire la replicazione del DNA e la trascrizione dell'RNA. Lo SNA ha lo scopo di modulare/frenare l'aggressività antigenica per mezzo dell'attivazione/soppressione di particolari sequenze del codice genetico con funzione di controllo della duplicazione, oppure in altri casi semplicemente correggere uno stato di iper-attività o di immunodeficienza costituzionale.

Il loro funzionamento è molto specifico ed estremamente selettivo: pertanto si possono assolutamente escludere effetti indesiderati sulla fisiologia cellulare. Lo SNA è proprio di ogni formula di microimmunoterapia ed è, pertanto, legato ad una azione molto mirata ed esclusivamente relativa alla patologia in causa. Il meccanismo d'azione e la composizione degli SNA sono stati oggetto di un brevetto internazionale depositato nel 2002.

Il terzo ed ultimo componente delle formule di microimmunoterapia sono le proteine recettoriali trans-membrana (quelle codificate dai geni HLA presenti sul braccio corto del cromosoma 6), nei sottotipi classe I e II. La presenza delle proteine recettoriali trans-membrana ha lo scopo di

interferire sul legame tra antigeni attivanti (soprattutto di natura virale) ed i predetti recettori trans-membrana della cellula infettata. Ciò consente di bloccare l'attivazione dei siti genomici correlati all'espressione di un maggior rischio percentuale di patologia autoimmune.

Facciamo un esempio: ipotizziamo che la cellula immunitaria (APC – Antigen Presenting Cell) che processa l'antigene sia il macrofago (in alternativa potrebbe essere una cellula dendritica) e che l'aggressore sia un virus. La processazione avverrà nel citoplasma, e successivamente ad essa si avrà il legame tra frammento di antigene esposto sulla superficie dell'APC ed una proteina recettoriale HLA di classe I, la cui attivazione determinerà il coinvolgimento dei linfociti T8, detti citotossici (in sigla, CD8+), in quanto determinanti la lisi delle cellule che li hanno attivati. Statisticamente si constata che esistono malattie che colpiscono con maggior frequenza un certo assetto HLA (alotipo). Fra le malattie che presentano tale associazione si possono segnalare l'artrite reumatoide, il diabete di tipo I (insulino-dipendente, T1D), il lupus eritematoso sistemico, la rettocolite ulcerosa, il morbo di Crohn e la celiachia.

Il suddetto legame tra antigene presentato dall'APC e proteina recettoriale HLA sembra sia in grado di attivare l'espressione dei geni HLA responsabili di alcune malattie su base autoimmune. Il polimorfismo dei geni HLA è molto alto e la definizione univoca internazionale (classificazione) è opera di un apposito comitato dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che monitora e sovrintende la tipizzazione HLA, utile soprattutto ai fini della definizione della qualità e quantità della risposta immune individuale.

A conclusione un cenno alla scelta della via di somministrazione sublinguale: la rete linfatica, fisiologicamente, è il "quartiere generale" delle decisioni inerenti la nostra reattività immunitaria ed è il luogo di incontro e di mobilitazione dei linfociti. Tale rete è sita a sua volta nel tessuto connettivo a contatto dei vari tessuti e, come dice la parola stessa, in grado di "collegarli", permettendo un'ottimale circolazione delle informazioni. La modalità di somministrazione della microimmunoterapia – la via sublinguale – corrisponde al meglio alle capacità ricettive di una informazione da parte della struttura immunitaria delle cellule dell'organismo.

L'informazione contenuta in una capsula-dose di microimmunoterapia, con il contatto su una superficie ampiamente vascolarizzata, arriva dunque più facilmente al "quartier generale", il centro nevralgico della nostra "difesa". La presentazione del rimedio in capsule-dosi (ciascuno contenente circa 200 globuli) garantisce la migliore trasmissione delle informazioni al tessuto che per primo dovrà elaborarle per organizzare una risposta adeguata. La numerazione progressiva ed il diverso colore di ogni capsula stanno ad indicare le diverse diluizioni/dinamizzazioni della formula, che permette un'ottimale riequilibrio delle funzioni metaboliche omeostatiche nel più totale rispetto della fisiologia cellulare e del tutto innocuamente, senza tossicità, effetti collaterali o rilevanti reazioni avverse.