

La risposta immunitaria antinfettiva nel processo aterogenetico

di Angelo MICOZZI
a.micozzi@omeonet.com

Il criterio di valutazione delle malattie croniche adottato da Hahnemann trova una buona corrispondenza nella ricerca di base della moderna immunopatologia. Secondo l'originario modello omeopatico, infatti, le malattie croniche sono innescate da un processo infettivo, che determina, nell'individuo, una graduale e ingravescente alterazione della forza vitale: tale alterazione si manifesta con una sintomatologia evolutiva e può essere facilmente paragonata alla risposta immunitaria, mediante la quale l'individuo interagisce in maniera specifica con l'agente patogeno innescante.

Il ruolo degli agenti infettivi, in base a questo modello, non è deterministico sulle conseguenze patogenetiche, bensì mediato dalla risposta immunitaria specifica, fornendo così un ottimo esempio di modello patologico condivisibile dalla metodologia omeopatica.

L'aterogenesi è un processo evolutivo, che può efficacemente essere studiato e valutato alla luce delle moderne acquisizioni immunopatologiche, fornendo anche una chiave di lettura interessante, rispetto al modello di malattia cronica denominato, da Hahnemann, psorico.

Il meccanismo aterogenetico mostra, tipicamente, una lenta evoluzione: un "silenzio" clinico [1] molto simile a quanto descrive Hahnemann, a proposito della latenza psorica [2] nei suoi caratteri generali. In effetti, tale latenza si manifesta con una sintomatologia minima, alla quale il paziente si adatta, proprio per il suo decorso lento e graduale [3] e che spesso non viene messa in evidenza.

L'espressione clinica, pertanto, può essere cronica, come avviene nell'angina da sforzo o nella claudicatio intermittens, man mano che le lesioni aterosclerotiche diventano ingravescenti, ma talvolta si manifesta con un evento acuto e drammatico, quali l'infarto del miocardio e l'ictus cerebrale. L'aterosclerosi è maggiormente conosciuta come un fenomeno occlusivo, dovuto a lesioni stenotiche, che limitano il flusso sanguigno nelle arterie. Non è raro comunque, il riscontro di ectasie delle pareti vascolari e lo sviluppo di

una vera e propria malattia aneurismatica, soprattutto nelle arterie di maggior calibro, quali l'aorta [4].

Le lesioni aterosclerotiche derivano da un accumulo focale di lipoproteine nell'intima delle arterie. Tali lipoproteine hanno la funzione di veicolare molecole grasse, quali il colesterolo e i trigliceridi, in associazione a proteine e fosfolipidi, che ne permettono la solubilità nel sangue. L'accumulo di lipoproteine si realizza attraverso il legame di queste con alcuni costituenti della matrice extracellulare arteriosa, in modo particolare con i proteoglicani. Ciò ne determina un aumento del tempo di residenza nell'intima, dal quale consegue una serie di modificazioni, necessarie allo sviluppo graduale della lesione. Le lipoproteine, in modo particolare le LDL (Low Density Lipoproteins), sono molto suscettibili a essere ossidate. L'accumulo di LDL ossidate rappresenta la prima e fondamentale fase del meccanismo aterosclerotico. In una fase successiva si verifica un reclutamento di monociti e linfociti, i quali si legano a molecole di adesione (specialmente ICAM-1, anche denominata CD54) [5], espresse sulla superficie dell'endotelio. Questo evento ha un significato tipicamente infiammatorio, il quale è dimostrato da un aumento, in sede di lesione, di citochine della fase acuta, quali IL-1 e TNF. Mentre la presenza di linfociti testimonia di una risposta immunitaria specifica a eventuali agenti patogeni coinvolti, il ruolo dei monociti è duplice. Oltre a svolgere una funzione fagocitaria iniziale, differenziandosi in macrofagi, mostrano la tendenza a trasformarsi, successivamente, in cellule schiumose o foam cells. Tale trasformazione dipende dall'entrata delle LDL ossidate all'interno delle cellule, il cui significato funzionale può essere inteso come un tentativo di detersione dei grassi nella sede intima di accumulo.

Contrariamente a quanto si potrebbe pensare, l'endocitosi delle LDL all'interno dei macrofagi è strettamente correlata a una ridotta espressione dei loro recettori. Questi ultimi fanno parte di una famiglia di molecole, il cui rappresentante più significativo è il CD36, presente sulla membrana dei macrofagi [6]. In una fase ancora successiva a quella dell'accumulo di LDL, i macrofagi stimolano la proliferazione

di cellule muscolari lisce e l'apposizione di matrice extracellulare, nelle placche aterosclerotiche, mediante la produzione di alcuni fattori di crescita, quali PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) e FGF (Fibroblast Growth Factor).

A un'attenta lettura del meccanismo patogenetico dell'aterosclerosi i recettori LDL vanno considerati come le molecole chiave dell'intero processo. Nella famiglia di questi recettori si distinguono due classi, denominate "scavenger A e B", le quali mostrano funzioni diverse. La classe A permette la degradazione di LDL ossidate a livello dei macrofagi peritoneali, mentre la classe B agisce maggiormente nella degradazione a livello epatico, soprattutto facilitando il metabolismo degli esteri di colesterolo dall'HDL (High Density Lipoprotein). Una dieta molto ricca di colesterolo induce una riduzione dell'80% dei recettori B nel fegato [7]. Il maggior rappresentante della classe B di recettori è una piccola glicoproteina di 88 kD, la quale attraversa la membrana dei macrofagi ed è denominata CD36. I ceppi murini nulli per questa molecola (CD36-null strains) mostrano un aumento del 76,5% delle lesioni ateromasiche nell'aorta [8], in condizioni di estrema aterogenicità dietetica (ossia una dieta ricca di grassi). Anche nell'uomo, d'altra parte, è stato recentemente dimostrato che una ridotta espressione di CD36 si associa a un significativo aumento di LDL [9].

Da tempo si è ipotizzato il ruolo patogenetico dei processi infettivi e infiammatori nella deregolazione di recettori LDL. In un elegante modello sperimentale, condotto su hamster siriani, l'inoculazione di LPS (lipopolisaccaridi) batterici e zymosan, il cui obiettivo è la riproduzione di condizioni infettive e infiammatorie rispettivamente, è stato dimostrato che i livelli di LDL ossidati aumentavano di 4-6 volte rispetto ai controlli [10]. Tra gli agenti infettivi ritenuti responsabili di un aumento di LDL ossidati, la Chlamydia pneumoniae ha, senza dubbio, attirato la maggior attenzione da parte di numerosi ricercatori. Descritto da tempo come il responsabile di numerosi quadri di polmonite atipica, questo batterio intracellulare obbligato determina una varietà di sequele croniche [11], tra le quali troviamo proprio l'aterosclerosi. Uno dei

momenti fondamentali di questo processo sembra essere l'interazione tra la chlamydia e i monociti/macrofagi, il cui evento terminale è la formazione di cellule schiumose. Sotto questo aspetto, sono stati evidenziati due meccanismi patogenetici: l'azione diretta dei lipopolisaccaridi batterici, in presenza di LDL, e l'azione delle Hsp60 (proteine dello shock termico della Chlamydia), le quali contribuiscono alla ossidazione delle lipoproteine a bassa densità. L'ingresso di LDL all'interno dei macrofagi, contrariamente a quanto si potrebbe intuire, è indipendente dal legame con i recettori scavenger [12]. Tale fenomeno può essere spiegato dal fatto che i recettori legano solo le molecole grasse non ossidate, impedendo l'endocitosi. Un ruolo chiave, al riguardo, potrebbe essere svolto dalla interazione tra chlamydia pneumoniae e recettore scavenger [13].

Anche il citomegalovirus (CMV) è stato menzionato in relazione all'aterogenesi, soprattutto nei pazienti giovani. Ciò è confermato da numerosi studi epidemiologici, modelli animali e analisi molecolari, le quali dimostrano la presenza di Dna virale nelle lesioni aterosclerotiche [14]. Le concentrazioni di colesterolo serico sarebbero strettamente correlate alla positività anticorpale IgG del CMV. Questo aspetto apre uno scenario interessante sul ruolo svolto dalla risposta immunitaria specifica nella patogenesi di numerose malattie, compresa l'aterosclerosi.

Tutti gli studi epidemiologici mettono in evidenza il rapporto stretto che intercorre tra la memoria infettiva, espressa in immunoglobuline permanenti IgG, e il meccanismo aterogenetico. Seguendo la metodologia omeopatica, la nozione di agente infettivo persistente è nota da tempo [15], così come la conseguente alterazione della forza vitale, la quale può essere intesa nel senso di una modificazione di un equilibrio pre-esistente all'infezione, per molti versi paragonabile alla risposta immunitaria. In modo particolare, la sieropositività IgG per la Chlamydia pneumoniae è ormai considerata un fattore di rischio importante nelle coronaropatie, proprio per la sua forte associazione con il profilo lipidico e la sua attività procoagulante [16]. Eleganti modelli animali suggeriscono, inoltre, l'aspetto deterministico della risposta immunitaria al CMV nella patogenesi del danno vascolare, soprattutto per la forte suscettibilità dell'endotelio allo stimolo infettivo [17], anche in assenza di Dna virale nel sito ateromatoso. In forte analogia a questo modello, altri lavori dimostrano come la presenza di IgG specifiche a Helicobacter pylori e HAV (Hepatitis A virus) abbia un

ruolo significativo nei meccanismi di formazione delle placche ateromasiche [18]. A sostegno di quanto la risposta immunitaria incida sul processo patologico è stato dimostrato che le lesioni intimali contengono linfociti T specifici, in grado di rispondere agli antigeni della Chlamydia pneumoniae [19]. Questa risposta specifica sembra intervenire anche nella malattia venosa tromboembolica [20]. Alcuni Autori hanno messo in evidenza anche la possibilità di una somiglianza antigenica tra chlamydia e alcune lipoproteine, con formazione di complessi immunocircolanti, contenenti IgG specifiche, i quali aumentano il rischio di aterogenesi [21]. La chlamydia pneumoniae, infine, è in grado di infettare numerose cellule, tra cui i monociti e i macrofagi, i quali giocano un ruolo essenziale nello sviluppo dell'aterosclerosi. Proprio la persistenza infettiva all'interno dei macrofagi permette il mantenimento di una risposta immunitaria locale, mediata da linfociti T specifici [22].

Il modello patogenetico dell'aterosclerosi presenta analogie molto interessanti con la metodologia di studio delle malattie croniche ereditata da Hahnemann. In base a questa analogia, il cui elemento caratterizzante è dato dall'innescamento infettivo, è possibile individuare un farmaco che offra un buon criterio di similitudine sulla sintomatologia globale dei pazienti e sugli elementi etiologici della malattia aterosclerotica. Da quanto si è visto, la Chlamydia pneumoniae interviene in maniera evidente sull'attivazione specifica del processo, inducendo una risposta immunitaria che può essere considerata il vero motore aterogenetico. Riprendendo la nozione hahnemanniana di "specifico" anti-infettivo, lo studio della materia medica permette di individuare un farmaco in grado di agire sulla risposta immunitaria anti-chlamydia. Già da tempo abbiamo proposto l'uso dell'acido nitrico, in potenza LM, con l'obiettivo di negativizzare gli anticorpi specifici di tipo IgG e IgA, sia della Chlamydia pneumoniae, sia della trachomatis [23]. Lo scopo di questo studio è di proporre una sperimentazione clinica sugli effetti dell'acido nitrico nella riduzione della quantità di LDL, in presenza di anticorpi IgG/IgA anti-chlamydia pneumoniae. I dati personali e iniziali in nostro possesso ci permettono di evidenziare una efficace azione del farmaco non solo sulla riduzione di LDL, ma anche sulla negativizzazione dei titoli anticorpali. ♦

BIBLIOGRAFIA

1. Libby P. Atherosclerosis, in: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York, 14^a ed.: 1346.
2. Hahnemann S. Chronic Diseases: their peculiar nature and their homeopathic cure. B. Jain Publishers, New Delhi, 2^a edition; vol. I: 44.
3. Micozzi A. Il periodo di latenza: Psora latente, in: Infezioni Croniche in Omeopatia. Verduci Editore, Roma: 46.
4. Lindholt JS, et al. Vascular surgical society of great britain and ireland: immunoglobulin A antibodies against chlamydia pneumoniae are associated with expansion of small abdominal aortic aneurysms and declining ankle blood pressure. Br J Surg 1999 May; 86(5): 698.
5. Micozzi A. Immunofarmacologia omeopatica. Edi-Lombardo, Roma, 2000: 59-60.
6. Nicholson AC, et al. CD36 in atherosclerosis. The role of a class B macrophage scavenger receptor. Ann N Y Acad Sci 2000 May; 902: 128-31; discussion 131-3.
7. Van Berkel TJ, et al. Scavenger receptor classes A and B. Their roles in atherogenesis and the metabolism of modified LDL and HDL. Ann N Y Acad Sci 2000 May; 902: 113-26; discussion 126-7.
8. Febbraio M, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. J Clin Invest 2000 Apr; 105(8): 1049-56.
9. Yanai H, et al. Human CD36 deficiency is associated with elevation in low-density lipoprotein-cholesterol. Am J Med Genet 2000 Aug 14; 93(4): 299-304.
10. Memon RA, et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000 Jun; 20(6): 1536-42.
11. Byrne GI, Kalayoglu MV. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: link it to the disease process. Am Heart J 1999; 138(5 Pt 2): S488-90.
12. Kalayoglu MV, et al. Characterization of low-density lipoprotein uptake by murine macrophages exposed to Chlamydia pneumoniae. Microbes Infect 1999 May; 1(6): 419-18.
13. Kalayoglu MV, Byrne GI. Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae. J Infect Dis 1998 Mar; 177(3): 725-9.
14. Froberg MK, et al. Cytomegalovirus seropositivity and serum total cholesterol levels in young patients. Ann Clin Lab Sci 2001 Apr; 31(2): 157-61.
15. Hahnemann S. Chronic Diseases: their peculiar nature and their homeopathic cure. B. Jain Publishers, New Delhi, 2^a edition; vol. I: 37.
16. Kaftan AH, Kaftan O. Coronary artery disease and infection with chlamydia pneumoniae. Jpn Heart J 2000 Mar; 41(2): 165-72.
17. Zhou YF, et al. Chronic non-vascular cytomegalovirus infection: effects on the neointimal response to experimental vascular injury. Cardiovasc Res 2000 Mar; 45(4): 1019-25.
18. Zhu J, et al. The possible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis. J Infect Dis 2000 Dec; 182(6): 1583-7.
19. Curry AJ, et al. T lymphocyte lines isolated from atheromatous plaque contain cells capable of responding to Chlamydia antigens. Clin Exp Immunol 2000 Aug; 121(2): 261-9.
20. Lozingué O, et al. Demonstration of an association between Chlamydia pneumoniae infection and venous thromboembolic disease. Thromb Haemost 2000 Jun; 83(6): 887-91.
21. Glader CA, et al. The proatherogenic properties of lipoprotein(a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing Chlamydia pneumoniae-specific IgG antibodies. Eur Heart J 2000 Apr; 21(8): 639-46.
22. Airene S, et al. Chlamydia pneumoniae infection in human monocytes. Infect Immun 1999 Mar; 67(3): 1445-9.
23. Micozzi A. Discorso sul metodo, in: Immunofarmacologia omeopatica. Edi-Lombardo, Roma, 2000: 23.