

## Ricerca di base e omeopatia

**L**a ricerca in omeopatia può suddividersi in due filoni principali. Il primo è rappresentato dalla ricerca clinica, che affronta il problema dell'efficacia sperimentale e clinica dell'omeopatia e cerca di rispondere alla domanda: "Funziona?". Il secondo è costituito dalla ricerca di base e, approfondendo gli ipotetici meccanismi di azione, cerca di rispondere alla domanda "Come funziona?".

Lo stato attuale dell'arte nel campo dell'omeopatia richiede a gran voce l'esecuzione di trial clinici e studi osservazionali per stabilire se gli effetti terapeutici riproducibili dei trattamenti omeopatici possono essere dimostrati in maniera inequivocabile [1]. Allo stesso tempo, c'è bisogno di una teoria o, comunque, di ipotesi praticabili che forniscano spiegazioni ragionevoli per gli effetti osservati.

La controversia che accompagna i trattamenti omeopatici deriva in parte dall'apparente mancanza di un meccanismo plausibile per i presunti effetti terapeutici del bassissimo dosaggio o delle cure ad alta diluizione. Infatti, la validità scientifica di un metodo terapeutico non dipende tanto dal suo tasso di successo quanto dal fatto che i risultati clinici dovrebbero essere correlati ad una teoria o base logica patofisiologica, biochimica e farmacologica. Come Kleijnen ed al. riportano nella loro analisi delle prove cliniche in omeopatia: "Siamo stati sorpresi dalla quantità di evidenze positive persino tra i migliori studi. Sulla base di queste evidenze, saremmo pronti ad accettare che l'omeopatia possa essere efficace, se solo il meccanismo di azione fosse più plausibile" [2].

Solo attraverso una ricerca metodica, paziente e ad ampio raggio, condotta a diver-

si livelli clinico, laboratoristico, epidemiologico e fisicochimico saremo in grado di far luce sui molti punti che finora restano irrisolti. La medicina omeopatica sta incorporando i metodi medici moderni (trial clinici, metodi statistici, utilizzo del computer nella repertorizzazione, studi di laboratorio, studi su animali). Oggi sono disponibili diversi modelli per spiegare alcune delle affermazioni dell'omeopatia.

I due principi teorici più importanti alla base dell'omeopatia sono il principio dei simili e l'uso di alte diluizioni chiamate potenze. Il principio dei simili afferma che pazienti che presentano particolari segni e sintomi possono essere curati se viene loro data una sostanza che produce sintomi simili in individui sani [3]. Come è noto, la tradizione omeopatica ha sviluppato un metodo di diluizione e dinamizzazione seriale (diluizione seguita dalla succussione) che dovrebbe aumentare la potenza delle sostanze somministrate, teoria che è stata uno dei maggiori ostacoli all'accettazione dell'omeopatia; altri principi importanti sono legati al suo approccio *olistico* verso la salute e la malattia. Questi tre aspetti dell'omeopatia sono strettamente collegati l'uno all'altro.

Altri punti sollevati dalla omeopatia tradizionale si riferiscono alla cosiddetta *legge di Hering* (secondo la quale durante un processo di cura corretto per una data malattia i sintomi sparirebbero partendo dall'interno verso l'esterno e dall'alto verso il basso, a cominciare dai sintomi apparsi per ultimi in ordine di tempo), all'aggravamento omeopatico, all'uso di rimedi unici, alla discussa teoria dei miasmi [4].

E' possibile analizzare queste importanti questioni utilizzando diversi sistemi sperimentali, composti da soggetti umani, animali, cellulari o da soluzioni chimiche. In tutti questi campi, la letteratura è in rapida crescita. La scelta del sistema sperimentale e del livello di indagine influenza la possibilità di ottenere risultati rilevanti, elementi dettati dall'interesse personale, dalla fattibilità tecnica, dall'esperienza sviluppata in precedenza e (da ultimo, ma non meno importante) da fattori fortuiti.

La ricerca convenzionale di base indaga su argomenti che possono essere di estremo interesse per i medici omeopatici, perché molti settori della moderna scienza biomedica possono fornire evidenze importanti per chiarire uno o più dei principi dell'omeopatia menzionati sopra. In altre parole, la ricerca di base in omeopatia non può essere definita come *ricerca omeopatica*, perché nessuna ricerca scientifica può essere ridotta ad una stretta definizione medica. L'omeopatia è un metodo clinico, di cura e di selezione di farmaci: lo studio e la comprensione dei suoi ipotetici meccanismi di azione non è omeopatico e neppure allopatico, ma è parte del vero sviluppo della scienza biomedica. L'odierna letteratura scientifica ci offre parecchie evidenze ed esempi estrapolabili per argomenti, quali il principio dei simili o il problema degli effetti del microdosaggio. Questo perché i temi omeopatici non sono stati formulati come ipotesi di partenza o discussi come possibile corollario, ma perché gli studi in letteratura cercavano spesso di documentare e chiarire una serie di aspetti specifici dei meccanismi biochimici regolatori in grado di interpretare i fenomeni omeopatici paradossali osservati.

I problemi sollevati dall'omeopatia sono talmente vasti e complessi che un singolo esperimento che può chiarire tutto. Non può esistere una teoria complessiva dell'omeopatia. Non può esistere un punto unico il cui chiarimento possa spiegare tutto, non è ipotizzabile un unico esperimento "da premio Nobel". Al contrario, l'immagine dell'omeopatia che oggi si sta imponendo è quella di un puzzle o un mosaico i cui pezzi vengono progressivamente messi al posto giusto e in cui tutti i frammenti sono importanti per la realizzazione dell'intera immagine. Il puzzle scientifico rappresentato dalle affermazioni dell'omeopatia sta gradualmente diventando l'elemento scatenante della ricerca in questi campi. Per esempio, gli studi condotti allo scopo di capire i meccanismi dell'effetto del simile, sponsorizzati dalle società produttrici di farmaci omeopatici, hanno fornito risultati che sono di interesse generale nel campo dell'immunologia, della tossicologia o della farmacologia cardiovascolare. Prima di entrare nel dettaglio di alcuni esperimenti specifici, è necessario riassumere le principali ipotesi di lavoro sui meccanismi di azione dell'omeopatia.

Questa ipotesi si compone di quattro parti principali: a) i farmaci omeopatici possono avere una natura chimica (dosaggio infinitesimale), una natura fisica (alta diluizione) o entrambe; b) il farmaco scelto sulla base del principio del simile può essere percepito come informazione dannosa da sistemi biologici specifici che hanno un ruolo cruciale nella dinamica della malattia; c) la specificità dell'informazione può essere basata sulla sensibilizzazione di colui che lo riceve, sulla complessità dell'immagine della cura e sul dosaggio infinitesimale o sull'alta diluizione del farmaco; d) la reazione dell'organismo alla specifica informazione di danno può invertire lo squilibrio globale della persona malata e volgerlo verso un nuovo polo di attrazione, vicino allo stato di salute.

Un'altra importante premessa è rappresentata dalla distinzione tra dosaggio infinitesimale e effetti dell'alta diluizione. Entrambi i settori appartengono pienamente all'omeopatia, a patto che il farmaco venga prescritto secondo il principio dei simili e secondo un approccio clinico olistico. Da un punto di vista scientifico, il meccanismo (oppure i meccanismi) alla base della legge dei simili e gli effetti delle microdosi farmacologiche possono essere analizzati e compresi indipendentemente dal cosiddetto effetto legato ai concetti di alta diluizione o di alta potenza [5]. Il principio dei simili è la base dell'omeopatia e la *conditio sine qua non* della sua definizione. Hahnemann utilizzò all'inizio dosi molto basse dei farmaci disponibili al suo tempo. Il principio della dinamizzazione o potenziamento è stato perfezionato negli anni seguenti, dopo una serie di trial sperimentali. A riprova di questo, la maggior parte del mercato attuale dei farmaci omeopatici in Europa è rappresentata da farmaci contenenti dosi ponderali di principi attivi.

### **Il principio di similitudine**

Il principio di similitudine rappresenta la base della medicina omeopatica e può

essere formulato come segue: a) ogni sostanza biologicamente attiva (farmaco) produce sintomi caratteristici in organismi sani che possono in qualche modo essere turbati da tale sostanza; b) ogni organismo malato esprime una serie di sintomi caratteristici tipici dell'alterazione patologica di quel particolare soggetto; c) la guarigione di un organismo malato può essere ottenuta attraverso la somministrazione mirata del farmaco in grado di indurre sintomi simili in organismi sani.

Il vecchio principio della similarità fu formulato come *legge* generale sulla base di evidenze empiriche e di un ragionamento per analogia, ma tale genere di formulazione non consente nessun progresso nella ricerca del possibile meccanismo dei presunti effetti terapeutici.

Si possono far risalire i primi tentativi di analizzare il principio della similitudine su base sperimentale agli anni intorno alla fine del XIX secolo, quando H. Schulz pubblicò una serie di studi che esaminavano l'attività di vari generi di veleni (iodio, bromo, cloruro di mercurio, acido arsenioso, etc.) sul lievito, dimostrando che praticamente tutti questi agenti hanno un effetto di lieve stimolazione sul metabolismo del lievito se somministrati in bassi dosaggi [6, 7]. Egli venne poi a contatto con lo psichiatra R. Arndt ed insieme svilupparono un principio che in seguito divenne noto come la legge di ArndtSchulz, dove si afferma che stimoli deboli accelerano leggermente l'attività vitale, stimoli medi la aumentano, quelli forti la sopprimono e quelli fortissimi la arrestano [8]. Simili osservazioni furono riportate anche da altri autori negli anni '20: dalle loro affermazioni si può concludere che il fenomeno degli effetti inversi (o bifasici) di dosi diverse della stessa sostanza fosse ben noto prima dell'era della medicina molecolare [9, 10].

## **Ormesi**

Il verificarsi di effetti duplici (sia stimolanti che inibitori) prodotti dallo stesso agente se usato in dosi diverse o per un tempo diverso è stato descritto in vari sistemi sperimentali ed è stato spesso chiamato ormoligosi, o ormesi [1121]. Nel 1960, Townsend e Luckey [22] effettuarono approfondite ricerche nel campo della farmacologia medica classica per trovare esempi di effetti ormetici e pubblicarono un ampio elenco di sostanze note per essere in grado di causare una inibizione se somministrate ad alte concentrazioni ed una stimolazione se somministrate a basse concentrazioni. Tali casi rientrano, in linea generale, in tre categorie: quelli che coinvolgono una risposta muscolare, quelli che coinvolgono la respirazione e quelli che coinvolgono la trasmissione di impulsi nervosi.

L'esposizione dell'intero organismo ad una bassa dose di radiazioni ionizzanti sembra diminuire l'incidenza totale dei tumori maligni. I dati provengono da almeno otto studi ad ampio raggio su popolazioni esposte a varie forme di materiale radioattivo e da studi più limitati su esposizioni per cause di lavoro o ambientali a plutonio, radio e radon [23].

Esperimenti precedenti condotti su animali sostengono in maniera molto evidente l'effetto protettivo che si osserva nell'uomo. Le evidenze combinate sottolineano la presenza di soglie di effetti nonnegativi e di ormesi, in aggiunta agli effetti benefici ottenuti con dosi inferiori a tali soglie.

In generale, gli effetti ormetici possono essere documentati da un tipo di schema di doserisposta a forma di u rovesciata o da curve di doserisposta anche più complesse. Un'altra possibilità è fornita dall'andamento temporale di un esperimento di intossicazione in cui alte dosi causano la morte progressiva dei sistemi biologici, mentre dosi basse o medie causano una diminuzione di vitalità seguita da una ripresa ed un aumento dei livelli basali. Piuttosto che un'eccezione, la non linearità tra la dose e la risposta costituisce la regola nei sistemi biologici. Si può persino predeterminare le dosi a cui si può stimolare una risposta opposta a quella che si osserva a dosi elevate (ormesi). Questa non linearità con il dosaggio ha implicazioni multiple per numerosi aspetti della ricerca biomedica sull'invecchiamento e per la progettazione sperimentale [24].

Malgrado il grande sviluppo e la pubblicazione di dati tossicologici altamente riproducibili, il concetto di relazioni ormetiche doserisposta non è mai stato integrato nel filone principale del pensiero tossicologico. L'analisi dei fondamenti storici dell'interpretazione della prova in vivo e la valutazione di teorie competitive di relazioni doserisposta conducono alla conclusione che fattori multipli contribuirono alla marginalizzazione dell'ormesi durante gli anni '50 e nelle decadi seguenti del XX secolo [25]: la stretta associazione dell'ormesi con l'omeopatia, che condusse all'ostilità della medicina moderna nei confronti dell'omeopatia e arrivò a creare una struttura di senso di colpa per associazione; l'influenza continuata di tale ostilità nei giudizi di medici farmacologi/tossicologi nei confronti dell'ormesi; l'enfasi degli effetti del dosaggio elevato di farmaci, collegato ad una mancanza di apprezzamento del valore delle implicazioni di effetti del basso dosaggio; la mancanza di un meccanismo basato sull'evoluzione, per rendere conto degli effetti ormetici.

Questo genere di effetti, che indubbiamente hanno importanza per capire il principio dei simili, sono stati analizzati da una serie di sistemi sperimentali, alcuni dei quali sono descritti qui di seguito.

### **Modelli di laboratorio**

Il principio dei simili è stato analizzato in una serie di modelli di laboratorio. I dati più importanti sono stati raccolti utilizzando modelli basati sulla attivazione dei basofili umani, linfociti, fibroblasti, cellule renali, granulociti e cellule vegetali: a) lo studio dei basofili è stato importante principalmente per le evidenze degli effetti dell'alta diluizione e per le evidenze dell'azione antiinfiammatoria dell'istamina; b) i linfociti sono stati utilizzati per mostrare l'effetto del bassissimo dosaggio di interferoni e farmaci omeopatici (quali la *Phytolacca*); c) i fibroblasti e le cellule renali

sono stati utilizzati per mostrare l'effetto protettivo di dosi bassissime di sostanze velenose sulla tossicità cellulare esercitata da un alto dosaggio degli stessi stimolanti; d) i granulociti e le piastrine sono stati usati per testare i farmaci omeopatici in vitro e per testare i meccanismi degli effetti inversi da un punto di vista biologico.

Una analisi della letteratura non rientra nell'ambito di questo articolo, per cui i riferimenti sono effettuati solo ad alcuni studi rappresentativi. Resoconti più dettagliati sono stati riportati altrove [2630]. In sintesi: esistono decine di studi che riportano effetti inibitori o stimolatori dei farmaci omeopatici *in vitro*; la maggior parte degli effetti sui sistemi cellulari sono stati ottenuti utilizzando dosi basse o bassissime; alcuni gruppi hanno riportato effetti utilizzando alte diluizioni (oltre il numero di Avogadro) ma tali effetti non sono stati riprodotti da tutti i laboratori; il principio omeopatico di similitudine può dimostrarsi effettivo anche a livello cellulare e/o molecolare; la biochimica, l'immunologia e la biologia cellulare stanno fornendo ulteriore sostegno all'effetto delle soluzioni ultradiluite; la bioelettromagnetica e la teoria dei sistemi dinamici stanno fornendo nuova luce alle informazioni biologiche ed alla comunicazione. Quindi siamo a buon punto, ma ci sono anche molti aspetti che attendono di essere chiariti.

Una serie importante di esperimenti condotti da gruppi francesi, hanno mostrato che dosi bassissime di istamina e di un estratto di *Apis mellifica* inibiscono in maniera significativa la degranolazione dei basofili provocata da vari stimolanti [31, 36]. Vale la pena sottolineare che sia il veleno dell'istamina che quello dell'*Apis mellifica*, se immessi in un tessuto a dosi normali, hanno forti proprietà irritanti ed infiammatorie. Quindi, questi esperimenti illustrano chiaramente l'applicazione del principio di similitudine in un modello sperimentale: una sostanza nota come stimolante dell'infiammazione a dosi convenzionali è in grado di inibire la cellula responsabile di molti fenomeni del processo di infiammazione acuta.

Sono stati proposti vari modelli in cui le risposte funzionali dei neutrofilici del sangue umano sono manipolate in vitro per esprimere le inversioni tipiche delle risposte sul variare delle dosi dei composti.

Gli autori hanno svolto la prima serie di esperimenti in questo campo all'inizio degli anni '90, testando gli effetti di una vasta serie di composti a varie diluizioni sull'anione perossido ( $O_2$ ) attraverso neutrofilici ematici e la loro aderenza a superfici plastiche rivestite di siero. Questo studio richiese un grande sforzo sperimentale che fu sostenuto principalmente dal Dott. Chirumbolo. I dati sono stati pubblicati sul *British Homeopathic Journal* nel 1993 [37]. Il perossido è stato inibito in maniera significativa da *Magnesia fosforica* D6 e D8 (rispettivamente  $33,1 \pm 7,35\%$  e  $39,2 \pm 5,3\%$  di inibizione dell'attività) e *Magnesia fosforica* D6 e D8 ( $28,3 \pm 16,5\%$  e  $30,5 \pm 7,4\%$  di inibizione). *Acido malico* D4 ( $53,8 \pm 25,8\%$  di stimolazione), *acido fumarico* D4 ( $53,7 \pm 33\%$  di stimolazione) e *acido citrico* D3 e D4 ( $92,0 \pm 10,2\%$  e  $9,5 \pm 9\%$  di inibizione) hanno stimolato il metabolismo cellulare.

Si è potuto riprodurre questi effetti in esperimenti separati. La funzione dell'aderenza non è stata modificata da nessuno dei composti testati e ciò suggerisce una specificità degli effetti sul metabolismo cellulare. Phosphorus e Magnesia fosforica hanno spesso presentato effetti inibitori, nel corso di vari esperimenti, anche a diluizioni molto alte (superiori a D15). In cinque esperimenti separati svolti con i leucociti provenienti da cinque diversi donatori di sangue, sono stati osservati effetti inibitori di una diluizione altissima di fosforo: nonostante siano stati svolti tutti i necessari controlli per escludere artefatti, tali effetti non sono sempre apparsi alle stesse diluizioni, il che ha reso molto difficoltose tutte le valutazioni statistiche del fenomeno.

In una ulteriore serie di esperimenti è stato identificato un altro fenomeno interessante di inversione degli effetti nella risposta dei neutrofili umani a prodotti batterici. Questo modello ha mostrato che un pretrattamento di neutrofili con dosi basse del peptide batterico fMLP aumenta la loro capacità di risposta funzionale alle alte dosi (un fenomeno definito priming omologo), mentre il pretrattamento con alte dosi di fMLP diminuisce la loro capacità di risposta ad un secondo trattamento con dosi alte (tipico esempio di sottoregolazione di un ricettore indotta da stress, detta anche desensibilizzazione) [38]. Una seconda conclusione sul comportamento del granulocita, a specifiche condizioni di stimolo, ha mostrato che alte dosi di fMLP causavano un aumento notevole di aderenza cellulare alle superfici ricoperte di siero; d'altra parte, dopo il pretrattamento di neutrofili con l'endotossina batterica (LPS), in queste condizioni una dose bassa di fMLP inibisce e inverte l'aderenza indotta dalla LPS [39].

Il fenomeno dell'inversione dell'effetto, secondo lo stato precedente della cellula, è stato osservato non solo utilizzando cellule trattate con LPS, ma anche cellule infiammatorie, cioè cellule raccolte da un essudato sperimentale di cellule infiammatorie [40]. Una volta raccolti neutrofili umani da essudati infiammatori di pelle, è stato osservato che queste cellule tendono ad aderire a tubi di coltura rivestiti di sieroproteine.

Se si aggiungono dosi elevate del peptide fMLP si provoca un aumento notevole dell'aderenza cellulare alle superfici plastiche rivestite di siero; d'altro canto, in queste condizioni, una dose bassa di fMLP inibisce e rovescia l'aderenza. In breve, l'agente chemiotattico fMLP, ritenuto un attivatore dell'aderenza dei neutrofili, paradossalmente inibisce la stessa risposta cellulare a basse dosi quando utilizzato in cellule preattivate. E' anche stato possibile analizzare il meccanismo di tale fenomeno, scoprendo che dosi basse di fMLP stimolano un aumento nel AMP ciclico (cAMP) e che l'aggiunta di cAMP più teofillina ai neutrofili trattati con LPS inibisce l'aderenza [41]. Pertanto, si può ritenere che il fenomeno dell'inversione dell'effetto nel sistema modello, cioè l'inibizione dell'aderenza cellulare causata da basse dosi di fMLP, sia dovuto all'aumento di cAMP attivati da basse dosi dell'agonista cellulare.

Basse potenze di un estratto di farmaco omeopatico (*Podophyllum*) hanno specifici effetti stimolanti sull'attivazione del metabolismo neutrofilo. Varie diluizioni di questo composto sono state testate sul sistema in oggetto sistema. La podofillotosina purificata ha prodotto un effetto di stimolazione sul metabolismo ossidativo dei neutrofili umani; lo stesso effetto si è verificato a dosi di 0,110 µg/ml, mentre dosi superiori a 100 µg/ml di podofillotossina hanno inibito la respirazione, al punto che la tossina pura mostrava una tipica curva bifasica di doserisposta [42]. Dosi basse hanno un effetto simile all'effetto innesco sul TNF $\alpha$ . Questo dimostra che la stessa tossina causa un innalzamento del metabolismo ossidativo a basse dosi e l'inibizione a dosi elevate. L'interesse in questo farmaco deriva anche dal fatto che viene usato anche dalla farmacologia convenzionale a dosi molto più elevate come inibitore della proliferazione cellulare e sembra essere efficace contro i condilomi della pelle. Bassi dosaggi sono quelli contenuti nella preparazione omeopatica, dosi alte quelle tossiche sono le dosi contenute nella preparazione allopatica. Le dosi omeopatiche causano un tipico effetto ormesi. Dosi basse sono quelle contenute approssimativamente nella preparazione omeopatica, mentre dosi più elevate sono quelle del *Podophyllum* omeopatico. Effetti simili sono ottenibili utilizzando la colchicina: entrambi i farmaci agiscono a livello del citoscheletro, inducendo un parziale disassemblaggio della rete microtubulare.

L'ormesi è un'applicazione speciale del principio dei simili a livello biologico e fisiopatologico, ma è importante sottolineare che questo genere di effetto rovesciato non rappresenta la "sola" spiegazione degli effetti omeopatici, i quali possono avere ulteriori e più complesse implicazioni a livello dell'intero organismo umano.

Come detto sopra, la letteratura biomedica presenta molti studi sui composti specifici che mostrano effetti duplici (positivi e negativi), a seconda delle diverse dosi utilizzate o delle diverse condizioni di prova. Per esempio, questi effetti paradossali sono stati riportati usando prostaglandine, bproteina amiloide, radicali liberi, ossido nitrico, neuropeptidi, citochine, insulina, acetilcolina, trombina e molti altri composti [5]. Queste scoperte sottolineano la complessità di queste forme di regolazione e l'esistenza di un equilibrio sottile di azioni opposte in tutti i sistemi omeostatici simili composti da reti di segnali e tipi cellulari multipli. Questa complessità è talmente grande che alcuni ricercatori hanno ritenuto utile applicare modelli matematici alla descrizione di sistemi quali la rete immunitaria.

Questi modelli hanno mostrato che si può raggiungere l'effettiva regolazione delle malattie immunitarie con lo stesso antigene o gli stessi linfociti responsabili dell'induzione di tali malattie, a patto che si cambino le dosi o i protocolli di somministrazione.

Un'altra evidenza dell'inversione degli effetti su modelli in vitro vengono da esperimenti con dosi diverse di farmaci antinfiammatori (Diclofenac) e farmaci omeopatici (*Arnica montana*) sulle piastrine umane [43](Lussignoli et al., manoscritto in preparazione).

### **Modelli animali**

Parecchi modelli animali hanno mostrato risposte non lineari o persino opposte agli stessi farmaci o agli agenti immunoregolatori. Tracciando la risposta immune agli antigeni negli animali da laboratorio con le dosi di antigene usate per pretrattare gli animali, si può vedere che la risposta immunitaria è indebolita (stato di tolleranza) sia negli animali che ricevono dosi bassissime sia in animali che ricevono dosi elevate di antigene. Dosi intermedie, tuttavia, causano una risposta maggiore [44, 45]. Il nostro gruppo dell'Università di Verona ha analizzato le applicazioni del principio dei simili in due modelli. Il primo ha mostrato che alte diluizioni di istamina sono in grado di modulare l'infiammazione causata nei ratti da dosi elevate di istamina [46]. Un secondo modello con i ratti sviluppato dal nostro gruppo ha mostrato che l'iniezione di dosi basse di coadiuvante immunitario (basato su *Mycobacterium butyricum* ucciso) nel peritoneo dei ratti è in grado di prevenire e curare l'artrite indotta dall'iniezione di dosi elevate dello stesso coadiuvante nella zampa [4749]. Abbiamo anche mostrato che la protezione data da una dose bassa di coadiuvante immunitario è associata alla riduzione della citochina IL6 proinfiammatoria, con aumento di antibiotici contro il *Mycobacterium* e aumento di derivati dell'ossido nitrico in circolo, quale possibile meccanismo di compensazione (presentato per la pubblicazione).

Questo è un altro esempio dell'induzione di tolleranza a basse dosi di antigene, una procedura di immunomodulazione molto sfruttata anche nell'uomo negli ultimi anni in una serie di condizioni. E' possibile solo menzionare qui alcuni esempi di terapie sull'uomo, che possono essere considerate un'applicazione speciale dei "simili" a livello molecolare: l'uso di endotossine batteriche come immunostimolanti, il trattamento delle malattie immunitarie con le immunoglobuline, della sclerosi multipla con mielina per os, dell'artrite reumatoide con collagene per os, della bronchite ricorrente con estratti batterici, delle malattie allergiche con allergeni nasali, del cancro con vaccini per il cancro prodotti con estratti tumorali o componenti di proteine tumorali e dei disordini immunitari con peptidi combinantisi con i recettori Tcellulari o HLA (rif. in [5]). La maggior parte di queste terapie sono ancora a livello sperimentale, ma la loro esistenza conferma la crescente popolarità del principio della similarità nella moderna medicina.

Alcuni anni fa, i ricercatori della Harvard Medical School di Boston osservarono che la autoreattività delle cellule T è gestita dal sistema immunitario almeno in due modi diversi, che ovviamente dipendevano dalla concentrazione dell'antigene che incontravano. Se venivano in contatto con elevate concentrazioni di autoantigene, venivano cancellati (uccisi), ma quando incontravano dosi basse attraversavano un tipo speciale di inibizione attiva (chiamata soppressione secondaria) [45]. Altri autori hanno suggerito che questo tipo di regolazione indotta da concentrazioni bassissime del farmaco poteva servire come modello per spiegare il modo in cui almeno alcuni farmaci omeopatici ottengono i loro effetti terapeutici [50].

L'uso di immunoterapia sottolinguale è il tipico settore in cui i confini dell'omeopatia (approccio isopatico) e della immunologia convenzionale si sovrappongono spesso [51, 54].

Il nostro gruppo ha usato l'edema da Carrageenan (lichene d'Irlanda), un classico modello sperimentale usato comunemente per testare l'attività dei farmaci antiinfiammatori, [55] per valutare l'attività terapeutica di un complesso minerale a bassa potenza (MC). L' MC è stato somministrato sulla superficie plantare destra di ratti albini 60 minuti prima, simultaneamente e 30 minuti dopo l'iniezione di Carrageenan, un irritante che causa un aumento locale e transitorio del volume dei fluidi. La somministrazione del MC 60 minuti prima dell'iniezione di Carrageenan spingeva l'animale a aumentare la risposta infiammatoria nei confronti dell'irritante. La somministrazione in contemporanea dello MC al Carrageenan non modificava la cinetica e l'estensione dell'edema, mentre la somministrazione dello MC 30 minuti dopo l'induzione dell'edema riduceva in maniera significativa la prima fase della reazione infiammatoria. Questo indicava che l'azione terapeutica di questo MC non è dovuta all'effetto antiinfiammatorio convenzionale, ma all'attivazione di meccanismi regolatori endogeni, un fenomeno che si può considerare una semplice applicazione del principio di similitudine.

### **Modelli di funzionamento degli effetti dell'inversione**

L'analisi delle basi scientifiche del principio di similitudine, almeno per quanto riguarda le sue applicazioni biologiche, può essere facilitata dalla formulazione di ipotesi di funzionamento e modelli razionali. A tale scopo è utile sottolineare che questo principio, nella sua accezione fondamentale, viene fatto risalire al principio dell'inversione degli effetti: "composti biologicamente attivi possono causare effetti inversi o paradossali su un sistema omeopatico complesso quando si cambiano le dosi del composto o i metodi di preparazione e somministrazione, o la sensibilità del sistema a cui è destinato".

Una tale espressione del principio di similitudine può essere usata come definizione operativa di una vasta serie di fenomeni biologici che vanno dal livello cellulare a quello clinico, la cui base comune può essere la adattabilità versatile dei sistemi viventi agli stress esterni. Ciò significa che un composto (o un trattamento) che secondo le attuali conoscenze è considerato inibitore agisce come stimolante o, al contrario, uno stimolante causa effetti inibitori.

Gli effetti inversi, che costituiscono la base biologica dell'effetto omeopatico, possono avere varie spiegazioni e possono essere dovuti a vari meccanismi: numerosi recettori (diversa affinità e diverso accoppiamento con effettori); teoria del gate (trasduzione di segnale); proteine dello shock termico (proteine dello stress, accompagnatorie); tolleranza orale; stimolazione di controregolazione a livello del sistema nervoso centrale; regolazione dell'espressione genetica; regolazione delle reti

omeostatiche sottoposte a sollecitazione. Per trovare spiegazioni sul meccanismo interessato, è necessario analizzare i meccanismi di trasduzione del segnale e sviluppare un modello di funzionamento chiamato teoria del gate in analogia con il ruolo di gate operato dall'AMP ciclico sul percorso della trasduzione del segnale [56]. Il concetto di gate significa che nella sequenza della trasmissione di segnali all'interno della cellula, alcuni segnali hanno una funzione di controllo il gate che può aumentare o bloccare altri segnali. Un percorso di gate può regolare in modo positivo o negativo il flusso di informazioni attraverso il percorso di trasmissione e può essere attivato da segnali intracellulari o extracellulari.

Volendo trovare una spiegazione degli effetti inversi dell'aderenza, è necessario cercare di rispondere a questa domanda: come è possibile che un ben noto stimolante dell'aderenza (il peptide batterico fMLP) diventi un inibitore dell'aderenza di cellule trattate con LPS?

I punti principali del modello sono i seguenti: nei neutrofili normali, bassi dosaggi di fMLP inducono un aumento di cAMP; anche dosi elevate inducono un aumento dell'aderenza; il meccanismo attivatore dell'aderenza da fMLP richiede percorsi di trasduzione di segnale diversi da quelli necessari per il cAMP; in particolare, si è visto che dosi elevate di fMLP inducono un'attivazione rapida e massiccia di rottura dei fosfolipidi, che rappresenta il segnale più idoneo per innescare l'aderenza ed il metabolismo di ossidazione. L'aumento di cAMP è un segnale funzionalmente opposto all'effetto del segnale di dosi elevate di fMLP, che forma perciò un tipo di equilibrio omeostatico, un tipo di "freno" che impedisce una dannosa iperattivazione. Quando si utilizzano neutrofili posti precedentemente a contatto con l'LPS, ci si trova nella seguente situazione: in assenza di fMLP, l'LPS induce una aderenza significativa senza aumentare cAMP, mentre dosi basse di fMLP stimolano il cAMP ed inibiscono l'aderenza attraverso il meccanismo di gate; se si utilizzano dosi elevate di fMLP, questa inibizione è superata e l'aderenza aumenta.

A questo punto è possibile tracciare un'analogia con il principio di similitudine. Le cellule trattate con LPS rappresentano la *malattia* del sistema leucocitario in vitro, assumendo che l'LPS imiti la condizione patologica. L'aggiunta di fMLP rappresenta il "simile" terapeutico, perché questo agente causa effetti patologici *simili* (aderenza) se testato a dosi elevate in un sistema sano (cioè sui neutrofili di controllo) e effetti terapeutici (inibizione dell'aderenza) se testato su un sistema malato (trattato con LPS). Chiaramente si tratta solo di una delle possibili spiegazioni di fenomeni apparentemente paradossali descritti nei sistemi cellulari.

Ci siamo convinti della validità generale della legge dei simili quando abbiamo osservato alcuni fenomeni apparentemente paradossali nei neutrofili. I nostri esperimenti non miravano ad una analisi dell'omeopatia, ma i risultati ci portarono a concepire una sintesi tra la biologia cellulare e l'omeopatia. Partendo dal settore particolare che conoscevamo bene e direttamente, arrivammo ad analizzare il significato generale di questi fenomeni nei sistemi biologici.

Un modello diverso, basato sulle proteine dello shock termico (HSP) è stato proposto dal gruppo olandese di Roeland van Wijk e Fred Wiegant [57-60]. Secondo questa teoria, stress ambientale, condizioni patologiche e fisiologiche possono minacciare l'organismo attraverso vie diverse (respirazione, nutrizione o assorbimento da parte della pelle, etc.). Quando questi composti tossici o queste condizioni fisiopatologiche danneggiano la cellula, una delle conseguenze più importanti è il danno alle proteine cellulari, che vengono denaturate e precipitano in forma anomala all'interno del citoplasma. Questo tipo di danno viene anche chiamato proteotossicità. A questo danno causato alle loro proteine le cellule, tutte le cellule, reagiscono utilizzando le proteine dello shock termico. Queste proteine catturano le proteine denaturate e le neutralizzano prima che possano minacciare il funzionamento dell'intero metabolismo cellulare. Quindi, le HSP sono considerate il sistema di protezione principale della cellula dai cambiamenti dei costituenti delle proteine. Esse sono, in altre parole, un meccanismo di autoguarigione. La conoscenza attuale della biologia cellulare offre ragionevoli intuizioni degli eventi a livello cellulare che possono essere considerati analoghi a molti altri processi di autoguarigione.

Nel citoplasma, le HSP esistono in un complesso comprendente fattori di shock termico (HSF). Quando la proteina è utilizzata per un processo di guarigione, il fattore di shock termico si stacca e migra verso il nucleo, dove si lega a un elemento di shock termico che a sua volta attiva la trascrizione del gene per le proteine da shock termico. In breve, abbiamo un sistema omeostatico a livello cellulare: più alta è la richiesta di proteine da shock termico, maggiore dovrebbe essere la loro produzione da parte della cellula. Tuttavia, il problema sorge se questo sistema omeostatico funziona in una condizione di risposta subottimale. Parecchie condizioni possono condurre ad una risposta subottimale da stress cellulare, fino alla tossicità cellulare e alla morte: un eccesso di carico tossico, uno squilibrio ormonale e metabolico che riduca l'espressione di HSP o HSF nucleari, un danno all'apparato cellulare delle proteine sintetiche o un rifornimento energetico, con conseguente sintesi subottimale delle HSP. Questa condizione della cellula, in cui la reazione alla minaccia non è ottimale, può essere considerata patologica. La cellula potrebbe dunque essere considerata un "sistema malato" con una compensazione insufficiente del danno.

Qui la questione è vedere se la compensazione può essere aumentata e se lo sviluppo di resistenza può essere stimolato e, se è possibile, come. Secondo il suggerimento di van Wijk, l'autoguarigione sarà stimolata con una dose minore della sostanza principale responsabile dei disordini del sistema. In pratica, questi Autori hanno mostrato che l'autoguarigione è definita a livello cellulare come un integrante dell'arsenale delle proteine protettive, in grado di stimolare la resistenza all'agente disturbante e temporaneamente stimolare la proliferazione per compensare la morte cellulare. Il modello basato sulle proteine da shock termico è importante

perché ci aiuta a capire come un composto tossico può diventare terapeuticamente utile e protettivo. In breve, basso dosaggio di un agente tossico agirebbe secondo due possibili meccanismi: l'aumento delle HSP disponibili, in grado di favorire il loro distacco dalle HSF; l'aumento dell'espressione delle HSP mRNA

La nostra teoria del gate e la teoria delle HSP proposta da van Wijk non sono alternative ma complementari. Mentre il modello basato sul gate al livello di trasduzione del segnale aiuta a meglio comprendere gli esperimenti che mostrano gli effetti inversi di composti biologici non tossici ma con proprietà regolatorie attraverso l'azione sui recettori e sui sistemi di trasduzione, questo modello basato sulle HSP cerca di spiegare gli esperimenti in cui i ricercatori hanno usato dosi omeopatiche di composti tossici quali l'arsenico, il cadmio, il mercurio e il fosforo per proteggere le cellule [61], le piante [62] e persino gli animali da laboratorio [63-70] dall'intossicazione provocata da dosi elevate degli stessi composti tossici o di composti tossici simili. Bisogna dire che questo modello di protezione non ha funzionato con il piombo metallico come potenziale agente protettivo contro l'intossicazione da piombo nei ratti [71].

Vale la pena sottolineare ancora una volta che queste non sono la spiegazione dell'omeopatia, ma la dimostrazione di come il concetto omeopatico del principio dei simili può essere spiegato in un modello sperimentale preciso. Qualunque modello ha un valore, che è necessariamente limitato ai fenomeni che esso cerca di spiegare. Probabilmente nel modello sperimentale di inversione degli effetti, la produzione di HSP non è coinvolta, perché l'effetto è molto rapido e non richiede la sintesi di proteine. Le prove sperimentali del *principio dei simili*/inversione degli effetti possono essere così riepilogate: stimolazione o protezione con dosi minime di composti tossici (tipico effetto dell'ormesi) su modelli cellulari ed animali; inibizione di attività cellulari specifiche con dosi minime di composti stimolanti; inibizione o protezione di autoimmunità con dosi minime di antigeni; effetti paradossali dei farmaci; effetti terapeutici delle alte/basse diluizioni di composti tossici nell'uomo (omeopatia classica).

Secondo questi concetti, si può ottenere l'inversione degli effetti in tre modi fondamentali: **a**) modificando le dosi del composto o la durata dell'applicazione del trattamento: per esempio, dosi elevate o una lunga applicazione possono essere inibitorie, bassi dosaggi o trattamenti di breve durata possono essere stimolatorie (come vedremo in seguito, può essere possibile anche il contrario, a seconda dei sistemi sperimentali utilizzati); **b**) applicando la stessa dose o lo stesso trattamento ad un sistema che può presentare stati di sensibilità o di capacità di risposta diversi: lo stesso composto può causare effetti stimolatori, di promozione della crescita, su un sistema non perturbato ed effetti inibitori o di soppressione della stessa variabile se applicato ad un sistema precedentemente perturbato; **c**) somministrando lo stesso composto (o due composti simili) attraverso modi diversi: un modo (ad esempio, l'iniezione parenterale) potrebbe causare l'attivazione o una risposta ac-

cresciuta, un altro (per esempio, la somministrazione per via orale) potrebbe causare la soppressione o la tolleranza (vedi oltre). Un importante punto del modello riguarda il concetto di sensibilità del sistema sotto trattamento. La moderna biologia cellulare e immunologia hanno mostrato che la sensibilità dei sistemi biologici (e degli individui) nei confronti di un dato trattamento può variare considerevolmente secondo una serie di fattori che vanno dalla predisposizione genetica al condizionamento ambientale ed alle esperienze pregresse.

### **Il problema della diluizione/dinamizzazione**

I farmaci omeopatici sono utilizzati a dosi bassissime, a dosi ultrabasse o persino ad alte diluizioni/dinamizzazioni. Il concetto di dose è ovviamente collegato al sistema ricettoriale, quindi è impossibile stabilire limiti ristretti tra queste tre categorie di dosi. E' consigliabile usare il termine dose bassissima quando la dose è bassa ma rientra nella gamma di azione delle sostanze naturali su sistemi biologici (cioè, poco al di sopra della soglia che può essere descritta da schemi di dose/effetto); il termine di soluzione ultradiluita quando la dose è nell'ambito molecolare (concentrazioni di principio attivo superiori alla costante di Avogadro che è circa 10<sup>23</sup> mol/Litro), ma al di sotto della dose considerata attiva da consenso basato sulla maggior parte dei sistemi sperimentali. La prova dell'azione di soluzioni ultradiluite (da 10<sup>10</sup> a 10<sup>20</sup> mol/litro) di sostanze su specifici sistemi cellulari e subcellulari può essere facilmente reperita nella letteratura scientifica indipendentemente dagli studi sulle sostanze omeopatiche [30].

I sistemi biologici possono raggiungere un alto grado di sensibilità ai messaggi esterni, in modo tale da poter essere regolati da poche molecole (un esempio tipico è la risposta ai ferormoni). L'azione delle soluzioni ultradiluite pone una sfida alla biologia perché può essere vista come un *effetto anomalo* che sostiene l'esistenza di meccanismi di amplificazione di informazioni biologiche. Comunque, il possibile meccanismo di azione delle sostanze omeopatiche nella gamma consueta tra diluizioni di primo decimale (D) o centesimale (C) e delle diluizioni 20D o 10C può trovarsi all'interno del paradigma chimicomolecolare. Naturalmente, questa visione non esclude che l'effetto della succussione durante il processo delle diluizioni seriali omeopatiche cambi la struttura fisicochimica del farmaco così che la sua interazione con la materia vivente sia basata su ulteriori e più efficienti meccanismi di trasferimento di informazioni (per esempio il trasferimento di cariche elettriche o protoni attraverso legami di idrogeno o catene d'acqua [72, 73]).

Per quanto attiene alla presunta azione delle sostanze omeopatiche ad alta diluizione/alta potenza, qui il problema di trovare un fondamento logico e una spiegazione coerente è più difficile, specialmente per la mancanza dei dati sperimentali riprodotti in diversi laboratori. Vari esperimenti mostrano effetti inibitori o stimolatori di composti altamente diluiti [27, 31, 32, 34, 62, 65, 7478) e mostrano l'esisten-

za di peculiari stati fisicochimici dell'acqua, compatibili con l'ipotesi che la struttura (e le informazioni) possono essere immagazzinate nell'acqua allo stato liquido (77, 79-91). Inoltre, questi dati concordano con le teorie quantiche dell'elettrodinamica (QED) (92-94).

L'idea di base di questa riconsiderazione delle QED nella materia condensata liquida e solida è che gruppi macroscopici di identici sistemi microscopici, al di sotto di una certa temperatura (temperatura critica) ed al di sopra di una particolare densità (densità critica), si comportano in un modo completamente diverso da quello di un insieme di oggetti microscopici tenuti insieme da forze elettrostatiche a corto raggio, come tutti credono oggi. Il nuovo, fondamentale aspetto della teoria è che le interazioni tra sistemi microscopici (atomi e molecole) non si limitano ai *vicini più prossimi*, ma si estendono in campi tipici, grandi quanto un'onda del campo elettromagnetico che vibra alla frequenza comune dei sistemi di materia. Tali "domini di coerenza" rappresentano i principali mattoni di costruzione della materia condensata, all'interno dei quali la materia (atomi, molecole, elettroni e nuclei) oscilla in sintonia (tecnicamente: in fase) con un campo elettromagnetico macroscopico (classico), più o meno nello stesso modo in cui accade in un laser tradizionale, con la differenza fondamentale che la radiazione elettromagnetica coerente ora è intrappolata in modo permanente all'interno del CD, e le sue funzioni sono quelle di mantenere unito il sistema contro gli assalti selvaggi delle fluttuazioni termiche [93, 95].

Malgrado questi progressi sperimentali e teorici, i dati in favore dell'effetto dell'alta diluizione/alta potenza non sono così coerenti e riproducibili come dovrebbero essere per una generale accettazione da parte della comunità scientifica (26, 9699). Lo stato attuale di conoscenza non consente conclusioni definite in favore o contro l'esistenza di specifici stati fisici di cure omeopatiche altamente diluite. Gli scettici non sono convinti dalle prove disponibili. D'altro canto, si rafforza l'opinione di persone con posizioni più aperte che "gli stati anomali" dell'acqua e "la fisica della materia condensata" diano all'omeopatia ad alta diluizione/alta potenza una maggiore credibilità [100]. Personalmente ritengo che i fenomeni descritti in molti esperimenti di "alta diluizione" esistano davvero, ma sono difficili da riprodurre perché gli esperimenti sono notevolmente influenzati da minime differenze tecniche e condizioni, inclusa l'abilità dell'operatore, il tipo di donatori di sangue, la stagione ed il giorno dell'esperimento e forse la pressione atmosferica, l'inquinamento elettromagnetico del laboratorio, tracce di contaminanti delle soluzioni acquose usate per fare le diluizioni, il tempo che intercorre tra una diluizione e la seguente e fattori simili.

L'omeopatia usata con sostanze altamente diluite è, quindi, un tentativo di approccio al regolamento bioenergetico del corpo umano, che usa una interfaccia fisica e biochimica dovuta all'estrema sensibilità dei sistemi biologici a questo tipo di regolazione. La forza potenziale del metodo consiste nel fatto che cerca di raggiungere

il massimo grado possibile di specificità dell'intervento regolatorio esogeno. Come si può raggiungere la massima specificità di informazione, se sappiamo così poco su questi sistemi bioenergetici? La risposta è nel principio fondamentale della tradizione omeopatica, il principio di similitudine. Questo principio fondamentale, basato com'è essenzialmente sull'osservazione degli effetti (cioè sulla comparazione degli effetti della sostanza con quelli della malattia), è, in un certo senso, indipendente da qualunque conoscenza del meccanismo che causa gli effetti e, quindi, si applica anche al livello metamolecolare, una volta ammessa l'esistenza di quest'ultimo. Ulteriori dettagli concernenti questo importante punto della teoria omeopatica possono trovarsi nell'opera dell'autore [28].

### **Omeopatia ed omeostasi**

A questo punto è necessario porsi il problema se il principio di similitudine, che sembra scientificamente provato e che è una legge generale della natura, può essere applicato anche alla medicina omeopatica tradizionale, un metodo basato essenzialmente sulla similarità dei sintomi come osservata nei soggetti umani. Non abbiamo una risposta definitiva a questo punto, ma si potrebbe suggerire un modo possibile di trovare la risposta. L'ipotesi si basa sulla considerazione della complessità dell'omeostasi fisiologica.

Ciascun sistema vivente possiede sistemi omeostatici che consentono di controbilanciare l'azione di un agente dannoso con dei meccanismi interni di adattamento. Il concetto della cosiddetta omeostasi nella sua composizione essenziale, consiste di un gruppo di elementi anatomici, biochimici e funzionali progettati per mantenere una variabile fisiologica entro limiti minimi e massimi di oscillazione. I sistemi omeostatici si trovano a tutti i livelli dell'organizzazione biologica: a livello cellulare, (come, ad esempio, i sistemi membranosi di trasporto, l'induzione enzimatica, le proteine dello shock termico, i nucleotidi ciclici), a livello organico (come, ad esempio, la regolazione del flusso sanguigno, del numero delle popolazioni cellulari, della struttura e della morfologia), a livello di apparato (come, ad esempio, la regolazione della pressione sanguigna, la termoregolazione, le funzioni intestinali, il ciclo sessuale, etc.) ed a livello delle funzioni superiori (ad esempio, le funzioni mentali ed emotive, la personalità, il carattere, le decisioni e le frustrazioni, etc.). Tutte queste proprietà possono essere riassunte nel sofisticato principio di "azione-reazione" che governa l'omeostasi: il corpo (e la cellula) non si comporta solo passivamente ma anche attivamente. Deviazioni reversibili da questa norma tendono a rendere operativi certi fenomeni la cui caratteristica principale è il ristabilimento della norma. Il concetto di omeostasi, introdotto per la prima volta dal fisiologo W. B. Cannon nel 1929, si riferisce a tutte quelle attività che cooperano all'integrazione di tutti i meccanismi che consentono di mantenere una variabile fisiologica nel giusto intervallo di variazione.

Un centinaio di anni prima, il principio di azione e reazione era stato delineato da Hahnemann (*Organon*, par. 63): "ogni agente che agisce sulla vitalità, ogni farmaco, più o meno sconvolge la forza vitale, e causa una certa alterazione nella salute dell'individuo per un periodo più o meno lungo. Questo viene definito azione primaria. A questa azione la nostra forza vitale si impegna ad opporre la sua energia propria. Questa azione di resistenza è una proprietà, è invero un'azione automatica del nostro potere di conservazione della vita, che passa sotto il nome di azione secondaria o reazione".

Una sequenza tipica di meccanismi fisiologici, in grado di mantenere l'omeostasi nel sistema immunitario ed endocrino, investe i centri dell'ipotalamo collegati ai centri più alti e invia messaggi all'ipofisi (l'ormone che provoca il rilascio delle corticotropine, CRH) ed al locus ceruleus, il centro principale di controllo del sistema nervoso simpatico. L'ipofisi, a sua volta, produce diversi ormoni, uno dei quali è l'ACTH, l'ormone adrenocorticotropo, che stimola le ghiandole surrenali a rilasciare corticosteroidi. Gli ormoni steroidi hanno diverse funzioni: una è la soppressione della produzione di ACTH e di CRH, che rappresenta un feedback negativo verso la sua stessa produzione. Un'altra attività degli steroidi è la soppressione della proliferazione dei linfociti e delle reazioni infiammatorie. Un simile feedback si applica anche al sistema nervoso simpatico che può essere attivato dai centri dell'ipotalamo e dai centri più alti, conducendo alla produzione finale di noradrenalina che, a sua volta, possiede proprietà inibitorie sui globuli bianchi.

Un altro percorso importante connette i globuli bianchi periferici, attraverso il rilascio di una serie di proteine specifiche, come l'Interleuchina-1, l'Interleuchina-6, il TNF, etc. Queste molecole non servono solo ad attivare il sistema immunitario, ma hanno anche dei recettori specifici a diversi livelli del sistema nervoso centrale. Esse possono attivare l'ipotalamo e, quindi, causare varie reazioni, inclusa la produzione di CRH. Questa è solo una piccola parte del controllo neuroendocrino della cosiddetta risposta generale allo stress. La cosa importante è focalizzarci sulle curve regolatorie multiple di feedback che si verificano in questi sistemi omeostatici.

Una volta compreso che l'omeostasi è una rete di informazioni molecolari e non molecolari scambiate tra i centri nervosi e le ghiandole endocrine, si può immaginare una rete omeostatica anche all'interno di ciascun tessuto e ciascun sistema. A titolo di esempio, è possibile rappresentare un piccolo pezzo di questo puzzle, il frammento che viene analizzato in questi anni, concernente le relazioni tra i vari tipi di cellule infiammatorie e le cellule immunitarie. Senza scendere nei dettagli, c'è una vasta serie di citochine (sia inibitorie che stimolanti) che influenzano reciprocamente il comportamento dei macrofagi, dei linfociti e dei granulociti. E' ben noto che all'interno di queste popolazioni cellulari ci sono sia cellule stimolanti (helper) che inibitorie (suppressor). Recentemente, all'interno delle popolazioni di cellule stimolanti, sono state descritte due distinte sottopopolazioni, le TH1, coinvolte nell'immunità cellulare, e le TH2, coinvolte nell'immunità umorale e tendenti

a sopprimere l'immunità cellulare. Si possono trovare queste reti regolatorie anche all'interno delle cellule, il che si collega con quanto abbiamo già detto prima (HSP/HSF e dinamica dei recettori).

### **Regolazione di reti omeostatiche sotto stress**

Vediamo cosa succede quando si applica uno stimolo di stress ad un tale sistema. Per limitarci all'essenziale, possiamo osservare che uno stress psicosociale attiva il percorso neuroendocrino *dall'alto*, il cosiddetto asse ipotalamoipofisurrene e il sistema simpatico, il che può condurre ad un aumento di corticosteroidi e ad una diminuzione di reazioni infiammatorie. Ne consegue che lo stress psicosociale può anche portare alla soppressione dell'immunità e ad una aumentata suscettibilità verso le infezioni. Uno stress biologico o chimico (ad esempio, la presenza di tossine batteriche all'interno di un tessuto o di un organo) può dapprima attivare le reazioni infiammatorie periferiche, poi stimolare queste cellule nella produzione di citochine; queste ultime a loro volta raggiungono il sistema nervoso centrale dove causano diversi effetti, inclusa l'attivazione della "risposta allo stress" in un modo simile.

Nell'omeostasi complessa, utilizzando questo modello si può dimostrare che i sintomi sono prodotti da una aumentata attività dei percorsi omeostatici reclutati dal processo della malattia. I sintomi (mal di testa, febbre, tosse, secrezioni nasali, macchie sulla pelle, diminuzione della libido, ansia ed altri cambiamenti psicologici) sono espressione della reazione dei sistemi omeostatici. Persino il dolore può essere considerato espressione della stimolazione locale di recettori nervosi sensibili da parte delle prostaglandine e dei neuropeptidi e della complessa elaborazione del segnale a livello centrale.

Il modello proposto cerca di spiegare in modo generale e più semplice la struttura di un sistema omeostatico tipico e, cosa più importante, la questione del principio di similitudine. Questo modello consente di prevedere il comportamento di un qualunque sistema omeostatico, al punto che induttori di stress esogeni o endogeni possono modificare l'attività di uno o diversi sistemi e condurre ad una risposta bifasica. Come primo atto si verifica una risposta aumentata, durante la quale è osservabile l'attivazione dei sistemi reclutati: l'innescò dei sistemi può essere rappresentato come un aumento dei recettori che compaiono sulla superficie del sistema stesso. Per esempio, un linfocita (elemento essenziale dell'omeostasi immunitaria), quando viene stimolato da una citochina o da un antigene specifico, si attiva ed esprime sulla membrana plasmatica un aumento del numero dei recettori per molti composti. Naturalmente descrivendo un modello generale dei sistemi omeostatici, si utilizza il termine "recettori" non come una struttura molecolare precisa, ma come termine astratto per indicare la sensibilità del sistema alla regolazione da parte di alcuni segnali esterni.

Esempi di innesco possono essere: modelli cellulari (ad esempio, i leucociti: aumento di sensibilità o di risposta ad un secondo stimolo dopo la sollecitazione di un primo stimolo); tessuti (ad esempio, la reattività bronchiale negli asmatici); organi (ad esempio, l'induzione nel fegato di enzimi detossificanti dopo ingestione di alcol o farmaci, l'ipertrofia cardiaca dopo esercizi continui, etc.); sistemi generali (ad esempio, l'ipersensibilità immunitaria dopo sollecitazione antigenica).

La seconda fase della reazione omeostatica ad uno stimolo stressante è rappresentata da una diminuzione della risposta, dovuta principalmente alla desensibilizzazione. La desensibilizzazione di un sistema verso uno specifico stimolante è inizialmente selettiva nei confronti di quello stimolante (omologo), mentre il sistema può rimanere reattivo e di solito si attiva nei confronti di stimolanti diversi che agiscono attraverso recettori diversi. Capire questo meccanismo biologico generale confermato da una serie di esperimenti nel nostro ed in altri laboratori è molto importante per capire la base fisiopatologica del principio di similitudine.

Durante la fase di desensibilizzazione, il sistema subisce un adattamento patologico e/o una cronicizzazione. Come conseguenza, la malattia si automantiene a causa della mancanza di risposta di uno o più sistemi omeostatici. È importante notare che l'automantenimento del disturbo può continuare anche se l'agente stressante non è più presente. Questo può succedere perché la rete di molti sistemi omeostatici intercorrelati può innescare molti schemi diversi di comportamento, che corrispondono, generalmente parlando, a diversi attrattori caotici. Il sistema può innescare un attrattore, "imparare" e consolidare questo comportamento patologico, non essendo più in grado di trovare il "modo giusto" per cambiare verso un comportamento sano e primario.

Un esempio tipico di perdita di omeostasi è la resistenza agli steroidi e la resistenza centrale alle citochine, un meccanismo patogenetico importante in condizioni quali l'AIDS [101], l'allergia [102], la depressione psichica [103] e l'invecchiamento [104]. I pazienti ipercorticosteroidi affetti da AIDS con caratteristiche cliniche di resistenza periferica ai recettori glucocorticoidi sono caratterizzati da anomali recettori per i glucocorticoidi nei linfociti: la resistenza ai glucocorticoidi implica un cambiamento complesso nella funzione immunoendocrina, che può essere importante nel corso della sindrome da immunodeficienza.

Qualunque "perdita di comunicazione" nei sistemi omeostatici è deleteria perché il disturbo dei sistemi omeostatici viene mantenuto e non può guarire spontaneamente. Possibili meccanismi della perdita di comunicazione nei sistemi omeostatici possono essere: la desensibilizzazione omologa; la perdita/inattivazione delle molecole dei segnali; gli autoanticorpi contro i recettori; gli effetti inibitori delle tossine batteriche; le tossine chimiche: alimenti, inquinamento, medicine, fumo; le tossine endogene (le omotossine): radicali liberi, complemento, etc.; la sclerosi del tessuto connettivo; il processo di deposizione e di impregnazione: colesterolo, amiloide, glicogeno; l'espressione di un gene anomalo: attivazione oncogena e cancellazione

antioncogena, virus. Ritornando al modello generale, la questione è come stimolare la ripresa della comunicazione omeostatica, quando avviene un blocco di risposta normale all'agente stressante e il sistema cade sotto un adattamento erroneo. È importante sottolineare che la desensibilizzazione di un sistema ad uno stimolante specifico è inizialmente selettiva (cioè specifica) per quello stimolante (omologo), mentre il sistema può rimanere reattivo, riattivandosi di solito con stimolanti diversi che agiscono attraverso recettori diversi. La maggior parte dei sistemi biologici (cellule, tessuti, organi, etc.) ha una serie di diverse sensibilità ai recettori capaci di provocare lo stesso effetto e regolare le risposte. L'entità di espressione di queste sensibilità varia durante il tempo e secondo l'esperienza del sistema stesso. Quindi dovrebbe essere possibile, almeno in teoria, evitare la desensibilizzazione omologa ed utilizzare altre sensibilità dello stesso sistema per spingere l'equilibrio omeostatico nella direzione giusta.

Da questa prospettiva, il farmaco regolatore più adeguato è quello capace di dirigere la ripresa dell'equilibrio omeostatico attraverso la stimolazione di sensibilità attivate dei sistemi regolatori. Se si conosce esattamente il livello del disturbo, questo farmaco può essere una molecola specifica come, ad esempio, il recettore specifico che dovrebbe essere stimolato (una citochina o un recettore neurotrasmettitore). In linea di massima, quando la perdita dell'omeostasi è dovuta a fattori multipli e a cause poco definite, è spesso difficile identificare i blocchi biochimici specifici e le molecole specifiche da fornire. Se prendiamo in considerazione la concentrazione di glucosio nel sangue, abbiamo bisogno solo di pochi ormoni per tenerla sotto controllo, ma se ci troviamo di fronte a cambiamenti complessi e a meccanismi di adattamento che si verificano a diversi livelli di reti omeostatiche, è molto difficile trovare lo stimolante giusto o l'inibitore giusto per il sistema interessato. Inoltre, l'effetto di un farmaco specifico sull'intero organismo non può sempre essere previsto sulla base della conoscenza di modelli semplici, perché lo stesso farmaco può alle volte avere effetti opposti a seconda del dosaggio e della sensibilità del paziente, oppure avere una serie di effetti negativi (come spesso capita tipicamente con le citochine).

"Più impariamo, meno sicuri siamo" (J. Cohen, *Science* 260, 1254, 1993). In sintesi: spesso il medico non sa cosa mettere nella sua siringa, non sa quale tipo di citochina potrebbe esser utile per quel particolare paziente in quel particolare momento dell'evoluzione della sua malattia.

Quando la patogenesi della malattia interessa un equilibrio dei diversi sistemi regolatori a livello neuroendocrino, è molto difficile applicare una sola sostanza o alcune sostanze utilizzando un approccio molecolare. Questo è il caso delle malattie più diffuse nei paesi occidentali. Per esempio, recentemente si è dimostrato che la tendenza a sopprimere la sofferenza emotiva (personalità tipo D) è un elemento importante di previsione di mortalità a lungo termine in pazienti con patologie coronariche, indipendentemente dai fattori di rischio biomedicamente stabiliti [105].

Questo significa che tra persone con gli stessi livelli di colesterolo, la stessa pressione sanguigna e le stesse abitudini di fumo, quelli con una certa personalità tendono ad avere malattie cardiache e morte molto più frequentemente. Questo tipo di sintomi non sono riducibili ad un singolo meccanismo neurobiologico. Sappiamo poco delle differenze biologiche tra i diversi profili di personalità, ma sappiamo che esse hanno un grande impatto sulla salute degli individui. Come possiamo applicare un intervento regolatorio corretto in queste condizioni?

Naturalmente si potrebbe dire che la personalità può esser curata con la psicoterapia, ma è facile da affermare ed estremamente difficile da mettere in pratica. La maggior parte dei terapeuti non ha alcuna idea di come mettere in atto una psicoterapia e la maggior parte dei pazienti che probabilmente trarrebbero beneficio dalla psicoterapia non vogliono andare dallo psicoterapeuta. Pertanto è necessario cercare un approccio medico, tentando di trovare una medicina che aiuti a restaurare l'omeostasi anche a questi livelli: tutti coloro che sono pratici di omeopatia sanno quanta importanza questa medicina conferisce ai fattori psicologici nella patogenesi della malattia e nell'effetto dei farmaci.

### **La logica del simile**

A questo punto è quindi possibile apprezzare la *logica* del principio di similitudine proposto dall'omeopatia: se non si conoscono i recettori attivati e i loro stimolanti, c'è ancora la possibilità di riattivare i sistemi *bloccati* somministrando lo stimolante specifico identificato attraverso la similarità dei sintomi. Il farmaco più adatto è quello che in un soggetto sano (e sensibile) stimola alcuni sistemi del complesso corporeo e causa pertanto l'apparizione di sintomi qualitativamente simili a quelli della malattia naturale. In altre parole: è possibile identificare la medicina giusta per il sistema giusto nel complesso corporeo malato controllando gli effetti causati in un sistema sano. Se il farmaco produce gli stessi sintomi o sintomi simili a quelli prodotti dalla malattia, quel farmaco è quello giusto perché questi specifici sistemi bersaglio sono gli stessi sistemi interessati (bloccati, ma ancora mostranti delle sensibilità attivate) dalla malattia. Dopo aver provato diverse sostanze su sistemi sani e dopo aver identificato una sostanza specifica che causa quello schema tipico, quella specifica sostanza introdurrà nel sistema un'informazione che lo aiuta a restaurare la corretta omeostasi. Se il fattore di stress iniziale non è più presente, il sistema troverà il modo di rientrare nell'attrattore precedente e quindi divenire finalmente e definitivamente sano.

I due approcci riduzionista ed olistico non sono in contrasto: la tradizione farmacologia usa un analogo strutturale, identificato come la molecola giusta per il recettore giusto o per il giusto sistema bersaglio (se si conoscono). L'omeopatia usa un analogo funzionale. Lo si definisce funzionale perché è identificato dalla funzione che esercita sul sistema bersaglio, in grado cioè di causare l'apparizione di sintomi

in soggetti sani e la reintroduzione dell'omeostasi in soggetti malati. L'analogia funzionale si può usare anche se non si conoscono i dettagli dei recettori e del sistema bersaglio nella rete complessa dei sistemi omeostatici.

La farmacologia tradizionale è più precisa quando si conosce il meccanismo esatto della malattia e si possono somministrare rimedi specifici. L'omeopatia è più efficace quando si considerano la complessità e le dinamiche sottili della malattia. Attraverso quest'ultimo approccio, l'attenta analisi dei sintomi e l'applicazione del principio dei simili può superare la mancata conoscenza dei dettagli delle complesse reti omeostatiche biologiche. La similarità dei sintomi è una guida possibile a livello ultracompleso, poiché affronta la natura intima dei disturbi dell'informazione in ciascun individuo. In breve, l'omeopatia può essere considerata il migliore sfruttamento delle regole dell'omeostasi in un sistema complesso.

Inoltre, l'approccio omeopatico classico, basato sull'analisi dei sintomi, presenta una serie di vantaggi: i sintomi sono espressione della reazione tipica di sistemi omeostatici individuali; l'apparizione dei sintomi è molto sensibile e spesso è la prima manifestazione di un disordine omeostatico; il linguaggio dei sintomi è psicosomatico e complesso per natura (può essere usato anche come linguaggio simbolico del corpo); l'analisi dei sintomi è poco costosa.

Quindi si può affermare che questa complessità è la ragione del vantaggio derivante dal lavorare sui sintomi perché consente di capire la vera lingua dei sistemi complessi ma è anche, al contempo, la ragione della difficoltà dell'omeopatia in quanto metodo terapeutico pratico. Si dovesse precisare qual è il problema principale che deriva dall'omeopatia, si potrebbe sostenere che essa è molto difficile, proprio perché il linguaggio dei sintomi è complesso.

Hahnemann scrisse: "l'unica, più grande legge terapeutica della natura: curare attraverso la somiglianza dei sintomi!" (*Organon of Medicine*, par. 50) e trovò un metodo di cura empirico che fu considerato da molti medici e pazienti altamente efficace. Duecento anni dopo, utilizzando un punto di vista scientifico, potremmo dire che la rivendicazione di questo metodo come "sola legge terapeutica" non è vera. Infatti, molti anni dopo Hahnemann, la medicina scientifica e sperimentale ha scoperto diverse sostanze efficaci che sono state usate con successo nelle malattie secondo diverse "leggi terapeutiche" (il pensiero corre agli antibiotici, alle sostanze antineoplastiche, all'insulina, agli agenti antinfiammatori). Queste nuove scoperte hanno portato ad una credenza erronea che l'omeopatia non fosse più necessaria e fosse senza basi scientifiche. D'altro canto, alcune decine di anni dopo la scoperta di queste nuove sostanze, si è scoperto che esse non curano tutte le malattie ed hanno seri effetti negativi. A questo punto l'affermazione che la similarità dei sintomi possa essere un buon approccio terapeutico per molte malattie mostra la sua potenziale utilità sotto una luce nuova e più razionale. Da questo punto di vista, l'omeopatia è una frontiera della scienza medica.