

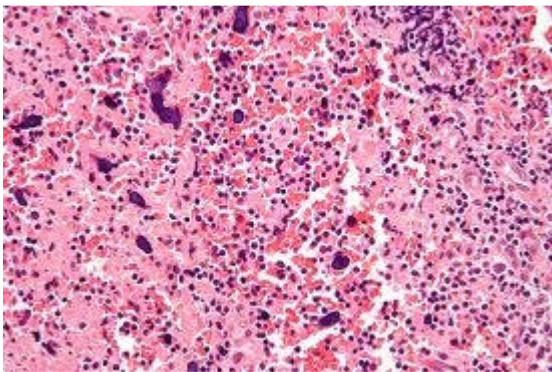
# Svolta copernicana per l'autoimmunità. Sull'eziologia virale delle malattie autoimmuni

**Barbara Gigante**

[15 Oct 2014 | 0 Comments | 4199 views]

[Email To Friend](#)

E se le malattie autoimmuni, usualmente trattate con immunosoppressori, avessero in realtà un'eziologia virale? La teoria sembrerebbe accreditata da diverse pubblicazioni scientifiche sul tema e in Italia c'è già chi ha elaborato una cura tramite Alfa-interferon...



“La natura è piena d'infinita ragioni, che non furono mai in isperienza”, sosteneva Leonardo Da Vinci. Così, è possibile che tante delle sue ragioni a noi ancora sfuggano, proprio là dove crediamo di averle afferrate almeno in parte, poiché di esse manca esperienza. Pensare al futuro della virologia potrebbe implicare una necessaria dose di copernicano spirito rivoluzionario nella considerazione del funzionamento del Sistema Immunitario. Non c'è attività biologica del corpo umano in cui esso non sia coinvolto, in una delle sue molteplici funzioni. Un campo di ricerca estremamente affascinante, che potrebbe produrre progressi finora impensati, è quello delle cosiddette ‘malattie autoimmuni’. Queste potrebbero avere come innesco proprio un agente patogeno di tipo virale. [In un'intervista risalente al 2002 di humanitassalute.it al dottor Giovanni Covini](#), responsabile dell'Ambulatorio di Check Up presso Humanitas Research Hospital di Rozzano (MI), viene spiegato il funzionamento generico delle malattie autoimmuni: “La possibilità che il sistema immune reagisca contro costituenti autologhi, ovvero antigeni self, e provochi un danno tissutale fu intravista dagli immunologi fino dai tempi in cui fu messa in luce la

specificità del sistema immune verso gli antigeni estranei. Agli inizi del secolo, Paul Ehrlich coniò il termine piuttosto suggestivo di *horror autotoxicus*, che sta ad indicare una risposta immune dannosa verso gli antigeni autologhi. Quasi 50 anni dopo, Macfarlane Burnet propose la teoria della selezione clonale, secondo la quale i cloni di linfociti autoreattivi vengono deleti durante lo sviluppo, al fine di prevenire le reazioni autoimmuni - prosegue Covini - Alla base delle malattie autoimmunitarie vi è l'attivazione, espansione e moltiplicazione clonale di linfociti T e B, le cellule principali del sistema immunitario specifico, e la produzione di anticorpi indirizzati verso molecole proprie dell'organismo, che causano lesioni a organi e tessuti”.

Dunque, i linfociti B sono implicati nella immunità umorale, cioè tramite anticorpi, mentre i linfociti T nella immunità cellulare, ovvero agiscono direttamente, senza la presenza di anticorpi. I linfociti T sono suddivisi in sottogruppi. Ai fini della dimostrazione per la quale la teoria dell'Autoimmunità sarebbe euristicamente inconsistente per la spiegazione di alcuni fenomeni endogeni interessanti lo sviluppo delle cosiddette malattie autoimmuni, occorre tener presente la distinzione in linfociti NK (Natural Killer), che agiscono legandosi ad anticorpi; in linfociti CD4, detti anche Helper, i quali stimolano i linfociti B a produrre anticorpi; infine, in CD8 o linfociti killer o CTL (o citotossici) che hanno azione diretta senza l'intervento di anticorpi. Le cellule infettate dai virus, per loro difesa, producono antigeni solubili che legano fuori della cellula l'anticorpo a sua volta legato alle NK, rendendo inefficace questo legame per la citolisi. Sempre le cellule infettate producono, inoltre, sulla loro superficie cellulare, recettori decoy inefficaci dopo il legame con l'anticorpo rendendolo inutile. Nelle malattie autoimmuni l'organo colpito presenta un'infiltrazione di cellule mononucleate (al contrario dei leucociti neutrofili o polimorfonucleati implicati nelle infezioni batteriche). Se invece l'antigene è intracellulare come nel caso dei virus, intervengono i linfociti a) Natural Killer, i quali agiscono come pronto intervento sia direttamente, liberando nello spazio

tra le due cellule granuli tra i quali i più importanti sono le Perforine o Citolisine che "bucano" la parete della cellula bersaglio portandola a morte, sia tramite legame con l'anticorpo che si fissa all'antigene sulla superficie cellulare. Gli interferoni aumentano la citotossicità delle NK, ma esse agiscono anche senza attivazione; b) Linfociti B che producono anticorpi; c) linfociti T Helper o CD4 che stimolano i linfociti B, e linfociti T Killer o CD 8 o CTL che agiscono direttamente sulla cellula bersaglio.

Il punto critico della questione sarebbe allora il seguente: quando un tessuto è infiltrato dai linfociti T Killer vuol dire che antigeni sono entrati nella cellula. Secondo la teoria dell'Autoimmunità, il linfocita T killer va bloccato per non distruggere le cellule che continuerebbero a svolgere la loro normale attività. La teoria dell'Autoimmunità sostiene che il sistema immunitario non riconosca più il proprio self ed aggredisca le sue stesse cellule, nei vari organi in base al tipo di malattia in causa, con conseguenze anche gravi quoad valetudinem e a volte quoad vitam. Si utilizzano perciò farmaci immunosoppressori. Se invece si pensa ai linfociti T killer, affluiti (per chemiotassi) nel tessuto a causa di antigeni intracellulari (virus) che hanno alterato la cellula, come a degli operai che normalmente aggrediscono l'agente patogeno distruggendo la cellula malata, la teoria dell'Autoimmunità ne risulterebbe annientata e la terapia consisterebbe, al contrario dell'odierna prassi, nell'Immunostimolazione. Nell'articolo *Antibodies and Autoimmunity: A Three-Decade Perspective* di Eng. M. Tan dell'Istituto di Ricerca 'La Jolla' (California), si afferma: "Concettualmente, questa ipotesi dice che il sistema immunitario sta producendo una risposta ad una proteina self che è diventata anormale perché la proteina è stata alterata da una mutazione, per associazione atipica con altre proteine, per cambiamenti nel suo metabolismo o per localizzazione ectopica. In altre parole, il sistema immunitario funziona normalmente e sta producendo una risposta a un evento cellulare anormale". Dunque, seppure l'articolo in questione non faccia cenno a terapie né confermi il punto di vista sul linfocita T, neanche lo smentisce, ma

soprattutto avalla la tesi secondo la quale il sistema immunitario non impazzisce, ma si comporta normalmente nei confronti di un agente patogeno. Il dott. Enzo Gigante, ex Primario di Medicina Generale dell'Ospedale Civile S.Scolastica di Cassino (FR) argomenta: "In gran parte dei casi le malattie autoimmuni presentano molti aspetti che indirizzano verso una eziologia virale. E' suggestiva la presenza degli stessi autoanticorpi presenti nell'uomo anche negli animali domestici come cani e gatti, ad indicare che possano essere una probabile fonte di contagio. Nei cani, ad esempio, malattie autoimmuni paradigmatiche come il Lupus Eritematoso Sistemico e l'Artrite Reumatoide presentano lo stesso quadro clinico ed anatomopatologico dell'uomo. Il Sistema Immunitario non farebbe altro che il proprio lavoro, contrastando cellule ormai infettate da virus non individuabili in quanto integrati nel genoma della cellula ospite. Infatti - prosegue il dott. Gigante - gli autoanticorpi individuati sono contro prodotti della attività nucleare e non contro componenti del nucleo stesso". Significativo in tal senso è il recente episodio di abbattimento del cane Excalibur, di proprietà dell'infermiera spagnola affetta da virus ebola, poiché anch'esso contagiato.

Nancy Walsh, con la supervisione di F. Perry Wilson, insegnante di Nefrologia presso la Perelman School of Medicine dell'Università della Pennsylvania, tratta la connessione tra l'Epstein-Barr virus (EBV) e l'Autoimmunità, affermando: "Una infezione virale comune e le sue successive macchinazioni e manifestazioni immunologiche potrebbero aiutare a spiegare perché, in alcuni individui, il Sistema Immunitario si rivolti contro se stesso nel potenzialmente devastante processo di autoimmunità." Per accreditare la tesi secondo la quale in pazienti affetti da Lupus Erythematosus Sistemico (SLE) siano stati trovati anticorpi anti-EBV, la Walsh cita a sua volta l'articolo Clinical and laboratory aspects of raised virus antibody titres in Systemic Lupus Erythematosus di N. F. Rotheffeld, A. S. Evans e J. C. Niederman, uscito nel 1973 su Lancet. Qui, per la prima volta, viene esplicitata tale connessione. Così gli autori: "Il presente studio amplia la nostra precedente comunicazione preliminare sull'aumento di quattro anticorpi

di virus in SLE rispetto ai soggetti di controllo e in contrasto con normali o diminuiti livelli di anticorpi per altri sette virus. Qui vi presentiamo la relazione dei titoli anticorpali elevati di quattro virus per caratteristiche epidemiologiche, cliniche e di laboratorio di SLE. I dati che sono presentati comprendono anche le osservazioni seriali oltre periodo prolungato su diversi pazienti. Sulla base di prove trovate, il virus EB può essere un probabile candidato per partecipazione all'eziologia e alla patogenesi del SLE in alcuni pazienti". E' importante che questi articoli confermino la possibilità che il Lupus venga scatenato da virus. Ancora il dott. Enzo Gigante aggiunge: "L'aumentata produzione di Alfa-IFN nel Lupus è un'ulteriore conferma dell'eziologia virale. Dunque, l'aumentata produzione di Alfa-IFN (citochina ad attività antivirale ed antineoplastica), che si riscontra nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico, non sarebbe altro che una normale risposta del Sistema Immunitario ad eventi cellulari anormali". Tuttavia, per la scienza ufficiale, la produzione di Alfa-IFN è considerata una delle cause del danno, giacché attiva i linfociti B e T, tant'è vero che si auspica la produzione di un anticorpo anti-interferon. In sostanza, il target prevede sempre d'impedire la risposta immunitaria, limitando gli effetti collaterali degli altri immunosoppressori. Così si fa con gli anticorpi monoclonali anti-recettore del TNFalfa, potente citochina prodotta dai macrofagi, ma anche da linfociti, che è una citochina della fase acuta dell'infiammazione; in realtà è soprattutto, come già suggerisce il nome, un fattore di necrosi tumorale. Nelle malattie autoimmuni, ritenendo la risposta infiammatoria "eccessiva" e causa della malattia, la terapia attuale spegne tutti i fattori che entrano in causa.

La recente svolta immunoterapeutica nella trattazione del Cancro, dovuto all'insuccesso frequente della Radioterapia e della Chemioterapia, ha spinto da tempo molti medici alla ricerca di una terapia alternativa. Alfa-IFN viene appunto utilizzato già oggi nella cura dei tumori, ma mai per le malattie cosiddette autoimmuni. L'immustimolazione nella cura del cancro ha prodotto risultati discordanti, poiché basati su metodi differenti, ma una convinzione va

facendosi strada: che si stia veramente voltando l'angolo per non tornare più indietro. Nel numero di Dicembre 2013 della rivista Science in un articolo dal titolo "Cancer Immunotherapy" si evidenzia come, stimolando i Linfociti T Killer (CD8) tramite il blocco di una proteina che fa da interruttore per l'attività dei T Linfociti, in modo da mantenerli stimolati, oppure bloccandone la morte naturale (apoptosi), si possa ottenere una buona percentuale di risposta su vari tipi di cancro. Ancora il dott. Enzo Gigante: "Fin dal 1994 abbiamo ottenuto una stimolazione dei T linfociti con Alfa-IFN a dosaggi giornalieri personalizzati in base alla risposta biologica, somministrandolo alle ore 18:00 in modo da ottenere una risposta di tipo cellulo-mediata (tipo Th1). E' noto, invece, che nelle prime ore del mattino si ottiene una risposta dei B Linfociti, umorale (o di tipo Th2). Le cellule tumorali cercano di eludere il Sistema Immunitario, ma, attivato, il linfocita T Killer lisa direttamente la cellula tumorale. E' importante che non vi siano fenomeni infiammatori o infezioni batteriche, le quali stimolerebbero una risposta con cellule 'infiammatorie', soprattutto Neutrofili, che eserciterebbero una protezione sul tumore". Il vantaggio della terapia con Alfa-interferon è che verrebbero stimolati i T linfociti fin dalla nascita con naturale decorso del loro ciclo biologico (è noto che l'Interferon prolunghi anche la vita dei linfociti).

Come per la trattazione dei tumori, la terapia clinica del dott. Gigante prevede immunostimolazione tramite Alfa-IFN, anche nei casi delle malattie cosiddette autoimmuni. Nel 1992 è stato presentato, presso il Simposio Internazionale The Viral Challenge, il caso di un uomo di 61 anni affetto da Piastrinopenia autoimmune in corso di Epatite C cronica, sul quale per la prima volta è stata praticata la terapia con Alfa-IFN in presenza di autoanticorpi, dall'esito di successo. Se fosse esatta la teoria dell'Autoimmunità, si sarebbe verificata una maggiore autodistruzione delle piastrine, che invece sono aumentate. L'uomo è tuttora vivente e in buone condizioni di salute. Una purtroppo limitata esperienza in casi di Artrite reumatoide, trattati fin dal 1995 con Alfa-IFN, vanta

un miglioramento del decorso clinico. “Uno di questi casi - prosegue il dott. Gigante - riguarda una giovane donna che ha continuato la terapia interferonica anche nel corso di due gravidanze esitate in parto eutocico e che ora ha una figlia e un figlio entrambi con normale sviluppo psico-fisico e attualmente in buona salute”. Al contrario, la terapia usualmente prevista per le malattie autoimmuni è puramente sintomatica, perché ignora l’eziologia. I farmaci immunosoppressori espongono il paziente a complicanze anche gravi come malattie infettive, leucemie, linfomi, tumori solidi. I cortisonici, oltre all’immunodepressione in quanto linfociti tossici, possono causare diabete mellito, ipertensione arteriosa, osteoporosi, ulcerazioni del tratto gastroenterico, glaucoma secondario, nella donna disfunzioni ormonali, ipertricosi. La terapia tramite immunosoppressori è volta ad attenuare i sintomi nella fase acuta ed ottenere remissioni quanto più a lungo possibile con terapia di mantenimento. In accordo con la filosofia della scienza di Thomas Khun sappiamo che “la ricerca nell’ambito della scienza normale è rivolta all’articolazione di quei fenomeni e di quelle teorie che sono già fornite dal paradigma”. Tuttavia, ci auguriamo in futuro venga prestata maggiore attenzione dalla comunità scientifica al legame tra virus e malattie autoimmuni, in particolare al ruolo giocato dai T linfociti, con conseguente adozione di terapia immunostimolante al posto dell’attualmente prevista immunosoppressione.

---

Nota: Gli esempi forniti sono di pazienti che si sono affidati volontariamente e consapevolmente alla prassi terapeutica del dott. Gigante.

Altri casi trattati dal dott. Gigante con la medesima terapia sono: un caso di Carcinoma Uterino, operato nel 2004 e trattato con Alfa-interferon da allora in trattamento per due anni e sette mesi, con paziente ancora vivente e in buone condizioni di salute; un caso di Carcinoma Polmonare in donna di 80 anni, trattata con Alfa-interferon per cinque anni, attualmente vivente; un caso di Carcinoma Ovarico in donna operata nel 2000 e trattata per cinque anni con

Alfa-interferon, attualmente vivente; un caso di Carcinoma Polmonare metastatizzato in uomo di 64 anni dall'Aprile 2013 in trattamento con Alfa-interferon, attualmente vivente; un caso di Carcinoma Mammario in donna di 68 anni operata nel Gennaio 2014, da allora in trattamento con Alfa-interferon attualmente vivente e senza recidive in situ o metastasi.

---

#### FONTI BIBLIOGRAFICHE

Leonardo Da Vinci in Aforismi Novelle e Profezie Aonia Edizioni, La Maddalena (PI), 2012, p. 12

[www.humanitasalute.it](http://www.humanitasalute.it) 5 Marzo 2002, a cura di Giorgia Diana Autoantibodies and Autoimmunity: A Three-Decade Perspective. A Tribute to Henry G.Kunkel. ENG M.TAN. The Scripps Research Institute, La Jolla, California 92037. Pubblicato in ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, VOLUME 815: B Lymphocytes and Autoimmunity, 5 Aprile 1997, p. 12

Autoimmunity and a Wily Virus: Is There a Link? a cura di Nancy Wash, pubblicato il 14 Gennaio 2014 su [www.medpagetoday.com](http://www.medpagetoday.com).

Clinical and laboratory aspects of raised virus antibody titres in systemic lupus erythematosus di N. F. ROTHFIELD, A. S. EVANS e J.C. NIEDERMAN del Department of Medicine, University of Connecticut School of Medicine, and the W.H.O. Serum Reference Bank, Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, U.S.A. pubblicato su LANCET Ann. rheum. Dis. (1973), 32, p. 238

La possibile eziologia virale in SLE era già stata postulata in un articolo del 1971 Raised antibody titres to E.B. virus in systemic lupus erythematosus di N. F. ROTHFIELD, A. S. EVANS, e J. C. NIEDERMAN pubblicata su LANCET 1971 Jan 23;1(7691):167-8. ma solo nell'edizione del '73 viene ufficializzata dagli autori identificando i virus.



Che nel lupus vi sia una aumentata produzione di Alfa-Interferon è confermato dalla pubblicazione Treatment of systemic lupus erythematosus: new advances in targeted therapy. di Annals of the NY Academy of Sciences 1247 di Autori Mindy S Lo and George C. Tsokos (2012) 138-152, pag.143

Treatment of systemic lupus erythematosus: new advances in targeted therapy di MINDY S LO and GEORGE C TSOKOS, Division of immunology. Children's Hospital Boston. Boston Massachusetts. Harvard medical School. Boston. Massachusetts. Division of Rheumatology. Beth Israel Deaconess Medical Center. Boston. Massachusetts. In ANNALS OF THE NEW ACCADEMY OF SCIENCE Volume 1247, 20012, p. 143 Gli autori segnalano che sono in corso studi per inibire l'IFN tramite un anticorpo monoclonale.

Cancer immunotherapy a cura di JENNIFER COUZIN-FRANKEL, Science, vol 342, 20 Dicembre 2013 in cui si prendono in esame i lavori di Steven A. Rosenberg del Center for Cancer Research di Bethesda (Maryland) e Richard W. Vague, professore in Immunotherapy presso Perelman School of Medicine della Pennsylvania University.

Publicato agli atti del Simposio Internazionale The Viral Challenge, Porto Cervo, 14-16 maggio 1992, Direttore prof. Ferdinando Dianzani, con il titolo Osservazioni su un caso di virus-epatite C e piastrinopenia a genesi autoimmune trattato con alfa-interferone di F. Marino, F. Celletti, S. Pardi, E. GIGANTE

Kuhn T. S. (1962), The Structure of Scientific Revolutions, Chicago University Press, Chicago trad. it. La struttura delle rivoluzioni scientifiche, Einaudi, Torino, 2009, p. 44