

RUBRICA AGGIORNAMENTI

Info Autore :

¹ già professore associato in medicina interna, sapienza - universita di roma
specialista allergologia-immunologia clinica e malattie infettive

Giuseppe Luzi ¹

LA RIVOLUZIONE DEL PENSIERO IMMUNOLOGICO

“In fondo, tutta la storia è storia naturale”
SIMON SCHAMA

ABSTRACT

What is immunology?

The immune system is a complex system of structures and processes that has evolved to protect us from disease.

Molecular and cellular components make up the immune system. Immunology is a fundamental branch of biological and medical sciences.

The immune system has two lines of defense: innate and adaptive immunity.

Innate immunity is the first immunological mechanism against an intruding pathogen.

Adaptive immunity is antigen-dependent and antigen-specific; it has the capacity for memory, which enables the host to mount a more rapid and efficient response after exposure to the antigen.

If the immune system is not properly functioning various disorders and diseases may be the pathological consequences (allergy, cancer, autoimmunity, infectious diseases, primary and secondary immunodeficiencies).

There is a great deal of synergy between the adaptive immune system and its innate response, and defects in either system can be the origin of many common disorders not only as specific immunologic pathologies, but including various conditions (cardiovascular diseases, gastroenteric alterations, metabolic disorders, neurodegenerative status).

This article provides a general overview including essential points of Immunology background , including different aspects of the immune system to understand critical implications for developing new “biological” therapies like monoclonal antibodies and other related technologies.

Nowadays various research institutions continue the work necessary to improve the inheritance of the XX century analyzing the whole of still living basic problems (development and function of immune response, the role of signals determining the quality of the immune reactions, the tolerance, how is the immune system able/unable to control neoplastic growth, how autoimmune and allergic diseases may be treated using immunological approach, the mechanisms underlying chronic inflammation, the interaction of local/systemic immunity influencing microbes during local immunity response).

Mathematical models and artificial intelligence may be useful tools to better understand the complexity in physiology and pathology of the immune functions.

Il fisico tedesco Max Planck (1858-1947) per primo introdusse il concetto di “quanto”, alla base della legge che porta il suo nome, nel suo lavoro del 1900 “*Ueber die Elementarquantum der Materie und der Elektrizitaet*”. Nel 1901 elaborò la vera e propria teoria quantistica secondo la quale gli atomi assorbono ed emettono radiazioni in modo discontinuo, cioè per quantità di energia finite e discrete. Ne deriva che l’energia può essere definita e, se si vuole, rappresentata esattamente come “granuli” indivisibili (quanti).

Il suo contributo fondamentale gli valse il premio Nobel per la fisica nel 1918. Lo sviluppo prodigioso della meccanica quantistica, grazie al contributo di numerose fisici e matematici nella prima metà del XX secolo, ha consentito di fornire spiegazioni soddisfacenti a numerose contraddizioni presenti nella fisica così detta “classica”.

Ma se il premio Nobel a Planck è del 1918, il mondo dell’Immunologia aveva già conferito a due scienziati l’ambito riconoscimento (per la fisiologia o la medicina) nel 1908: si tratta di Paul Ehrlich e Il’ja Il’ič Mečnikov. Ehrlich ha dato numerosi contributi nelle discipline di base e in campo applicativo ma resta fondamentale il suo lavoro per spiegare la formazione e le modalità di azione degli anticorpi nel sangue.

Mečnikov ha, tra i suoi meriti più significativi, la scoperta del meccanismo della fagocitosi. Mečnikov aveva osservato il fenomeno della “fagocitosi” a Messina e in contrada del Ringo una pietra commemorativa recita “I. I. Mečnikov (1846-1916), scienziato russo, premio Nobel 1908, scoprì la fagocitosi nel Natale 1882”.

Era una rivoluzione, forse meno appariscente ed elitaria rispetto alla meccanica quantistica, ma ha costituito nella biologia e nella medicina uno dei passaggi fondamentali che hanno reso possibile la comprensione di molti aspetti della fisiologia e della patologia negli animali e nella specie umana.

EVOLUZIONE DI UN’IDEA

Prima degli studi sull’immunità quale disciplina autonoma, l’approccio sperimentale era considerato una branca “ancellare” della microbiologia.

D’altro canto le malattie infettive mietevano vittime in gran numero e si era ancora lontani, nella seconda metà del XIX secolo, dalle conoscenze su igiene e prevenzione che avrebbero cambiato

sostanzialmente la qualità della vita. In realtà non è del tutto vero, perchè nel 1798 il medico inglese Edward Jenner, aveva già ottenuto il primo vaccino che conferiva immunità contro il vaiolo. Jenner aveva in realtà sviluppato in modo intelligente alcune antiche pratiche diffuse in Occidente e in Oriente che erano in grado di fornire una qualche protezione verso le forme più gravi della malattia.

Era un’idea geniale che funzionava, ma perchè? Nel 1880, L. Pasteur identificò il microrganismo responsabile del colera dei polli. Utilizzando un ceppo meno virulento di microrganismi e inoculandolo in animali, si proteggevano i polli da un successivo contatto con un ceppo virulento. Era un passo avanti, ma ancora si era lontani da un’interpretazione razionale. I problemi restavano e le ricerche erano rivolte essenzialmente alla comprensione delle malattie infettive, agli agenti patogeni, alla possibilità di utilizzare strumenti per la guarigione.

Nella prima parte del XX secolo gli studi sul ruolo dell’immunità hanno sviluppato prevalentemente gli aspetti immunochimici, necessari per capire i meccanismi alla base della specificità della risposta immunitaria. Questi “meccanismi” erano già stati concettualmente acquisiti da vari ricercatori nel periodo intercorrente fra la fine del XIX secolo e l’inizio del Novecento. Paul Ehrlich aveva introdotto nel 1891 il termine *anticorpo*, in riferimento alla sostanza presente in un siero immune capace di reagire in modo specifico con l’agente che ne aveva indotto o stimolato la formazione.

Qualche anno dopo venne definito *antigene* l’elemento con proprietà del tutto particolari, un “qualcosa” che non era batterio ma una componente correlata alla reazione immunitaria.

La natura proteica dell’anticorpo fu dimostrata negli anni Venti del XX sec. dal biochimico statunitense Michael Heidelberger.

Un ulteriore salto di qualità si realizzò tra gli anni Cinquanta e gli anni Novanta del XX secolo: Rodney R. Porter (medico e biochimico britannico) e Gerald M. Edelman (medico e biochimico statunitense) definiscono la struttura dell’anticorpo, con le due catene leggere e le due pesanti. E’ del 1969 la prima sequenza amminoacidica di un anticorpo. Già in precedenza (anni Quaranta del XX secolo) era stato fornito un approccio alla comprensione del quesito

centrale: come è possibile che per ogni antigene diverso venga prodotto un anticorpo specifico?

Nel 1940, Linus Pauling, un altro premio Nobel e chimico di fama mondiale aveva proposto la teoria “a stampo”. In pratica, una proteina anticorpale, quando viene a contatto con l’antigene, assume una struttura complementare che si modella configurando una specifica risposta verso la molecola antigenica stessa. Tuttavia questa teoria, concettualmente stimolante, aveva in sé almeno due incompletezze: perchè gli anticorpi sono quantitativamente molti, superiori numericamente agli antigeni, ma soprattutto, perchè quando un antigene si presenta una seconda volta (tipico esempio quello delle vaccinazioni), si ha una risposta più veloce ed efficace?

Niels Kaj Jerne, brillante ricercatore danese, fu il primo a rovesciare il problema della selezione anticorpale: non pensare a una particolare proprietà indotta o stimolata dall’antigene, ma valutare se la produzione di anticorpi si basa su una selezione molecolare all’interno di proprietà già presenti in Natura. In buona sostanza: l’anticorpo è già presente ma deve essere selezionato. E naturalmente, si passa dall’immunochimica alla biologia cellulare.

La domanda giusta è: chi fabbrica gli anticorpi? Arriviamo al 1959, quando l’australiano Frank Macfarlane Burnet, proponendo la teoria della selezione clonale, riesce a spiegare questo punto critico. Secondo la teoria della selezione clonale, le cellule produttrici di anticorpi hanno recettori specifici e ogni cellula ne produce un solo tipo.

Ecco un’altra rivoluzione: se un antigene si adatta bene ad un recettore si lega alla cellula che possiede il recettore e il legame stimola la proliferazione del clone. Il concetto di specificità viene spiegato dalla natura stessa dei recettori, che in pratica sono gli anticorpi stessi.

Il lavoro di Burnet consente di spiegare una proprietà essenziale del sistema immunitario: la memoria. Parafrasando W. Churchill: “è la fine dell’inizio”.

LA SELEZIONE CLONALE

La teoria della selezione clonale risolve il problema della produzione di anticorpi specifici ma non spiega la continua sintesi di anticorpi con altissimo quoziente di variabilità (variabilità così alta che consentirebbe la selezione degli anticorpi identificati

casualmente grazie ad una predefinita specificità). Siamo a metà degli anni Settanta del XX secolo e l’Immunologia, ormai disciplina autonoma, accelera in modo sostanziale le nuove conquiste che cambieranno la Medicina, sia nella comprensione della risposta immunitaria durante le infezioni, sia nella comprensione di patologie coinvolgenti la natura stessa della risposta immunitaria (malattie autoimmuni, risposta immunitaria alla crescita neoplastica, allergie, malattie del sistema nervoso), fino alla rivoluzione contestuale grazie all’Immunogenetica e all’inquadramento dei meccanismi di regolazione tra risposta “umorale” e “cellulare”.

L’evoluzione degli studi di Jerne nella prima metà degli anni Settanta del XX secolo ha introdotto una visione più ampia della risposta immunitaria, intesa come funzione regolatoria.

Secondo Jerne dobbiamo considerare la funzione immunitaria come il risultato di una rete di relazioni (network); non solo quindi interazione tra antigeni e anticorpi, ma anche tra anticorpi tra loro.

E’ un equilibrio “dinamico” che consente di gestire operazioni complesse. Per esempio: dopo una reazione verso l’antigene, come si riesce ad attenuare la risposta, che altrimenti esorbiterebbe l’assetto utile e potrebbe costituire un rischio di disequilibrio a danno dell’organismo nel quale si manifesta?

E’ in questa fase il realizzarsi di una visione sintetica delle conoscenze, che nell’ambito della teoria della selezione clonale, include le basi genetiche della diversità anticorpale, la cooperazione cellulare e l’identificazione di vari mediatori critici nell’espletarsi di una reazione immunitaria.

STRUTTURA E FUNZIONE

Teoria della selezione clonale e varie rielaborazioni del “network idiotipico” sono gli strumenti concettuali sui quali si costruiranno, in breve tempo, i successivi traguardi dell’Immunologia.

Il sistema immunitario è costituito quindi da cellule e molecole che interagiscono tra loro, con complessità del tutto comparabile con quella del sistema nervoso.

Grazie alla sua capacità di riconoscere e comunicare/interagire con altre strutture il sistema immunitario consente all’organismo sia di svolgere un ruolo difensivo nei confronti di vari agenti patogeni,

sia di regolare in modo equilibrato l'espletarsi della risposta stessa. Nell'ambito della risposta immunitaria distinguiamo l'immunità innata (non specifica) e l'immunità adattativa (specifica).

La capacità di risposta adattativa si è manifestata in organismi più complessi strutturalmente nel corso dell'evoluzione.

L'immunità innata è costituita da una componente cellulare (leucociti polimorfonucleati, macrofagi, etc.) e da una umorale (molecole variamente presenti nel sangue o nei liquidi biologici).

Le proprietà funzionali della risposta innata sono così riassumibili: varie cellule (NK, cellule dendritiche, fagociti, macrofagi), azione rapida (minuti, ore), utilizzo di particolari recettori (per es. PRR, etc – In particolare i recettori appartenenti alla famiglia Toll-like /TLR definiscono il paradigma dei recettori dell'immunità innata), specificità in genere bassa, con affinità variabile (bassa, elevata), i geni codificanti non sono ristrutturati ex novo. L'immunità adattativa o specifica è fondata sulla generazione di recettori altamente specifici, costituiti dagli anticorpi per i linfociti B e dal TCR (T Cell Receptor) per i linfociti T.

La risposta adattativa ha un tempo di attivazione di giorni o settimane, i linfociti hanno memoria, la specificità di risposta è molto alta e i geni sono "riarrangiati". La specificità è molto elevata [tra 10^8 e 10^{10}], l'espressione cellulare ha un carattere clonale (una cellula → recettore).

RICONOSCERE E AGIRE

Nello scenario di una risposta immunitaria si configurano momenti di interazione cellulare e umorale.

L'analisi molecolare e il progredire delle tecnologie di indagine hanno consentito di identificare sulla membrana cellulare e nel citoplasma delle cellule con competenza immunitaria strutture di "comunicazione" in grado di modulare le diverse fasi che seguono l'incontro tra antigene e cellula. Nella risposta specifica si possono riconoscere tre momenti:

1. riconoscimento dell'antigene;
2. attivazione;
3. fase effettrice.

Per arrivare alla comprensione di questi momenti critici si è reso necessario innanzi tutto interpretare la "costruzione" del sistema immunitario.

Tutte le cellule ematiche hanno origine dal midollo osseo, da una cellula definita cellula staminale ematopoietica (HSC, hematopoietic stem cell).

Le HSC si differenziano in varie linee cellulari. Nell'ambito delle componenti relative all'immunità si distinguono la linea mielode e quella linfoide.

La popolazione dei linfociti si distingue nelle linee dei B e dei T, dotati di capacità adattativa (immunità specifica). Da HSC derivano i linfociti B che, maturando all'interno del midollo osseo, esprimono sulla membrana immunoglobuline che servono come recettori dell'antigene (BCR, B Cell Receptor).

Il linfocita B che incontra l'antigene si attiva e comincia a diversificare rapidamente; una linea di evoluzione sarà quella effettrice vera e propria e produrrà anticorpi, acquisendo la morfologia di plasmacellula, mentre un gruppo di B rappresenterà la quota di cellule memoria. Il destino dei linfociti T dipende dalla presenza dei loro precursori nel timo. All'interno del timo i linfociti T esprimono sulla loro membrana il T-Cell Receptor (TCR), che incontrerà un futuro antigene riconoscendolo se legato alle strutture del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC, Major Histocompatibility Complex).

I linfociti T includono varie sottopopolazioni, ma per semplicità si ricordano:

1. T-helper (Th) [con CD4 sulla membrana]
2. T-citotossico (Tc) [con CD8 sulla membrana]
3. T-regulatory (Treg) .

Il significato di MHC ha assunto un ruolo fondamentale nella comprensione del rigetto per i trapianti, contribuendo a interpretare il momento critico che è alla base dell'incontro fra linfociti T e antigene.

E' l'interazione tra *self* e *nonself*. Per MHC si intende un complesso proteico necessario alla ricognizione dell'antigene affinché l'interazione *self/nonself* sia possibile e vantaggiosa per l'organismo.

MHC include un gruppo di geni polimorfici localizzato sul braccio corto del cromosoma 6.

I prodotti di MHC sono proteine che si trovano in cellule nucleate. In caso di infezione legano l'antigene e lo rendono identificabile ai TCR.

Nell'ambito della risposta immunitaria si devono distinguere MHC di classe I e di classe II.

Le due classi di MHC sono espresse in modo diverso nelle cellule dell'organismo. La classe I è presente su quasi tutte le cellule nucleate, mentre MHC di classe II sono caratteristiche delle cellule APC (Antigen Presenting Cells). Per semplicità intendiamo APC una classe di cellule che possono esporre (presenting) un antigene sulla propria superficie di membrana per mezzo di MHC di classe II.

Nell'ambito delle APC si trovano macrofagi, linfociti B e le cellule dendritiche. In pratica le APC sono le cellule in grado di stimolare meglio l'attivazione dei linfociti CD4+, i linfociti Th (T helper).

Le più efficaci per attivare i Th sono le cellule dendritiche (definite anche "professionali", perchè molto adatte a questa funzione).

L'INTEGRAZIONE FUNZIONALE

La risposta immunitaria si è arricchita, soprattutto nel corso degli ultimi 40 anni, di tecnologie che hanno permesso di identificare vari complessi molecolari e famiglie di cellule (citochine di varia natura, linfociti regolatori, NK . etc.), di analizzare i rapporti tra attivazione cellulare e regolazione interdipendente tra immunità adattativa e innata, di utilizzare le proprietà acquisite per diagnosi accurate e terapie innovative.

Partendo dai lavori di Jerne e dalle ricerche di Burnet l'orizzonte è diventato più chiaro, anche se costellato di nuove componenti che consentono di approfondire sia gli aspetti fisiologici della risposta immunitaria sia le implicazioni presenti in diverse patologie.

Nel 1974 Rolf M. Zinkernagel e Paul Doherty dimostrarono che i linfociti T citotossici possono uccidere una cellula infettata da un virus se la cellula infettata ha in sé la condivisione di MHC di classe I. Si andava delineando un legame tra capacità di risposta e mantenimento del self, per evitare disregolazioni che potrebbero danneggiare l'organismo.

Ma torniamo agli anticorpi: l'analisi della struttura dell'anticorpo e gli studi sulle basi genetiche della diversità anticorpale, utilizzarono sin dall'inizio proteine mielomatose prodotte da cellule neoplastiche in grado di sintetizzare immunoglobuline.

Per superare l'handicap della specificità casuale presente nel pool molecolare e concentrare lo studio su anticorpi altamente specifici nel 1975 ebbe inizio l'era dei "monoclonali": JF Kohler e C Milstein (poi premi Nobel) furono in grado di utilizzare la

capacità anticorpopoietica dei plasmocitomi, grazie a una procedura di fusione con cellule di milza appartenenti a un animale previamente immunizzato con un antigene conosciuto.

In buona sostanza si "costruiva" un anticorpo specificamente rivolto verso il bersaglio che si voleva riconoscere o contrastare.

E' ben noto che l'impiego delle tecnologie "monoclonali" e i derivati hanno fornito un contributo sostanziale agli ulteriori progressi non solo dell'Immunologia ma della discipline mediche nel loro insieme, sia sotto il profilo diagnostico sia nell'ambito delle applicazioni terapeutiche.

I progressi non sono stati solo nell'ambito dell'immunità adattativa. Anche la risposta dell'immunità innata utilizza cellule e componenti umorali. Il substrato della risposta cellulare include i leucociti polimorfonucleati e i macrofagi. L'azione è rapida ed efficace e si giova di citochine così dette infiammatorie: queste reclutano altri leucociti e amplificano la stessa risposta infiammatoria.

Le cellule della risposta innata possono riconoscere gli agenti patogeni per mezzo dei così detti pattern recognition receptor (PRR) presenti sulla membrana cellulare o solubili. I PRR sono in grado di riconoscere configurazioni presenti in strutture molecolari diverse.

Ne deriva una minore specificità e ovviamente un'affinità più bassa. Un dato interessante, per esempio, consiste nel fatto che le strutture riconosciute (per es. su batteri gram negativi) sono di solito necessarie alla sopravvivenza del microrganismo. Inoltre una cellula dell'immunità innata ha sulla membrana diversi recettori, a differenza di quanto si è osservato per i T e B linfociti. Ed è indicativo, sotto il profilo evolutivistico, che il patrimonio genetico codificante per i PRR non subisca cambiamenti di struttura nel periodo ontogenetico, mentre le cellule adattative hanno recettori riconfigurati durante la fase di differenziazione.

DA JENNER AL BINOMIO KARIKÒ-WEISSMEN

Il premio Nobel per la fisiologia o la medicina 2023 è stato assegnato a Katalin Karikó e Drew Weissman.

Il Nobel ai due scienziati rappresenta la sintesi di circa due secoli di storia del pensiero immunologico, contenendo i principi essenziali della vaccinazione e l'espansione concettuale che ne è derivata grazie all'Immunogenetica [Il premio Nobel 2023 per

la fisiologia o la medicina va a Katalin Karikò e Drew Weissman, “*per le loro scoperte riguardanti le modifiche delle basi nucleosidiche che consentono lo sviluppo di vaccini a mRNA efficaci contro Covid-19*”, così si è espressa la commissione del prestigioso riconoscimento].

Il 14 maggio 1796, E. Jenner vaccinò il bambino James Phipps utilizzando pus tolto da una pustola della contadina Sarah Nelmes affetta da vaiolo vaccino; vaiolizzato successivamente il bambino con pus tolto da pustole vaiolose umane l'infezione non attecchì. Il successo del lavoro venne riconosciuto in tempo breve e già nel 1800 fu introdotta la vaccinazione nell'esercito inglese. Nel 1803 fu inaugurato il Jenner Institute di Londra.

La vaccinazione è considerata tra le più grandi scoperte mediche e, per le conseguenze benefiche che ha avuto sulla salute dell'uomo, la sua importanza è considerata equivalente alle condizioni che rendono possibile alle persone di accedere all'acqua potabile. I vaccini sono costituiti da componenti modificate di agenti patogeni (per es. virus o batteri) che non causano malattia ma “informano” il nostro sistema immunitario preparandolo a reagire in tempo breve verso il virus o il batterio che rappresenta il vero pericolo. Questa astuzia del sistema immunitario è possibile grazie alla memoria. Uno dei traguardi più significativi conseguiti grazie alla vaccinazione è stata la scomparsa del vaiolo umano. Jenner aveva quindi visto giusto.

Ai nostri giorni sono disponibili diversi tipi di vaccini preparati contro numerose malattie infettive. Gli studi sui vaccini hanno riguardato in gran parte le modalità con le quali vengono preparate le componenti da utilizzare, in grado di stimolare la risposta immunitaria senza generare patologia o danni collaterali. Sono note diverse modalità di preparazione:

- organismi vivi attenuati
- organismi inattivati o uccisi
- antigeni purificati (o vaccini a subunità)
- antigeni ricombinanti e peptidi sintetici
- impiego di DNA o RNA, come alcuni dei vaccini contro il SARS-CoV2
- carriers proteici coniugati agli antigeni in grado di ottenere una risposta più efficace.

L'uso dei vaccini ha finalità prevalente di profilassi ma la vaccinazione può anche avere scopo terapeutico (vaccinoterapia).

Nel corso della recente pandemia causata da SARS-CoV-2 era necessario produrre vaccini in breve tempo. Questo non sarebbe stato possibile senza l'approccio che ha consentito a Katalin Karikò e Drew Weissman di proporre una soluzione innovativa su larga scala. Preparare un vaccino con le modalità che potremmo definire “classiche” (ottenere prodotti attenuati ma efficaci) richiedeva anni e sperimentazione conseguente. Ricorrendo all'informazione presente nell'acido nucleico e stimolare la risposta immunitaria era un'opzione realizzabile grazie agli studi che avevano già da anni affrontato questo problema.

Ai nostri giorni abbiamo una discreta conoscenza delle interazioni presenti a livello molecolare e cellulare, ma non abbiamo ancora acquisito in termini operativi un'ampia visione di insieme. Abbiamo necessità di una percezione a livello sistemico, considerando o probabilmente riconsiderando meglio l'assetto anatomico e quello funzionale contestualmente intesi.

Gran parte della sperimentazione nel settore immuno-infettivologico si è basata su studi effettuati utilizzando cellule del sangue, in genere somministrando per via parenterale molecole verso le quali si desiderava studiare una risposta “in vivo”. Ma nella “vita reale” il primo impatto tra le specie avviene a livello delle mucose e sulla cute.

Questa modalità di lettura ha già consentito la produzione di vaccini somministrabili non solo per via parenterale, ma anche, per esempio, attraverso la mucosa nasale.

Uno degli aspetti più immediati derivati dall'uso di vaccini con RNA consiste nella possibilità di utilizzare questa procedura per altre malattie. In un articolo di Sarah DeWeerd su *Nature*, del 19 ottobre 2009 (Treatments that target RNA or deliver it to cells fall into three broad categories, with hybrid approaches also emerging) si distinguono tre categorie possibili nell'ambito della terapie a RNA:

- 1) quelle propriamente mirate agli acidi nucleici
- 2) quelle che hanno come obiettivo proteine;
- 3) quelle che codificano direttamente le proteine.

I vaccini, ma non solo, quindi in un contesto realmente rivoluzionario che si inserisce nel capitolo di medicina di precisione e in quella personalizzata.

MALATTIE AUTOIMMUNITARIE E SISTEMA DI REGOLAZIONE

Se consideriamo il sistema immunitario come un vero “organo di senso”, capace di autoregolazione di fronte a vari fenomeni di perturbazione ambientale, e non solo necessariamente correlati ad agenti patogeni, siamo in grado di comprendere elementi critici della risposta fisiologica e la patogenesi di numerose malattie.

Uno dei compiti essenziali durante l’espletarsi della risposta immunitaria consiste nel mantenere la distinzione fra bersagli che debbono essere controllati e/o eliminati e l’integrità dell’organismo nel quale operano le cellule immunocompetenti. Sono conosciute numerose malattie autoimmunitarie e la caratteristica funzionale consiste nell’azione del sistema immunitario contro i tessuti sani “visti” come *nonself*.

Fra le strutture che possono essere aggredite sono inclusi i vasi sanguigni, il tessuto connettivo, le ghiandole endocrine (ad esempio la tiroide o il pancreas), le articolazioni, i muscoli e la cute. Una classificazione utile, ma solo in prima approssimazione, distingueva tra malattie autoimmunitarie sistemiche e d’organo.

Per esempio prototipo di malattia sistemica è il Lupus, la tiroidite di Hashimoto essendo invece un esempio tipico di patologia d’organo. Tuttavia una distinzione così netta può essere fuorviante, sia per l’evoluzione che possono avere diverse malattie d’organo, sia per la concomitante sovrapposizione di sintomi e segni conseguenti all’interessamento di altri organi o apparati (si veda, per esempio, associazione tra tiroidite autoimmunitaria e vitiligine, in alcuni casi).

Sebbene ogni generalizzazione sia sempre pericolosa, le malattie autoimmunitarie hanno di solito un andamento cronico, talora i sintomi assumono una caratteristica ciclica e si possono osservare fenomeni di remissione alternati a fasi di grave riacutizzazione. Alcune complicazioni possono essere mortali se non vengono adottati opportuni approcci terapeutici.

Le ricerche fondamentali che hanno consentito di spiegare in gran parte l’autoimmunità si basano sull’assunto strutturale: l’organismo deve essere salvaguardato e non aggredito.

Se questo si verifica qualcosa è andato storto. In linea generale un soggetto sano è “tollerante” verso le proprie componenti molecolari (*antigeni self*); tale proprietà garantisce la tolleranza verso il self ed è un paradigma necessario affinché la risposta immunitaria si svolga correttamente.

Questo capitolo ha rappresentato molte difficoltà di approccio: come fa il sistema immunitario a non confondersi tra ciò che è self e un prevedibile (non sempre) nonself?

E’ possibile perché i linfociti che riconoscono un antigene self vengono inattivati, modificano la loro specificità o muoiono per apoptosi.

Un ruolo importante nell’educazione dei linfociti T, abbiamo visto, lo svolge il timo. Si può considerare anche una distinzione sul fronte degli antigeni stessi: un antigene che induce tolleranza viene definito tollerogeno mentre un antigene che induce una risposta immunitaria viene detto immunogeno.

Però non è tutto così semplice come sembra emergere dalle definizioni schematiche: uno stesso antigene può avere un comportamento alternativo. In generale si distingue una tolleranza centrale (linfociti immaturi autoreattivi vanno incontro a delezione clonale nel midollo osseo e nel timo) e una tolleranza periferica (linfociti maturi autoreattivi nei confronti di antigeni self degli organi linfoidei secondari e nei tessuti periferici).

D’altro canto la risposta immunitaria esprime di per sé una complessità necessaria per mantenere un equilibrio omeostatico e le cause che sono alla base dei fenomeni/malattie autoimmunitarie non sono stati ancora completamente acquisiti. In pratica hanno valore anche fattori esterni all’organismo stesso (molecole di molti farmaci, infezioni, etc), ma la domanda conseguente è: perché solo in alcuni casi si genera una risposta autoimmunitaria?

La risposta dipende da geni che predispongono all’insorgenza di patologie autoimmunitarie.

IL REBUS DELLA CRESCITA NEOPLASTICA

Come definire una cellula neoplastica, o più semplicemente un tumore?

In prima approssimazione possiamo dire che è formato da una massa di cellule che, secondo varie modalità, hanno perduto i meccanismi di controllo che si osservano nelle cellule sane.

Il mancato controllo della crescita comporta in generale l'aumento di cellule "alterate" che si organizzano nella massa tumorale (tipicamente nei tumori solidi). Sin dai primi anni del XX secolo i ricercatori si posero il problema se fosse possibile, grazie ad alcune difese dell'organismo, controllare la crescita neoplastica.

I veri progressi hanno richiesto molti anni di studio e sperimentazione, e solo nella seconda metà del Novecento, prevalentemente a partire dagli anni Sessanta, si è consolidata la teoria della sorveglianza per comprendere come una risposta immunitaria possa inibire o controllare la crescita neoplastica.

L'immunosorveglianza, se si verificano certe condizioni, può eliminare le cellule tumorali dotate di proprietà immunogeniche. Sostanzialmente devono essere considerate un *nonsel*.

Se questo non si verifica si possono generare varie circostanze: per esempio può instaurarsi un periodo di stasi, anche per lungo tempo, ma può anche verificarsi un'espansione aggressiva con rapida replicazione.

Esistono vari meccanismi che consentono a una cellula tumorale di evadere l'immunosorveglianza (*escape*) e si è compreso che tra le caratteristiche specifiche di una neoplasia si colloca proprio la capacità di sfuggire all'immunosorveglianza. L'azione anti-tumorale del sistema immunitario si giova di vari "momenti" di interazione tra molecole e cellule, e sono segnalate anche fasi "critiche" nelle quali risposte sbagliate dello stesso sistema immunitario possono favorire l'espansione tumorale.

Restando nell'ambito della risposta immunitaria specifica (adattativa), abbiamo il ruolo dei T e B linfociti, ma esiste anche una cellula del tutto particolare, definita NK (Natural Killer).

Perché natural killer? E' una cellula che svolge la sua azione nell'ambito della risposta immunitaria innata e si espleta secondo modalità del tutto peculiari.

A differenza dei linfociti T citotossici le cellule NK riconoscono come *nonsel* le cellule con bassa espressione di MHC-I o che non esprimono questo complesso (come accade alle cellule cancerose)

e ne causano la citolisi. Le NK svolgono la loro azione difensiva non solo contrastando la crescita neoplastica ma anche contribuendo a sconfiggere le infezioni virali. Le NK sono in grado di esprimere funzioni anche protettive (per es. alcuni tipi di cellule NK in corso di gravidanza).

Nell'immunosorveglianza dei tumori hanno avuto un particolare interesse gli studi sulle condizioni di *escape*, quelle astuzie "biologiche" delle neoplasie con le quali evitano il sistema immunitario. Vari esperimenti hanno dimostrato il ruolo di citochine con proprietà immunosoppressive e, in alcune condizioni, per esempio anche gli anticorpi possono oscurare l'antigene tumorale e limitare o bloccare la risposta immunitaria citotossica. Ma una più soddisfacente comprensione dell'argomento si è resa possibile da quando sono state identificate le condizioni che sono in grado, mediante segnali alterati, di rendere la risposta immunitaria bloccata. Da questi studi ha avuto luce l'immunoterapia.

All'inizio del XX secolo i ricercatori erano riusciti a dimostrare, in modo sperimentale, che agenti esterni come sostanze chimiche, radiazioni e virus potevano, potenzialmente, scatenare i processi neoplastici. Ma la possibilità di acquisire concetti "operativamente" efficaci è dipesa dall'integrazione delle nuove conquiste della fisica, della chimica, della biologia molecolare e della genetica: solo una lettura convergente in grado di includere le proprietà di una cellula neoplastica e le interazioni "dinamiche" dell'organismo nei confronti del tumore ha consentito il salto di qualità.

L'individuazione e caratterizzazione dei primi oncogeni umani risale al 1982. Tre sono i punti essenziali:

1. i virus oncogeni inducono la trasformazione tumorale della cellula ospite tramite geni che ne alterano l'espressione;
2. la maggior parte dei retrovirus trasformano le cellule ospiti tramite geni derivati da una precedente infezione;
3. le sostanze cancerogene provocano mutazioni nel DNA.

Alcuni oncogeni e i loro prodotti sono stati isolati, e si conosce la funzione delle corrispettive proteine. Ma nella storia dell'Oncologia è necessario distinguere tra le implicazioni diagnostico-terapeutiche e la ricerca di base.

La ragione è ovvia. Il tumore maligno va eliminato e bisogna agire cercando un'azione che prevenga la diffusione delle metastasi. L'approccio classico è basato su chirurgia, chemioterapia e radioterapia. Si punta al bersaglio grosso. I successi sono stati e sono rilevanti, ma questa triade di terapie ha messo da parte (inevitabilmente, all'inizio) la risposta immunitaria, almeno fino alla nascita di quella che possiamo a ragion veduta definire immunoterapia razionale.

Chi per primo "pensò" all'immunoterapia fu un chirurgo: nei primi anni del Novecento William Coley gettò le basi, inconsapevolmente, di una terapia su base immunitaria. Coley aveva osservato un'importante associazione: un tumore maligno (osteosarcoma) poteva regredire se nel paziente si sviluppava un'infezione da *Streptococcus pyogenes*.

In quegli anni il problema risiedeva nel fatto che non esistevano cure antibiotiche e, quindi, erano proprio le gravi infezioni batteriche a causare la morte. Utilizzando "le tossine di Coley", formate da batteri inattivati sia di *Streptococcus pyogenes* che di *Serratia marcescens*, il chirurgo ottenne risultati abbastanza incoraggianti, ma non costanti e spesso di difficile valutazione. E la chirurgia con la radioterapia finirono inevitabilmente per imporsi.

Ma attenzione: perchè le tossine erano in grado di far regredire la neoplasia, almeno entro certi limiti? La caratteristica dei tessuti neoplastici, nei quali il microambiente favorisce la vita dei batteri, funge da attrattore delle cellule immunocompetenti e queste espletano un ruolo difensivo contro le cellule.

Ma erano tempi ancora lontani dai T e B linfociti, dalle cellule NK e APC, dai caposaldi dell'Immunogenetica. D'altro canto, non esisteva, almeno fino agli anni Cinquanta del XX secolo, una vera concordanza di vedute sullo stesso concetto di immunosorveglianza. Tuttavia, come anticipato, la presenza di antigeni tumorali cambiò il modo di leggere il problema. E un'impostazione sicuramente utile sotto il profilo concettuale è stata l'ipotesi di *immunoediting*.

In buona sostanza si ammettono tre fasi in grado di legare crescita neoplastica e risposta immunitaria: fase di eliminazione (al suo presentarsi come cellula

"trasformata" il sistema immunitario interviene e distrugge il bersaglio), un periodo di equilibrio (alcune cellule cancerose si riorganizzano e elaborano varianti che evitano le difese immunitarie), la fase di "fuga" (escape) durante la quale una risposta antitumorale viene superata con il prevalere dell'espansione neoplastica.

Una strategia della crescita neoplastica consiste nella possibilità che hanno i tumori di non far riconoscere gli antigeni tumorali, espressi sulle cellule in espansione, dal sistema immunitario. In particolare i tumori costruiscono una sorta di autodifesa che ha la finalità di bloccare il controllo delle cellule immunocompetenti. In questo ambito una delle modalità è svolta da strutture chiave cosiddette checkpoint.

Mentre sono in espansione le cellule neoplastiche utilizzano proteine critiche (check point) che hanno il significato di segnali (verso i linfociti T) in grado di contenere l'azione anti-neoplastica.

Nel 2018 il premio Nobel per la fisiologia o la medicina è stato assegnato a James P. Allison e a Tasuku Honjo per i loro studi sui checkpoint immunitari.

Con i loro lavori hanno consentito di comprendere le modalità in grado di sbloccare il sistema immunitario verso le difese del tumore. In particolare Allison ha individuato il ruolo della proteina CTLA-4 e Honjo quello di PD-1. Sulla base delle loro scoperte si è sviluppata la tecnologia dei farmaci inibitori dei checkpoint immunitari.

Gli strumenti operativi quali inibitori dei checkpoint sono anticorpi monoclonali diretti contro le proteine sopra descritte.

CONFINI CRITICI

Un aspetto fondamentale della risposta immunitaria si svolge a livello della cute e delle mucose.

L'immunità locale svolge un ruolo di primaria importanza non solo nelle difese verso l'aggressione operata da patogeni esterni all'organismo ma anche come struttura "sistemica" di regolazione per la risposta immunitaria nel suo insieme.

È evidente che la nostra unità organica dipende dal costante scambio di materiale con il mondo esterno: mangiamo, respiriamo, eliminiamo scorie di varia natura.

Le membrane che formano questa ampia superficie di interfaccia con l'ambiente sono strutturalmente abbastanza vulnerabili: se analizziamo la loro

composizione possiamo identificare un complessa rete di difesa e sorveglianza sinteticamente definita MALT (acronimo in lingua inglese per Mucosa-Associated Lymphoid Tissue).

La superficie mucosa contiene cellule dendritiche specializzate (DCs) in grado di rispondere a stimoli esterni e “organizzare” una risposta locale.

Un punto importante nella comprensione dell’equilibrio immunitario a livello del MALT intestinale è rappresentato dalla microflora.

Questa è costituita da numerosi batteri (oltre cinquecento specie), ma anche da virus, protozoi, funghi. La maggior parte della componente batterica è formata da anaerobi obbligati. Ad indicare le interazioni tra mucosa e microflora intestinale è stato introdotto il termine di Microflora Associated Characteristics (MAC).

La cute, fino all’inizio degli anni Ottanta del XX secolo, era considerata poco più di una semplice barriera tra il nostro organismo e l’ambiente.

In quegli anni viene descritto un tipo di tessuto linfatico strettamente associato alla cute e venne proposto il termine SALT (Skin-Associated Lymphoid Tissue).

I progressi successivi hanno evidenziato un vero e proprio sistema immunitario autonomo, con componenti localizzate sia nell’epidermide sia nel derma. Si è così affermato il termine più ampio di Skin Immune System.

La cute è, con le mucose, la nostra interfaccia verso il nonself, struttura anatomica e funzionale sia come barriera fisica con lo scopo di limitare l’azione di patogeni, sia come un vero altro sistema “integrato” nel quale sono presenti elementi cellulari della risposta immunitaria innata e adattativa sistemica.

Di particolare significato sono gli aspetti funzionali della risposta immunitaria e il microbiota.

Con il termine di microbiota umano si definisce l’insieme dei microrganismi simbiotici che convivono nell’organismo senza provocare danni.

Molti studi nel corso degli ultimi venti anni sono stati effettuati sul microbiota intestinale ma lavori di grande importanza hanno riguardato anche le indagini sui microrganismi che vivono sulla nostra pelle. Si tratta di batteri, acari, funghi, virus che da milioni di anni convivono con la nostra specie.

Il loro numero è dell’ordine di miliardi. Assieme formano un vero ecosistema formato da cellule umane e microbiche.

La pelle ha, per esempio, il compito di controllare un ambiente esterno che può, se non adeguatamente monitorizzato, provocare danni di varia natura.

È stato ipotizzato che le comunità microbiche commensali non soltanto convivono malgrado l’intervento del sistema immunitario, ma sono in grado di modificare la stessa risposta immunitaria, condizionando un equilibrio tra lo stato di salute della cute e la genesi di patologia.

Oggi vediamo la cute come un vero complex network (sia dell’immunità innata sia di quella adattativa) e abbiamo imparato che le cellule epiteliali sono in costante comunicazione con il microambiente esterno e che esiste un coinvolgimento con l’ambiente interno, al fine di mantenere l’equilibrio omeostatico.

Il contesto interpretativo non è però immediato perchè fattori di varia natura interagiscono nel rapporto tra microbiota e Skin Immune System: età, sesso, sistema endocrino, appartenenza etnica, ruolo del sistema nervoso e predisposizione genetica.

Come per ogni ecosistema si ha un equilibrio dinamico delle diverse componenti. Le difese immunitarie possono essere schematicamente distinte in “tre” livelli di intervento:

- barriere **fisico-chimiche** (cute, membrane mucose, secrezioni);
- risposta **innata** (azione fagocitaria, cellule natural killer, risposta infiammatoria, cellule che presentano l’antigene);
- risposta **adattativa** (immunità specifica con riconoscimento selettivo dell’antigene e genesi della memoria). Nelle prime linee di difesa si collocano le strutture della cute, delle mucose.

Ed C. Lavelle e Ross W. Ward su *Nature Reviews Immunology* [2022; 22:236-250] ha descritto le potenzialità e le prospettive per uso di vaccini attraverso la via mucosale nell'articolo *Mucosal vaccines — fortifying the frontiers*

Mucosal vaccines — fortifying the frontiers

Ed C. Lavelle   and Ross W. Ward 

Abstract | Mucosal vaccines offer the potential to trigger robust protective immune responses at the predominant sites of pathogen infection. In principle, the induction of adaptive immunity at mucosal sites, involving secretory antibody responses and tissue-resident T cells, has the capacity to prevent an infection from becoming established in the first place, rather than only curtailing infection and protecting against the development of disease symptoms. Although numerous effective mucosal vaccines are in use, the major advances seen with injectable vaccines (including adjuvanted subunit antigens, RNA and DNA vaccines) have not yet been translated into licensed mucosal vaccines, which currently comprise solely live attenuated and inactivated whole-cell preparations. The identification of safe and effective mucosal adjuvants allied to innovative antigen discovery and delivery strategies is key to advancing mucosal vaccines. Significant progress has been made in resolving the mechanisms that regulate innate and adaptive mucosal immunity and in understanding the crosstalk between mucosal sites, and this provides valuable pointers to inform mucosal adjuvant design. In particular, increased knowledge on mucosal antigen-presenting cells, innate lymphoid cell populations and resident memory cells at mucosal sites highlights attractive targets for vaccine design. Exploiting these insights will allow new vaccine technologies to be leveraged to facilitate rational mucosal vaccine design for pathogens including severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and for cancer.

L'IMMUNOLOGIA CLINICA ESISTE?

Nell'ambito della ricerca biomedica un punto di particolare difficoltà è il processo che consente di trasferire le scoperte di base nella realtà clinica, con le relative ricadute per il singolo paziente e la sanità pubblica.

Un termine usato che sintetizza bene questo aspetto è *from bench to bedside* (anche *translational medicine*), dove il concetto di translazione si riferisce alle modalità delle osservazioni in laboratorio in grado di avere un potenziale spazio di applicazione nelle patologie interessate nella singola area di ricerca.

In termini più ampi si potrebbe estendere il concetto, riferendoci al termine “inverso” *from bedside to bench*, laddove l'osservazione clinica “ben

temperata” può fungere da volano per gli ulteriori progressi.

Quando sono state inserite accademicamente le scuole di specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica (grosso modo a metà degli anni Settanta del XX secolo) esisteva un ben definito background di conoscenze (la disciplina includeva allergie, deficit immunitari. Malattie autoimmunitarie, uso dei vaccini, implicazioni nei trapianti) che però nel corso degli anni si sono orientate in diversi settori della pratica clinica e nelle ricerche specifiche di settore (per esempio la Gastroenterologia, la Reumatologia, la Neurologia, la stessa Dermatologia).

E' poi nata l'Immuno-Oncologia e una forte integrazione nel combinato di diverse discipline (basti pensare che esiste in Italia una feconda Società di Gastro-Reumatologia).

Il motivo è semplice: numerose discipline e aree di specializzazione necessitano di un approccio immunitario sia per gli aspetti diagnostici sia per la terapia (si pensi ai successi nel trattamento dell'artrite reumatoide e all'uso di anticorpi monoclonali in neoplasie ematologiche).

E allora la risposta è: certamente l'Immunologia Clinica esiste, ma il suo espandersi implica necessariamente una vera rivisitazione sul ruolo dell'Immunologia come area di scienza "a tutto campo", in grado di aiutarci a comprendere la patogenesi di numerose malattie e il potenziale terapeutico. Ma non dobbiamo dimenticare il primo significato della risposta immunitaria: la difesa contro agenti patogeni e il ruolo nelle malattie infettive. Se è vero che l'Infettivologia è la madre "storica" dell'Immunologia, oggi dovremmo di conseguenza, ex abrupto, più opportunamente parlare di *Immuno-infettivologia*.

IMMUNOLOGIA, MODELLI MATEMATICI, INTELLIGENZA ARTIFICIALE

Cosa intendiamo quando si parla di modelli matematici applicati alla biologia e alla medicina? La risposta non è immediata. Per esempio, come definire un modello: i modelli concettuali, in particolare, ci consentono di interagire con la realtà utilizzando gli strumenti del metodo scientifico per un approccio in grado di semplificare le strutture e/o le funzioni di un sistema preso in esame. Ma vediamo di seguito qualche pensiero utile.

Attribuito a Sir Arthur Conan Doyle: *è un errore enorme teorizzare a vuoto. Senza accorgersene, si comincia a deformare i fatti per adattarli alle teorie, anzichè viceversa.*

Vincenzo Capasso, nel testo "Biomatematica", scritto per il XXI-Secolo (Treccani, 2010) riporta un pensiero del fisico irlandese John L. Synge : *«La natura ci espone a dei problemi importanti, ma essi non giungeranno mai al matematico. Egli siede nella sua torre d'avorio in attesa del nemico con un arsenale di armi potenti, ma il nemico non verrà mai da lui. La natura non offre i suoi problemi in maniera già formulata. Essi vanno scavati con zappa e vanga, e colui che non si sporcherà le mani non li vedrà mai» (Focal properties of optical and electromagnetic systems, «The American mathematical monthly», 1944, 51, 4, p. 186).*

E ancora, J.H. Humphrey in Ann Rev Immun 1984 [Serendipity in Immunology]: *«Although it may be possible for great minds in mathematics or physics to arrive at verifiably valid generalizations by purely mental processes-therby showing that the processes of mental logic conform in some fascinating way with causality as it operates in the physical world-in biology we can only proceed by observation and experiment».*

Queste osservazioni ci impongono una necessaria prudenza quando ci avviciniamo ai modelli matematici in biologia e, in particolare, in Immunologia, ma non debbono fuorviarci.

Nel XX secolo e in questa prima parte del XXI si sono accumulate e continuano ad accumularsi enormi quantità di dati, talora non coerenti e con inevitabili "conflitti di coesistenza".

E allora entrano in gioco i numeri, o meglio, le procedure di filtro che grazie agli strumenti della matematica dovrebbero aiutarci a comprendere meglio i sistemi complessi e le contraddizioni identificabili. Ma la complessità come può essere definita? i sistemi complessi sono formati da numerosi componenti che interagiscono fra di loro e nell'ambiente, con varie modalità di interazione. In un sistema complesso si genera una rete di interazioni, dalle quali possono emergere nuove informazioni.

Lo studio dei singoli elementi all'interno di un sistema complesso non porta, almeno in prima approssimazione, a prevedere il comportamento dell'insieme.

E del resto "sistemi nel sistema" possono a loro volta generare un risultato "finale" indipendente dalle connessioni. Le proprietà dei sistemi complessi nel loro insieme sono in generale diverse e non di radi inaspettate, limitandoci a considerare le proprietà dei loro singoli componenti.

Miliardi di neuroni in un cervello sono il framework per produrre coscienza e intelligenza, ma il sistema immunitario acquisisce continuamente nuove informazioni sui patogeni, e ogni volta deve essere in grado di svolgere la sua funzione senza disordine conseguente.

Vediamo come W. E. Paul ne inquadra rapidamente la sintesi.

Math. Model. Nat. Phenom.
Vol. 7, No. 5, 2012, pp. 4–6
DOI: 10.1051/mmnp/20127502

The Immune System – Complexity Exemplified

W.E. Paul¹ *

With the exception of the nervous system, the immune system represents the most daunting example of complexity in biology. Indeed, it is a virtual poster child for complexity and, in many regards, the best arena in which to apply the increasingly powerful tools of computational analysis and modeling to achieve a predictive and quantitative understanding of function in the face of various perturbations.

In the immune system, complexity exists on at least three levels: first, there is the great diversity of differentiated states of the cells, from the highly varied lymphocytes, the bearers of the specificity of adaptive immunity, to the myriad cells that participate in innate immunity. Secondly, there is the state of responsiveness of these individual cells to the molecular mediators with which they deal, a phenomenon that can be subsumed under the term “tuning”. Thirdly, there is the almost limitless diversity of the distinctive specificities of lymphocytes coupled with the much more limited, but still considerable, diversity of recognition elements displayed by the innate immune system. And all of this needs to be considered within an anatomical context. These highly interactive cells exist in virtually every bodily tissue and interact with the cells of those tissues in ways that regulate their function.

L'andamento della complessità è tipicamente non lineare: l'espressione funzionale più tipica è la così detta auto-organizzazione. In pratica non esiste un direttore/controllore centralizzato ma il controllo viene a realizzarsi tra le diverse componenti e mediante le interazioni tra le stesse.

Esuliamo dal formalismo matematico, non certo facile e di immediata comprensione, e “sporchiamoci” le mani: mettiamo in un frullatore (esperimento mentale – sic!) linfociti, anticorpi, citochine, tessuti mobili (sangue) e strutture anatomiche, aggiungiamo una perturbazione del sistema e avremo la soluzione? Probabilmente no ma il bello viene adesso.

Come studiare la realtà interpretandone le componenti? Una delle caratteristiche importanti dei sistemi complessi è la varietà degli elementi che li compongono, circostanza che genera numerosi fenomeni “imprevedibili”. Ora può entrare in gioco l'intelligenza artificiale (IA).

Come sappiamo IA è una branca dell'informatica che ha la finalità di progettare ed elaborare sistemi (sia hardware, sia software) in grado di consentire in un computer prestazioni simili, “apparentemente”, a quelle umane. Abbiamo visto che il sistema immunitario funziona come un network di interazioni, con elementi che esprimono un alto livello di plasticità, generando proprietà emergenti: ciascun livello di questa organizzazione non può prescindere dall'insieme dei segnali (chimici e

cellulari) che hanno diverse funzioni, non solo quelle di difesa corporea. I modelli matematici e computazionali hanno consentito di avvicinarci alle diverse componenti del sistema immunitario nella visione integrata, utilizzando adeguati “formalismi” matematici, ma L'evoluzione rapida di IA e l'essersi generata un enorme quantità di dati (ed eccoci con i big data) fanno la differenza: sia nel percorso della fisiopatologia di base sia nelle applicazioni diagnostiche e terapeutiche. L'analisi di big data pone uno status di acquisizione di conoscenze consentendo di formulare nuove ipotesi e curare malattie del sistema immunitario o coinvolgenti la risposta immunitaria.

Applicazioni dunque in real life comprendono il ruolo di IA per l'identificazione di malattie rare, nel migliorare gli strumenti di prevenzione (per esempio nelle malattie autoimmunitarie, nelle allergie, etc), nella diagnostica e terapia delle neoplasie.

Diversi studi hanno anche dimostrato una sorta di ruolo “nascosto” nelle funzioni immunitarie, che non hanno quindi soltanto il fine di espellere i patogeni ma partecipano di altre funzioni essenziali (rapporto con il sistema nervoso centrale, interventi nel metabolismo ed equilibrio muscolare, interazione con il sistema endocrino e così via).

Grazie a questo approccio integrato, con il contributo di altre discipline come la genetica, hanno acquisito

un nuovo significato il concetto di medicina di precisione e medicina personalizzata.

I due termini non sono del tutto equivalenti, essendo la medicina “personalizzata” una strategia che mira a curare il singolo individuo in modo selettivo, mentre la medicina di “precisione” ha lo scopo di consentire una terapia finalizzata alle caratteristiche del paziente, identificando le condizioni che, per esempio, rendono un farmaco efficace in alcuni individui e non in altri.

BIBLIOGRAFIA

- Burnet F.M. - *The clonal selection theory of acquired immunity*, «Cambridge University Press», Cambridge (1959).
- Steinman R.M., Cohn Z.A., *Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution - J. Exp. Med.* 1973; 137: 1142-1162.
- Parisi G. - *A simple model for the immune network Proc Natl Acad Sci - USA* 1990; 87: 429-433.
- Corbellini G. - *Levoluzione del pensiero immunologico* (1990) Ed. Bollati-Boringhieri.
- Fauci A.S. - *Infectious disease: considerations for the 21th century. Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:675-685.
- Scholthof Karen-Beth G. - *The disease triangle: pathogens, the environment and society Nature Reviews Microbiology* 2007; 5: 152-156
- Luzi G - Biondi M - *L'anticorpo- una storia delle difese immunitarie* (2008) Ed GSE Roma
- Thomas-Vaslin V. - *Understanding and Modelling the Complexity of the Immune System: Systems Biology for Integration and Dynamical Reconstruction of Lymphocyte Multi-Scale Dynamics-Virtual Physiological Human Conference 2014 Norwegian University of Science and Technology Trondheim, Norway, September 9-12.*
- Bernal J. D. - *Storia della fisica. Dalla scoperta del fuoco all'età moderna* . Ed. Riuniti Univ. Press (2014)
- Aiuti F. - Luzi G. - *Il nostro meraviglioso sistema immunitario* (2015); Ed. Guerini& Ass. Milano
- Bordon Y. - *The many sides of Paul Ehrlich Nature Immunology* 2016; 17: 6s
- Davis M.M., Tato C.M., 2 & Furman D. - *Systems immunology: just getting started - Nature Immunology* 2017; 18: 725 - 732 .
- Didona B, Didona D, Luzi G - *Immunodermatologia. La diagnosi a colpo d'occhio. Aracne Editrice. Roma* (2019).
- Brasil S., Pascoal C, Francisco R. et al. - *Artificial Intelligence (AI) in rare diseases: is the future brighter? Genes* 2019, 10(12), 978 [<https://doi.org/10.3390/genes10120978>].
- Silvestri G. - *Uomini e virus: storia delle grandi battaglie del sistema immunitario* Ed- Le Scienze, 2020.
- Bottaro A., Brown D.M., Frelinger J.G. - *Editorial: The present and future of Immunology Education. Front. Immunol.* 12:744090. [doi: 10.3389/fimmu.2021.744090].
- Baker R.E, Mahmud A.S., Miller I.F. et al. - *Infectious diseases in an era of global change. Nature Reviews | Microbiology* 2022; 20: 193 - 205.
- Martin Flajnik et al. - *Paul's Fundamental Immunology. Wolters Kluwer Health* (2022).
- *Nature Immunology - Editorial: Cancer Immunology leads the way.* 2023; 24: 1963.
- Kumar M. - *Quantum. Da Einstein a Bohr, la teoria dei quanti, una nuova idea della realtà* Ed. Mondadori, 2023.
- Leslie M. - *Megaproject will chart human immune diversity - Science* 2024; 383:13-14
- Madhusoodanan J. *Colpire il cancro. Risparmiare i malati. Le Scienze* 2024; 669: 34-39.