

Terapie citochinica e citoplasmatiche

Terapia nelle patologie dell'invecchiamento e degenerazione cellulare

-basi e studi scientifici-

Le principali malattie umane e animali sono accompagnate da ben definite modificazioni cellulari, morfologiche e molecolari, che, a volte, sono talmente specifiche, che la diagnosi può essere posta già a livello istologico.

Anche accertamenti clinico-chimici evidenziano determinati difetti biochimici della cellula. È ovvio che si può far regredire tali difetti cellulari col rifornire componenti di cellule sane, così che gli organi ammalati diventino nuovamente funzionali.

Ciò avviene tramite processi di riparazione e rigenerazione. Non è nuovo il concetto terapeutico di sopperire, con fattori di omologhi organi sani, gli organi e i tessuti ammalati. Si può ripercorrere il cammino fino ai tempi antichi, includendo la terapia cellulare seguita da Niehans ed il trattamento con lisati di organo. La terapia citoplasmatica si distingue dagli altri estratti di organi e dalle altre terapie cellulari con cellule, per la tecnica del procedimento per il trattamento medico globale e per il dosaggio individuale graduale.

La terapia citochinica con preparati citoplasmatici impiega sostanze regolatrici naturali e sostanze metaboliche con presupposta analogia filogenetica con i costituenti dell'organismo. Processi di regolazione alterati possono essere di nuovo resi normali in modo fisiologico, sostenendo così il processo di guarigione dalle origini. Esistono su ciò ampie prove sperimentali

di Istituti Universitari d'avanguardia e di cliniche italiane e tedesche ed estere, come pure attestati d'esperienza nella pratica medica umana.

È proprio l'efficacia causale ciò che avvicina la "terapia citoplasmatica" al modo di pensare nei riguardi della terapia naturalista. Non di curare il sintomo, ma di osservare e curare l'uomo; ecco il suo postulato. Perciò la terapia si riferisce non al trattamento con un solo tipo di organo, come ad esempio cellule provenienti dal "timo", che in questa terapia biologica, viene considerato anche in maniera particolare, bensì a fattori di differenti tipi di citochine. Una monoterapia non s'accorda con il principio della globalità, mentre i processi fisiopatologici sono connessi al complesso dei principi della biologia fisiologica. Estratti macromolecolari di cellule e cellule staminali o derivati citochinici da tessuti sani vengono usati per una terapia globale secondo i principi immuno-endocrino-allergologia e ciò significa dunque "curare le cause non soltanto i sintomi". Nell'ambito di questa relazione medico tecnica non ci occuperemo particolarmente degli ampi risultati che stanno alla base del metodo, bensì solo delle esigenze della medicina pratica.

Il perché sia più logico usare, per la terapia delle alterazioni metaboliche ed insufficienze di organo, estratti citoplasmatici autologhi, elementi sotto forma di prodotti citochinici, viene

chiarito dalla biologia molecolare e dalla immuno-biologia. Attraverso indagini radiochimiche ed immunobiologiche si può dimostrare che frazioni isolate di cellule, omologhe ed eterologhe, mostrano ciò che viene comunemente chiamato "Trofismo". Ciò significa che fattori cellulari migrano preferibilmente verso organi e tessuti dello stesso tipo, dove verranno integrati secondo il principio di ogni organismo: "riconoscere sé stesso", ed opereranno per normalizzare, fisiologicamente, sul metabolismo cellulare.

ORGANOTROPISMO

Uno dei vantaggi più significativi della "terapia citoplasmatica" è l'organotropismo. La capacità delle soluzioni di migrare verso l'organo bersaglio è stata dimostrata iniettando su cavie soluzioni di rene, cuore, fegato ecc. marcati radioattivamente e, seguendo radiologicamente, il percorso delle stesse. Ad esperimenti ripetuti, costantemente si verifica questo fenomeno di migrazione organotropica.

LA PATOLOGIA CELLULARE

La patologia cellulare costituisce uno dei capitoli più vecchi della patologia generale. È principalmente a R. Virchow che si deve il grande impulso agli studi delle alterazioni delle cellule, riconoscendo che a base, o per lo meno inseparabili dalle alterazioni funzionali, sono le alterazioni morfologiche degli elementi cellulari. Il concetto è sostanzialmente esatto, ma bisogna pur riconoscere che non sempre, almeno sino al momento attuale, ogni alterazione funzionale trova il suo riscontro in alterazioni morfologicamente evidenziabili. Nella cellula, com'è noto, si distinguono il protoplasma o citoplasma

ed il nucleo. Il citoplasma presenta degli attributi costanti e attributi variabili in rapporto al grado di differenziazione della cellula stessa e delle sue attitudini funzionali. Infatti mentre gli elementi cellulari assumono questa o quella specifica funzione, in rapporto alla divisione di lavoro delle varie parti del soma, compaiono differenze di struttura, le quali sono più spiccate a livello del citoplasma che del nucleo. Questo processo di differenziazione strutturale, il quale è inseparabile dal processo di differenziazione funzionale, comincia nei periodi più precoci di sviluppo embrionale. Non appena in passato si conobbero le principali caratteristiche morfologiche dell'embrione, sorse il quesito di come le cellule embrionali, inizialmente consimili, si differenziassero in una tale varietà di elementi e di organi quali si osservano nell'adulto. Il processo di induzione è sostenuto dalla diffusione dei componenti chimici dall'induttore al tessuto indotto o vi è una reazione di superficie da cellula a cellula che provoca la differenziazione di una terza? Il primo concetto è stato paragonato ad una infezione virale.

Alcuni autori pensano che lo stimolo induttivo venga trasmesso per "transfer" di piccole particelle simili ai microsomi e che il fattore attivo sia con tutta probabilità una nucleoproteina. Ritengo che uno stretto contatto cellulare sia essenziale perché si attui l'induzione e dimostra come il contatto intercellulare possa agire come un'attrazione di molecole chiave verso la nuova area di contatto seguita dalla formazione di catene molecolari orientate e dalla conseguente ridisposizione del sistema chimico delle cellule.

Le ultime osservazioni avvalorano il concetto che gli agenti induttori sono sostanze diffusibili e ciò è confermato da esperienze eseguite

mediante traccianti radioattivi. Si è notato infatti un passaggio relativamente selettivo di sostanze radioattive dalla cavità dell'occhio verso il cristallino per cui dalla distribuzione della radioattività nelle cellule di quest'ultimo si è concluso che molecole sia semplici che complesse erano state trasferite dall'induttore al tessuto indotto. La migliore dimostrazione dell'esistenza di agenti diffusibili la fornisce l'induzione del rene.

La differenziazione normale dei tubuli secretivi del mesenchima metanefrinico embrionale dipende da uno stimolo induttivo del dotto di Wolff, questo stimolo può attraversare un filtro con pori del diametro di circa 0.1μ

Abbiamo allora usato traccianti radioattivi e in tal modo si sono rese evidenziabili dall'isotopo sostanze che hanno attraversato il filtro e si sono depositate nel mesenchima indotto.

Ebert e coll hanno suggerito di suddividere le sostanze induttrici in tre categorie:

1) ASPECIFICHE

2) SPECIFICHE MICROMOLECOLARI

3) SPECIFICHE MACROMOLECOLARI

Tra le sostanze aspecifiche si ricorda l'ACIDO ADENILICO e l'ACIDO TIMONUCLEICO.

Tra le sostanze induttrici specifiche micromolecolari si annovera fenilalanina specie per la differenziazione della cresta neurale, mentre la vitamina A influisce sulla cheratinizzazione dell'epidermide.

Per quanto riguarda le sostanze induttrici macromolecolari, le ricerche di indole genetica e biochimica operate da Yamada e Tiedmann, hanno dimostrato che le proteine e ribonucleoproteine di origine citoplasmatica sono attive nel processo di induzione in quanto piccolissime quantità di entrambe le sostanze sono sufficienti a determinarlo.

È oggi da tutti ammesso che nei procarioti i geni siano inattivati dalla presenza di un cosiddetto "Repressore" che può essere sintetizzato da un "gene regolatore". Un gene diviene attivo quando l'azione del repressore è rimossa, ossia quando il gene è derepresso. È il citoplasma a determinare quali geni debbano essere "derepressi" e ciò è particolarmente evidente nel processo di induzione. L'induzione del disco neurale è compiuta dall'emissione di una proteina o nucleoproteina nel citoplasma della cellula indotta; questa proteina determina poi una variazione nel citoplasma che si rifletterà nel funzionamento del gene. Le modificazioni del citoplasma sono trasmesse al nucleo da un'enzima o da una serie di enzimi che in seguito mantengono la posizione o distruggono gli istoni che reprimono l'attività del gene. Il risultato sarà l'emissione di un nuovo RNA messaggero che determinerà la produzione di nuovi enzimi o proteine strutturali. I nuovi enzimi possono staccare altri istoni dai cromosomi, per cui col procedere dello sviluppo altri geni verranno derepressi e, a seconda del tipo di gene, avrà luogo la Differenziazione in una data direzione piuttosto che in un'altra.

Il periodo compreso tra la quarta e l'ottava settimana di sviluppo è caratterizzato dal fatto che la forma dell'embrione muta in modo tale che alla fine del secondo mese l'aspetto essenziale del corpo sia già delineato. In questo periodo tutte le principali strutture hanno già iniziato la loro Organogenesi.

Oggi siamo in grado di prelevare o stimolare la loro produzione in vitro nel plasma circolante venoso o arterioso e linfatico, citochine specifiche per riparazione dei seguenti tessuti organo-tropici.

Ricordiamo per inciso, le principali tappe istogerminali e citoplasmatiche:

• **DERIVATI ECTODERMICI**

**Sistema nervoso centrale e periferico
Epitelio sensoriale degli organi di senso
Ipofisi**

• **DERIVATI MESODERMICI**

**Mesenchima
Strutture elastiche
Fibroblasti strutture reticolari membrane
mesoteliali o sierose della cavità
Muscolatura striata o liscia rene/gonadi e
loro condotti
Corticosurrene e milza**

• **DERIVATI ENTODERMICI**

**Rivestimento epiteliale intestino primitivo endocrino
Rivestimento epiteliale
Tonsille
Tiroide e paratiroide
Timo
Pancreas**

Una moderna interpretazione della terapia citoplasmatica per la RIGENERAZIONE BIOLOGICA di organi e tessuti lesi o per il recupero funzionale dei sistemi biologici l'ingegneria biomedica può oggi avvalersi di macromolecole ad azione sostitutiva ed integrativa:

Attivazione dei processi di autoriparazione cellulare.

Il vero significato della terapia citoplasmatica con lisati citochinici macromolecolari, è rappresentato da un ponte tra la medicina scolastica e quella biologica, perché tale metodo si fonda da un lato su principi di tipo tradizionale e dall'altro rappresenta l'alternativa biologica de-

gli stessi. Vengono attivati principalmente processi di autoriparazione senza rischi di una sensibilizzazione allergica che sarebbero invece presenti con la terapia con cellule fresche.

Il principio della terapia citoplasmatica è quello di stimolare una giusta composizione molecolare e quindi attivare la funzione cellulare e quella dei tessuti organici sfruttando la riorganizzazione "periferica" indotta dalle macromolecole usate in terapia (Concetto di induzione embriotrofica).

Se pensiamo a strutture di tipo virale e fagico (Nucleoproteine) possiamo notare come cellule infettate dalle suddette trasformino le loro funzioni e la loro struttura.

Cura e guarigione significano passaggio dalla malattia ad uno stato di salute autorigenerantesi mediante processi naturali fisiologici. L'organismo dispone di forze rigenerative per la conservazione e la ricostituzione del suo stato di salute.

Ogni danno della struttura biologica possiede in sé il fattore del proprio compenso. La medicina dovrebbe attivare con mezzi appropriati questa "regolazione igiogenita".

Igiogenetica è quel settore della biologia molecolare che si occupa dello studio di biotecnologie mediche avanzate atte a favorire spontaneamente i processi di autoguarigione ed autorregolazione.

Si intende con ciò la totalità dei processi operativi che agiscono sulla guarigione passando retroattivamente dal polo malattia al polo salute; si tratta dunque di una trasformazione della malattia in stato fisiologico di salute.

Le armi dell'ingegneria igiogenetica sono rappresentate da Biomateriale macromolecolari derivati da cellule proprie autologhe. A causa delle "somialtimità biologiche" esistenti in que-

sti fattori chiameremo questo tipo di terapia organica anche "Terapia biologica autologa", al contrario di una cura che sfrutti sostanze chimiche, non filogenetiche, e quindi non integrabili nel nostro sistema organico. La malattia, secondo la moderna medicina bio-molecolare, è la conseguenza di una lesione o, per lo meno, di uno dei difetti del sistema di regolazione dell'organismo e può dipendere da cause interne di costituzione (Idiogenesi) o da fattori eziologici esterni.

Poter sviluppare un recupero delle strutture morfologiche naturali attraverso meccanismi di sintesi cellulare plasmatiche è l'obiettivo che ci mi prefiggo da quando partecipo come ricercatore negli studi bio-molecolari in campo endocrino-metabolico.

Ho cercato di approfondire gli studi ed i lavori di Speman e di Magold sull'induzione di determinati impianti organici hanno avuto molti riconoscimenti. Dobbiamo però riconoscere che sperimentazioni condotte su animali morfologicamente complessi ci hanno indirizzato ad operare mediante tecniche diverse che non quelle usate dai suddetti Autori.

La motivazione risiede nella constatazione di risultati insufficienti sia dal punto di vista morfologico che funzionale quando si operava su tessuti altamente differenziati.

Mediante l'uso di tecniche igiogenetiche invece, esaltiamo i processi di autoguarigione sfruttando quei fattori di riparazione presenti nelle cellule originarie e dai prodotti emessi come le citochine non differenziate e nei tessuti sani.

Tali fattori di riparazione vengono secondariamente trasferiti ai sistemi cellulari che ne sono carenti.

Nel caso di difetto genetici e di Malattie molecolari di cui mi occupo come ricercatore man-

cano alcuni fattori che devono essere poi derivati da organismi plasmatici sani. Tuttavia l'invisibile rigenerazione molecolare metabolica da un lato, come la rigenerazione morfologica visibile dall'altro, sono espressione di sintesi proteica.

L'informazione genetica viene trasmessa dal DNA dei cromosomi del nucleo cellulare al Transfer RNA, e da questo "il codice costruttivo della vita" (si perdoni la licenza poetica, ma è sempre emozionante descrivere questo imprinting vitale di cui madre natura ci ha fatto partecipi) viene fissato nel citoplasma a livello del ribosoma.

Qui avviene la lettura e la sintesi, l'assemblaggio, per addentrarci in termini più tecnici, degli enzimi e delle proteine.

Una terapia induttiva deve perciò regolare la catena di sintesi in tessuti cellulari danneggiati, cioè superare possibilmente i difetti genetici. Il presupposto per metodi di cura ottimali risulta essere la rimozione delle cause della malattia e il recupero dell'omeostasi.

Per questo motivo è spesso necessario dare apporti di elettroliti, vitamine, ormoni, microelementi e di quelle sostanze trofiche essenziali che generalmente un organismo sano utilizza e ricicla ed è per questo che in seguito in questa breve relazione parlerò anche di metodiche che svolgono un ruolo importante nel supporto dello stimolo ossidativo e citochinico, a differenza di ciò che avviene in un'organismo malato a livello della sua più intima struttura (concetto di malattia distrofica).

Con una progressiva terapia induttiva l'organismo malato riacquista la capacità di regolare di per sé l'andamento delle sostanze indispensabili per la sua sopravvivenza, possiamo dire che acquista capacità effettiva di guarigione.

La terapia citoplasmatica interviene in tutti i casi in cui sono bloccati i bio-meccanismi; così ad esempio in caso di disintossicazioni, infezioni croniche, malattie allergiche e reumatiche, malattie autoimmuni, altrettanto in caso di danni endocrini o di malattie croniche nonché degenerative.

La terapia citoplasmatica non è una terapia d'emergenza, è un'induzione genetica dello stato di salute.