

LE BASI psiconeuroendocrinoimmunologiche delle malattie autoimmuni

Francesco Bottaccioli

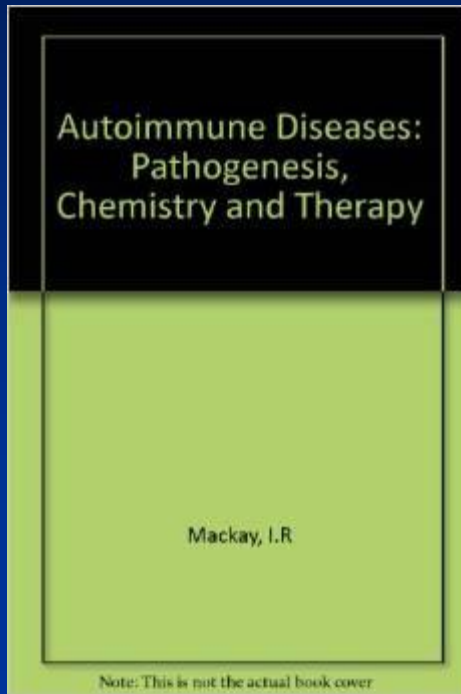
Fondatore, Presidente onorario della

Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia

Direzione Master di II livello in “Pnei e Scienza della Cura Integrata”. Università dell’ Aquila- Dip Medicina e Scienze della vita

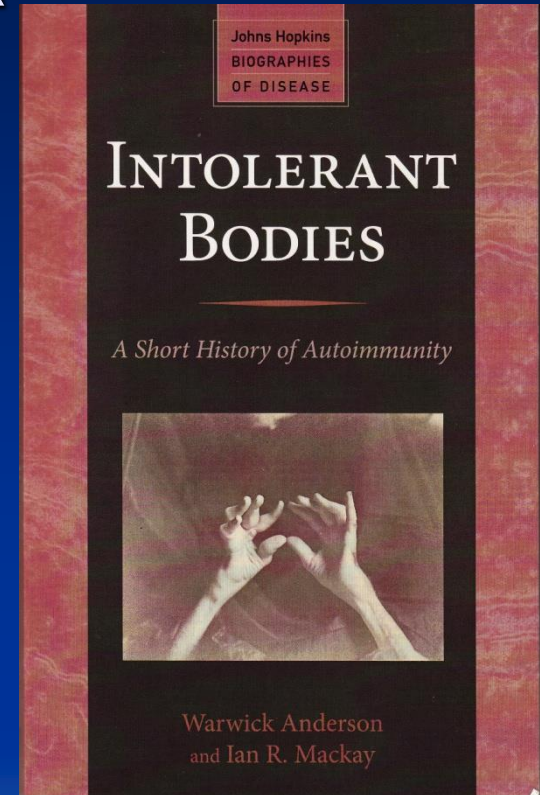


Autoimmunità, una storia contrastata



AUTOIMMUNITA'
Controintuitiva
(immunità come difesa)
Antiparadigmatica
(agenti esterni
come fonte di malattia)

Mackay, Macfarlane Burnet 1963

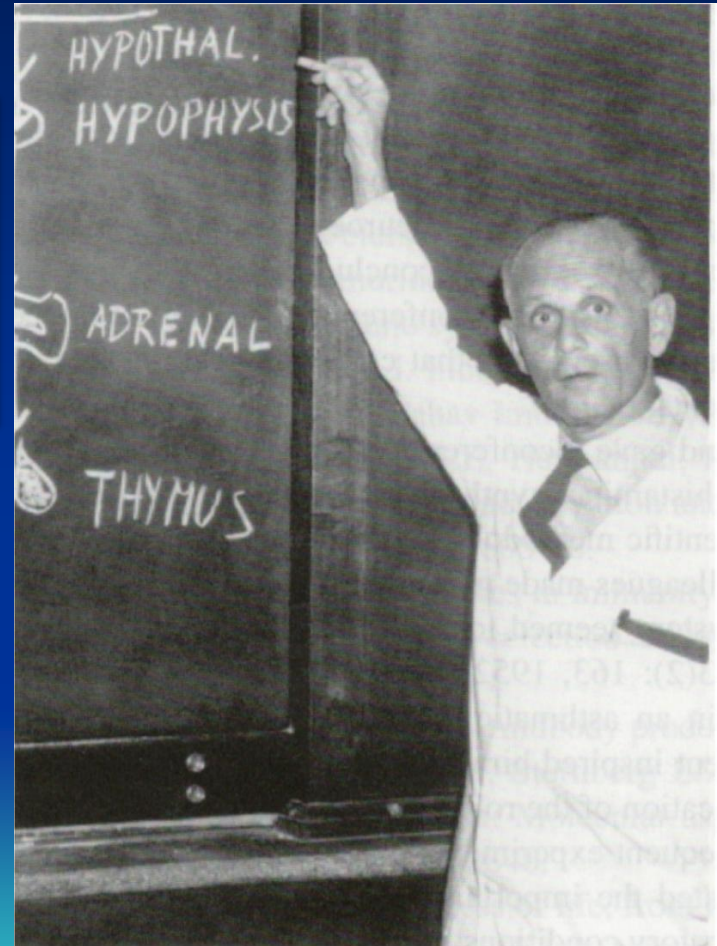


Anderson, Mackay 2014

La malattia prodotta dagli stessi sistemi che garantiscono la salute

Il cambio di paradigma era già stato avviato alcuni decenni prima con la ricerca sullo stress.

Adattamento
Disadattamento
Equilibrio in movimento



Hans Selye 1907-1982

STRESS IN HEALTH AND DISEASE

HANS SELYE

1976, pp. 1256
Butterworth, Toronto,
p. 31

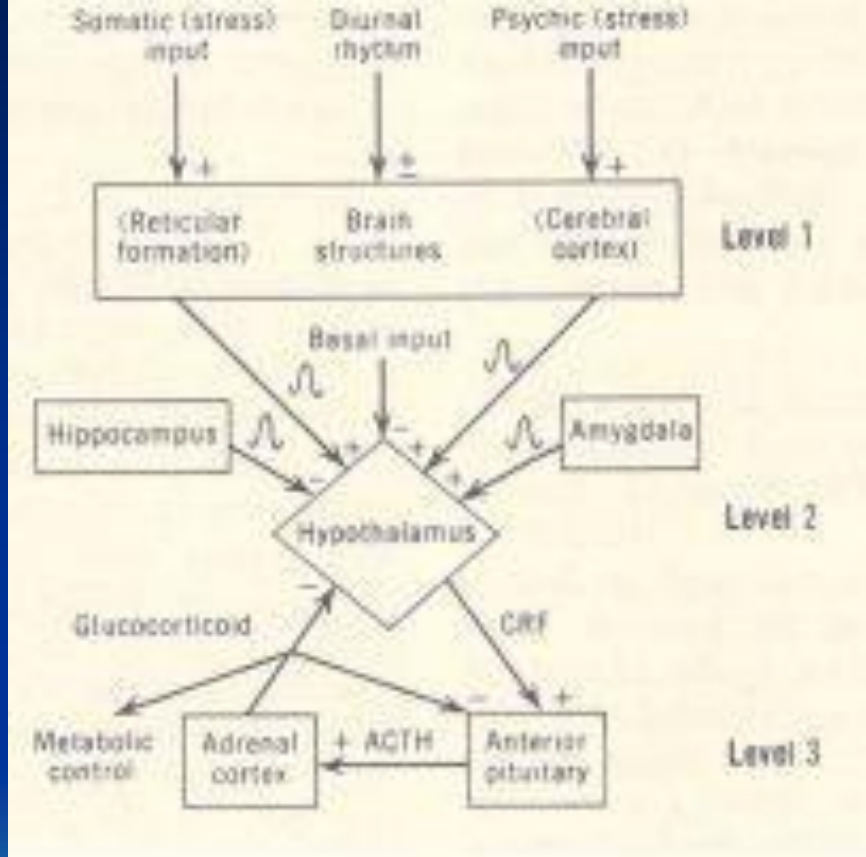
The Concept of Heterostasis

Natural homeostatic mechanisms are usually sufficient to maintain a normal state of resistance; however, when the organism is faced with unusually heavy demands, ordinary homeostasis is not enough. The "thermostat of defense" must be raised to a heightened level. For this process, I proposed the term *heterostasis* (from the Greek *heteros* or other) as the establishment of a new steady state by treatment with agents that stimulate the physiologic adaptive mechanisms through the development of normally dormant defensive tissue reactions. Both in homeostasis and in heterostasis, the *milieu intérieur* participates actively.

Selye H (1976) Forty years of stress research, *CMA J* 115:53-56

Selye H (1976) Stress in Health and disease, cit.

Although I am a great admirer of the excellent investigations that have led to the characterization of what we now know as the type A personality, which is primarily determined by genetic predisposition, I wish to console those who have been born with this stigma, as I have: the situation is not hopeless. What is important is to live so that one's distress is converted into eustress. In any event, that is what has kept me healthy and happy, and — having reached the age of 68 — even if I should have a coronary accident before this paper appears in print, my death would not be "untimely".





Niels Jerne L'immunità come network

Dicembre 1984
con la Regina di Svezia
alla premiazione per il Nobel

FRANCESCO BOTTACCIOLI
riproduzione riservata



1986. Mosmann TH1-TH2

Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. (1986) Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* Apr 1;136(7):2348-57

University of Rochester Medical Center
School of Medicine



1994. Polly Matzinger **Inner danger**
Tolerance, danger, and the extended family.
Annu Rev Immunol. 1994;12:991-1045.

National Institutes of Health in Bethesda,
Maryland

I punti di svolta della ricerca in campo immunitario

- Il sistema è capace di auto-organizzazione ed è in perenne movimento
- Il sistema funziona come organo di senso interno e quindi partecipa attivamente alla regolazione dell'equilibrio dinamico dell'organismo umano: in questo senso si comporta da grande sistema di regolazione fisiologica che è influenzato e influenza gli altri sistemi regolatori (il nervoso e il neuroendocrino)
- Le normali modalità di risposta immunitaria attivano circuiti che hanno polarità oscillanti: sistemi TH
- Nella costruzione e nel mantenimento dell'equilibrio del sistema, centrale è la tolleranza acquisita dal sistema immunitario delle mucose (MALT) e segnatamente dalla sua porzione intestinale (GALT)

Ma nell'autoimmunità ancora non si vede l'essere umano intero

- “Noi ancora sappiamo ben poco su cosa attivi il processo autoimmune” (Anderson, Mackay 2014, p.143)
- Noel R Rose, altro grande vecchio dell'autoimmunità (Rose, Mackay, *Autoimmune diseases*, Elsevier 2014) ripercorre 6 decenni di ricerca con le seguenti conclusioni

- 1) la genetica ha un'influenza minore sull'autoimmunità, mentre le cause ambientali sono preponderanti;
- 2) l'ambiente delle società industrializzate costituisce un fattore eziologico di prima grandezza, come dimostra la crescita delle malattie autoimmuni nei paesi industrializzati e anche in quelli in via di industrializzazione;
- 3) non abbiamo terapie capaci di curare queste malattie; le terapie farmacologiche a disposizione aiutano i pazienti a convivere con la malattia, ma sono "rischiose e costose";
- 4) Quindi dobbiamo mettere in primo piano la capacità di prevedere e prevenire le malattie autoimmuni

Rose N.R. (2015), "In the beginning"
Isr Med Assoc J 17(2): 74-79

Discrepanza tra Ricerca fisiologica, epidemiologica e ricerca clinica

- Tra l'80 e l'inizio secolo presente, la ricerca si è concentrata prima sui virus e poi sulla genetica (HLA) con scarsi risultati. Negli ultimi anni lo sguardo si sta allargando
- C'è una crescente quantità di lavori che indagano sul piano fisiologico le relazioni tra stati e tratti psichici e autoimmunità.
- Crescono le conoscenze sul ruolo fisiopatologico di sistemi chiave come il microbiota, il brain-gut axis, e di comportamenti come l'alimentazione e l'attività fisica
- Ancora troppo pochi i lavori che sperimentano queste nuove conoscenze sul piano clinico

Liberarsi del dogma genetico

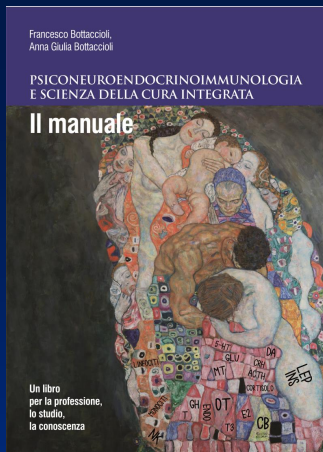
- Due monozigoti al massimo hanno una concordanza per l'artrite reumatoide del 20% e del 5-10% per la sclerosi multipla, mentre per il morbo di Crohn la concordanza oscilla tra il 20 e il 50%.
- Per i gemelli dizigoti, le percentuali scendono nettamente, rispetto a quelle per i monozigoti, fin quasi ad annullarsi nella gran parte dei casi.
- Il grosso della variabilità immunitaria viene dall'ambiente. Uno studio italiano su 1600 persone della Valle di Lanusei (Nuoro) ha dimostrato che la variabilità immunitaria su 272 tratti di 95 cellule immuni dipende dalla genetica solo per il 41%

Biblio in Bottaccioli F, Bottaccioli AG (2017) *PNEI il Manuale*, Edra, cap.19

Dati confermati e ampliati da una ricerca ancora più stringente, che ha preso in esame 210 gemelli in buona salute, di età compresa tra i 2 e gli 82 anni. I ricercatori, analizzando 204 differenti parametri immunitari (cellule, citochine, proteine sieriche), hanno stabilito che il 77% delle varianti è di tipo ambientale, concludendo che «le differenze nel sistema immunitario umano sono largamente determinate da influenze non ereditabili»

Una successiva ricerca, che ha preso in esame il sistema immunitario di 638 belgi in buona salute, di età tra i 2 e gli 86 anni, seguiti per alcuni anni e sottoposti a diversi stimoli, tra cui le vaccinazioni antinfluenzali, ha concluso che le principali variazioni immunitarie dipendono dall'età e dalla coabitazione.

**Biblio in: Bottaccioli F, Bottaccioli AG
(2017) *PNEI il Manuale*, Edra, cap.19**



Perché queste ricerche sono importanti per lo studio delle cause delle malattie autoimmuni? Perché mettono in chiaro che il nostro sistema immunitario è fortemente influenzato dall'ambiente, inteso in senso ampio: c'è un'ecologia dell'immunità, che spiega molto meglio di tante ricerche molecolari sui polimorfismi dell'HLA il contesto in cui sorge l'autoimmunità.

Lupus eritematoso sistemico (LES).

- È caratterizzato da una ipometilazione globale accompagnata da una riduzione dell'enzima DNMT1 (DNA metil transferasi) segnatamente nelle cellule T CD4⁺.
- In particolare sono stati trovati ipometilati i geni delle cellule T CD4⁺ che codificano per le proteine di membrana CD11a, CD70, CD40L e per le perforine.
- Cellule vergini T CD4⁺ di persone con LES mostrano una peculiare segnatura epigenetica dei geni che regolano la produzione di interferone (cosiddetta IFN signature), causando un'iperproduzione di interferoni di I tipo (α, β), che alimenta l'infiammazione autoimmune

Artrite Reumatoide

- Le cellule immunitarie di persone con artrite reumatoide presentano una ipometilazione e una riduzione dell'attività dell'enzima DNMT1, come nel LES.
- Invece i geni delle cellule sinoviali, tipiche delle articolazioni colpite, presentano una ipermetilazione, che spiega la difficoltà al rimpiazzo delle cellule distrutte dall'infiammazione articolare

Sclerosi sistemica

- Anche in questo caso le cellule T CD4⁺ presentano una ipometilazione, con caratteristiche simili a quelle individuate nel LES.
- È stata individuata un' ipometilazione dei geni che codificano per il collagene, che spiega l'eccessiva produzione e il conseguente deposito della sostanza nei tessuti delle persone con questa patologia.

Sindrome di Sjögren

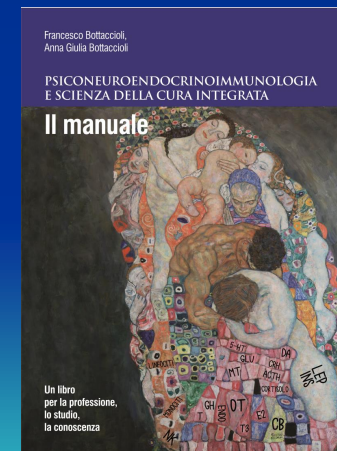
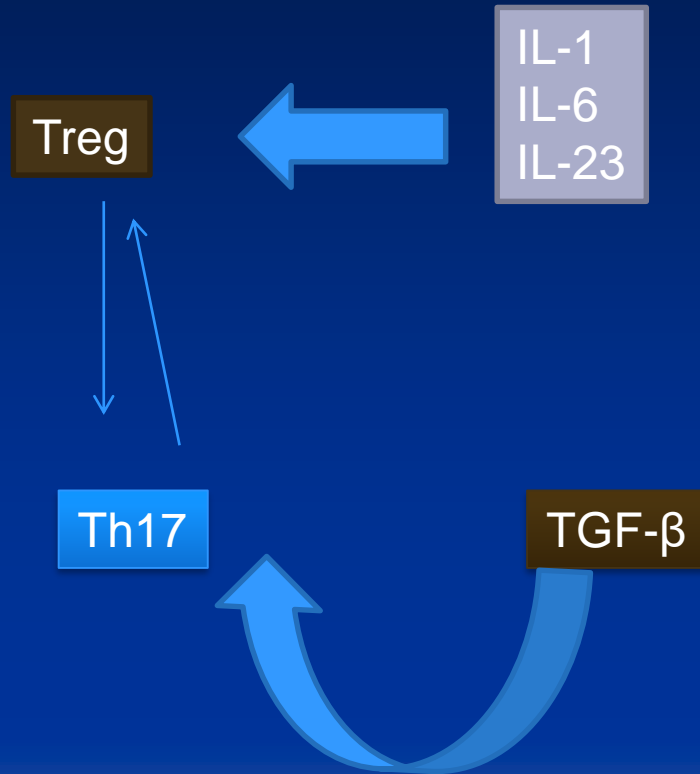
Presenta un' ipometilazione e una iperproduzione di interferoni di I tipo (IFN signature) come nel caso del LES.

EPIGENETICA DELL'AUTOIMMUNITA'

EPIGENETICA, PLASTICITA' E MUTEVOLEZZA IMMUNITARIA

- Accanto alla plasticità nervosa, è ben attiva la plasticità immunitaria e cioè la fantastica capacità di adattamento dei linfociti B e T.
- I primi, mostrando una qualità che è raro vedere nelle cellule animali, riescono a rimescolare le informazioni genetiche (riarrangiamento genico) per adattare il proprio recettore alle caratteristiche dell'antigene, in modo da produrre anticorpi specifici per quel potenziale patogeno.
- I secondi riescono a passare da un tipo a un altro
- in base alle richieste del contesto.

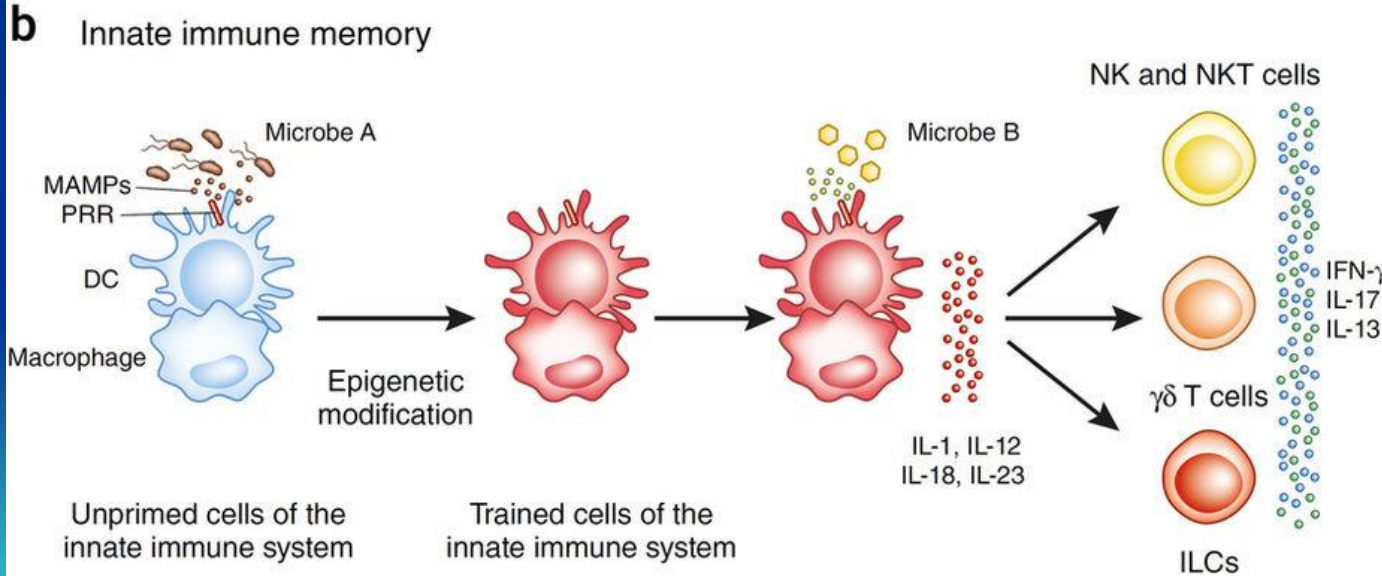
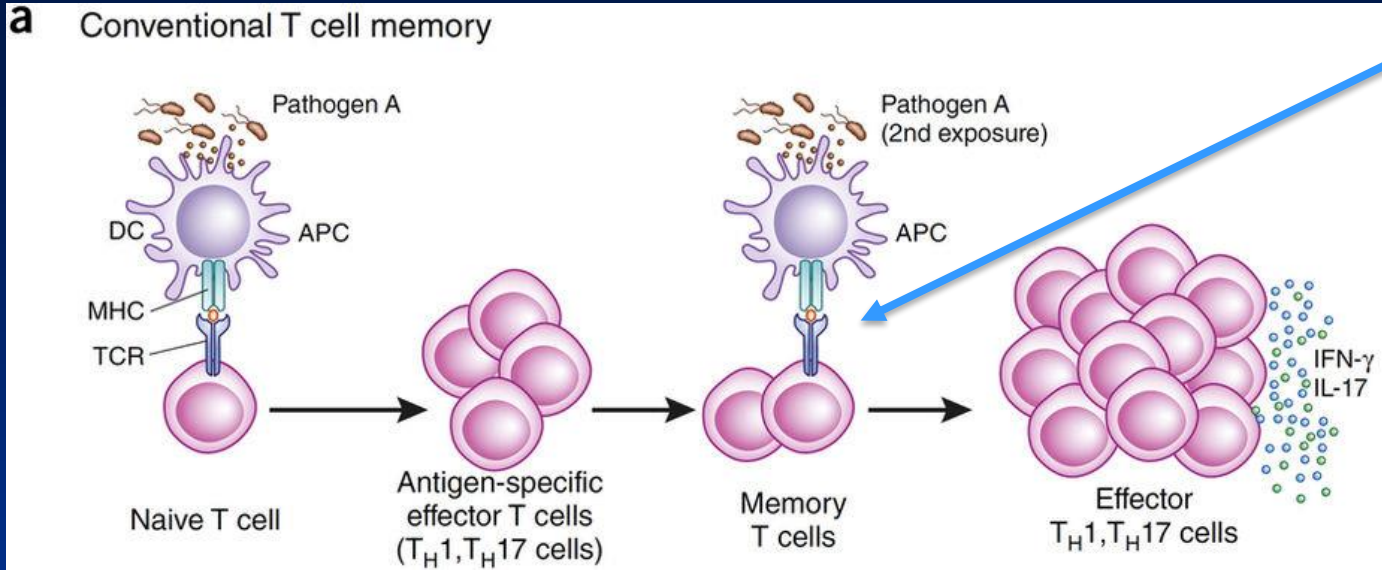
È la segnalazione che viene dal contesto (stimoli esterni e interni, ambiente tessutale) che, tramite le vie epigenetiche, stabilisce il destino dei diversi tipi linfocitari, ma anche dei macrofagi e di altre cellule dell'immunità innata



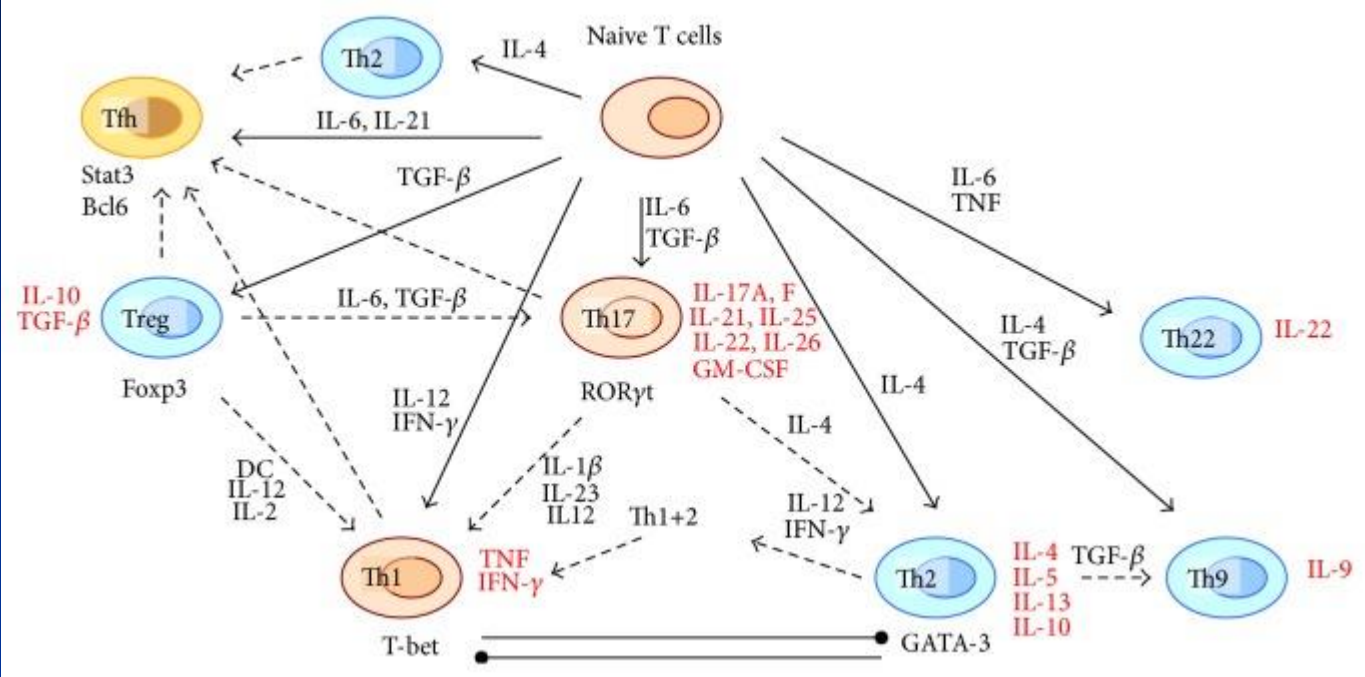
Plasticità epigenetica: memoria anche dell'immunità innata

Innate immune memory is a fundamental characteristic of host defense with an important effect on the understanding of human diseases. Although the classical adaptive immune memory is specific, antigen dependent and mediated by gene rearrangement, innate immune memory is nonspecific, antigen independent and mediated through epigenetic reprogramming. Emerging data suggest that innate immune memory has a shorter duration than that of T cell- and B cell-dependent adaptive immunity.

Mihai G Netea et al (2015) Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense, *Nature Immunology* 16: 675-679



La flessibilita' del sistema



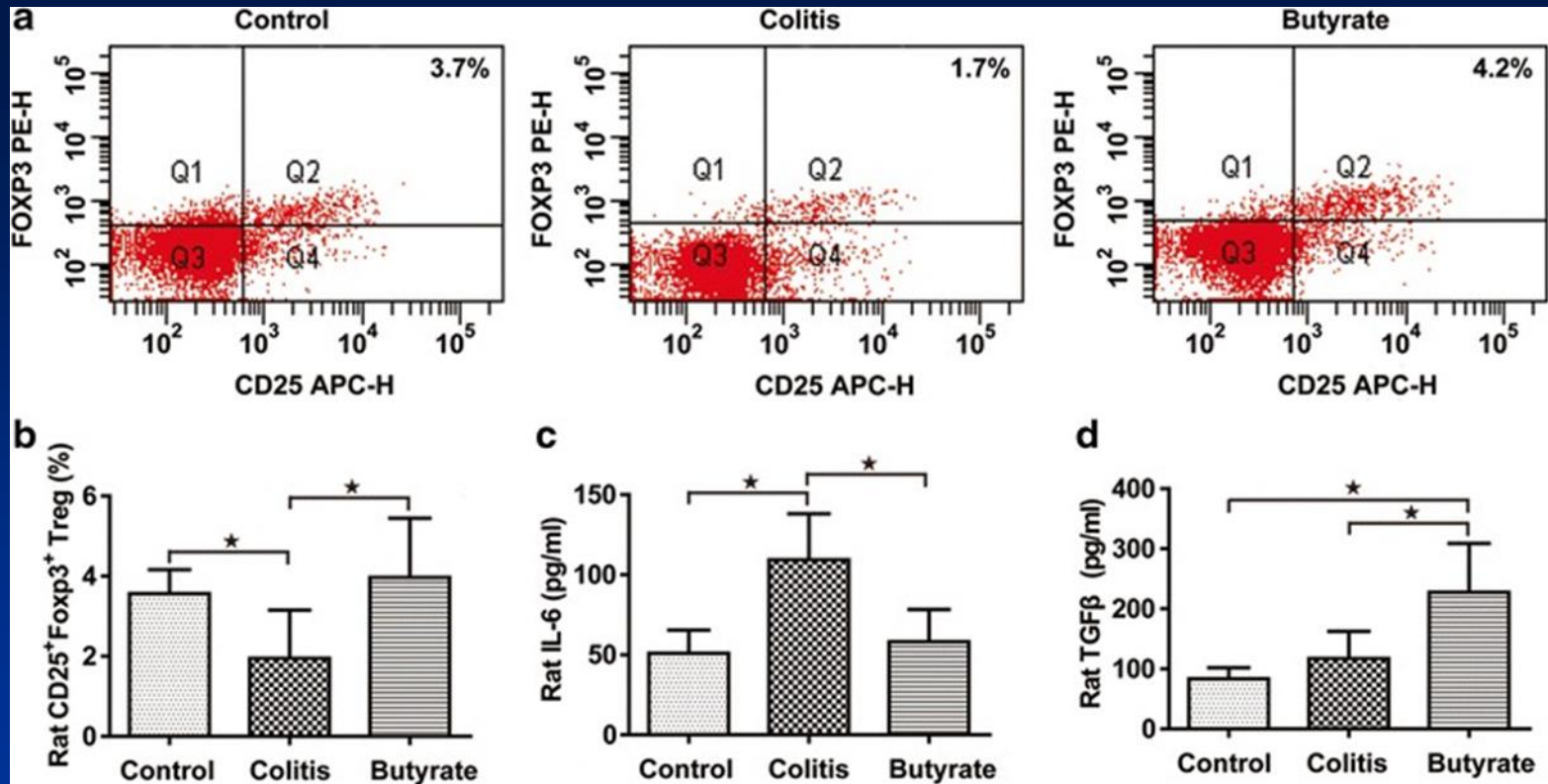
Biomed Res Int. 2015; 2015: 327470.

MECCANISMI EPIGENETICI

Butirrato antinfiammatorio

Poiché funziona da Inibitore della deacetilasi istonica
Bloccando NF- κ B

Raffaele Simeoli et al (2017) An orally administered butyrate-releasing derivative reduces neutrophil recruitment and inflammation in dextran sulphate sodium-induced murine colitis *British Journal of Pharmacology* 174 1484–1496



Zhang M et al (2016) Butyrate inhibits interleukin-17 and generates Tregs to ameliorate colorectal colitis in rats. BMC Gastroenterol. 16(1):84. doi: 10.1186/s12876-016-0500-x.

Our results suggest that butyrate plays a key role in regulating the Treg/Th17 balance and ultimately protects the colon mucosa against the development of IBD.

L' AUTOIMMUNITÀ È FEMMINA

MALATTIA AUTOIMMUNE

Tiroidite di Hashimoto

Sindrome di Sjögren

Sclerosi sistemica

Lupus eritematoso sistemico

Tiroidite di Graves

Epatite autoimmune

Artrite reumatoide

Miastenia gravis

Dermatomiosite

Sclerosi multipla

Diabete di tipo

Miocardite

Spondilite anchilosante

INCIDENZA (rapporto donna:uomo)

19:1

16:1

12:1

9-7:1

7:1

4:1

3:1

3:1

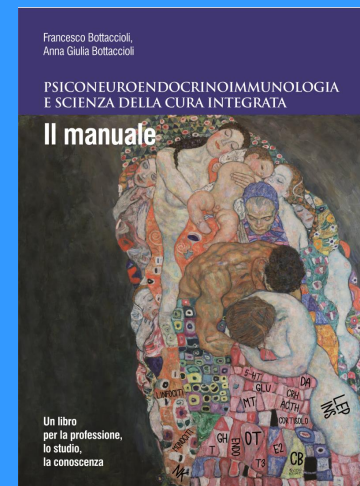
2:1

2:1

1 1:1,2

1:2

1:3

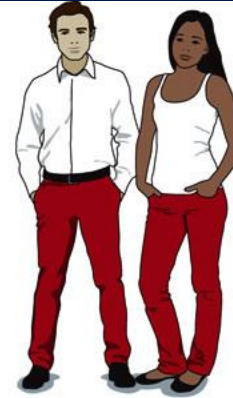




In utero



**Childhood/
pre-puberty**



**Post-puberty/
adulthood**



Old age

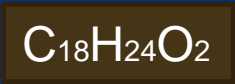
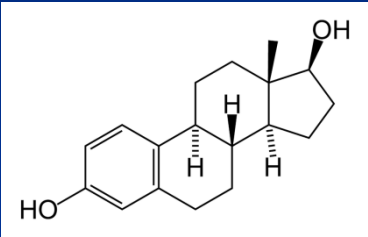
Age



Innate immunity	<ul style="list-style-type: none"> • Increased inflammatory responses in males 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Inflammation in males ↑ NK cells in males 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Inflammation in females ↑ NK cells in males 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Inflammation in males ↑ IL-10 in females ↑ NK cells in females
Adaptive immunity	<ul style="list-style-type: none"> • Increased IgE levels in males 	<ul style="list-style-type: none"> • CD4/CD8 ratios and CD4⁺ T cell numbers equal • CD8⁺ T cell numbers equal • IgA levels in males ≥ females • IgM levels in males ≥ females • IgG and IgM levels equal • B cell numbers equal • T_{reg} cell numbers in males ≥ females 	<ul style="list-style-type: none"> • CD4/CD8 ratios and CD4⁺ T cells ↑ in females • CD8⁺ T cells ↑ in males • T cell activation/proliferation ↑ in females • T_{reg} cells ↑ in males • B cells ↑ in females • Immunoglobulins ↑ in females 	<ul style="list-style-type: none"> • CD4/CD8 ratios and CD4⁺ T cells ↑ in females • CD8⁺ T cells ↑ in males • T cell activation/proliferation ↑ in females • T_{reg} cells ↑ in males • B cells ↑ in females • Immunoglobulins ↑ in females

PERCHÈ?

LA RISPOSTA TRADIZIONALE:
È COLPA DEGLI ORMONI



IL PARADIGMA 17-beta-estradiolo

Troppe le anomalie

1. Non è vero che gli estrogeni siano sempre e comunque immunostimolanti; possono essere anche antinfiammatori anche se allo stesso tempo stimolano i linfociti B. Es. in gravidanza livelli molto alti in un quadro antinfiammatorio che è mediato da «cellule suppressor di derivazione mieloide MDSCs» che sono estrogeno-dipendenti che con IL-10, TGF- β e IL-4 spostano su Th2
2. Osservazioni contrastanti. Per esempio, sulla sindrome di Sjögren Alcuni studi mostrano una relazione inversa tra estrogeni e secchezza oculare, altri una relazione diretta

FRANCESCO BOTTACCIOLI

Francesco Bottaccioli,
Anna Giulia Bottaccioli

PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA
E SCIENZA DELLA CURA INTEGRATA

Il manuale



Un libro
per la professione,
lo studio,
la conoscenza

A complicare ulteriormente il quadro, come più volte hanno documentato le ricerche di Maurizio Cutolo, nell'artrite reumatoide e in altre malattie autoimmuni i livelli di androgeni, deidroepiandrosterone (DHEA), androstenedione e testosterone, sono più bassi del normale. Ciò potrebbe essere il risultato di un'elevata attività dell'enzima aromatasi, che converte gli androgeni in estrogeni, sollecitata dalle citochine infiammatorie, indipendentemente dal sesso del paziente.

Il quadro endocrino va reso completo:
Alterazione del ritmo circadiano MT e Cortisolo
Insufficienza surrenalinica
Deficit androgenico



Altre anomalie del paradigma estrogenico

La sproporzione, a sfavore delle donne, dell'incidenza della gran parte delle malattie autoimmuni non sembra sia costante nel tempo, come dovremmo aspettarci se la causa principale fosse attribuibile alla genetica o agli estrogeni.

Andamento della sclerosi multipla

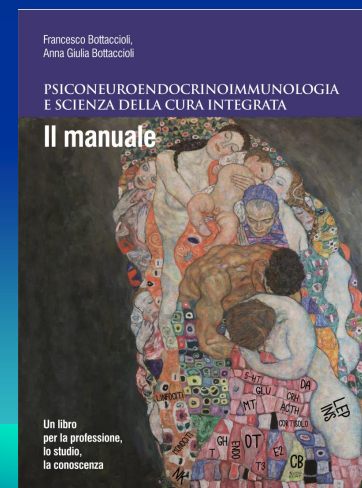
Inizi del secolo tipica malattia maschile;
nel 1950 il rapporto donna:uomo era di 1,3:1;
nel 1977 saliva a 1,5:1, per attestarsi nel 1990 a
2,02:1.

È atteso un aggiornamento che forse
confermerà la crescita.

Una conferma drammatica è giunta dall'America
Latina, area a bassa incidenza di sclerosi
multipla. Uno studio su un campione periodo
1992-2013 l'incidenza della sclerosi multipla
è rimasta sostanzialmente stabile, nelle donne è
cresciuta di quasi cinque volte.

La tendenza è confermata anche da studi in altri
paesi a più alta incidenza della malattia, tra cui
la Francia, che nel 1950 presentava un rapporto
donna:uomo di 2:1, salito a 3:1 nel 2000

FRANCESCO BOTTACCIOLI



L'autoimmunità è femmina o è donna ?

Cambiamenti drammatici nella vita delle donne nel corso del XX secolo
E segnatamente negli ultimi 70 anni

- *Larga diffusione dell'impegno in attività lavorative professionali che si somma al tradizionale lavoro domestico e di allevamento dei figli.
- Incremento dei traumi, delle violenze e delle avversità della vita.
- Ritardo progressivo nell'età della prima gravidanza.
- Uso massiccio di ormoni sintetici per il controllo della fertilità e della menopausa.
- Crescita esponenziale dell'abitudine al fumo di sigaretta.
- Larga diffusione della cosmesi e della chirurgia estetica.
- Larga diffusione della chimica legata ai prodotti d'uso domestico.

LAVORO in pochi decenni un cambiamento epocale
Italia: nel 1970 1:4 donna lavorava fuori casa, nel 2014 1:2
(il 47%), che è la condizione della Svezia nel 1970
Oggi le svedesi lavorano 3:4 stessa percentuale dei
maschi.

Situazione italiana aggravata dalla assenza di servizi sociali
DONNA ITALIANA DOPPIO LAVORO mediamente una
donna dedica ogni giorno 4 ore in più, rispetto al partner
uomo, al lavoro domestico e di cura familiare

STRESS La relazione tra eventi stressanti della vita e
insorgenza delle malattie autoimmuni è stata documentata
da una review sistematica e meta-analisi retrospettiva,
realizzata da ricercatori dell'Università di Siena, la cui
conclusione è netta: le malattie autoimmuni sono
effettivamente associate a eventi stressanti della vita nel
periodo che precede l'insorgenza della malattia .
È NOTO CHE LE BAMBINE E LE DONNE SUBISCANO
VIOLENZE E TRAUMI IN MISURA MAGGIORE DEGLI
UOMINI

FRANCESCO BOTTACCIOLI



RITARDO PRIMA GRAVIDANZA da <25 anni a 30 anni
L'organismo femminile si priva di un "bagno endocrino",
fattore di armonizzazione e di equilibrio immunitario,
favorendo l'autoimmunità.

Studio danese citato sulla sclerosi multipla documenta
che le gravidanze (e addirittura anche quelle non
concluse), soprattutto se non tardive, riducono il
rischio di ammalarsi di sclerosi multipla

FUMO il fumo di sigaretta è un accertato fattore
di promozione delle patologie autoimmuni, l'artrite
reumatoide in particolare. Negli ultimi decenni,
la crescita della dipendenza da fumo tra le donne
è netta ed è parallela alla crescita del tumore al
polmone in questa parte della popolazione;
in particolare risulta elevata la percentuale di donne
che fumano tra i 25 e i 44 anni, che è del 24,1%, 7
punti in meno dei coetanei maschi, ma il trend...

IL TREND DEL FUMO NELLA POPOLAZIONE FEMMINILE

FUMO	% UOMINI	%DONNE
1957	65	6,2
2016	27,3	17,2

Il meccanismo d'azione ipotizzato è il seguente: il fumo, con la sua miriade di sostanze tossiche e ossidanti, crea un'inflammatione a livello polmonare che attiva un enzima, la peptidilarginina deaminasi (PAD), che causa una modificazione nell'assetto delle proteine sostituendo l'aminoacido arginina con una citrullina.

Queste proteine citrullinate possono concentrarsi in particolare nella membrana sinoviale delle articolazioni e presentarsi come un antigene, che sollecita una risposta immunitaria, centrata sui linfociti B. Questi ultimi producono grosse quantità di anticorpi antiproteine citrullinate (Ab anti-CCP, peptide ciclico citrullinato, importante marker di laboratorio soprattutto di AR)



Le donne sarebbero più sensibili perché l'enzima PAD è estrogeno-dipendente

Inoltre il fumo attiverrebbe il Th17, che è all'origine di molte malattie autoimmuni (SM, AR, LES, Tiroiditi autoimmuni)

**TERAPIE ORMONALI , uso della pillola
notevolmente aumentato (vantaggi nei rapporti
sessuali svantaggi per l'autoimmunità).**

La relazione tra uso di pillola contraccettiva e significativo aumento del rischio di ammalarsi del morbo di Crohn è ben stabilita. Uno dei più grandi studi epidemiologici internazionali il Nurses' Health Study I e II, la cui prima fase, iniziata nel 1976, ha coinvolto 121.700 infermiere tra i 30 e i 55 anni, mentre la seconda, iniziata nel 1989, ne ha coinvolte 116.000 tra i 25 e i 42 anni, monitorate ogni 2 anni, ha concluso che sia il fumo di sigaretta sia l'uso di contraccettivi orali, indipendentemente l'uno dall'altro, costituiscono un fattore di rischio per l'insorgenza del morbo di Crohn

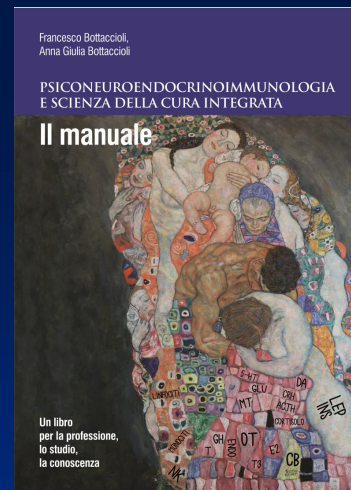
Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer
Lina S. Mørch, Ph.D., et al
N Engl J Med 2017;377:2228-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1700732

RESULTS

Among 1.8 million women who were followed on average for 10.9 years (a total of 19.6 million person-years), 11,517 cases of breast cancer occurred. As compared with women who had never used hormonal contraception, the relative risk of breast cancer among all current and recent users of hormonal contraception was 1.20 (95% confidence interval [CI], 1.14 to 1.26).

This risk increased from 1.09 (95% CI, 0.96 to 1.23) with less than 1 year of use to 1.38 (95% CI, 1.26 to 1.51) with more than 10 years of use ($P = 0.002$). After discontinuation of hormonal contraception, the risk of breast cancer was still higher among the women who had used hormonal contraceptives for 5 years or more than among women who had not used hormonal contraceptives

L'uso della terapia ormonale sostitutiva in menopausa, sempre secondo il Nurses' Health Study , costituisce un fattore di rischio per l'altra malattia infiammatoria intestinale, la rettocolite ulcerosa. Infine, una meta-analisi ha stabilito una relazione tra terapia ormonale sostitutiva e insorgenza di lupus eritematoso sistemico



COSMESI E CUCINA

Le donne, per il doppio ruolo di “angeli del focolare” e di persone con ruoli sociali e professionali crescenti, sono più esposte degli uomini all’azione degli interferenti endocrini, i cui meccanismi di alterazione del profilo ormonale sono ben definiti

Dai prodotti per l’igiene della casa e per la conservazione dei cibi, fino ai prodotti cosmetici a consumo (rossetti, creme, tinture per i capelli, profumi, deodoranti) o permanenti (come gli impianti di silicone in varie parti del corpo), le donne sono particolarmente esposte all’azione degli interferenti endocrini

Infine, c'è una crescente preoccupazione per il dilagante uso di impianti di silicone in varie parti del corpo, dal viso al seno e ai glutei (soprattutto donne, ma adesso anche maschi).

Il silicone non è una sostanza inerte, come si è detto per molto tempo. Gli impianti possono fessurarsi o addirittura rompersi e, da quello che si può capire, in assenza di indagini epidemiologiche estese e indipendenti (non finanziate dalle aziende produttrici di protesi e dai centri e associazioni di chirurgia plastica, come è la regola), non è infrequente un fenomeno del genere.

Può anche prodursi una sindrome autoimmune, battezzata ASIA (Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants, sindrome autoimmune indotta da adiuvanti), scatenata dal silicone detto incompatibile.

Resta il fatto che iniziano a essere numerosi i casi di ASIA causati dal silicone “incompatibile”.

LA MENOPAUSA

La menopausa rappresenta una fase di squilibrio dell'assetto endocrino della donna, con intuibili ripercussioni sul sistema immunitario, com'è evidente dal fatto che alcune malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, hanno la loro massima incidenza tra i 55 e i 60 anni e che altre, come la sindrome di Sjögren e la tiroidite di Graves, presentano due picchi, uno in giovane età e l'altro nel periodo post-menopausale.

OLTRE AL BRUSCO CALO DEGLI ESTROGENI E AD ALTRE ALTERAZIONI ENDOCRINE C'È IL MISTERO DEL CROMOSOMA X

Cromosoma X inattivato, che può subire
parziali o totali riattivazioni.

Sono documentate la parziale riattivazione del
cromosoma X silenziato in pazienti con lupus
eritematoso sistemico (LES in donne con
tiroidite autoimmune e, in generale, in donne
con malattie autoimmuni.

Il cromosoma X, quindi, può essere un punto
di vulnerabilità epigenetica che può costituire il
bersaglio dei numerosi fattori sociali.

FALLACIA DEL PARADIGMA MONOCAUSALE ESTROGENICO

Una donna non è il 17- β -estradiolo. Studiarla dal buco della serratura dell'ormone e dei suoi metaboliti significa non comprendere nemmeno il fondamentale ruolo che gioca il sistema endocrino, nella sua interezza e nella sua struttura ritmica, nella fisiopatologia femminile.

Significa non vedere tutti gli altri fattori psichici e socioambientali che svolgono un ruolo preponderante nella genesi dell'autoimmunità. In definitiva, vuol dire adottare un modello fallace.

ANTICORPI MONOCLONALI

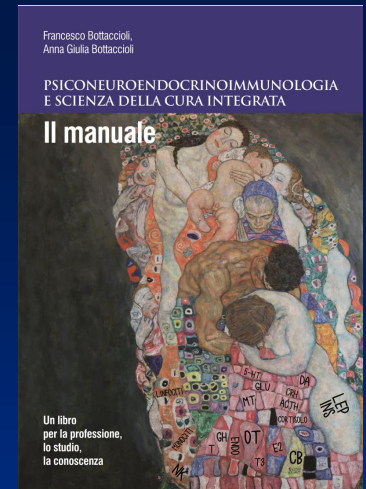
Dopo 10 anni (2000-2009) di uso di questi farmaci verso una gamma di patologie autoimmuni, con oltre 2 milioni di persone trattate al costo di 20.000 dollari all'anno a trattamento, è stato fatto un primo bilancio, da cui è emerso che, in piccoli trial controllati, su persone precedentemente trattate inutilmente con metotrexato, circa il 60% dei pazienti riduce la sintomatologia, ma meno della metà ottiene una remissione completa dalla malattia.

Quindi, stando a questo primo bilancio, la capacità di guarire dei farmaci cosiddetti “biologici”, rispetto al metotrexato, sarebbe attorno al 20-25%.

TRATTAMENTO A VITA

Un trial randomizzato, realizzato dall'Unità di ricerca clinica sulle malattie infiammatorie, un centro di eccellenza del Karolinska Institute di Stoccolma, ha concluso che la remissione dalla sintomatologia, che può registrarsi in corso di trattamento, viene mantenuta dopo la sua sospensione solo “in una minoranza di pazienti”. Dato confermato e precisato da un trial multicentrico, realizzato in sette paesi europei, su pazienti con rettocolite ulcerosa: la ricomparsa della malattia avviene in una quota significativa di pazienti già nel primo anno dopo la sospensione del trattamento.

FRANCESCO BOTTACCIOLI



FARMACI PER LA SCLEROSI MULTIPLA

NUMEROSI CON efficacia variabile, ma riassumibile nel concetto che tutti questi farmaci non mostrano capacità di blocco della progressione della malattia nel lungo periodo. Anche perché, a fronte di un'aggressiva politica di marketing, che coinvolge stampa e associazioni ad hoc, scarsissimi sono i monitoraggi sugli effetti nel lungo periodo.

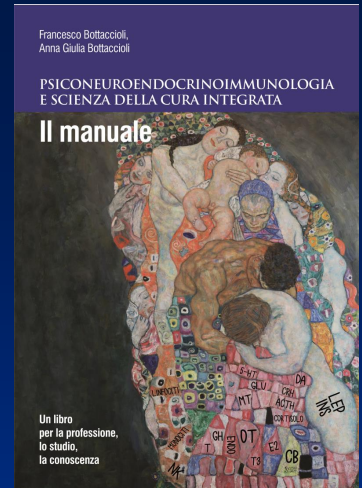
Una Cochrane review di neurologi del Besta di Milano (Tramacere et al., 2015) ha messo in evidenza che i dati sui benefici di questi farmaci nel ridurre la sintomatologia, l'apparenza delle lesioni e il numero degli attacchi, sono limitati a 24 mesi. Inoltre, scarsi sono i dati sugli effetti avversi (Riera et al., 2016), che, comunque, per i farmaci più efficaci (natalizumab e alemtuzumab) sono particolarmente gravi: il primo può indurre una grave forma di encefalite; il secondo, altre malattie autoimmuni, come tiroiditi e porpora trombocitopenica.

LO SCANDALO DELLA RICERCA

Di rilievo è il fatto, scandaloso, che il 70% degli studi su questi farmaci – tra l'altro mediamente di bassa qualità, caratteristica che tuttavia non turba più di tanto le Agenzie europee e americane che li autorizzano – siano finanziati dalle industrie produttrici (Tramacere et al., 2015), le quali quindi, controllando la ricerca e l'informazione, si garantiscono un mercato altamente redditizio, basato sui costi elevati di questi trattamenti

EFFETTI AVVERSI E ALTRE COMPLICAZIONI

A fronte della relativa efficacia sintomatologica, i farmaci biologici, spegnendo segnali chiave dei circuiti immunitari che proteggono da infezioni e da trasformazioni maligne, espongono la persona in trattamento a patologie che possono essere anche molto gravi. In particolare, temibile è la riattivazione della tubercolosi latente, che può presentarsi in maniera subdola e non immediatamente riconoscibile, esponendo i pazienti in trattamento con i biologici a rischio di sepsi, che può essere mortale



Si registrano anche casi di peggioramento della malattia che si voleva curare.

Per esempio, i farmaci anti-TNF, attivi sulla sintomatologia delle malattie reumatiche autoimmuni, applicati alla sclerosi multipla, l'hanno peggiorata. Così, nuovi farmaci, che bloccano il circuito Th17, efficacemente utilizzati nel ridurre le lesioni cutanee della psoriasi, se applicati alla malattia infiammatoria intestinale, la peggiorano

CURA INTEGRATA

CURARE LA SOFFERENZA PSICHICA

FRANCESCO BOTTACCIOLI

Stress, depressione, infiammazione e artrite reumatoide

- E' noto da tempo che i pz RA soffrono di depressione in proporzioni maggiori della norma.
- La classica risposta (depressi perché sofferenti) è contraddetta da varie evidenze.
- Un recente studio nazionale a Taiwan su quasi 20.000 pazienti di varie malattie seguiti per 10 anni, liberi da depressione, dimostra che i pz con RA hanno sviluppato depressione in misura doppia (11,2% vs. 5,1%) rispetto agli altri pazienti controllo (Wang SL et al 2014; Plos One 16; 9: e107791).
- C'è quindi una specificità della malattia reumatica autoimmune e in generale delle malattie infiammatorie

La misurazione dello stress quotidiano è predittivo andamento malattia

- Diversi studi prospettici hanno dimostrato che lo stress quotidiano è direttamente o indirettamente associato alle fluttuazioni a breve termine della malattia.
- Un lavoro recente su pz RA ha documentato che lo stress quotidiano e la preoccupazione in particolare sono predittivi dell'esacerbazione della sintomatologia dolorosa nel mese successivo.
- Così l'incremento delle citochine IL-1beta, IL-8, TNF-alfa predice nel mese successivo un aumento della sensazione di astenia (fatigue)
- **Evers AWM et al 2014; *Ann Rheum Dis* 73: 1683-1688**

Circa il 50% delle persone con **sclerosi multipla** soffre di depressione, ma probabilmente i disturbi psichici più comuni e più sottovalutati, in questa patologia, sono quelli dello spettro dell'ansia, tra cui il disturbo di panico, il disturbo ossessivo compulsivo e la fobia sociale

Anche nelle persone affette da psoriasi la presenza di disturbi psichiatrici è alta, anzi è più alta di quella che si verifica in tutti gli altri disturbi dermatologici (mediamente il 30% dei pazienti dermatologici soffre di ansia e depressione). Nella psoriasi, la sofferenza psichica è più diffusa e mediamente più grave (idee suicidarie) anche rispetto ad altre patologie dermatologiche che alterano la propria immagine corporea, come la vitiligine e l'acne. Il che non stupisce se si pensa all'elevato livello di infiammazione che si registra in questa patologia e alla relazione tra infiammazione e disturbi dell'umore.

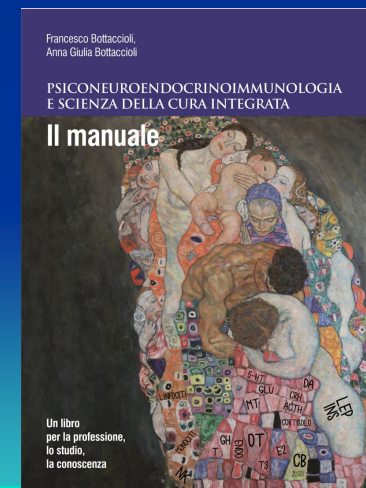
DISREGOLAZIONE IMMUNITARIA IN DEPRESSIONE

- Nei depressi aumenta non solo l'attività dei geni infiammatori tramite NFkB, ma viene a disregolarsi il sistema recettoriale del cortisolo producendo resistenza all'azione dell'ormone antinfiammatorio.
- Studio recente su depressi con gruppo di controllo su un pool di geni infiammatori dei monociti. **Nei depressi il 72% dei geni era sopraregolato rispetto ai controlli con conseguente incremento di IL-8, CCL2, VEGF.**
- **Inoltre, l'espressione genica per GR- α era minore rispetto all'espressione genica per GR- β e ciò correla (inversamente per α e direttamente per β) con i punteggi Hamilton (Carvalho LA et al 2014; Transl Psychiatry 4: e344)**

I FARMACI ANTIDEPRESSIVI NON FUNZIONANO E TALVOLTA PEGGIORANO IL QUADRO

Scarsa è l'evidenza per la farmacoterapia antidepressiva sul dolore in corso di artrite reumatoide, a differenza della psicoterapia e della meditazione che risultano efficaci nel ridurre il dolore cronico in persone con **artrite reumatoide**.

Sulla **psoriasi**, è rilevante segnalare che l'intervento con l'antidepressivo fluoxetina ha addirittura aggravato le lesioni cutanee, così come ha fatto il litio, usato in corso di disturbo bipolare.

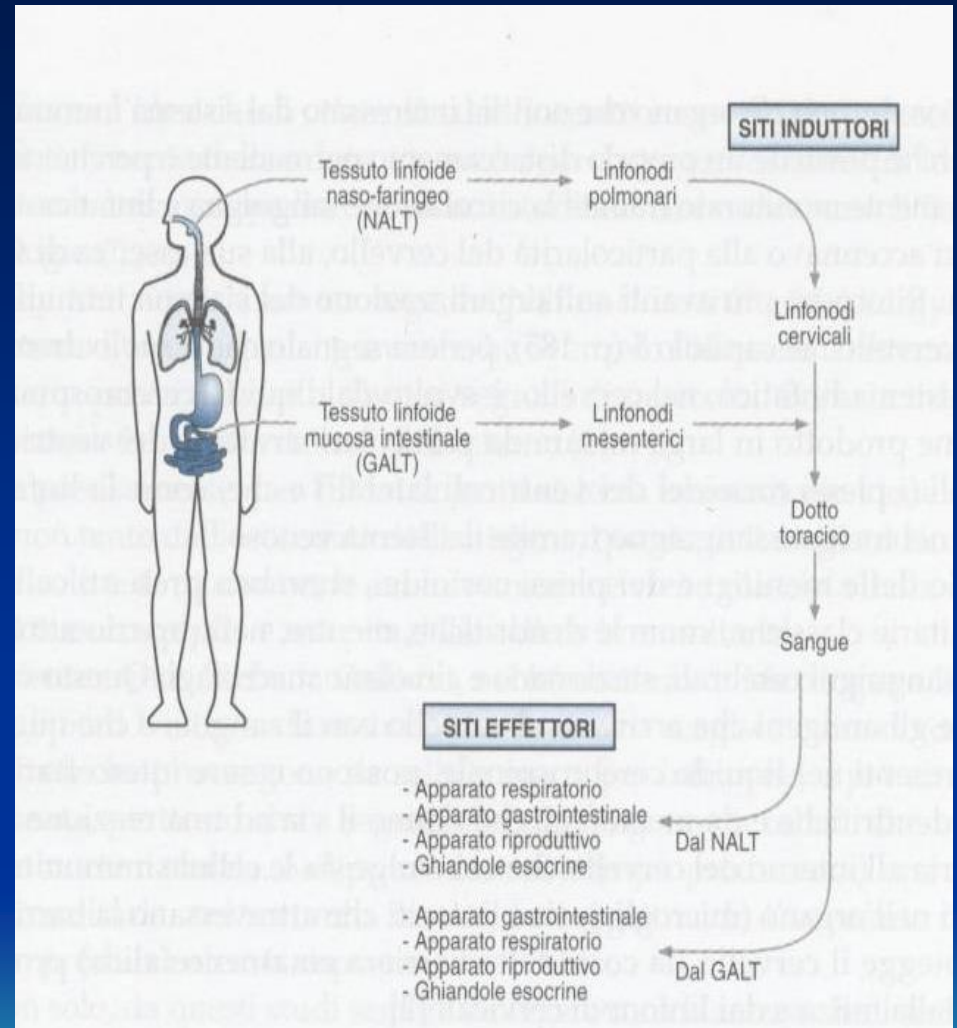


La sofferenza psichica assesta il sistema immunitario in una posizione favorevole all'insorgenza e al mantenimento delle malattie infiammatorie su base autoimmune. Risolverla, o quantomeno ridurla in modo significativo, rappresenta una terapia di prima grandezza non solo per il benessere psichico della persona, ma anche per la cura della malattia.

CURARE L'INTESTINO

Sono diversi decenni che i medici che praticano la medicina naturale insistono nello stabilire un legame tra infiammazione intestinale e malattie di tipo autoimmune, come l'artrite reumatoide e la sclerosi multipla.

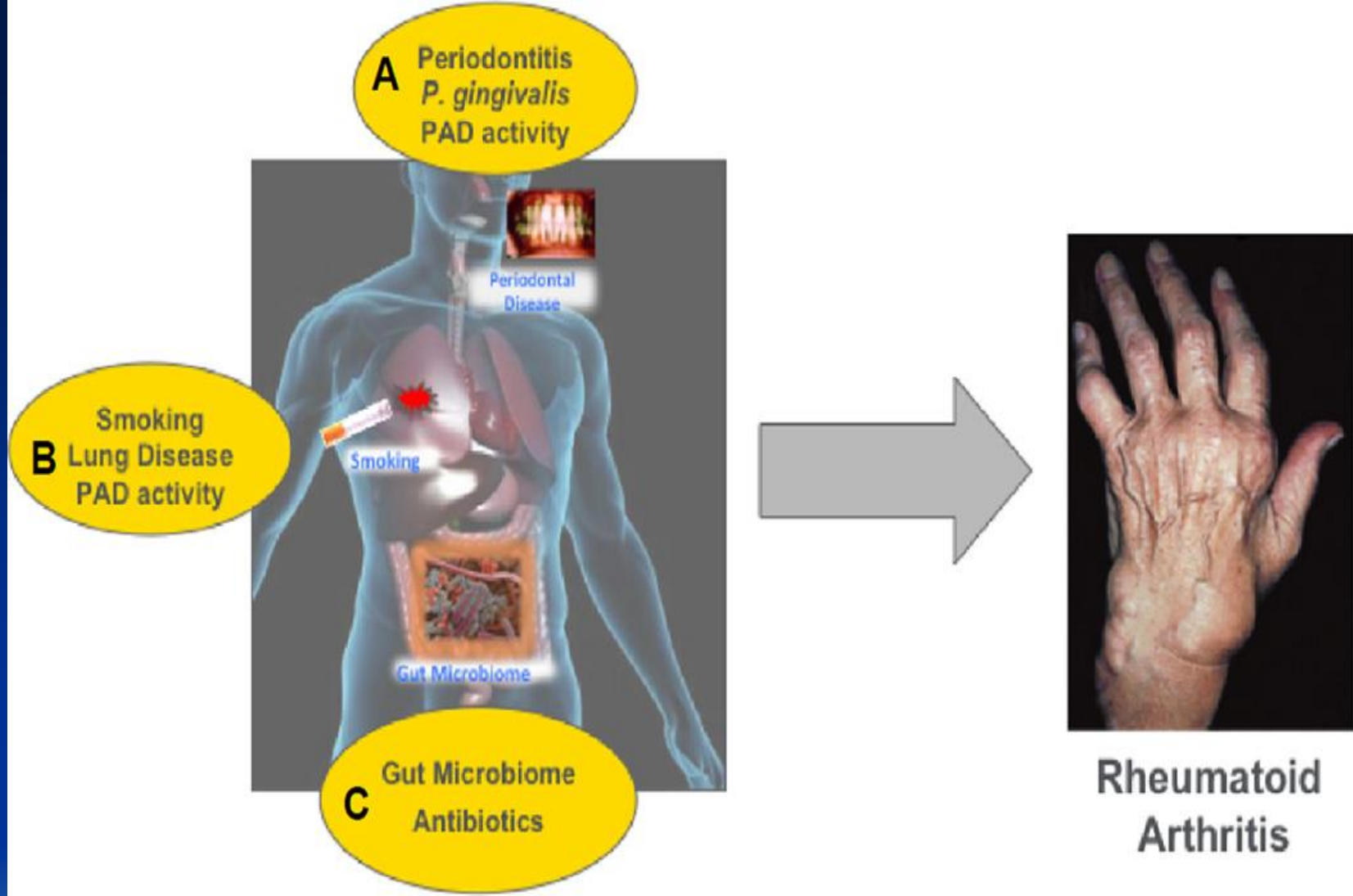
Fino a qualche anno fa, non si avevano prove scientifiche sostanziose di questo legame. Adesso le prove ci sono.



C'è una chiara evidenza che i processi autoimmuni, per esempio nell'artrite reumatoide, iniziano molti anni prima dell'emergenza dei sintomi clinici.

Questa malattia presenta dei marker nel sangue: è possibile infatti rintracciare autoanticorpi specifici (come i sopra citati anti-CCP) che consentono di porre il sospetto di diagnosi di artrite.

L'origine di questi autoanticorpi appare essere extrarticolare, in particolare nelle fasi precoci, come si constata in persone senza manifestazioni cliniche di artrite e con normale tessuto sinoviale. I luoghi da cui si propagherebbero gli autoanticorpi sarebbero proprio le mucose, intestinali e gengivali



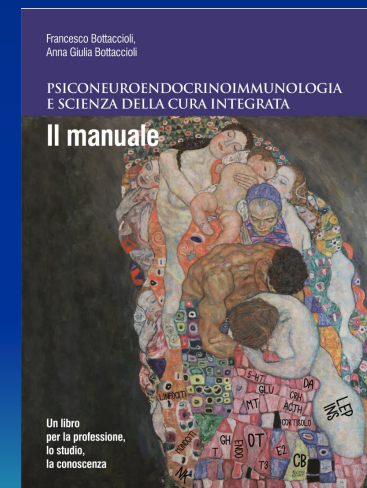
Peptidilarginina deaminasi (PAD), enzima che converte arginina in citrullina. La citrullinazione delle proteine mucosali genera neo-epitopi che possono far perdere la tolleranza immunitaria e indurre la produzione di anticorpi anti proteine citrullinate (ACPAs), che sono i più specifici biomarkers per RA ad oggi (trovati nel 70–80% dei pazienti), prognostici di cattiva evoluzione della malattia.

L'INTESTINO

Anche a causa delle terapie farmacologiche, le persone con malattie autoimmuni hanno frequentemente un'alterazione del microbiota intestinale e una maggiore permeabilità intestinale. Queste alterazioni sono ovviamente al massimo grado nelle malattie infiammatorie intestinali (**morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa**), ma sono documentate anche in altre patologie, tramite indagini sempre più stringenti.

PROVE STRINGENTI

L'analisi del microbiota intestinale di persone affette da artrite reumatoide, dimostra di essere alterato («dominato da *Prevotella copri*», e, quando si trapianta il microbiota di queste persone in un modello animale di artrite reumatoide, si scopre che questi animali producono una quantità eccessiva di linfociti Th17 intestinali e tendono a sviluppare artrite reumatoide



TH17 intestinale e autoimmunità

- Una popolazione ristretta di linfociti TH17 è presente a livello dell'intestino tenue in funzione difensiva ed è strettamente controllata da Treg
- Se sregolata può indurre infiammazione con caratteristiche di autoimmunità.
- Se TH17 contro microbiota: Malattia infiammatoria intestinale
- Se contro antigeni mucosali: Altre autoimmuni extra-intestinali (tra cui RA)
- *Chewning, Weaver 2014; J Immunol 193; 4969-77*



CELIACHIA E SENSIBILITA' AL GLUTINE

- Associazione tra malattia celiaca e autoimmunità in particolare il **lupus eritematoso sistemico**, le **tiroiditi autoimmuni** e il **diabete di tipo 1**.
- Inoltre, anche la cosiddetta sensibilità al glutine senza celiachia (NonCeliac Wheat Sensitivity, NCWS) presenta un aumento del rischio di **malattie autoimmuni tiroidee**, in particolare.
- Possibili meccanismi legati al microbiota. Una ricerca ha dimostrato che il trasferimento a cavie animali del microbiota intestinale di persone con malattia celiaca, dominato da *Prevotella aeruginosa*, induce un pattern di degradazione del glutine che è immunogenico, diversamente dal pattern prodotto dal microbiota di persone in salute, dominato da *Lactobacillus*

SCLEROSI MULTIPLA E MICROBIOTA INTESTINALE

- Marina Saresella (...) and Mario Clerici (2017) Immunological and Clinical Effect of Diet Modulation of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Patients: A Pilot Study. *Front. Immunol.* 8:1391 doi: 10.3389/fimmu.2017.01391
- 2 GRUPPI DI PAZIENTI CON SM R/R
- a high-vegetable/low-protein diet (HV/LPVdiet group; N = 10) or a “Western Diet” (WD group; N = 10) for at least 12 months.
- Gut microbiota composition, analyzed by 16 S V4 rRNA gene sequencing and immunological profiles, was examined after a minimum of 12 months of diet.

Results showed that, in the HV/LP diet group compared to the WD group:

(1) Lachnospiraceae family was significantly more abundant;

(2) IL-17-producing T CD4⁺ lymphocytes ($p = 0.04$) and PD-1 expressing T CD4⁺ lymphocytes ($p = 0.0004$) were significantly decreased; and (3) PD-L1 expressing monocytes ($p = 0.009$) were significantly increased.

(3) In the HV/LP diet group, positive correlations between Lachnospiraceae and both CD14⁺/IL-10⁺ and CD14⁺/TGF β ⁺ monocytes (RSp = 0.707, $p = 0.05$, and RSp = 0.73, $p = 0.04$, respectively), as well as between Lachnospiraceae and CD4⁺/CD25⁺/FoxP3⁺ T lymphocytes (RSp = 0.68, $p = 0.02$) were observed

CLINICA

Relapse rate baseline vs. follow-up
HV/LP diet Patients in whom
disease relapses were observed
during the 12 months follow-up
period

WD 9/10

HV/PL 3/10 $p=0.0005$

EDSS (range) at the end of the follow-up period
WD 2.5 (2.1–3.0) HV/PL 1.0 (1.0–1.0) $p=0.001$

Diet modulates dysbiosis and improves clinical parameters in MS patients by increasing anti-inflammatory circuits. Because Lachnospiraceae favor Treg differentiation as well as TGF β and IL-10 production this effect could be associated with an increase of these bacteria in the microbiota.

- Marina Saresella (...) and Mario Clerici (2017) Immunological and Clinical Effect of Diet Modulation of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Patients: A Pilot Study. *Front. Immunol.* 8:1391 doi: 10.3389/fimmu.2017.01391

Un riequilibrio del microbiota e una riduzione dell'infiammazione intestinale, pertanto, sono un'efficace linea generale di cura di *tutte* le malattie autoimmuni.

Prime evidenze da trials randomizzati controllati sull'uso di probiotici per AR.

Risultati positivi per la rettocolite ulcerosa vengono in particolare dall'uso di un cocktail di batteri, denominato Vsl#3, sperimentato da ricercatori italiani fin dal 2004 (Tursi et al., 2004), che contiene otto ceppi: *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*

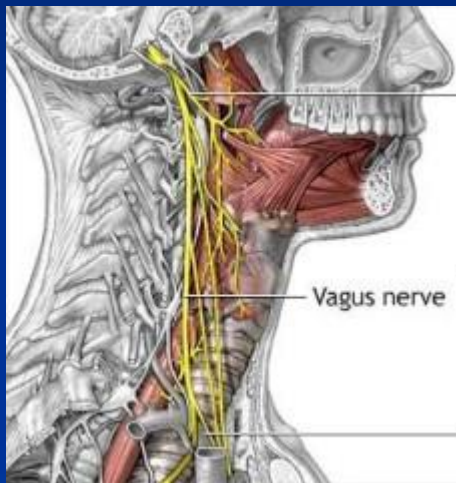
Evidenze forse superiori per Crohn e Rettocolite ulcerosa da trapianto fecale

Il circolo vizioso delle IBD

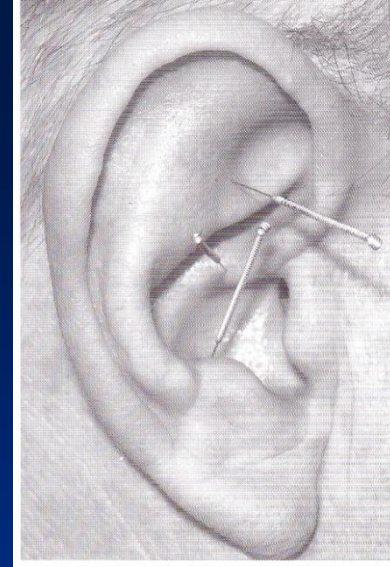
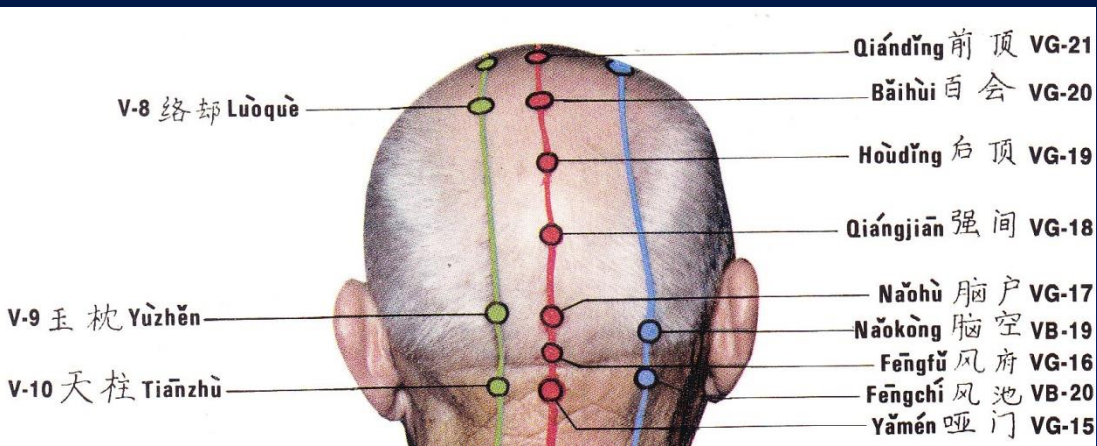
- Nelle malattie infiammatorie intestinali, l'attività efferente del vago è diminuita (Ji H., et al. *Mucosal Immunol* 2014 Mar; 7: 335-47).
- Tale diminuzione sembra essere esacerbata e guidata dalla malattia. Nella colite sperimentale, si registra un'attivazione della microglia che induce apoptosi dei neuroni del Nucleo Dorsale Motorio del vago. (Fritze D et al. *J Gastrointestinal Surg* 2014 Aug; 18: 1495-506).
- Quindi la malattia infiammatoria intestinale manomette il suo principale sistema di controllo endogeno

La regolazione vagale come terapia: gli strumenti

- Strumenti moderni: dispositivi in situ, stimolatori elettrici locali;



- Strumenti antichi: meditazione, agopuntura



MEDITAZIONE, UN MODO NON INVASIVO DI STIMOLARE IL VAGO
 Un modo antico e ben collaudato di attivare il vago è rappresentato dalle tecniche di rilassamento, di respirazione e di meditazione. Il controllo del respiro aumenta l'attivazione vagale (Sinha An et al (2013) *J Clin Diagn Res* 7(5):821-3). In accordo con gli studi sull'animale, un lavoro su 183 adulti in buona salute (45 anni in media) ha dimostrato che la regolazione vagale tramite il controllo del respiro diminuisce le citochine infiammatorie TNF-alfa e IL-6 (Marsland A.L. e al. *Psychosomatic Medicine* 2007; 69: 709-716)

DIGIUNO E AUTOIMMUNITA'

In corso di malattia autoimmune può essere molto utile ricorrere a periodi di digiuno sotto controllo medico. Le prime osservazioni mediche sugli effetti positivi di un periodo di digiuno sull'artrite reumatoide e sulla sclerosi multipla risalgono a metà del secolo scorso. Oggi iniziamo ad avere dati sperimentali che confermano l'efficacia del digiuno

LE RICERCHE DI VALTER LONGO

Il gruppo di Valter D. Longo del californiano Longevity Institute ha sperimentato il digiuno in un modello animale di sclerosi multipla, constatando una riduzione della gravità dei sintomi in tutti gli animali e una totale eliminazione di questi nel 20% dei casi.

Le analisi del sangue degli animali hanno evidenziato un aumento del corticosterone (equivalente del cortisolo umano) e dei linfociti regolatori Treg, nonché una riduzione delle concentrazioni di citochine infiammatorie e dei linfociti infiammatori di tipo Th1 e Th17.

Infine, lo studio ha documentato un più accelerato processo di rigenerazione della mielina danneggiata.

LONGO/SEGUE

i ricercatori hanno sperimentato lo stesso approccio dietetico (con ovvi adattamenti agli umani) in un gruppo di persone con sclerosi multipla di tipo relapsing-remitting.

Un digiuno di sette giorni (il primo giorno 800 calorie e poi i giorni successivi 200-350 calorie, da fonti vegetali), con abbondanti quantità di liquidi (acqua, tè, tisane), è stato seguito da tre giorni di graduale reintroduzione di cibi solidi e poi per 6 mesi i pazienti sono stati indirizzati alla dieta mediterranea.

Al controllo finale, i pazienti del gruppo digiuno e dieta mediterranea, rispetto al gruppo di controllo, hanno mostrato una riduzione del numero degli attacchi, una riduzione della sintomatologia misurata con apposita scala e un aumento dell'indice di qualità della vita.

UN NUOVO MODELLO DI CURA
DELL'AUTOIMMUNITA'
CENTRATO SULLA PERSONA INTERA
RICHIEDE UN APPROCCIO CHE SIA
INSIEME PSICOLOGICO E BIOMEDICO
DIAGNOSI INTEGRATA
PREVENZIONE E CURA INTEGRATA

Francesco Bottaccioli,
Anna Giulia Bottaccioli

PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA
E SCIENZA DELLA CURA INTEGRATA

Il manuale

Un libro
per la professione,
lo studio,
la conoscenza





**SAME SCIENTIFIC PARADIGM
TRANSLATION PARTICULAR
LANGUAGES
SPECIFIC TOOLS**

