

## MEDICINA FUNZIONALE

La *matrice interstiziale* fu definita da A. Pischinger come una struttura intercellulare regolata dal sistema nervoso vegetativo con una spiccata azione immunologica e sede di scambi metabolici, costituita da elementi del tessuto connettivo, fibre nervose, vasi capillari, metaboliti, sali, enzimi catalizzatori e scorie. Per *terreno diatesico* s'intende una condizione predisponente a determinate alterazioni funzionali; molti studiosi sono concordi che è il *terreno* a regolare la crescita delle **colonie microbiche** selezionandole in base al tipo di depositi e di *scorie* stivate nel liquido interstiziale e nelle cellule. Il fluido extracellulare è in continuo movimento e permette lo scambio gassoso di ossigeno e anidride carbonica. Se si determina un rallentamento dei flussi di scambio si generano condizioni di stasi e di edema interstiziale con acidificazione e gelificazione della matrice conseguente crescita microbica cui segue ossidazione e alterazione delle proteine funzionali e strutturali delle cellule e dei catalizzatori ionici. Una caratteristica della matrice interstiziale è che vive una doppia fase di acidosi e di alcalosi in contrapposizione al flusso ematico, cioè quando il liquido interstiziale è in alcalosi il sangue è in acidosi (dalle 3 a.m. alle 3 p.m.), viceversa quando la matrice è in acidosi il sangue è in alcalosi (dalle 3 p.m. alle 3 a.m.). Questo fenomeno oltre ad essere come un meccanismo di difesa, per evitare che repentini cambi di pH coinvolgano l'intero organismo nella sua totalità, serve per dare alla matrice la possibilità di compiere i processi di assimilazione cellulare, di controllo sulle frazioni antigeniche e microbiche e riparare le strutture danneggiate, espellere le tossine. Da esperimenti svolti dal biologo A. Gurvitsh nella prima metà del secolo scorso e da F.A. Popp verso la fine degli anni '80 si osservò che interponendo o meno lastre di vetro impermeabile ai raggi UV tra colture cellulari distinte, si giunse a considerazioni che le cellule comunicano tra di loro nell'emissione di biofotoni influenzando i meccanismi di replicazione cellulare. Le conclusioni furono:

A - esistono delle **radiazioni fotoniche deboli** che si manifestano in tutti gli organismi viventi e che la loro rilevanza sembra aumentare con il grado di complessità degli stessi organismi.

B - che la loro intensità è estremamente debole ma la loro coerenza è elevata dando **specificità al tipo di messaggio**.

C – le intensità di radiazione e le loro frequenze di emissione sono **specifiche per ogni specie vivente**.

Le bioinformazioni (biofotoni coerenti) si muovono attraverso la *matrice interstiziale* o *sostanza fondamentale*. Per la presenza o meno di sostanze di deposito nella **matrice**, composta generalmente di collagene, proteoglicani, fibre elastiche, glicoproteine strutturali, oltre che acqua e soluti, la trasmissione d'impulsi luminosi presenta dei comportamenti differenti. I filamenti dei proteoglicani PG e il liquido interstiziale formano una matrice che varia la sua viscosità da uno stato di sol a uno di gel. Nella matrice troviamo oltre i PG anche glicosaminoglicani GAG, proteine, fibre reticolari, glicoproteine strutturali, aminoacidi, citochine, proteasi, fattori di crescita, metaboliti, cataboliti. La luce di scambio intercellulare sembra viaggiare all'interno di **strutture frattali** come delle corsie preferenziali in modo sincrono e coerente. La catena di DNA delle cellule sembra che risponda, più che a una semplice interazione elettrochimica di sostanze e molecole a questo tipo di segnali elettromagnetici biofotonici o bioacustici. In un esperimento si scoprì che un colorante, il bromuro di etidio BE che si lega selettivamente alla catena di DNA provocandone lo srotolamento induceva sulla catena di DNA l'emissione di biofotoni. Quando si raggiungeva il massimo srotolamento dell'elica di DNA l'ulteriore aggiunta di BE induceva il riarrotolamento del DNA con diminuzione e termine dell'emissione dei fotoni. Popp condusse ulteriori esperimenti in merito alla comunicazione intercellulare fino ad un esperimento che è stato eseguito di recente dal premio nobel Luc Montagnier giungendo alle stesse conclusioni e riconfermando il risultato della trasmissione fotonica delle colture cellulari osservata

da Popp al Centro Ricerche Mediche dell'Università di Novosibirsk. Furono posti in due ampole distinte in vetro delle colture di fibroblasti di cui una infettata da virus; si osservò che la coltura di fibroblasti non contaminata dai virus iniziava a manifestare delle lesioni tipiche dell'infezione virale. L'esperimento fu ripetuto per migliaia di volte e per l'80% delle volte si ripeteva il risultato descritto.

Le conclusioni furono che:

1- l'emissione di **biofotoni** è direttamente proporzionale al grado di **salute** di un tessuto, mentre i tessuti che presentano patologie in atto presentano una scarsa emissione di biofotoni, sia per i danni indotti sulla catena di DNA che per il passaggio stesso dei fotoni attraverso un mesenchima alterato;

2- i biofotoni agiscono come un **sistema informativo** a distanza.

Da questi esperimenti si possono dedurre due modelli organizzativi della matrice:

A – fase di **gelificazione** - in risposta a stress fisiologici o patologici i fibroblasti possono essere indotti a produrre più proteine strutturali, la concentrazione ionica si abbassa, l'acqua presenta maggiori domini di coerenza presentandosi a grappolo, gli spazi intercellulari divengono più stretti, la matrice appare più densa.

B – **solificazione** - la matrice diviene più fluida, le proteine della matrice tendono allo smantellamento, la concentrazione ionica si alza, l'acqua è libera, gli spazi extracellulari sono più ampi, l'informazione biofotonica viaggia più agevolmente.

La **matrice extracellulare** diviene la sede ove si affacciano messaggi di tipo immunologico, linfatico, ematico, neuromodulatori, ormoni, enzimi, ioni, aminoacidi e dove possono avvenire i più importanti contatti con antigeni microbici e sostanze tossiche. Tutto questo dispositivo viene denominato **Sistema di Regolazione di Base**. Iniettando sottocute dei radioisotopi nei punti di agopuntura si è potuto osservare che questi scorrono lungo i meridiani alla velocità

di 3-5 cm al minuto e che questa velocità diminuisce se passano attraverso organi affetti da patologie in corso. S'ipotizza che la trasmissione elettrochimica possa viaggiare alle velocità osservate o più lentamente in base alle condizioni dei tessuti mentre la bioinformazione possa trasferire messaggi biofotonici alla velocità della luce per gli organi-apparati-sistemi per mezzo dei tessuti del connettivo.

## ALTERAZIONI DELLA MATRICE

Altri *dispositivi di regolazione omeostatica* oltre al *sistema di regolazione* al quale si aggiungono il tessuto linfatico e i tessuti connettivali, ai *sistemi tampone* e gli *organi emuntori*, sono elementi cellulari a diametro maggiore, le **cellule reticolari** o **istiociti**. Queste sono **strutture cellulari fisse e mobili** immerse nei connettivi e denominate *sistema reticolo endoteliale SRE* e *sistema reticolo istiocitario SRI*. Queste cellule si caratterizzano per una spiccata azione difensiva dei connettivi verso antigeni e parassiti di vario tipo comportandosi esclusivamente come fagosomi. Queste cellule giganti esercitano una prevalente funzione di fagocitosi e di pulizia dalle *scorie* della matrice extracellulare con fagocitosi delle cellule vecchie e danneggiate, ingestione di frazioni antigeniche e parassitarie, ingestione di composti organici eterogenei, ingestione di esotossine e con un'azione di monitoraggio generale nell'individuazione di ciò che può rappresentare un pericolo per l'organismo. Si possono rinvenire dappertutto ma in alcuni distretti assumono caratteristiche che le contraddistinguono; vengono distinte in tre categorie principali:

**A-cellule reticolari** nei **linfonodi, polmoni, milza, midollo osseo**

**B-macrofagi** nel **sangue e tessuti connettivali**

**C-cellule del Kupffer** nel **fegato**

Tra i più attivi vi sono le cellule **Kupffer** del fegato dove tappezzano i capillari epatici e hanno un ruolo determinante anche nella funzione emocateretica con captazione dell'emoglobina e sua conversione in bilinogeno e poi in bilirubina. Come i leucociti neutrofili il SRI

digerisce ciò che deve essere eliminato ma alcune volte, pur inglobando determinati parassiti questi possono rimanere vivi al loro interno e servirsi dei dispositivi cellulari per svolgere le loro funzioni metaboliche. Molte cellule del SRI ed il SRE sono in fase di replicazione cellulare ma alcune volte, per situazioni patologiche di non facile soluzione, possono portare a epatomegalia o splenomegalia quando il meccanismo infiammatorio può divenire eccessivo. Alcune volte dall'esuberante iperplasia infiammatoria, seppure di compensazione da parte degli istiociti, si possono danneggiare gli organi dove, a elementi cellulari di elevata funzione specifica, si vengono a sostituire elementi mesenchimali o connettivali destinandoli a una degenerazione grassa o sclerotica cui segue deficit funzionale. Le degenerazioni delle strutture extracellulari dei tessuti connettivi hanno la loro sede iniziale nella sostanza fondamentale i cui costituenti, reagendo con sostanze eterogenee derivanti dal plasma sanguigno o generate nella matrice, subiscono trasformazioni che formano complessi proteici o glicoproteici estranei alla normale costituzione del tessuto connettivo. Come conseguenza si ha una profonda alterazione delle funzioni della sostanza fondamentale, tra cui la regolazione degli scambi di acqua, di elettroliti e di molecole organiche tra sangue e cellule. Queste degenerazioni, a seconda che assumono l'aspetto ialino, fibrinoide e amiloide, vengono rispettivamente distinte in **ialinosi, fibrinoidosi e amiloidosi**.

**Ialinosi:** si tratta di un'alterazione regressiva caratterizzata dalla comparsa nel tessuto connettivo di un materiale omogeneo, compatto, vitreo chiamato **sostanza ialina**. Vi sono diversi fenomeni di ialinizzazione. La **ialinosi connettivale** si riscontra prevalentemente nei tessuti connettivi sclerotici, nei tessuti cicatriziali, nel connettivo di vari organi sedi di **flogosi croniche** e nel **connettivo di tessuti tumorali**. La **ialinosi arteriolare** si riscontra nelle pareti delle piccole arterie e nei processi aterosclerotici. Nei reni si osserva la **ialinosi glomerulare** come esito



di processi glomerulonefritici e glomerulonefrosici cronici. La **ialinosi splenica** riguarda i tessuti di sostegno e le arteriole della milza. La sostanza ialina è un materiale prevalentemente proteico di origine plasmatica che contiene proteine plasmatiche come le albumine, globuline e fibrina. Al materiale proteico sono sempre associati carboidrati e colesterolo.

**Fibrinoidosi, o necrosi fibrinoide:** la fibrinoidosi si manifesta con la comparsa nella sostanza fondamentale dei tessuti connettivi e dei vasi sanguigni di un materiale d'aspetto omogeneo o fibrillare. La fibrinoidosi è la conseguenza di una reazione esagerata dell'organismo verso alcune strutture dello stesso come in caso di malattie d'ipersensibilizzazione, come l'**ipersensibilità di II tipo, patologie da immunocomplessi**, con formazione d'immunocomplessi che si depositano in determinati distretti, fenomeno di **Sanarelli – Schwartzmann**, che dipende da ipersensibilità senza base immunitaria (fenomeno parallergico), **ipertensione acuta locale, malattie virali**. La **fibrinoidosi** si riscontra prevalentemente in strutture connettivali degli organi e nelle pareti delle piccole arterie. Quando la presenza dell'immunocomplesso, depositato a livello dell'endotelio dei vasi sanguigni, attiva il complemento si verifica l'attivazione e un richiamo chemiotattico di granulociti neutrofili, i quali fagocitano l'immunocomplesso rilasciando gli enzimi contenuti nei loro granuli (idrolasi acide, proteasi neutre) disintegrandolo. Nel caso in cui la concentrazione degli immunocomplessi è elevata, il richiamo di granulociti neutrofili in sede sarà notevole, per cui si ha il rilascio di numerosi enzimi litici provocando un danno all'endotelio dei vasi. Le pareti vascolari compromesse causano l'infiltrazione del plasma e delle proteine plasmatiche del tessuto connettivo sottostante. Il materiale fibrinoide compare sempre associato a una necrosi delle strutture tessutali in cui si localizza. La concomitanza della necrosi e della fibrinoidosi risale probabilmente al fatto che la **necrosi tessutale** favorisce nello stesso tempo l'infiltrazione e la **precipitazione** di sostanze derivate dal sangue.

**Amiloidosi:** l'amiloidosi è un'infiltrazione in sede interstiziale di materiale patologico formato da fibrille rigide e non ramificate, caratterizzata dalla deposizione di **sostanza amiloide** negli spazi extracellulari. L'amiloide è una sostanza di natura proteica, amorfa che causa sofferenza cellulare, soprattutto per compressione in vari organi e tessuti. Essendo i precursori dell'amiloide delle sostanze proteiche che variano a seconda delle cellule da cui provengono, danno origine a tipi di amiloide chimicamente diversi. In base alla componente proteica fondamentale, isolata da fibrille purificate, si possono distinguere:

- AL: costituita da **catene leggere** (I e K) di immunoglobuline derivate da plasmacellule monoclonali.
- AH: costituita da **catene pesanti** d'immunoglobuline, derivate da plasmacellule monoclonali (è una forma di amiloidosi molto rara).
- AA: costituita da **siero amiloide A**, che fa parte delle proteine sintetizzate in fase acuta nel fegato.
- ATTR: prevede un'**alterazione della transtiretina**, una proteina secreta dal fegato e deputata al trasporto della tiroxina e il retinolo. Una mutazione puntiforme con sostituzione aminoacidica nella transtiretina caratterizza la **neuropatia familiare**, o **amiloidosi familiare**.
- Ab: il precursore è l'APP, una glicoproteina transmembrana coinvolta nell'eziopatogenesi del *morbo di Alzheimer*.
- AP: è una molecola pentamerica componente di quasi tutte le forme di amiloide. Deriva da un precursore sierico *simile alla proteina C reattiva*.
- AIAPP: il precursore è l'amilina e si trova nel pancreas di soggetti affetti da diabete di tipo II.

Le amiloidosi possono essere classificate in sistemiche e localizzate. **Amiloidosi sistemiche:** le amiloidosi sistemiche vengono distinte in primarie e secondarie. Le amiloidosi primarie prevedono **discrasie plasmacellulari** con amiloidosi associate a mieloma multiplo e altre **proliferazioni monoclonali dei linfociti B**. Le fibrille sono di tipo

AL, il cui precursore è rappresentato da catene leggere delle immunoglobuline. Le amiloidosi secondarie prevedono **amiloidosi sistemiche reattive** associate a infiammazioni croniche. Le fibrille sono di tipo AA ed il precursore è l'apolipoproteina siero amiloide A.

Delle amiloidosi sistemiche fanno parte anche le amiloidosi ereditarie, come la febbre mediterranea familiare, neuropatie familiari e amiloidosi sistemica senile.

**Amiloidosi localizzate:** delle amiloidosi localizzate si riconoscono l'amiloidosi cerebrale senile, il morbo di Alzheimer, e l'amiloidosi endocrina, associata a diabete di tipo II.

**Possibili meccanismi patogenetici:** in caso d'infiammazione cronica si ha l'attivazione dei macrofagi, i quali rilasciano l'interleuchina 1 e 6, che agiscono sulle cellule epatiche. Queste sintetizzano la siero amiloide A, proteina sierica di fase acuta dalla quale derivano le fibrille AA. In caso di stimolo sconosciuto, probabilmente cancerogeno, si verifica la proliferazione di un clone di linfociti B, che si trasformano in plasmacellule produttrici di immunoglobuline, dalle cui catene leggere derivano le fibrille AL.

**Rigonfiamento mucoide:** questa modificazione patologica è caratterizzata da un'aumentata produzione o un ridotto catabolismo dei mucopolisaccaridi acidi (glucosaminoglicani) della sostanza fondamentale. Ne consegue un accumulo e, contemporaneamente, un certo grado d'imbibizione idrica del connettivo. Infatti, i glucosaminoglicani, e in particolare l'acido ialuronico, sono molecole dotate di elevata capacità di legare l'acqua e di trattenerla. La sostanza mucoide è in parte amorfa e in parte finemente filamentosa e granulosa, si accumula tra le cellule e le fibre connettivali. L'apparato di Golgi delle cellule che producono collagene è impegnato nella produzione di mucopolisaccaridi acidi. Il rigonfiamento mucoide è riscontrabile nello stroma di vari tipi di neoplasie sia di origine epiteliale che di origine mesenchimale. Il fenomeno ha la sua massima espressione nel **mixoma**, tumore connettivale benigno ricchissimo di sostanza interstiziale. Anche la



cosiddetta **atrofia gelatinosa del tessuto adiposo**, specialmente negli spazi midollari delle ossa, è una forma di rigonfiamento mucoide. Nelle arterie, un aumento delle sostanze mucopolisaccaridiche acide costituisce un'alterazione che solitamente precede e accompagna il processo arteriosclerotico. In caso di accentuata attività ipofisaria o in caso di diminuita o soppressa azione antagonista dell'ormone tiroideo, un'eccessiva produzione di ormone tireotropo può provocare un aumento di sostanze mucoidi nei connettivi dermici, sottocutanei e di altre sedi profonde. Questo processo è alla base di un fenomeno morboso definito **mixedema**, che può verificarsi in seguito a tiroidectomia, in conseguenza di un'atrofia della tiroide, oppure nell'ipotiroidismo da tiocianati.

[www.digipuntura.it](http://www.digipuntura.it) vito.pipino@gmail.com

<http://iopscience.iop.org/1742-6596/306/1/012007/>