

## L'altra medicina

## IMMUNOLOGIA

## Molecole ubiquitarie, polifunzionalità e sintomi sistemici

di Angelo MICOZZI  
a.micozzi@omeonet.com

La metodologia omeopatica ha permesso alla medicina di considerare il malato nel suo insieme, ossia nella globalità dei suoi sintomi e delle sue sofferenze. L'individuo è inserito in un contesto spazio-temporale, nel quale i disturbi si esprimono in base alle molteplici interazioni con l'ambiente. Tali interazioni inducono risposte psichiche e biologiche, da cui dipendono le nozioni di salute e malattia. Ci si ammala quando si risponde a uno stimolo, riprendendo il vecchio concetto di suscettibilità, ossia quando l'equilibrio del sistema è alterato.

**S**otto l'aspetto immunobiologico, l'insieme delle risposte, in un individuo che si ammala, deve avere un substrato molecolare, in grado di coinvolgere, contemporaneamente, diverse strutture. Tra le molecole più interessanti, soprattutto per la molteplicità delle funzioni, il CD46 assume un ruolo fondamentale nel meccanismo patogenetico di numerose condizioni.

Tale molecola è stata descritta, almeno inizialmente, nell'ambito di una famiglia di antigeni dell'embrione e del feto (TLX: trophoblast-leukocyte cross-reactive antigens), i quali risultano protettivi nei confronti dell'aggressione immunitaria materna, durante una normale gravidanza. Il CD46, anche chiamato MCP (Membrane Cofactor Protein), è una glicoproteina

ubiquitaria (ossia presente su tutte le cellule dotate di nucleo), che limita la deposizione della frazione C3b del complemento e, quindi, protegge il trofoblasto dalla lisi. L'importanza clinica è suggerita dal fatto che gli aborti ricorrenti sono caratterizzati proprio dalla perdita di queste proteine sulla superficie del trofoblasto.

La funzione protettiva del CD46, riguardo la risposta materna, può essere assimilata a un'azione molto simile, messa in moto da alcuni antigeni tumorali, i quali riescono a eludere la sorveglianza immunitaria e, quindi, proliferare fino alla formazione di un sincizio. Una elevata espressione di MCP è stata dimostrata nel carcinoma mammario. Una condizione analoga, anche se descritta in un contesto completamente diverso, è la forma-



zione di sincizi mediati dal legame tra virus del morbillo e CD46, che funziona come uno dei recettori più importanti per l'entrata dell'agente patogeno all'interno delle cellule epiteliali. Il virus è tanto più aggressivo, quanto maggiore è l'espressione del recettore.

Ciò è stato dimostrato anche per le *Neisseriae*, *gonorrhoeae* e *meningitidis*, le quali sfruttano la medesima molecola per il legame con le cellule dell'epitelio uro-genitale e per HHV-6, appartenente alla famiglia degli herpes e responsabile della VI malattia. La scoperta dei recettori cellulari per gli agenti patogeni ha contribuito a generare un considerevole interesse omeopatico. Gli anti-recettori, infatti, sono anticorpi monoclonali che ripetono, sotto l'aspetto molecolare, l'immagine interna dei siti di legame tra agente patogeno (virus, batterio, protozoo, micete) e cellula. La loro utilizzazione permette di intervenire in quelle condizioni, in cui la risposta a un agente patogeno è implicata direttamente nel meccanismo patogenetico di una condizione malattia, soprattutto se cronica.

Nel caso di HHV-6, ad esempio, sono stati riscontrati elevati livelli di CD46, in forma solubile, nel liquido cerebrospinale e nel siero di pazienti con sclerosi multipla. Anche gli astrociti umani esprimono MCP, rappresentando un possibile bersaglio di virus neurotropi (morbillo e HHV-6), la cui partecipazione agli eventi infiammatori della sclerosi è testimoniata anche dalla presenza di autoanticorpi anti-CD46 nelle fasi acute della malattia.

Le molteplici conseguenze di una interazione biologica tra individuo e l'ambiente, ossia di una infezione, sono testimoniate da numerosi lavori. Il morbillo spontaneo, infatti, è in grado di sopprimere, temporaneamente, anche se in modo piuttosto severo, la produzione di IL-12 (Interleuchina 12), da parte dei monociti, la quale deve essere considerata una citochina fondamentale per il corretto andamento di una risposta immunitaria di tipo cellulare. La stessa infezione del morbillo, mediata dal CD46, è in grado di aumentare, anche in maniera considerevole, il passaggio (switch) nella produzione di immunoglobuline, dagli

isotipi G e M, verso l'isotipo E, con la conseguenza ovvia di un incremento della sintomatologia allergica in soggetti predisposti o già atopici. Questo fenomeno può essere importante per la comprensione del meccanismo psorico, con il quale un individuo sviluppa la sua allergia, almeno a livello cutaneo. È stato dimostrato, infatti, che il CD46 rappresenta il recettore dei cheratinociti, per la proteina M dello streptococco beta-emolitico di gruppo A, mediante la presenza di piccoli domini ripetuti. Si è accennato alla possibilità che il CD46 possa essere espresso, in forma solubile, in numerosi fluidi del corpo, compreso quello cefalorachidiano. Un fenomeno analogo è stato studiato nel sistema riproduttivo umano, ove interverrebbe attivamente nella interazione tra spermatozoo e ovulo. Si è così dimostrato che i vasectomizzati hanno livelli di sCD46 più bassi, rispetto alle condizioni anatomico-funzionali normali, così come nel liquido amniotico, mentre la quantità presente nel liquido peritoneale è decisamente più alta nelle donne con endometriosi.

Diverse patologie, con un denominatore molecolare comune, dunque. Le ricadute terapeutiche di queste informazioni possono essere numerose. L'anti-CD46 permette, infatti, di unificare sintomatologie differenti, con un approccio infettivologico, che rivaluta le posizioni di Hahnemann sulle malattie croniche. La possibilità che condizioni altrimenti ineluttabili, sotto l'aspetto etiologico, quali l'endometriosi, offrano spunti interessanti per i meccanismi di innesco infettivo, soprattutto streptococcico, alimenta la curiosità sulla vera grande intuizione di tutto il lavoro di Samuel Hahnemann: la comprensione della natura infettiva delle malattie croniche. ♦

## BIBLIOGRAFIA

1. Russel SM, et al. Molecular characterization of the polymorphic expression of CD46 : a cell surface molecule protecting cells from complement attack. *Transplant Proc* 1992; 24: 211-213.
2. Loke YW, King A. Recent developments in the human materno-fetal immune response. *Curr Opin Immunol* 1991; 3: 643-645.

3. Schadendorf D, et al. Tumour progression and metastatic behaviour in vivo correlates with integrin expression on melanocytic tumours. *J Pathol* 1993; 170: 429-434.
4. Hofman P, et al. High expression of the antigen recognized by the monoclonal antibody GB24 on human breast carcinomas: a preventive mechanism of malignant tumor cells against complement attack? *Breast Cancer Res Treat* 1994;32(2):213-19.
5. Seya T, et al. The CD46 transmembrane domain is required for efficient formation of measles-virus-mediated syncytium. *Biochem J* 1997 Feb 15;322 (Pt 1): 135-144.
6. Schneider U, et al. Efficiency of Measles Virus Entry and Dissemination through Different Receptors. *Virology* 2002 Aug; 76(15): 7460-7.
7. Lee SW, et al. CD46 is phosphorylated at tyrosine 354 upon infection of epithelial cells by *Neisseria gonorrhoeae*. *J Cell Biol* 2002 Mar 18;156(6): 951-7.
8. Clark DA. Human herpesvirus 6. *Rev Med Virol* 2002 May-jun; 10(3): 155-73.
9. Micozzi A. Farmaci con similitudine molecolare, in: *Immunofarmacologia omeopatica*. Edi-Lombardo, Roma 2000: 171-172.
10. Soldan SS, et al. Elevated serum and cerebrospinal fluid levels of soluble human herpesvirus type 6 cellular receptor, membrane cofactor protein, in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Oct;50(4): 486-93.
11. Gordon DL, et al. Human astrocytes express membrane cofactor protein (CD46), a regulator of complement activation. *Neuroimmunol* 1992 Feb; 36(2-3): 199-208.
12. Pinter C, et al. Presence of autoantibodies against complement regulatory proteins in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2000 May; 6 Suppl 2: S42-6.
13. Atabani SF, et al. Natural measles causes prolonged suppression of interleukin-12 production. *J Infect Dis* 2001 Jul 1; 184(1): 1-9.
14. Imani F, et al. Measles virus infection synergizes with IL-4 in IgE class switching. *J Immunol* 1999 Feb 1; 162(3): 1597-602.
15. Okada N, et al. Membrane cofactor protein (CD46) is a keratinocyte receptor for the M protein of the group A streptococcus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 Mar 28;92(7): 2489-93.
16. Giannakis E, et al. Identification of the streptococcal M protein binding site on membrane cofactor protein (CD46). *J Immunol* 2002 May 1;168(9): 4585-92.
17. McLaughlin PJ, et al. Soluble CD46 (membrane cofactor protein, MCP) in human reproductive tract fluids. *J reprod Immunol* 1996 Oct; 31(3): 209-19.