

Dal convegno "Malattie croniche e chinoni"

DALL'INFIAMMAZIONE ACUTA ALL'INFIAMMAZIONE CRONICA

Prof. Paolo Bellavite, Istituto di Chimica e Microscopia Clinica,
Università di Verona.

L'infiammazione è un fenomeno reattivo complesso in cui sono coinvolti molteplici componenti dell'organismo, di tipo molecolare, cellulare e sistemico. In questa relazione si esaminerà, in modo molto sintetico, il meccanismo dell'infiammazione, con particolare riguardo al problema della cronicizzazione nelle sue tappe essenziali. Non si tratta di una esposizione sistematica, ma di una serie di riflessioni sui principali argomenti che riguardano l'infiammazione da un punto di vista biologico e, là dove possibile, terapeutico.

Se si conoscesse il meccanismo dell'infiammazione come si conoscono i meccanismi di un'auto, si potrebbe disporre di comandi ben precisi, di interruttori on/off, di spie ben precise, di parametri di valutazione e previsione del comportamento del sistema. La differenza con l'auto sarebbe che, al posto degli interruttori, si userebbero le molecole.

Oggi è possibile progettare molecole molto efficaci su vari aspetti del processo infiammatorio, grazie all'ingegneria genetica. Esse consentirebbero, se si

conoscessero precisamente i meccanismi coinvolti, di attuare un vero e proprio controllo sull'infiammazione. Gli interventi sono invece, sul piano pratico, molto aspecifici e tendono a fermare tutto il sistema senza poter incidere selettivamente su un meccanismo: ciò giustifica la ricerca di nuovi approcci e di nuove terapie, se sono razionali e controllate per quanto riguarda l'efficacia. La flogosi si presenta, all'inizio, essenzialmente come una reazione vascolare o vasculo-essudativa. Col passare del tempo si ha accumulato di granulociti, fibrina ed essudato nel tessuto: i leucociti aderiscono alla parete del vaso; essi sono poi attratti da sostanze liberate dall'agente infettivo nel tessuto connettivo.

Si forma quindi un gradiente di concentrazione e, mediante la chemiotassi, i leucociti si accumulano ed esplicano le loro azioni battericide e degradative. Ciò che si osserva in molteplici modelli sperimentali è che il passaggio non avviene alla rinfusa ma è coordinato dai mediatori dell'infiammazione, sostanze che si formano per

modificazione del plasma, soprattutto dai sistemi polimolecolari solubili ed anche dalle citochine (v. sotto).

La reazione vascolare e vasculo-essudativa tende a esaurirsi e ad autolimitarsi sia nel tempo che come localizzazione. Tuttavia, se non rapidamente risolto, il processo tende ad evolvere verso forme di cronicizzazione. Nelle infiammazioni sperimentali, applicando dei flogogeni potenti e duraturi come i micobatteri, si osservano infiammazioni croniche caratterizzate da un accumulo più intenso di cellule della serie bianca (non più granulociti ma monociti, macrofagi e linfociti, quindi cellule della serie mononucleata). Nelle infiammazioni croniche si osservano anche delle fibre connettivali che formano una capsula.

Si può estendere il concetto di flogosi cronica a diverse malattie, non solo batteriche ma anche di diversa origine. Ad esempio, lo sviluppo della placca aterosclerotica: si ha un danno all'endotelio (ad esempio dovuto a fumo o a disordini lipidici), le piastrine aderiscono

MA

ed anche i monociti si depositano sotto l'endotelio. I monociti inglobano sotto l'endotelio proteine e colesterolo, che vanno a formare una placca. Tale placca cronica segue dinamiche molto simili a quelle dell'infiammazione.

Alcune malattie in cui le infiammazioni croniche assumono rilevanza nella patogenesi sono ad esempio: la mucoviscidosi (fibrosi cistica), il diabete mellito (flogosi delle isole pancreatiche), l'anemia perniciosa (flogosi delle mucose gastrica), le artrosi, l'amiloidosi, le fibrosi polmonari, le silicosi, le tiroiditi, molte forme di epatite, un'ampia serie di sindromi a patogenesi non chiara, come la sclerodermia, le sarcoidosi, la malattia di Crohn, la sclerosi multipla. In sintesi, i processi di cronicizzazione hanno le seguenti caratteristiche:

- flogosi con accentuata componente di mononucleati (linfociti, monociti, macrofagi);
- crescita del tessuto connettivo sia come cellule che come matrice, spesso a discapito del parenchima (es.: cirrosi in cui il tessuto connettivo viene a rimpiazzare il parenchima);
- aumento del rapporto collagene/elastina;
- tendenza alla neo-vascolarizzazione;
- accumuli patologici intra- ed extra-cellulari (es.: amiloidosi, gotta, glicogenosi, bilirubina, emosiderina, colesterolo);
- si hanno poi fenomeni di adattamento: l'organismo nel suo insieme, comprese le cellule coinvolte nel focolaio infiammatorio, è come se si adattasse alla situazione.

Mentre la flogosi acuta presenta forti reattività e rapidi fenomeni,

la flogosi cronica è come se frenasse la reazione: quest'ultima c'è ma è molto minore di quanto il tessuto disastroso pretenderebbe.

Nella **figura 1** è presentato uno schema delle dinamiche complesse che sono coinvolte nella flogosi, cercando di enucleare i passaggi fondamentali tra la flogosi acuta e quella cronica. Questo schema è una cascata di eventi quasi consequenziali nel quale, partendo dal danno, di solito si ha una reazione acuta che sarebbe finalizzata alla guarigione ma può anche diventare un danno al tessuto (es. ascesso). Se questo circuito non si risolve rapidamente, si ha cronicizzazione: si ha chemiotassi, attivazione di macrofagi, formazione di citochine ed attivazione dei linfociti. Si ha dunque flogosi cronica.

Nella visione classica è proprio il prolungarsi di questo circuito e l'incapacità di guarire che produce la flogosi cronica. Esistono anche flogosi croniche dette "ab initio", essendo esse dovute al fatto che la causa è una causa sottile, torpida e dovuta a meccanismi non molto intensi, in cui pare che non ci sia flogosi acuta anche se questa è comunque presente in forma molto limitata.

Le cause subdole possono essere virus, batteri resistenti all'uccisione, corpi estranei, disordini nel riconoscimento del "self": essi scatenano una leggera flogosi acuta ma la loro permanenza porta alla cronicizzazione. Anche la flogosi cronica porta alla guarigione: classico esempio è la T.B.C.: la flogosi cronica, normalmente, serve a potenziare e rendere più fine e sofisticato l'intervento dei sistemi di difesa

(soprattutto tramite l'intervento dell'immunità specifica e per l'attivazione dei macrofagi); una seconda linea di difesa. A questo punto, però, possono presentarsi problemi per il normale evolvere del fenomeno verso la guarigione. Questi problemi sono:

- persistenza di flogosi cronica con impossibilità di venire al capo dell'agente causale e quindi ad arrivare ad altri danni come sclerosi, neoplasie e fibrosi;
- autoimmunità: errore dei linfociti nel riconoscere e colpire il bersaglio, o errore nella "presentazione" del bersaglio da parte delle proteine del sistema HLA; nella flogosi cronica può quindi scattare il meccanismo dell'autoaggressione;
- difetti genetici dei sistemi di difesa e difetti acquisiti (farmaci soppressori e malattie intercorrenti);
- danni sistemici per il persistere di flogosi nel tempo: ad esempio nell'AIDS il danno è causato dalla flogosi cronica; non è implicato solo il virus, ma anche lo stato infiammatorio del paziente (coesistenza di immunodeficit e di autoimmunità). Anche la cachessia, tipica delle malattie croniche e neoplastiche, è dovuta all'emissione di sostanze attive da parte dei macrofagi;
- reiterate abitudini di vita (es. fumo, alimentazione errata, scarsa igiene);
- ci possono essere anche depositi patologici ed anche la sclerosi stessa può portare ad ulteriori problemi per la circolazione nei tessuti e quindi la nutrizione delle cellule;
- complicazioni a tempi medio-lunghi possono essere date

anche da iperplasie, displasie ed anche neoplasie. La flogosi cronica, sia per la presenza di radicali liberi (mutageni) che per la presenza di fattori di crescita (promoventi) può rappresentare un discreto "terreno di coltura" anche per crescite neoplastiche. Ovviamente questo problema non è risolvibile in pochi concetti, perché nel focolaio infiammatorio esistono anche forze che combattono il tumore stesso (macrofagi attivati, tumor-necrosis factor, linfociti, ecc...).

Un altro punto - cui in questa sede si può solo accennare - è il "caos" che è presente normalmente nell'omeostasi di reti multiple e incrociate come le citochine, i neuropeptidi, il sistema endocrino, le reti idiotipo-antidiotipo, l'equilibrio HLA-recettori immunitari.

Il caos di per sé non è un elemento negativo, in quanto è elemento di flessibilità e generatore di diversità. Tuttavia, i sistemi caotici possono più facilmente subire forti perturbazioni nel loro funzionamento. In poche parole, si hanno possibili disordini nell'organizzazione del sistema di difesa, con l'emergere di forti perturbazioni, localizzate a particolari distretti o generalizzate, dei sistemi omeostatici.

Le oscillazioni, in più e in meno, dei parametri di controllo dei vari sistemi fisiologici sono la norma in biologia e in medicina. Se però si perde il coordinamento, la "connettività" del sistema nel suo insieme, alcune sub-componenti possono oscillare in modo eccessivo, imprevedibile, generando quindi disordini localizzati che però possono essere amplificati (la amplificazione delle fluttuazioni è un tipico

comportamento dei sistemi caotici). L'oscillazione diventa quindi disordine, assume l'aspetto della malattia in quanto provoca l'emergere di sintomi e danni consistenti.

Cellula fondamentale della flogosi cronica è il fagocita mononucleato (monocita, macrofago). Tutte queste cellule sono disposte nell'organismo in posizioni strategiche: sono fabbricate nel midollo osseo e veicolate dal sangue (**tabella 1**). Anche nell'individuo sano si trovano tali cellule: nel tessuto connettivo, sotto la cute, nel fegato, nella milza, nei linfonodi, nel midollo osseo. Nell'osso vi sono gli osteoclasti che rivestono le superfici degli alveoli; si trovano poi nei tessuti linfoidei sottocutanei, nel S.N. (come micro-glia), nel fluido cerebro-spinale, nonché nelle cavità, sulle superfici pleuriche e peritoneali, nelle sinovie articolari.

I macrofagi infiammatori sono quelli che vengono in aggiunta a quelli residenti, mediante il fenomeno della chemiotassi durante l'infiammazione, nell'esudato.

Nella lesione "matura" della flogosi cronica si può formare il cosiddetto granuloma, dove si trovano anche cellule epitelioidei (macrofagi in forma epiteliale che formano come una specie di palizzata) e cellule giganti polinucleate che rappresentano la fusione di molti macrofagi in forme caratteristiche (classici quadri isto-patologici che servono anche a scopo diagnostico). I granulomi sono ammassi organizzati di macrofagi che aderiscono fra di loro e con altre cellule come i linfociti e i fibroblasti. Al centro si può anche formare uno stato di necrosi e,

attorno, una generazione di nuovo tessuto connettivo.

Un punto importante nella formazione di questi ammassi cellulari sono i sistemi di adesione, oggi al centro di attive ricerche. Nell'adesione delle cellule fra di loro e con il tessuto connettivo, sono importanti delle molecole dette "integrine", che attaccano proteine come la fibronectina (nel connettivo).

Le proteine fibrose intracellulari sono legate alle proteine fibrose extracellulari dalle integrine (**figura 2**). Da notare che questi non sono semplici sistemi di ancoraggio ma fungono anche da trasduttori di segnali. Negli ultimi 10/15 anni sono state esplorate le sensibilità recettoriali ed i prodotti dei macrofagi (**figura 3**). I macrofagi hanno una sensibilità recettoriale per decine di sostanze diverse, che possono andare dalle immunoglobuline alle lipoproteine, ai fattori del complemento, nonché alle proteine adesive del connettivo ed ormoni (ormoni timici e neuropeptidi).

Il macrofago residente, ma soprattutto quando è coinvolto nella flogosi, può produrre sostanze del tessuto connettivo, radicali dell'ossigeno, interferone, citochine, fattori del complemento, prostaglandine, eccetera. E' una fabbrica di mediatori molto attivi che amplificano il fenomeno infiammatorio, quando il macrofago viene a contatto con le sostanze che abbiamo citato.

Non tutti i segnali visti provocano tutti i fenomeni citati: alcuni segnali controllano il macrofago in un senso (gli interferoni, ad esempio, potrebbero indurre una sua attivazione nel senso di

MA

produrre radicali ossigeno). Altri segnali, come le lipoproteine ossidate, potrebbero indurre la sintesi di apoproteine o l'espressione di radicali, di molecole di adesione o la fagocitosi.

Il macrofago subisce la attivazione a stadi multipli: si ha un macrofago responsivo che ha espresso dei recettori per certi fattori chemiotattici o sostanze fagocitabili. Quando riceve un segnale diventa pre-attivato: esso è molto capace di adesione e di presentare l'antigene ai linfociti. Un ulteriore segnale porta all'attivazione completa: ad esempio attività tumoricida ed azione citotossica.

Questo schema (fine anni 70, inizio anni 80) è certo e riprodotto in molti laboratori ed ha portato a notevoli sviluppi dei tentativi di manipolare l'infiammazione nel senso di indurre un'attività tumoricida, quindi terapia con interferone e terapie con endotossine batteriche per stimolare le difese dell'organismo nei casi in cui vogliamo indurre una maggiore resistenza contro i tumori.

Anche le vecchie terapie stimolanti come quelle fatte con il BCG seguivano la stessa logica, in quanto il BCG induce infiammazione cronica e quindi sintesi endogena di interferoni da parte dei linfociti. E' chiaro che questi studi non hanno portato a risultati conclusivi, anche se appaiono incoraggianti (in certi tumori si è rilevata una certa efficacia clinica).

Il problema fondamentale, dal punto di vista biologico e immunologico, è il seguente: il macrofago può non solo uccidere le cellule tumorali ma anche stimolarne la crescita. Il tumore cresce aiutato dalle cellule dell'organismo che gli fornisco-

no degli stimoli di crescita e riforniscono l'impianto connettivale. Da ciò risulta che l'esito di una immunostimolazione non è facilmente prevedibile sul piano teorico.

Il secondo punto, che rende problematica la manipolazione di tali sistemi sul piano terapeutico, è che il macrofago può essere sia attivato che soppresso da sostanze prodotte dall'organismo stesso (come gli interferoni, le interleuchine, ecc.). Le stesse sostanze possono avere effetti opposti e ciò dipende dalle dosi e dallo stato della cellula. Una cellula che si trova nello stato di riposo può essere attivata dal primo contatto e può essere soppressa dal secondo.

La maggior parte delle questioni inerenti il macrofago si concentra sulle citochine che rappresentano il linguaggio con cui parla l'infiammazione cronica: sono i messaggi che si lanciano le cellule l'una all'altra, mettendosi in diversi stadi di livello funzionale.

Le citochine sono punti chiave dell'infiammazione; i fagociti producono citochine e servono per attivare i linfociti, i fibroblasti e gli endoteli.

C'è dialogo di citochine fra macrofagi, fra linfociti, fra linfociti e macrofagi ed anche fra altre cellule. All'inizio si pensava che ogni citochina avesse un suo ruolo: ciò avrebbe consentito di manipolare l'infiammazione. In realtà però questo non è vero, anche se esistono precisi recettori. Hanno anche effetti regolatori. Le citochine hanno un pleiotropismo, cioè agiscono a tappeto su moltissime cellule ed hanno una ridondanza di azioni. Si tratta di sostanze con un notevole grado di aspecifici-

ità per quanto riguarda il risultato della loro presenza.

La fase successiva all'attivazione dei macrofagi è quella del reclutamento e attivazione dei fibroblasti (vedi ancora schema in **figura 1**): è la crescita del tessuto connettivo e ciò è importante nella cronicizzazione.

Anche i fibroblasti sono sensibili a sostanze liberate dalle cellule (piastrine, linfociti, macrofagi, growth factors, interleuchina 4) e sono sensibili alle proteine del connettivo, al collagene, ai frammenti del complemento.

Un ruolo importante nell'evoluzione della flogosi è giocato anche dai radicali liberi che, prodotti essenzialmente a scopo difensivo, possono divenire meccanismo di danno per i tessuti stessi; i più importanti tra i radicali sono quelli derivati dall'ossigeno.

Sono sostanze paramagnetiche poiché c'è un elettrone spaiato sull'orbitale più esterno della molecola; sono molto reattive ed hanno funzioni microbicide, citocide, di inattivazione tossinica e causano depolimerizzazione del tessuto connettivo.

La fluidificazione del connettivo nell'infiammazione acuta è legata, tra l'altro, alla grande quantità di radicali liberi generati dai neutrofilii e dai macrofagi. Gli effetti intracellulari sono l'attività battericida e l'ossidazione dei vari substrati.

Una visione realistica del ruolo dei radicali liberi è basata sul fine equilibrio dei fenomeni che tali molecole possono causare. Esse sono in pratica delle armi a doppio taglio: da una parte vi sono gli effetti utili (attività battericida, tumoricida, inattivazione tossinica ed anche inattivazione dei mediatori in eccesso e cioè rallentamento della flogosi) e

dall'altra la tossicità, la mutagenesi, la cancerogenesi a livello del DNA, l'inattivazione degli inibitori (l'enfisema polmonare è legato al fatto che gli inibitori dell'elastasi che distruggono le fibre elastiche, sono inibiti dai radicali liberi dell'ossigeno: in questo modo l'elastasi può distruggere le fibre polmonari).

L'ossidazione delle lipoproteine è provocata dai radicali liberi: questa è l'ultimo cavallo di battaglia degli studiosi dell'arteriosclerosi. Oggi l'arteriosclerosi è imputata non più tanto al colesterolo ed al rapporto LDL/HDL, ma alla parte di LDL che si è alterata legandosi ad altre molecole come ad esempio dermatan solfati, glicoproteine del connettivo, oppure che si è alterata finemente nella sequenza aminoacidica, rendendosi così appetibile al recettore "scavenger" del macrofago.

Un'altra questione implicata nella cronicizzazione delle lesioni patologiche infiammatorie è il metabolismo intracellulare. Si è visto che nell'infiammazione ci sono fenomeni di tossicità assieme a fenomeni difensivi.

L'infiammazione ha un costo in termini di danni, che vanno in qualche modo limitati: questo costo è sopportato dal paziente (dolore), ma anche dal metabolismo cellulare.

Oltre al danno causato da sostanze chimiche quali tossine esogene o endogene, radicali liberi, enzimi proteolitici e lipasi, vi è anche il meccanismo dell'ipossia. In ogni caso, a partire da un danno chimico o fisico, si giunge a un problema di deficit energetico intracellulare (deplezione di ATP, con tutte le conseguenze relative). Uno schema generale dei danni

citotossici e dei meccanismi implicati è riportato in **figura 4**. Nell'interno della cellula si ha formazione di radicali liberi e deplezione di ATP.

Entrambi i fenomeni possono, se non rapidamente bloccati, portare a formazione di circoli viziosi: i radicali liberi danneggiano il DNA ed i sistemi di riparazione del DNA consumano ATP. Il consumo di ATP (e di ADP e AMP) provoca accumulo di xantina che, ad opera della xantino-ossidasi, forma radicali liberi. Si ha poi l'ossidazione dei gruppi tiolici e quindi difetto nelle pompe ioniche, maggiore permeabilità di membrana, aumento del calcio, attivazione di proteasi, difetto di pompe ioniche.

La sofferenza cellulare può portare fino alla morte per necrosi o per il fenomeno della "apoptosi".

Si sono potuti qui solo delineare alcuni degli aspetti di un fenomeno così complesso come l'infiammazione e si è solo accennato al problema dell'intervento dell'immunità specifica (linfociti), che può ulteriormente complicare la situazione, inducendo fenomeni di auto-immunità (v. **figura 1**).

In conclusione pare chiaro come, da un punto di vista biologico, nell'infiammazione non vi siano fenomeni totalmente patologici, ma fenomeni che diventano patologici quando eccessivi, disregolati, oppure mal localizzati.

Ogni medico sa che l'intensità dei sintomi della malattia a prevalente componente infiammatoria non è sempre direttamente correlata alla sua gravità, e ciò vale soprattutto nella flogosi cronica.

Da quanto detto, ne consegue che, almeno da un punto di vista teorico ed ideale, gli interventi terapeutici ottimali non dovrebbero essere sempre mirati a sopprimere il fenomeno infiammatorio, quanto piuttosto ad "orientarlo" ed a prevenire le complicazioni e i circoli viziosi. In altre parole, l'infiammazione va vista come un fenomeno fisiologico, quindi da aiutare e da sostenere, quando ha una durata limitata nel tempo, quando ha una estensione limitata topograficamente e soprattutto quando il beneficio (difesa, riparazione) prevale sul danno al tessuto sano.

Come raggiungere l'obiettivo terapeuticamente ideale di modulare l'infiammazione invece di sopprimerla? Senza scendere in dettagli, che sarebbero diversi per ogni singola patologia ed ogni singolo paziente (individualizzazione!), si possono elencare alcune "regole generali" di comportamento (di cui alcune sono qui delineate a titolo ipotetico e meriterebbero opportuni studi confermativi):

- fare ogni sforzo per scoprire le possibili cause individuali e/o ambientali che potrebbero essere rimosse;
- fare attenzione alla dieta, che sia ricca di vitamine antiossidanti, fibre vegetali e olii poliinsaturi (soprattutto quelli di tipo omega-3);
- prevenire e curare i fattori scatenanti delle ricadute (dismicrobismi, allergie, ipersensibilità);
- sostenere la respirazione cellulare con opportune sostanze (chinoni, oligoelementi come il magnesio, intermedi del ciclo di Krebs, vitamine B1, B2, B6, fosforo, iodio);
- condizionare le reti di comu-

nicazione immunitarie con informazioni specifiche (immunosoppressione specifica ottenuta con lo stesso agente o simile rispetto a quello eziologico; "coktails" di citochine);

f) ridurre l'uso di analgesici ed antiinfiammatori (soppressione aspecifica) a quando indispensabile;

g) curare la salute psicofisica generale del paziente.

Come emerge da questa breve rassegna e come si è illustrato ampiamente in altra sede (Bellavite e Signorini, *Fondamenti Teorici e Sperimentali della Medicina Omeopatica*, Nuova Ipsa Editore, Palermo, 1993), l'approccio molecolare al problema dell'inflammatione è sì importante, ma riduttivo: il solo basarsi sulla biologia molecolare, che dice moltissimo sui singoli meccanismi implicati, non è sufficiente a comprendere le dinamiche dell'inflammatione nell'insieme dell'organismo.

E' per questo che un contributo alla comprensione di questo processo fisiopatologico potrebbe essere fornito anche da approcci più "sintetici" come ad esempio la neuroimmunologia e, forse, anche dalle medicine "complementari" (soprattutto omeopatia e agopuntura), che hanno programmaticamente un'attenzione all'intero paziente nella sua individualità. E' probabile che da una integrazione della medicina convenzionale con le metodologie complementari - criticamente vagliata e verificata con opportuni studi controllati - possano emergere notevoli avanzamenti anche in campo terapeutico.

INFIAMMAZIONE ACUTA E CRONICA

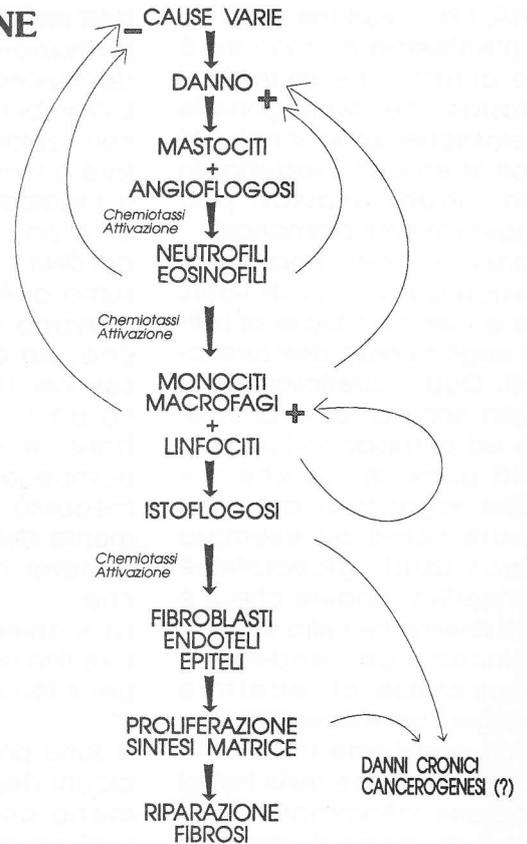


FIG. 1

CONNESSIONI TRA PROTEINE FILAMENTOSE INTRA ED EXTRACELLULARI

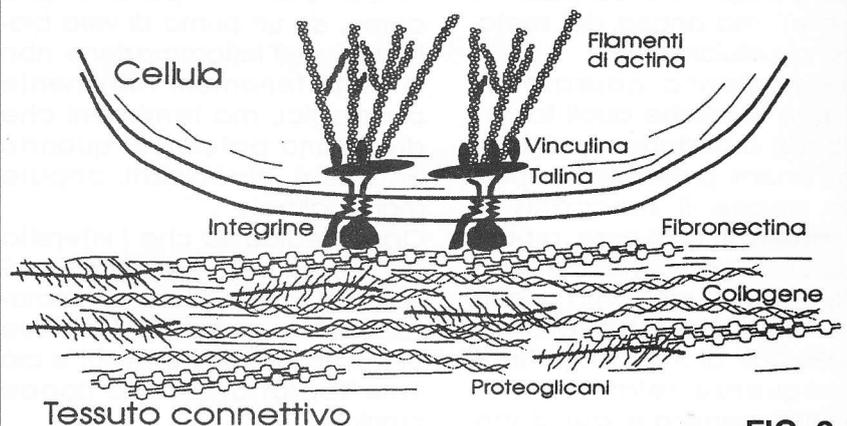


FIG. 2

CELLULE APPARTENENTI AL SISTEMA DEI FAGOCITI MONONUCLEATI

| | |
|------------------------|---|
| Midollo osseo | Monoblasti Promonociti Monociti |
| Sangue | Monociti |
| Tessuti | Istiociti nel tessuto connettivo Cellule di Langherans nella cute Cellule di Kupffer nel fegato Macrofagi della polpa rossa della milza Macrofagi fissi e liberi nei linfonodi Macrofagi residenti nel timo Macrofagi residenti nel midollo osseo Osteoclasti nell'osso Macrofagi alveolari Macrofagi nei tessuti linfoidi sottomucosi Microglia nel sistema nervoso Macrofagi nel fluido cerebrospinale |
| Cavità corporee | Macrofagi pleurici Macrofagi peritoneali Macrofagi nella sinovia |
| Infiammazioni | Macrofagi nell'essudato Cellule epitelioidi Cellule giganti multinucleate |

TAB. 1

SEGNALI PER IL MACROFAGO E SUOI PRODOTTI

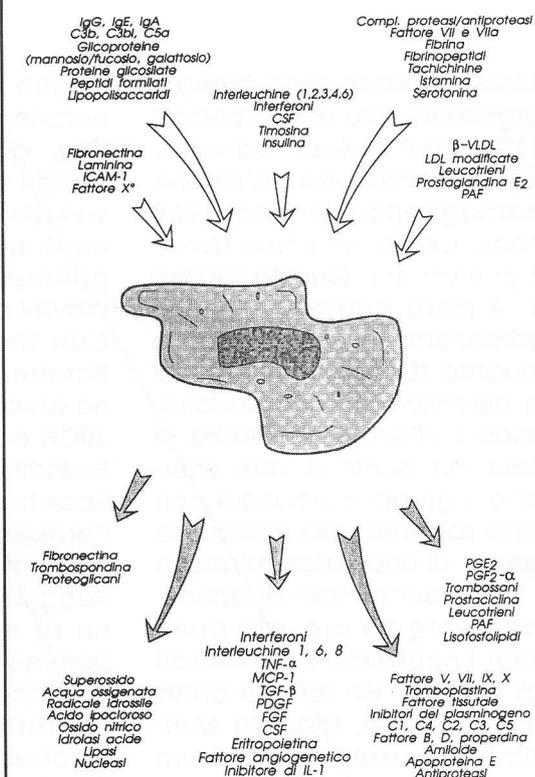


FIG. 3

MECCANISMI DI PATOLOGIA CELLULARE

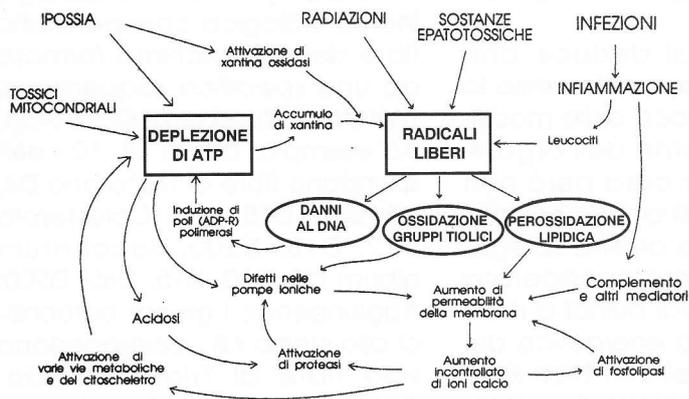


FIG. 4