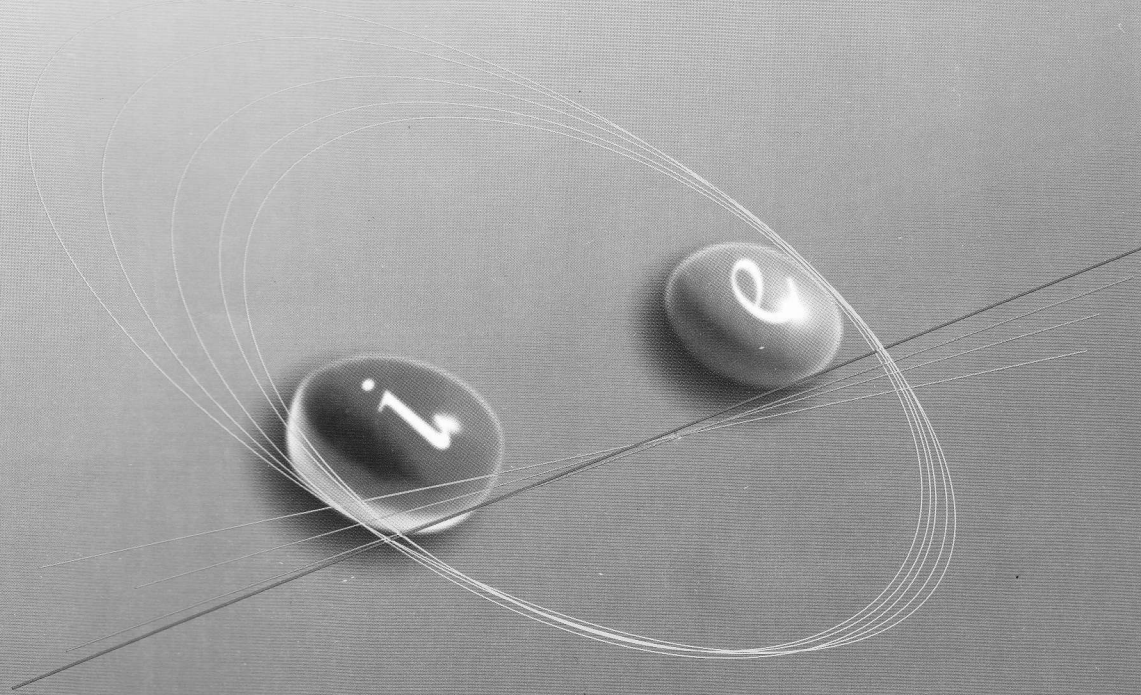
FIAMO
3° congresso nazionale

1st FIAMO SCIENTIFIC SEMINARY

Energia e Informazione nei Processi Biologici che governano la Salute

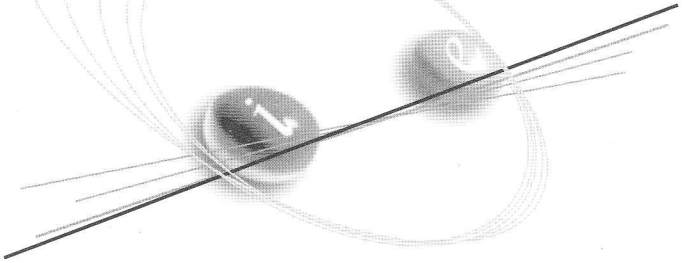


Bologna, 13 ottobre 2001, Hotel Europa

L 168

1st FIAMO SCIENTIFIC SEMINARY

Energia e Informazione nei Processi Biologici che governano la Salute



FIAMO
3° congresso nazionale

Bologna, 13 ottobre 2001, Hotel Europa

F.I.A.M.O.
FEDERAZIONE ITALIANA ASSOCIAZIONI E MEDICI OMEOPATI

Paolo Bellavite
Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche
Università di Verona

Le regole dell'informazione biologica e loro implicazioni in patologia e terapia.

ABSTRACT / The rules of biological information and their implications in pathology and therapy
Life, differentiation and development coincide with the expression and the maintenance of a structure in the organism, with efficient storage and handling of the energy flux, while disease and death coincide with the loss of structure and of coordinated functions. The term structure in this context defines a particular configuration (pattern) of particles, such as atoms, molecules or ions, but there are also structures of events organized on a temporal scale as frequencies. In order to efficiently handle the energy flux, living systems require information. The word in-formation refers to the special kind of energy that is required to maintain the "form", i.e. structure, order, and organization. Information is therefore an intrinsic function of every spatiotemporal structure, capable of being transmitted to another spatiotemporal structure and, thus, of modifying it in a specific manner. In the biological world communicating information is essential for life. The fact that information can be to some extent measured in bits does not entirely solve the problem in all its complexity because the quantity does not in itself comprise the "meaning" of the information. The latter resides in the interaction between the information itself and the receiving system and in the result produced by this interaction. Accordingly, there is necessarily a qualitative element in information which cannot be quantified. Biological communication is so important that nature has gone out of its way to find the most differentiated forms of communication (languages). In a nutshell, then, every biochemical or biophysical system endowed with a certain degree of order can act as a vehicle for information, which, when suitably decoded by receptor and transduction systems, may have biological consequences. Disease consists in partial disorder of systems of information, energy, and matter, localized in space and time. Disease is disorder, but it nevertheless obeys certain rules, and thus embodies some measure of order, though this is conditioned by chance events. An information disorder can also arise as a result of subtle and not immediately perceivable deviations from the norm, which are then amplified and/or stabilized by adaptation and positive feedback mechanisms. Judging what is useful and what is damaging, on every occasion and in every aspect of disease, is by no means easy, in that it presupposes a knowledge of the "logic" of disease and normality, a knowledge of the language of complex systems (some of these systems are inflammation, immunity, neuroendocrine organizations, subtle metabolic regulatory mechanisms) rather than of the language of molecules. If disease is an information disorder of complex systems, to get to the heart of the matter the molecular approach, which analyzes only one aspect of information, is necessary, but not enough. New approaches, new models, and new concepts are beginning to be introduced in biology in order to overcome this hurdle. In the healthy body this orchestra plays continuously in a coordinated manner. In a complex system, loss of communication and of connections means pathology; thus the major goal of the medical intervention is to re-establish proper communications, helping the self-organization process (healing) of the organism.

Introduzione

Nella storia della medicina si sono alternate, sovrapposte e persino combattute diverse teorie/prassi mediche discordanti proprio sul concetto fondamentale di come intendere la salute e la malattia. Da quando la malattia era vista come una maledizione delle divinità ad oggi che è spesso vista come una mutazione casuale del DNA, sono state presentate molte diverse prospettive: è prevalsa via via l'idea di un conflitto tra "umori" (bile, flemma, sangue, linfa ecc...), l'idea di un blocco del soffio vitale (o *pneuma*) o della circolazione dell'energia (chi) nei meridiani dell'agopuntura, ad un certo punto in occidente è prevalsa la visione del corpo come macchina ed ecco che la malattia diventa rottura di un meccanismo, organico, cellulare o molecolare. Se si volesse condensare la dialettica che si è presentata sulla scena della storia delle scienze biomediche, si potrebbero identificare due grandi indirizzi, che assumono connotati più specifici secondo le conoscenze del tempo. Tali linee di pensiero potrebbero essere definite come tradizione *razionalista* (o meccanicista) e tradizione *empirica* (o fenomenologica). Con le inevitabili forzature, tale distinzione può aiutare ad interpretare nella loro origine le tante diverse correnti di pensiero di cui si è parlato e si continuerà a parlare e su cui si fondano anche precise scelte di politica e di economia sanitaria. Alla tradizione razionalista si collegano un pensiero positivista, un metodo riduzionista ed analitico, una concezione patologica chimico-fisica e

microbiologica, una terapia tecnologizzata, facilmente soppressiva del sintomo. Alla tradizione empirica si collegano un pensiero vitalista, romantico, un metodo complesso e sintetico/olistico, una concezione patologica che privilegia il ruolo del "terreno" e dell'equilibrio psicosomatico, una terapia naturale, regolativa. Probabilmente la crisi attuale della medicina sta proprio nel fatto che delle due grandi tradizioni del pensiero umano, quella razionalista ha assunto un ruolo dominante e persino eccessivo, tanto da ridurre l'altra alla marginalità.

Il titolo di questa relazione si riferisce alle regole dell'informazione biologica perché in questo campo si possono cercare molte delle chiavi interpretative degli effetti regolativi di minime dosi e/o alte diluizioni di medicinali così come tradizionalmente proposti dall'omeopatia. Porre l'accento sulle regole dell'informazione biologica, facilita anche la comprensione della patologia e quindi l'impostazione di concezioni terapeutiche corrette.

È opportuno sottolineare innanzitutto che, in questo contesto, si parla di "regole" e non di "leggi". Tale distinzione ha un importante significato epistemologico. Come già sottolineato da L.J. Boyd (1), le "leggi" dell'omeopatia (es. la similitudine, l'aumento della potenza del medicinale con la diluizione, la legge di Hering che descrive la dinamica dei sintomi) non sono da vedersi come delle vere e proprie leggi scientifiche, ma come delle regole desunte dall'esperienza, che hanno valore di principi "euristici" (utili per la ricerca). Ciò vale per molte altre cosiddette "leggi" biologiche, come quelle dello sviluppo o la teoria dell'ereditarietà, le quali sono di carattere qualitativo e suscettibili di trattamento quantitativo solo a determinate condizioni. Nonostante il loro grande interesse ed il loro grande significato, non possiamo considerarle come delle vere e proprie leggi naturali, ma piuttosto come delle regole che accettiamo sapendo che esistono delle eccezioni.

La regola della similitudine non è una legge naturale. Infatti, essa non si può derivare da una legge più generale; non ha validità esclusiva, cioè non si applica sempre; non è stata formulata in linguaggio matematico; non ha un valore di spiegazione di osservazioni empiriche. Si tratta di una generalizzazione osservazionale, quindi di una regola, molto lontana dalle ricerche ritenute così "esatte" e "scientificamente fondate" che oggi prevalgono in farmacologia. Lo stesso dicasi per il fenomeno della inversione degli effetti farmacologici al variare della dose (detto anche "ormesi"), un fenomeno paradossale di frequente osservazione negli esperimenti su cellule, su animali e negli studi epidemiologici, ma che è oggi piuttosto trascurato (2,3). È probabilmente tale incapacità di cogliere l'importanza euristica e pratica delle regole biologiche (e mediche) che ostacola o persino blocca l'interesse di molti ricercatori verso campi - tra cui l'omeopatia - in cui le spiegazioni meccanicistiche sono ad uno stadio molto arretrato.

Questa discussione richiama la distinzione che oggi viene fatta tra due grandi classi di "leggi" o teorie nella scienza: quelle fenomenologiche e quelle costruttive. Le prime si riferiscono a fenomeni direttamente osservabili, sperimentabili e potrebbero essere assimilate a quelle che qui sono definite "regole". Ad esempio la "legge di Boyle", secondo la quale la pressione di una determinata massa di gas a temperatura costante varia con l'inverso del suo volume, oppure le "leggi di Mendel" che "regolano" la trasmissione dei caratteri ereditari sono delle regole di tipo fenomenologico. Esse permettono di predire un fenomeno che avviene nel loro dominio una volta conosciuti altri fenomeni nello stesso dominio. La seconda classe di leggi sono quelle dette teorie costruttive. Esse non sono limitate a ciò che è osservabile ma postulano l'esistenza di entità o processi ad un livello più profondo di spiegazione della realtà. Tali teorie mostrano come avvengono i fenomeni, come sono "costruiti", i loro meccanismi causali. Ad esempio, in fisica la

meccanica statistica cerca di "spiegare" le proprietà termodinamiche dei gas non più con i concetti (fenomenologici) di calore specifico, pressione ecc., ma con la struttura ed il comportamento degli atomi, degli elettroni e così via. Le "leggi" fenomenologiche dell'ereditarietà dei geni sono oggi "spiegate" con le teorie costruttive della biologia molecolare. La maggior parte delle attuali teorie in fisica, chimica e biologia appartengono a questa categoria, mentre le "leggi" fenomenologiche sono da molti considerate come conoscenze di minore importanza. Tuttavia, si deve tenere ben presente che entrambe le classi di teorie sono legittime e utili, giocando diversi e fruttuosi ruoli nella scienza. Le teorie fenomenologiche sono meno speculative e più facilmente verificabili con test sperimentali, ma hanno minor potere esplicativo dei fenomeni. Le teorie costruttive sono più esplicative, ma anche la loro giustificazione non è priva di problemi epistemologici. Basti pensare, ad esempio, che ad un livello ultra-microscopico esistono forti dubbi che meccanismi postulati ma non direttamente osservabili siano conoscibili con un sufficiente grado di certezza.

La posizione di Hahnemann è stata profondamente e dichiaratamente fenomenologica (4). Si veda ad esempio il primo paragrafo dell'Organon dove sostiene che "Scopo principale ed unico del medico è di rendere sani i malati ossia, come si dice, di guarirli"... "e non il congetturare ed erigere a sistemi (come hanno fatto molti medici, per desiderio di fama, sciupando forze e tempo) vuote idee ed ipotesi sull'intima essenza dei processi vitali...". Di fatto, il motivo e lo scopo del metodo omeopatico è sempre stato la ricerca del medicinale specifico per la cura di una precisa persona. Ciò non significa, d'altra parte, che non si possano cercare e trovare spiegazioni di tipo strettamente scientifico di questo o quell'altro fenomeno. Di fatto, nel nostro ed in altri laboratori è in corso un notevole lavoro con lo scopo di costruire modelli, suscettibili di indagine sperimentale, nel campo del principio del simile e dell'effetto di dosi ultra-basse o alte diluizioni/potenze (5-11).

Nella prospettiva fenomenologica, l'uso dell'analogia acquista maggior valore che in quella razionalista-costruttivista. Per analogia si intende quella somiglianza tra due sistemi distinti, che può servire a comprendere meglio l'uno sulla base delle conoscenze già raggiunte sull'altro. Tramite l'uso della analogia è quindi possibile costruire modelli più avanzati rispetto a quelli attuali e fare previsioni su sistemi ignoti a partire da sistemi noti (di solito chimico-fisici, o matematici) che fungono da "archetipo", cioè da riferimento. Le previsioni dell'analisi vengono infine confrontate con l'esperienza relativa al comportamento nel passato del sistema in osservazione e, se si raggiunge un accordo qualitativo, esse vengono utilizzate per prevedere le tendenze future. Se tutto procede bene, come naturale risultato di questo processo dovrebbero emergere suggerimenti concreti su come "dominare" la complessità (12). Di fatto, poiché ogni caso individuale di malattia è un caso unico e non rientra mai perfettamente in uno schema prefissato, l'analogia è uno degli strumenti concettuali più utilizzati in medicina clinica per giungere alla diagnosi, anche in campo convenzionale (13).

Salute e malattia

L'uomo si può definire operativamente come un sistema *strutturato, complesso* e *aperto* che svolge *funzioni* teleonomicamente orientate. Non entriamo qui in campo filosofico che legittimamente potrà dare altre definizioni vedendo lo stesso oggetto per altre sue caratteristiche.

L'organismo come unità mente-corpo è fatto di una certa *struttura* (anatomia/istologia, struttura primaria e secondaria delle proteine,ecc...) e di molte *funzioni* (cambiamenti dinamici delle stesse strutture nel tempo, che producono determinati risultati o prodotti: movimenti, sensazioni, pensieri, ecc...). La struttura è la *forma* in senso "morfologico", la funzione è la *forma* intesa in senso "dinamico", cioè considerata per quelle che sono le sue mutazioni nel tempo. La teoria dei sistemi dinamici ha largamente dimostrato che la condizione per cui la forma e le funzioni si possono mantenere e riprodurre è l'apertura rispetto all'esterno (12,14) ed è per questo che il concetto di apertura figura già nella definizione sopra riportata.

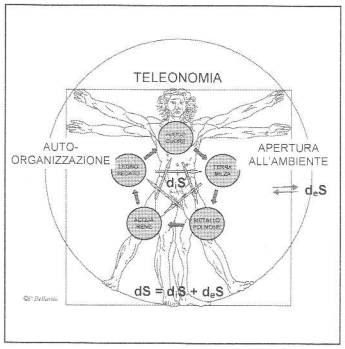


Figura 1.
Rappresentazioni delle proprietà dinamiche dell'essere umano.

Il "fine" per cui tutto ciò avviene è detto in termini scientifici teleonomia. Nella figura 1 si riassumono questi concetti, che rappresentano sia idee elaborate da molte tradizioni culturali, sia temi di indagine scientifica.
I sistemi biologici sono oggi visti come tipici sistemi "dissipativi", nel senso che il loro steady-state è mantenuto dal continuo consumo di energia che mantiene l'ordine in uno spazio-tempo limitato, a spese dell'aumento di entropia nell'ambiente circostante (12). I sistemi isolati, nei quali non è permesso alcuno scambio con l'ambiente, tendono in maniera irreversibile verso uno stato finale di equilibrio, in cui non vi sono più diversità, asimmetrie, modificazioni. Questo comportamento della materia è espresso dalla seconda legge della termodinamica ($dS/dt > 0$): la variazione di entropia dS nel tempo dt è maggiore o uguale a zero, che è come affermare che esiste un'inevitabile tendenza al disordine. Il disordine, dove l'entropia è massima, coincide con l'annullamento di ogni struttura, l'appiattimento di ogni diversità, la perdita di ogni informazione. Tutte le attività vitali degli esseri viventi che consistono in differenziazione, sviluppo, crescita, riproduzione, assimilazione, guarigione, sono processi che avvengono lontano dall'equilibrio, una condizione che può essere mantenuta solo da un continuo flusso di energia, di materia e di informazione, come rappresentato nella figura 1. Quindi, se il sistema è aperto, esso riceve un input di materia, energia, informazioni dall'ambiente (altri sistemi) e produce un output in uscita, sempre di materia, energia ed informazioni. Nel sistema aperto la seconda legge della termodinamica subisce un correttivo: l'entropia dipende sì dallo stato interno del sistema, ma anche dall'interscambio di energia, informazione e materia con l'esterno. È proprio grazie a tale interscambio che l'entropia può avere segno negativo: essere più l'entropia che si dissipa (deS) di quella che viene prodotta nel sistema (diS) a seguito delle trasformazioni che vi avvengono. L'esistenza di questo flusso garantisce che il sistema, almeno per un certo periodo, possa organizzarsi, restare organizzato e sopravvivere.
Tutti i sistemi dinamici possono essere visti come espressioni di energia organizzata, o "informata". La capacità di auto-organizzazione del sistema (quindi anche di apprendimento) si basa sull'esistenza di un enorme numero di stati possibili (configurazioni), a loro volta dipendenti dal numero, tipo (e difetti) di interconnessioni tra i costituenti del sistema. I circuiti di retroazione (feedback loops) sono i mattoni costituenti l'ordine emergente, essendo essi sia di tipo positivo (amplificazione) sia negativo (controllo). Una proprietà caratteristica di tali sistemi a multicomponenti intrecciate è che essi manifestano sempre una naturale stabilizzazione in un numero pic-

colo di stati ("attrattori"). Gli attrattori sono robusti e capaci di mantenere la stessa struttura essenziale nonostante piccole perturbazioni, ma se il sistema (o una parte di esso) si trova in uno stato vicino ad una soglia critica (punto di biforcazione) esso può subire dei drastici cambiamenti (cambio di attrattore).
Il concetto di autoorganizzazione è quindi anche legato ad una nuova visione dell'evoluzione, perché evidenzia la capacità dei sistemi dinamici di generare "entropia negativa" (minor disordine). Si tratta della comparsa - a volte progressiva, altre volte discontinua - di quelle che sono dette "proprietà emergenti", in quanto "emergono" a crescenti e specifici livelli di complessità e connettività del sistema. Esse compaiono naturalmente dalle relazioni organizzatrici tra le parti e non sono possedute dalle singole parti individualmente. Infatti tali proprietà vanno perdute quando un sistema è dissezionato nei suoi elementi e non possono essere previste studiando le parti del sistema isolatamente. Inutile dire che la stessa vita fa a pieno titolo parte di questa categoria.
D'altra parte, le capacità autoorganizzative non sono prive di "errori" di vario genere (di solito eccessi/difetti quantitativi o mutazioni qualitative di componenti) e ciò causa quei cambiamenti o comportamenti spiacevoli del sistema-uomo che chiamiamo malattie. La malattia è definibile come una anomalia quantitativa o qualitativa di strutture o funzioni, ai vari livelli in cui possiamo considerarla. Le parole "anomalia" o "dis-ordine" ci obbligano a definire la norma e l'ordine, impresa non da poco in un mondo che non crede più alle parole ordine, legge, norma (in medicina, è stata probabilmente la psichiatria che per prima ci ha condotto a mettere, giustamente, in discussione questi concetti).
La vita non è "ordine", ma un "disequilibrio" controllato (15): le diversità tra strutture definiscono la morfologia dei tessuti e delle cellule, i gradienti di concentrazione tra le molecole o le differenze di potenziale elettrico definiscono la direzione verso cui si svolgono gli scambi di sostanze ed i flussi di energia utilizzabile per il metabolismo. La vita pertanto non è "equilibrio" e "uguaglianza" ma disequilibrio e disuguaglianza, ma controllati, cioè con uno scopo non di anarchia ma di socialità. Se di un equilibrio si può parlare, è quello che si stabilisce tra stabilità (conservazione dell'integrità biologica e dell'identità delle costituenti molecolari e psichiche) e adattamento (cambiamento strutturale e funzionale finalizzato all'accrescimento, alla riproduzione ed a consentire una migliore sopravvivenza al mutare delle condizioni ambientali), ma anche questo tipo di equilibrio è dinamico, in perenne cambiamento e riadattamento nello spazio e nel tempo (età della vita, momenti della giornata, ecc.).
È evidente che in natura tutto cambia, tutto muta, comprese le strutture e le funzioni del nostro organismo, che è la cosa che in questa sede ci interessa. È altrettanto evidente che molti di questi cambiamenti di forma sono utili e necessari per la vita, per la sopravvivenza dell'individuo e/o della specie, per l'adattamento al mutare delle condizioni ambientali. Ad esempio, una gravidanza rappresenta un drammatico cambiamento dell'unità psicosomatica della donna, della sua forma e della funzioni del sistema neuroendocrino, nella gran parte dei casi espressione di buona salute e di buone relazioni sociali. Altri cambiamenti sono indubbiamente e chiaramente negativi: malattie, invecchiamento, morte. I cambiamenti, comunque, sono evidentemente inevitabili. Nulla è fisso, nulla è stabile, tutto cambia.
Lo scopo della medicina è di favorire i cambiamenti positivi e rallentare o impedire del tutto, quando possibile, i cambiamenti negativi. In questo contesto, positivo/terapeutico o negati-

vo/patologico sono concetti che hanno un senso solo in riferimento ad un fine, il fine per cui l'uomo esiste e vive. Tutto ciò che è in funzione di tale scopo è positivo/terapeutico, tutto ciò che contrasta è negativo/patologico.
La questione-chiave per la medicina è quindi: visto che i cambiamenti di forma spazio-temporali sono inevitabili dal momento che esistono delle strutture e delle dis-continuità, esiste un qualcosa che "decide" se un cambiamento è positivo o negativo? Evidentemente se si potesse rispondere a questa domanda, si avrebbe in mano la chiave per capire le malattie e forse per poterne impedire lo sviluppo.

Il potere dell'informazione

La chiave del potere decisionale in qualsiasi sistema complesso è l'informazione. Per fare un esempio di tipo biologico, ci riferiamo al controllo delle funzioni cellulari. Una cellula immatura o giovane ha davanti a sé sempre due scelte, o maturare o moltiplicarsi (v. figura 2).

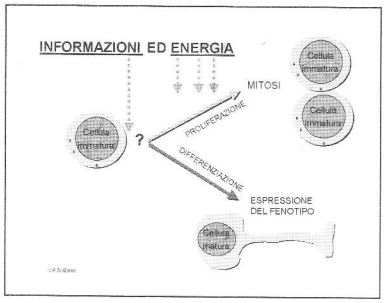


Figura 2.

Rappresentazione schematica del ruolo di informazione ed energia nella crescita cellulare.

Questo è solo un esempio delle migliaia di diverse scelte che in ogni momento vengono attuate in organi, cellule e persino in individui interi. Da una scelta come questa può dipendere se si forma un tumore o no. L'errore che determina un tumore è un errore nella informazione (sia genetica che ambientale).
Il cancro è un problema di anomalo controllo delle informazioni: esso rappresenta un sotto-sistema che cresce nell'organismo, in cui il codice di comunicazione è cambiato rispetto a quello con cui tutte le altre cellule dell'organismo comunicano. È un codice legato ad una configurazione del genoma tipica degli stati indifferenziati o embrionali, in cui il messaggio contestualizzato è prevalentemente "crescere e moltiplicarsi". La biologia molecolare ha dimostrato che ciò è dovuto alla attivazione o alla mutazione di geni detti "oncogeni" oppure alla delezione, all'inattivazione, di geni detti "geni oncosoppressori", i quali ultimi dovrebbero dare il segnale di stop alla crescita o alla vita cellulare. Così le cellule tumorali crescono e si moltiplicano in uno stato auto-nomo (letteralmente "legge a se stesso"), in-controllato. Tuttavia, si è anche visto che la crescita tumorale non è mai completamente svincolata da controlli (questo perché sono talmente tanti i sistemi di controllo della proliferazione cellulare che è difficile che "saltino" tutti. Non solo, si è anche visto che il tumore per crescere ha bisogno dell'"aiuto" dell'organismo, sia sotto forma di nutrimento ed impianto vascolare (su questo punto, suscettibile di regolazione biologica e farmacologica, si basano le principali attuali speranze di cura del cancro), sia sotto forma di segnali endocrini, neurologici o di citochine.
Oltre che di "aiuto", il cancro per crescere ha bisogno anche di un "permesso", nel senso che le cellule che controllano l'identità biologica, le cellule dell'immunosorveglianza, devono permettere alle cellula tumorali di sopravvivere. Ciò può avvenire o perché i linfociti proprio non riconoscono la natura tumorale di un eventuale nuovo aggregato tumorale, o perché, pur riconoscendolo, non riescono ad attuare un attacco così pronto e deciso tale da eliminarle prima che esse prendano il sopravvento e si diffondano. Ecco quindi che si ristabilisce un circuito informativo complesso, sia in sede locale (dove le cellule tumorali risentono di un ambiente alterato,

con pochi segnali inibitori e molti segnali attivatori), sia in tutto l'organismo (dove il sistema principe di riconoscimento dell'identità biologica, il sistema immunitario con tutte le sue connessioni neuroendocrine che ben conosciamo) è allo stesso tempo protagonista e vittima di un madornale errore.

Per attuare i comandi è necessaria energia (definibile fisicamente come "capacità di compiere un lavoro", ad esempio sollevare un peso o spostare una molecola da una parte all'altra di una membrana, o sintetizzare un anticorpo). Il lavoro è quindi l'attività che consente di dare nuove forme alla realtà. Ma quale lavoro si deve compiere, questo dipende dall'informazione, o meglio dalle informazioni: quelle di cui dispone chi comanda e quelle che chi comanda passa agli esecutori. Infatti, l'informazione è stata definita come *"the power to direct what is done"* (16,17), in altre parole il potere di dirigere il flusso di energia (cellulare, metabolica, termica, chimica, ecc....) per compiere un determinato lavoro piuttosto che un altro.

L'informazione si può anche misurare, in bits. L'era dell'informatica ci ha abituato ormai al concetto. Un bit di informazione è la quantità necessaria a compiere una scelta binaria: SI/NO, ON/OFF, 1/0, bianco/nero. Si può calcolare quanti bits sono necessari per codificare una proteina o una cellula. Tuttavia, nell'informazione esiste anche una componente "qualitativa" che non è digitalizzabile: una proteina normale o patologica (esito di una mutazione) possono contenere la stessa quantità di informazione ma avere conseguenze funzionali completamente diverse. Se ci si pensa bene, lo stesso concetto vale per campi molto diversi come le arti e la letteratura.

Allora cosa sono le informazioni? Sono dei codici contenuti nei sistemi che consentono delle scelte tra diverse forme spaziotemporali. Tali codici sono contenuti, sono "iscritti" nelle stesse forme: la parola in-formazione richiama bene questo concetto.

Produrre informazione costa sicuramente dell'energia, ma una volta prodotta, l'informazione non necessariamente richiede molta energia. Così l'informazione sta in una struttura materiale, ma alla fine ciò conta molto poco rispetto al messaggio che viene veicolato, indipendentemente dalla struttura. Ad esempio, produrre questi fogli ha richiesto molta energia, sin da quella impiegata per coltivare le piante che hanno dato la cellulosa, per arrivare a quella delle mie dita sulla tastiera. Tuttavia, l'informazione adesso vi è contenuta e molti potrebbero acquisirla senza che ciò comporti da parte di chi scrive (o della pagine) alcun ulteriore dispendio di energia. In questo sta la potenza dell'informazione. Così la struttura che veicola l'informazione in molti casi è di importanza abbastanza secondaria: lo stesso messaggio si può leggere sul giornale o ascoltare alla radio.

Che importanza ha tutto ciò per la medicina? Ha importanza perché possiamo affermare che l'effetto di un certo messaggio non sta nell'energia che esso ha (es. volume della voce, grandezza dei caratteri tipografici, dosi di farmaci, e così via) ma in altri fattori che riguardano un altro livello di proprietà, come ad esempio la sua "specificità" e la "sensibilità" del sistema che tale informazione riceve. Le regole tipiche del mondo dell'informazione (e quindi della biologia) sono in buona parte peculiari rispetto a quelle che vigono nel mondo fisico, dell'energia e della materia.

I criteri fondamentali dell'informazione sono qui sotto riassunti:

-L'informazione è lo SCHEMA di una STRUTTURA SPAZIO TEMPORALE, che consente decisioni tra diverse scelte possibili in un sistema.

-Qualsiasi struttura spaziotemporale può costituire uno schema informativo nel momento in cui è COMUNICATA ad altre strutture informabili (recettive) e decisionali (dotate di uno o più gradi di libertà e di energia per attuare la decisione).

-L'informazione è sia MEMORIA, in quanto ha una certa stabilità nel tempo, sia MESSAGGIO (o SEGNALE), in quanto agisce su un altro sistema ad una certa distanza.

-L'informazione si struttura in un CODICE segnaletico (linguaggio), che attribuisce al messaggio un SIGNIFICATO in relazione al sistema intero in cui essa è comunicata. Il significato dell'informazione non è intrinseco all'informazione stessa ma è in relazione ai sistemi comunicanti.

-Il SIGNIFICATO dell'informazione è codificato dal sistema che la produce, in quanto comunica lo stato del sistema stesso, mediante un linguaggio compreso da altri sistemi.

-Lo SCOPO della trasmissione dell'informazione è una scelta (EFFETTO) di interesse comune del trasmittente e del ricevente (sistema di scala più grande)

-L'EFFETTO dell'informazione stessa (decisione tra diverse scelte)
dipende:

a) dalla corrispondenza (affinità) tra segnale e ricevente
b) dalla capacità del ricevente di de-codificare il messaggio
c) dal grado di libertà del ricevente (possibilità di diverse scelte)
d) dal contesto (rete di altri segnali)

Comunicazione biologica

L'informazione passa da un sistema ad un altro tramite la comunicazione. Solo questo garantisce l'integrità dell'organismo e i disordini dell'informazione e della comunicazione spiegano molte malattie. L'informazione fluisce tramite dei segnali, che vengono prodotti da un sistema e vengono recepiti da un altro sistema, che ha dei recettori sensibili ad esso.
Una volta recepito il segnale/messaggio, il ricevente lo trasduce (il che significa che lo trasporta al suo interno e nello stesso tempo lo interpreta), poi ne sfrutta il contenuto informazionale per attuare una scelta. Semplificando, la scelta di solito riguarda la attivazione o non attivazione di una propria funzione del sistema che ha ricevuto l'informazione.
Prima abbiamo visto la scelta tra maturazione e proliferazione, un'altra scelta potrebbe essere quella del sangue se coagulare o no (da cui dipende se si forma o no un trombo), oppure la scelta del cuore se battere più o meno velocemente, e così via. Da un segnale di questo tipo può dipendere, ad esempio, l'innesco della risposta immunitaria e se si sviluppa o no una malattia da ipersensibilità: l'errore può essere, ad esempio, in una piccola modifica del segnale (HLA) e questo potrà innescare una malattia autoimmunitaria o può essere, ad esempio, un'eccessiva sensibilità dei recettori dei linfociti, magari causata da un disordine neuroendocrino ed ecco che si svilupperà un'allergia.
Il messaggio è trasmesso per contatto diretto, oppure è trasmesso per contatto indiretto da un sistema ad un altro, mediato da un segnale che viaggia per diverse vie. I segnali che viaggiano sono anche detti mediatori, per l'appunto. Tra i mediatori possiamo considerare anche i neurotrasmettitori, le citochine, gli ormoni, ma anche gli impulsi nervosi che viaggiano sotto forma di

differenze di potenziale lungo l'assone del nervo.
L'informazione è talmente importante nell'evoluzione del mondo che in natura si sono sviluppati moltissimi codici e linguaggi. Esistono codici molecolari (una sostanza chimica serve per regolare la attività di altre molecole, come ad es. un enzima intracellulare o di un recettore olfattivo, in quanto vi si lega con una certa affinità chimico-fisica), esistono codici fisici (ad esempio, la luce non fornisce solo energia alle piante, ma "regola" le loro funzioni, come nel caso del girasole o dell'apertura dei fiori), esistono codici genetici (ripetizione di basi nucleotidiche che codificano a triplette per certi aminoacidi), esistono codici frequenziali (si pensi al canto degli uccelli o alle frequenze di suoni o rumori emesse da moltissime specie di insetti).
Ma esiste anche molto di più tra ciò che sappiamo e probabilmente esistono codici che ancora non conosciamo (si pensi, ad esempio a tutto il DNA che non siamo ancora in grado di decodificare, in cui sono state identificate delle strutture a frattali con ricorrenze di motivi a lungo raggio). Capire tutto ciò significa distruggere la pretesa assolutistica di certa biologia molecolare che considera la molecola come l'unico depositario e effettore dell'informazione biologica, che di conseguenza considera il farmaco chimico o l'ingegneria genetica come i più efficaci agenti utilizzabili nella terapia.
Ma se facciamo ancora un passo più avanti, vediamo che la completa evoluzione dell'uomo ha generato altri codici, altri linguaggi: esistono codici numerici (un numero ci definisce una cosa in senso quantitativo e questa può essere una informazione importante per la scelta), esistono codici informatici (ad es. a otto bits per definire le lettere di un alfabeto e non solo), esistono codici di scrittura molto diversi, esistono codici a barre come quelli che si usano per riconoscere le merci, codici fatti da gesti o sguardi, e così via. In fisiologia e biochimica esistono codici legati alla dose di una certa molecola (per cui un certo recettore si attiva se viene occupato dal suo ligando, in dipendenza della costante di dissociazione specifica del recettore rispetto a quel ligando) ma esistono anche codici frequenziali, che trasportano informazioni modulando la frequenza con cui un certo fenomeno avviene (es.: oscillazioni del calcio, dei nucleotidi ciclici, dei potenziali di membrana). Esistono anche codici legati alle variazioni - anche piccole - del campo elettromagnetico locale o generale dell'organismo, tanto è vero che molti esseri viventi e in parte anche l'uomo sono anche suscettibili di influenze regolative esterne (positive o negative) legate a campi e.m. di bassissima frequenza ed energia.
L'efficienza dell'organizzazione biologica (o della differenziazione cellulare, o della evoluzione del sistema-natura) coincide con la capacità di comunicare e dare significazione ai messaggi. L'organismo/cellula/sistema-natura nell'evoluzione acquisisce sempre maggiore capacità di utilizzare le complesse strutture come informazioni, cioè di dare significato ai messaggi. Il codice/informazione è fondamentale per orientare le scelte, per dirigere ciò che è fatto in tutti i campi della vita.

Le regole essenziali dell'omeodinamica

Gli scambi di informazioni nei sistemi biologici controllano l'omeostasi secondo precise regole, che sono quelle dei sistemi dinamici (vedi figura 3). Qui viene rappresentato lo schema degli elementi fondamentali e delle comunicazioni esistenti in un semplice circuito omeodinamico.
Cercando di ridurre all'essenziale lo schema di un sistema omeostatico-modello, esso può esse-

re descritto come un sistema a *feed-back*: esiste la variabile considerata (in questo caso si considera la variabile A/A') che può modificarsi in modo reversibile, grazie all'esistenza di meccanismi che spingono la reazione o la trasformazione nelle due direzioni (nel caso considerato A--->A' e A'--->A). Chiameremo tale attività della variabile A/A' "sistema effettore", postulando essere questo sistema una delle varie possibili attività biologiche che possono essere più o meno attive in un determinato momento. Lo stato, livello, concentrazione, attività, numero (a seconda della variabile considerata) di A e A' dipendono dal relativo "disequilibrio" dell'attività di due reazioni opposte. Nella figura, le attività delle reazioni A--->A' e A'--->A sono denominate rispettivamente k e k'.

Naturalmente, come ogni sistema vivente, un sistema omeodinamico non è mai chiuso in se stesso, ma subisce l'influenza di altri sistemi. Cercando di restare nello schema più semplice, in questa figura si descrive un modello in cui la attività di k è stimolata da un segnale (r'), prodotto da un sistema detto appunto regolatore. La attività del sistema regolatore, a sua volta, è controllata dal sistema effettore.

Il sistema omeostatico quindi è rappresentato da un anello di retroazione (feed-back negativo), in cui l'informazione sul risultato di una trasformazione o di una oscillazione di attività vengono utilizzate, da un sistema regolatore, per controllare i sistemi effettori. Affinché la normale omeodinamica sia garantita, l'attività dei sistemi effettori non avviene senza controlli reciproci e senza coordinamento con altri sistemi: a questo scopo, in ogni sistema omeodinamico sono inseriti uno o più "sistemi regolatori" che svolgono il ruolo fondamentale di determinare quale "disequilibrio" A/A' debba essere raggiunto o mantenuto in ogni momento, integrando lo stato di A/A' con le esigenze del resto dell'organismo.

Per far questo, il sistema regolatore deve "monitorare" lo stato di A ed A', ricevendo da essi adeguata segnalazione (a' nella figura), e deve produrre un segnale di ritorno che viene recepito in senso stimolatorio o inibitorio (a seconda dei casi) dai sistemi effettori. Nella figura 3, il segnale regolatore è chiamato "r'" ed è posto come quel segnale che mantiene il disequilibrio in favore di A', cioè stimola il sistema effettore k di A--->A'.

Il caso più tradizionale e più noto di questo tipo di regolazione è rappresentato dal sistema endocrino, in cui la secrezione di un ormone da parte della ghiandola endocrina "X" (es.: tiroide o surrene) è regolata dalla ghiandola "Y" (es.: ipofisi), che viene inibita dal prodotto di "X" e riduce la produzione dell'ormone stimolatore della ghiandola bersaglio.

Ci si può chiedere se questa proprietà dei sistemi omeodinamici si presti a una modellizzazione di tipo logico-matematico. La risposta a questo quesito è positiva, anche se, ovviamente, qualsiasi modello non potrà mai esaurire la variabilità e la complessità dei sistemi biologici. Si tratta di concepire funzioni matematiche cicliche, o meglio iterative, in cui il prodotto sia la base di partenza per il ciclo successivo. Il più semplice tra questi modelli matematici è probabilmente quello della funzione iterativa di Verhulst, che è stata oggetto di approfondimenti e simulazioni in altri precedenti lavori (18,19).

Tali modelli mostrano che un sistema omeodinamico, al

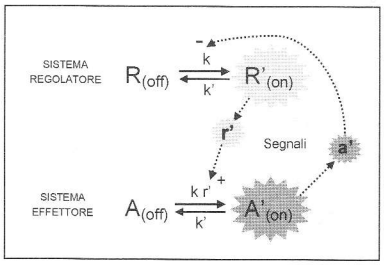


Figura 3.

Schema di un tipico sistema omeodinamico.

A/A': variabile dinamica;
k, k': parametri di controllo dei sistemi effettori;
a', r, b: segnali;
R: sistema regolatore;
R/R': sistema regolatore.

determinarsi di particolari condizioni, genera oscillazioni dei valori delle variabili in gioco. Tali oscillazioni possono essere ordinate (periodiche regolari) o caotiche (caos deterministico). Il passaggio da ordine a caos deterministico può avvenire per minime variazioni dei parametri di controllo della funzione. Si è quindi capito che il caos non è "disordine", ma implica come caratteri distintivi la *grande sensibilità alle condizioni iniziali* ed un certo grado di *impredicibilità* dell'evoluzione del sistema in tempi successivi.
Bisogna notare che quell'aspetto della complessità che parrebbe porre un limite alla conoscenza scientifica, cioè la perdita di possibilità di previsione globale, ha un risvolto positivo: la natura può impiegare il caos in modo costruttivo. Attraverso l'amplificazione di piccole fluttuazioni, essa può fornire ad un sistema naturale l'accesso alla novità e alla flessibilità rispetto al mutare dell'ambiente. Una preda che sfugga all'attacco di un predatore può usare un volo caotico per sorprendere il predatore stesso. Il sistema immunitario che tende a combattere i microrganismi può usare un gene caotico per produrre anticorpi della qualità adatta a reagire col microbo. L'evoluzione biologica chiede variabilità ed il comportamento caotico dei sistemi fornisce una sorta di "strutturazione" a tale variabilità, in modo che essa può essere in qualche modo controllata e posta al servizio dell'evoluzione stessa.

Riassumendo, le proprietà fondamentali dei sistemi dinamici e complessi sono le seguenti:

-Le relazioni tra variabili non sono indipendenti, esistendo una notevole connettività

-Il concetto di proporzionalità lineare non tiene (relazioni/equazioni non lineari)

-Le componenti individuali mostrano una sistematica variabilità
(es.: oscillazioni dei valori, frattali)

-Piccole alterazioni delle variabili possono causare risultati completamente diversi
(dipendenza sensibile dalle condizioni iniziali)

-Il sistema è comunque deterministico esistendo specifiche regole di interazioni tra variabili

-Apparente entropia negativa
(attrattori dinamici, emergenza di ordine e proprietà "sistemiche", strutture)

Complessità e reti

Segnali e loro recettori costituiscono quindi il mezzo fondamentale della comunicazione biologica, costituiscono il linguaggio dei sistemi omeostatici. Una proprietà che emerge indiscutibilmente dall'esame dei sistemi biologici è che i sistemi di controllo da cui dipende la attivazione di una risposta biologica sono molteplici. Il sistema effettore finale nella cellula(ma anche in un organo intero od in un centro nervoso) è operato da diverse vie di trasduzione del segnale a loro volta connesse con diversi recettori per vari segnali.
In biologia, le informazioni sono di solito ridondanti: per ottenere un determinato effetto si possono utilizzare diverse vie che utilizzano diversi messaggi. A seconda delle diverse strutture riceventi i risultati saranno diversi: produzione di diverse sostanze, attivazione della motilità di alcune cellule, secrezione di liquidi in altre, eventi proliferativi in altre cellule, e così via.
Ogni sistema (cellula, centro nervoso, enzima) può percepire molteplici segnali che sortiscono lo stesso effetto (vedi ad es. la figura 4). Un esempio tipico di tale *ridondanza* di informazione si ha

nel sistema nervoso. Qui si illustra una cellula dell'ipotalamo produttrice di CRH (corticotropin-releasing-hormon) la quale dipende da molti inputs sia positivi che negativi. Questo punto rappresenta la prima risposta neuroendocrina allo stress.
L'esistenza di segnali multipli che interessano lo stesso sistema genera naturalmente la possibilità di sinergismi ed antagonismi. L'antagonismo, o "gating" (apertura o chiusura del cancello), avviene di solito a livello di interferenza con la trasduzione del segnale, ma può avvenire anche a livello dei recettori nel caso del classico fenomeno dell'antagonismo recettoriale. Uno stesso messaggio/segnale può avere diversi effetti (anche opposti) perché esso è generato da un sistema che lo produce come effetto di una propria attivazione (a sua volta dipendente da altri messaggi) ma poi diffondendosi nell'organismo va a trasmettere l'informazione a vari sistemi riceventi (vari recettori).

Nella comunicazione dell'informazione biologica si è anche constatato che lo stesso segnale dif fondendosi nell'organismo produce diversi effetti su diversi sistemi ("pleiotropicità"). Mentre nella visione classica ad una certa sostanza (ormone, neurotrasmettitore) si assegnava un certo effetto, oggi si è visto che non è affatto così. L'organismo usa gli stessi segnali in diversi contesti con diversi significati e diversi risultati. Un segnale non ha "in sé" il proprio effetto, ma ciò dipende dal tipo di sistema ricevente che viene raggiunto.
Il caso più emblematico è rappresentato dalle citochine (19), ma un altro esempio ovvio è il sistema nervoso, che con un numero piuttosto limitato di trasmettitori ottiene risultati estremamente diversi che vanno dal movimento di un muscolo ad un calcolo matematico. Un esempio molto evidente di pleiotropicità può essere fatto a riguardo degli effetti dell'IL-1 e IL-6, citochine prodotte durante la reazione infiammatoria e che raggiungendo vari distretti del corpo (incluso il SN) mediano molte risposte fisiopatologiche. Per questo tali molecole sono anche dette "citochine multifunzionali". Vale la pena accennare al fatto che la scoperta della ridondanza e pleiotropicità delle citochine, mentre da un lato mette in evidenza la straordinaria complessità e finezza dei controlli biologici dei fenomeni reattivi ed immunitari, dall'altra ha "spento" gli entusiasmi iniziali sul possibile uso terapeutico di tali potenti molecole biologiche. Salvo qualche limitato impiego (interferoni, eritropoietina, GM-CSF), finora le citochine non sono state utilizzate su larga scala in medicina proprio perché, a causa delle molteplici azioni, hanno molti effetti "indesiderati".
Tutto ciò genera delle reti informazionali ridondanti attraverso le quali l'informazione è processata in modo parallelo e non lineare. L'esistenza di molteplici circuiti di diffusione e elaborazione dell'informazione biologica è fondamentale al fine di attribuire ad essa il corretto *significato*. Ad esempio, si può considerare il riconoscimento dell'aggressione chimico-biologica e la risposta al danno. Come fa una cellula a "capire" se una sostanza è *utile* o *dannosa* (e di conseguenza a reagire correttamente)? Lo fa in quanto è inserita in una "rete cognitiva" da cui derivano messaggi multipli per la significazione delle reazioni chimiche. La rete cognitiva è formata sia da informazioni interne alla cellula stessa, conseguite geneticamente o da precedenti esperienze (per cui, ad esempio, una precedente intossicazione ha pre-attivato i geni che producono le proteine de-tossificanti), sia da informazioni esterne, che "contestualizzano" il messaggio chimico locale nell'ambito di un sistema più vasto: l'evento assume significato positivo o negativo a seconda della compresenza di altri segnali i quali sono assolutamente necessari perché informano la cellula sullo stato delle altre parti del corpo. Così, il contatto di una cellula microgliale con l'endotossina batterica, ma anche con la proteina-beta dell'amiloide (cosa che può avere una sua

mportanza nella gravità della malattia di Alzheimer), scatena una fortissima risposta metabolica reattiva, con produzione di enormi quantità di radicali liberi, solo se contestualmente il macrofago viene a contatto con interferone-gamma, un prodotto dei linfociti T attivati. Se però simultaneamente all'interferone c'è anche interleuchina-4 (un prodotto dei linfociti B), la reazione macrofagica non ha luogo.

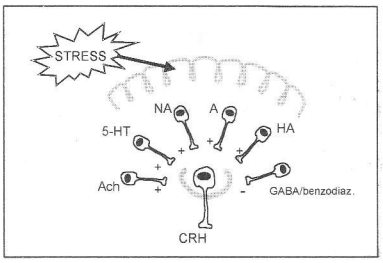


Figura 4.

Esempio di ridondanza del segnale nel SNC (20).

***Ach**=acetilcolina,*

***5-HT**=5-idrossitriptamina,*

***NA**=noradrenalina,*

***A**=adrenalina,*

***HA**=istamina,*

***CRH**=corticotropin-releasing-hormon (la sostanza che provoca il rilascio di ACTH e quindi di steroidi).*

Questi concetti valgono per tutte le cellule e tanto più per la funzione delle cellule e dei centri del sistema nervoso centrale, in cui sono elaborate parallelamente migliaia di informazioni per "decidere" quale e quanta reazione effettuare. In sintesi, una cellula è in grado di significare i messaggi che riceve solo se contestualizzata in un sistema adattativo complesso.

Al centro della nostra attenzione mettiamo quindi il concetto di reti. Le reti si trovano a tutti i livelli (anche Internet!). Nell'accezione più astratta, una rete può essere concepita come un insieme di nodi tra loro collegati da relazioni più o meno complesse (a esempio, di attivazione o inibizione). Quando una rete è ben funzionante, ben "connessa" al suo interno, il comportamento dell'insieme regola il funzionamento delle singole variabili, ciascuna delle quali dà il suo contributo, direttamente od indirettamente, alla regolazione delle altre.

Per cercare di costruire modelli di tali complessi sistemi, è stato proposto il metodo delle reti booleane (dal matematico G. Boole). Le reti booleane (figura 5) sono dei sistemi in cui i nodi sono costituiti da variabili binarie, ciascuna con due possibili stati di attività (ON e OFF), accoppiate vicendevolmente in modo che l'attività di ciascun nodo è determinata dalla precedente o concomitante attività di altri nodi, secondo particolari regole logiche (AND, OR, XOR, NOT), dette regole booleane.

Il modello, semplificando, prevede l'esistenza di due stati possibili per ogni nodo (ON e OFF): è perciò un'idealizzazione del fenomeno per cui ciascun sistema omeodinamico o processo biologico, per quanto funzionante in un ampio intervallo di attività (nel modello "ON" di solito si danno vari stati di attività a seconda del crescere della concentrazione di un attivatore) può essere al limite rappresentato come acceso/spento, attivo/inattivo, espresso/represso, accelerato/rallentato.

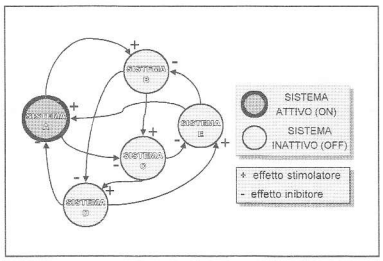


Figura 5.

Esempio schematico di rete booleana fatta da 5 nodi/sistemi.

La rete booleana si modifica nel tempo per successivi passaggi (iterazione), in seguito al gioco di stimolazioni ed inibizioni determinato dalla comunicazioni tra gli elementi.

La rete è dinamica e subisce un gioco di continui cambia-

menti, finché essa finisce in uno schema che si ripete. Questa è una evoluzione inevitabile, che avviene sempre prima o dopo, da qualsiasi dei possibili stati da cui si parta. Lo schema ripetitivo finale si chiama quindi attrattore dinamico della rete. E' uno stato di stabilità dinamica, che però può essere spostato da perturbazioni, come schematicamente illustrato in Figura 6.

In figura si può vedere come l'evoluzione di una rete di cinque nodi (che ha quindi 32 possibili stati) la porta ad un comportamento ripetitivo, ad un ciclo di tre diverse configurazioni che è chiamato attrattore dinamico. Una perturbazione che modifica un elemento del sistema lo può "spingere" fuori dell'attrattore originale innescando una serie di modifiche consequenziali che portano alla fine all'instaurarsi di un nuovo, diverso, schema ripetitivo che poi si mantiene. Gli stati possibili della ree booleana sono K^N. Ad esempio, è stata proposta una rete di 30.000 nodi (il numero approssimativo dei geni dell'uomo) con due connessioni che la controllano (on/off) avrà 230.000 possibili stati. Tuttavia, le simulazioni al calcolatore hanno mostrato che per una simile rete ci sono solo 256 configurazioni - che corrispondono approssimativamente al numero dei diversi tipi cellulari - come risultato del processo di formazione degli attrattori (21,22).
Nella rete di cinque nodi rappresentata in figura 5 e 6, gli stati possibili sono 2^5=32 possibili stati, gli attrattori solo 4. Il cambiamento di attrattore di un sistema dinamico può essere indotto da perturbazioni che lo colpiscano nel momento di sensibilità, oppure da mutazioni strutturali che rallentino le funzioni di una componente o che alterino le comunicazioni (perdita di integrità e di "connettività"). Questi concetti sono stati illustrati più ampiamente in precedenti lavori (19,23-26). In un apposito lavoro abbiamo anche illustrato come questo modello estremamente semplificato possa rappresentare un'interessante metafora della "legge dei cinque elementi" proposta dalla tradizionale medicina cinese e dell'effetto delle minime dosi di medicinali (27).
Oltre alle reti booleane, esistono molti altri modi per rappresentare le reti e simularne, con l'ausilio del calcolatore, il comportamento. Esistono anche modelli di rete a variabile continua (dove ogni nodo non varia solo come ON/OFF, ma può assumere valori discreti ed intermedi tra un massimo e un minimo). In tal caso, si può dimostrare facilmente con simulazioni al calcolatore che il gioco delle attivazioni ed inibizioni incrociate produce cambiamenti oscillanti che gradualmente si sincronizzano in modo perfetto e smorzano le instabilità osservate all'inizio. Da una situazione disordinata si passa ad una più ordinata ed armonica grazie al comportamento coerente di tutte le componenti della rete che si influenzano reciprocamente. La rete si comporta in modo molto ordinato e trova quest'ordine spontaneamente La coerenza della rete si ritrova quindi su due diverse scale temporali.

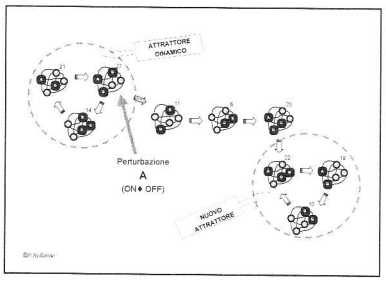


Figura 6.

Modificazioni dinamiche dello schema on/off della rete descritta in figura 5 e suoi attrattori.

Riassumendo, le proprietà delle reti biologiche sono le seguenti:

-Presenza di molteplici componenti comunicanti
→ formazione di molteplici circuiti di retroazione positivi e negativi

-Autoorganizzazione in attrattori dinamici
→ coerenza spaziale (strutture) e temporale (oscillazioni)
→ proprietà emergenti

-Formazione di sistemi dissipativi in presenza di energia
→ dipendenza dal contesto

-Irreversibilità
→ adattamento, plasticità, memoria, "priming", desensibilizzazione

-Connessione non-lineare tra gli elementi del sistema
→ fenomeni di amplificazione
→ facilità di fenomeni di risonanza

-Caos deterministico (impredicibilità) e strutture frattali
(autosomiglianza al variare di scala)

Un esempio: la risposta allo stress

Il corretto funzionamento del sistema dello stress è di fondamentale importanza per il mantenimento dell'omeodinamica psicofisica e dello stato di salute, che è, in fondo, la capacità di adattarsi con successo alle sfide ambientali. Esso può rappresentare, pertanto, un campo in cui si possono vedere chiaramente le implicazioni di quanto finora trattato. Senza scendere nei particolari, possiamo constatare come il "sistema di risposta allo stress" sia organizzato in diversi centri nervosi, ghiandole endocrine e altri organi tra cui cuore, vasi, fegato e sangue, tra loro comunicanti sia con fibre che con mediatori diffusibili. Esistono molti circuiti di attivazione e di controllo.

Sia uno stress psichico che uno fisico-biologico mettono in moto tutto il sistema, che per di più si auto-regola. Il sistema può essere alterato profondamente da esperienze stressanti vissute in particolari momenti della vita: ad esempio, la prematura separazione dalla madre del piccolo di scimmia fa sì che, in età adulta, la scimmia stessa avrà una più elevata e prolungata secrezione di ACTH e glucocorticoidi rispetto a scimmie di controllo, a parità di stimolo stressante. Anche nell'uomo, disregolazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene contribuiscono a patologie psichiatriche, immunitarie ed al danno neuronale nell'invecchiamento.

Altre manifestazioni abbastanza tipiche della risposta allo stress sono la soppressione dell'attività riproduttiva, la riduzione della nutrizione, la comparsa di ulcere gastroduodenali, l'incremento delle capacità di apprendimento e delle emozioni. Ovviamente, nonostante tutti questi fenomeni biologici e questi sintomi siano abbastanza aspecifici (nel senso che avvengono con tutti gli agenti stressanti), vi possono essere anche accentuazioni di un fenomeno o di un altro a seconda degli agenti eziologici e delle caratteristiche di base dell'animale o dell'uomo. Il fatto che anche fattori genetici siano importanti è dimostrato dalle differenze molto marcate che si possono osservare nelle risposte infiammatorie in ceppi di ratti che differiscono nella capacità di rispondere allo stato di sollecitazione.

I "sintomi" delle risposte reattive sono l'espressione delle modificazioni causate dallo stress sul

sistema omeodinamico a vari livelli. I sintomi vanno rivalutati come vie alla descrizione e soprattutto alla comprensione delle dinamiche patologiche. Infatti, i sintomi spesso rivelano la peculiare sensibilità e reattività individuale, il "modo di vivere" la malattia (che spesso è la cosa che più conta). Il linguaggio dei sintomi è per sua natura psico-somatico e quindi chiede un'interpretazione complessa e globale. Inoltre, la comparsa di sintomi è spesso una delle più precoci manifestazioni del disordine dell'omeodinamica. Infine, cosa di non poco conto, l'analisi dei sintomi "costa poco" dal punto di vista tecnologico.

Le varie reazioni dello stress avvengono in modo dinamico, distinguibile schematicamente in tre fasi:

a) *reazione di allarme*, che segue immediatamente lo stimolo, in cui i fenomeni descritti sono attivati massivamente e che si associa con diminuzione dei granuli secretori delle surrenali (perché hanno liberato in circolo i vari ormoni) e diminuzione del timo ed in genere del sistema linfatico e ematologico (effetto dei corticosteroidi), emoconcentrazione, ipocloremia;

b) *fase di resistenza*, che insorge quando l'esposizione allo stato di sollecitazione continua per un lungo periodo, in cui la maggior parte delle modificazioni morfologiche e biochimiche acute scompaiono o addirittura si invertono di direzione: si ha ipertrofia della corteccia surrenale, emodiluizione, ipercloremia;

c) infine, se il trattamento dannoso si prolunga oltre lo stadio della resistenza, subentra lo *stadio dell'esaurimento*, durante il quale ricompaiono le manifestazioni della reazione di allarme, ma l'omeodinamica è così instabile che questo stadio conduce presto a morte l'animale. La ragione fondamentale di questo stato di progressivo deterioramento è data dall'insorgenza dello shock, con grave disturbo dell'emodinamica, danni ischemici a importanti organi quali fegato e rene, tossiemia, alterazioni metaboliche e coagulazione intravascolare.

Insorge quindi un grave disordine della comunicazione nel sistema neuroendocrino, rappresentato dalla insensibilità centrale alle citochine e dalla resistenza periferica agli steroidi. Tutto ciò genera, fra l'altro, un riassetto anche del sistema immunitario cosicché si accentuano le patologie autoimmuni e i danni da infiammazione inopportuna.

In sintesi, la perdita di comunicazioni nelle reti omeodinamiche è deleteria (= la vera patologia) perché il disordine dei sistemi omeostatici coinvolti si mantiene e non può guarire spontaneamente. Questo è un importante meccanismo di cronicizzazione delle malattie.

Molte malattie riconoscono nella loro patogenesi, almeno nelle fasi iniziali, dei difetti della comunicazione che insorgono nelle reti complesse dei sistemi integrati, quali quelli considerati in altre sezioni di questo lavoro: controllo della proliferazione cellulare, sistema immunitario, equilibrio tra fattori pro- ed antiinfiammatori, ecc.

In una rete in cui molti sistemi omeodinamici (molecolari, cellulari, sistemici) sono interconnessi, l'informazione del sistema intero "percorre" dei cicli (attrattori) che hanno forme spazio-temporali variabili, fluttuanti, ma sempre riconducibili, nello stato di normalità, ad uno schema armonizzato con il tutto visto nella sua globalità, schema finalizzato alla sopravvivenza dell'organismo, con il minore dispendio di energia possibile. Se uno o più nodi di tali reti perdono le connessioni informative (il sistema omeodinamico in sé si spezza), o si interrompe il flusso di informazione tra diversi sistemi (mancanza di comunicazione), si ha un processo patologico proprio in quanto il sistema passa in un altro attrattore, così come si è visto possibile nei modelli booleani.

Un esempio tipico dell'occorrenza di un simile problema, in una comune situazione fisiopatolo-

gica, si ha nella depressione. Indagini cliniche e biologiche suggeriscono che eventi stressanti della vita, soprattutto di natura psicosociale, possano provocare l'insorgenza della malattia depressiva e che questa sia il risultato di una intensa e prolungata stimolazione dei circuiti cerebrali che vengono attivati durante lo stress. Circa il 50% dei soggetti affetti da depressione melanconica presenta concentrazioni elevate di cortisolo nel plasma e nelle urine, nonché una desincronizzazione del profilo della secrezione circadiana di questo ormone. Numerosi studi basati su indagini di funzionalità neuroendocrina sono stati effettuati per individuare la sede della disfunzione primaria dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nei depressi e tutti i risultati suggeriscono che l'ipercortisolismo di questi pazienti dipende da un'ipersecrezione di CRH da parte dell'ipotalamo, che risulta insensibile al feedback negativo del cortisolo e del desametasone (20). La depressione melanconica avrebbe quindi un suo meccanismo patogenetico in una risposta allo stress, che sarebbe però sfuggita ai normali meccanismi di autocontrollo e di autolimitazione, generando dinamiche comportamentali non più adattative, ma patologiche nel più vero senso della parola.

I meccanismi con cui tale disordine di comunicazioni insorge (sul piano biologico) sono vari: desensibilizzazione omologa dei recettori per eccesso di stimolo; preponderanza di segnali antagonistici esogeni o endogeni; mutazioni della memoria che codifica per segnali; danno strutturale con deficit del mezzo di trasmissione del segnale.

Su un piano più vicino al livello psicologico e psico-sociale, il concetto fondamentale non cambia: la "vera" patologia è mancanza di comunicazione. Ad esempio si può citare l'alexitimia, una sindrome il cui stesso nome significa letteralmente "mancanza di parole per le emozioni". Scrive infatti C.F. Stroebel (28): "L'alexitimia è un'evidente caratteristica di molti pazienti con disordini da somatizzazione. I segni dell'alexitimia includono la difficoltà di identificare, marcare e descrivere le sensazioni; ristretti processi immaginativi; incapacità di giocare e di farsi prendere dalle fantasie. (...) Le persone con alexitimia mancano di una sintassi con cui rappresentare simbolicamente la fisiologia delle emozioni". Quanto tale atteggiamento mentale sia legato alla patologia lo sa chiunque si interessa di medicina psicosomatica e di medicina "olistica". Basti citare, ad esempio, uno studio epidemiologico molto significativo dove si è dimostrato la personalità di tipo-D (la tendenza a sopprimere il distress emozionale) era un significativo fattore predittivo per la mortalità in pazienti con malattia coronarica, indipendentemente da altri fattori di rischio biomedici (29).

Verso una medicina integrata

Ad una certa concezione patologica si lega indiscutibilmente una certa metodologia diagnostica e terapeutica. Una nuova concezione della malattia come disordine della comunicazione, si propone di mettere in atto le strategie di un nuovo ed efficace metodo clinico. Perciò, la prospettiva di una medicina della complessità apre necessariamente a diversi approcci terapeutici. Poiché il sistema è estremamente complesso ed integrato, si tratta innanzitutto di capire che la metodologia clinica è tanto più efficace quanto più è in grado di integrare, in modo razionale e controllato, diverse e complementari metodologie (30,31).

Se è vero che il primo atto medico è la prevenzione, di fronte a una malattia in atto sono possibili essenzialmente quattro linee di condotta: la terapia eziologica, la soppressione, la sostituzio-

ne e la regolazione. Per terapia eziologica si intende quella che combatte o minimizza la causa della malattia. Per soppressione si intende l'intervento che è teso a combattere la manifestazione principale della malattia, sia sul piano dei sintomi che su quello anatomopatologico. Per sostituzione si intende l'intervento che ripara un danno, biochimico o anatomico, mediante la somministrazione, dall'esterno, della molecola o dell'organo mancante. Per regolazione si intende l'intervento che è mirato ad aiutare le dinamiche di guarigione dell'organismo stesso. Data la complessità dei processi regolatori che si sono perfezionati nel corso dell'evoluzione, la vera guarigione ("restitutio ad integrum") da una malattia non può che essere compiuta dall'organismo stesso. Quello che può fare il medico è di sostenere e possibilmente indirizzare il processo di guarigione, di rimuovere i blocchi che si sono instaurati e di prevenire le ricadute.
Come orientamento generale, si tratta di rendere operativo il concetto che bisogna incrementare le comunicazioni dove esse si siamo bloccate, introducendo nel sistema opportune informazioni dall'esterno. La terapia di regolazione può essere attuata in molti modi diversi, cui in questa sede si può solo accennare: induzione di opportune modifiche della dieta e dello stile di vita, assunzione di piccole dosi di medicinali (dove per medicinali si intende non solo il farmaco chimico convenzionale ma anche sostanze naturali cosiddette "biological response modifiers"), terapie fisiche, climatiche, psicologiche e via dicendo. Perché ciò inneschi la reazione di guarigione (non solo una modifica transitoria) è necessario che il sistema oggetto del trattamento sia al centro della dinamica patologica che sottintende al quadro clinico, bisogna che il bersaglio dell'intervento regolatore abbia veramente un ruolo chiave a livello dei primi stadi del processo patogenetico. Non si tratta di "dimostrare" la superiorità di un metodo o di un altro, ma di partire dalla considerazione che nessun metodo può dirsi esclusivo e che, secondo le dinamiche del processo patologico, si possono presentare opzioni di diversa priorità e opzioni di integrazione di varie metodologie.

In questo contributo, dedicato alle basi generali della comunicazione biologica non si è affronta to in modo specifico l'approccio omeopatico, che rappresenta probabilmente una delle più significative vie per affrontare il problema della complessità e della regolazione così come qui prospettato. In breve, si può così riassumere l'ipotesi del modo d'azione dell'omeopatia, visto alla luce di quanto si è illustrato in questo lavoro:

-L'azione terapeutica del medicinale "simile" alla malattia può essere basata fondamentalmente sul frequente fenomeno della inversione degli effetti secondo la dose e/o secondo lo stato fisiologico del sistema ricevente, tipico (anche se non costante) comportamento dei sistemi non-lineari e lontani dall'equilibrio.

-La medicina scelta secondo il principio di similitudine può essere percepita come informazione regolatoria specifica dai sistemi biologici svolgenti un ruolo cruciale nella dinamica della malattia.

-La specificità può essere basata sulla sensibilizzazione del sistema biologico (facilmente indotta dalla malattia), sulla complessità del quadro degli effetti "puri" (provati sul sano) del medicinale (per la molteplicità dei principi attivi e la loro pleiotropicità d'azione), sulla piccolezza della dose (più bassa è la dose, più specifico è l'effetto in quanto interessa solo i sistemi più sensibili).

-La reazione dell'organismo all'informazione regolatoria può consistere nell'allontanamento dall'equilibrio costituito dall'attrattore patologico ("sblocco" dell'adattamento patologico) e dallo spostamento in un attrattore prossimale allo stato di salute. Il medicinale agirebbe come una frequenza informativa che porta una memoria associativa persa dal sistema a causa della patologia.

-L'applicazione clinica del principio del simile (analisi dei sintomi della persona nella sua complessità e individualità) può consentire l'identificazione di rimedi specifici per la persona malata anche in assenza di conoscenze sui singoli meccanismi molecolari coinvolti. La geniale intuizione del "simile" come regola di natura euristica nel campo della complessità rappresenta il principale contributo di Hahnemann alla medicina ed allo stesso tempo il motivo dell'attuale rinascita del suo metodo di ricerca del medicinale specifico ed individualizzato.

-I medicinali omeopatici possono contenere informazioni biologicamente significative di natura chimica (microdosi) o fisica (alte "potenze") o entrambe. Tale aspetto è quello ancora più controverso e richiede una trattazione a parte basata sulla fisica della materia condensata, anche se quanto si è visto sulle fini dinamiche di regolazione dell'informazione biologica rende un po' più plausibili i paradossi omeopatici anche in questo campo.

Per approfondimenti di quest'ultimo aspetto si rimanda alla bibliografia n. 1,5,18,32-33

BIBLIOGRAFIA

1. Boyd LJ. *A Study of the Simile in Medicine.* Philadelphia. Boericke and Tafel, 1936 (edizione italiana a cura di P. Bellavite: Il Simile in Medicina: medicina Ippocratica, Omeopatia e Scienza, Ed. Cortina, Verona, 2001).

2. Oberbaum M, Cambar J. *Hormesis: dose-dependent reverse effects of low and very low doses.* In: Endler PC, Schulte J, editors. Ultra High Dilution. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 1994: 5-18.

3. Calabrese EJ, Baldwin LA. *The marginalization of hormesis.* Hum Exp Toxicol 2000; 19(1):32-40.

4. Chibeni SS. *On the scientific status of homeopathy.* Br Homeopath J 2001; 90(2):92-98.

5. Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, Bertani S, Conforti A. *L'omeopatia nella prospettiva della ricerca scientifica.* Ann Ist Super Sanita 1999; 35(4):517-527.

6. Betti L, Brizzi M, Nani D, Peruzzi M. *Effect of high dilutions of Arsenicum album on wheat seedlings from seed poisoned with the same substance.* Br Homeopath J 1997; 86:86-89.

7. Van Wijk R, Wiegant FA. *The similia principle as a therapeutic strategy: a research program on stimulation of self-defense in disordered mammalian cells.* Altern Ther Health Med 1997; 3(2):33-38.

8. Van Wijk R, Wiegant FAC, Souren JEM, Ovelgonne JH, van Aken JM, Bol AWJM. *A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants.* Biomed Ther 1997; 15:4-13.

9. Elia V, Niccoli M. *Thermodynamics of extremely diluted aqueous solutions.* Ann N Y Acad Sci 1999; 879:241-248.

10. Bastide M. *Immunological examples on ultra high dilution research.* In: Endler PC, Schulte J, editors. Ultra High Dilution. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ, 1994: 27-33.

11. Endler PC, Schulte J. *Homoopathie und Bioresonanztherapie. Physiologische und Physikalische Voraussetzungen Grundlagenforchung.* Wien: Medizinverlag Maudrich, 1997.

12. Nicolis G, Prigogine Y. *La complessità. Esplorazioni nei Nuovi Campi della Scienza.* Torino: Einaudi, 1991.

13. Federspil G, Scandellari C. *L'evoluzione storica della metodologia in medicina.* Feder Medica 1991; 44:481-490.

14. Bar-Yam Y. *Dynamics of Complex Systems. Reading,* Ma: Addison-Wesley, 1997.

15. Guidotti GG. *Patologia Generale.* Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 1990.

16. Jacob F. *The Logic of Life: A History of Heredity.* New York: Pantheon, 1973.

17. Harold FM. *The Vital Force: A Study of Bioenergetics.* New York: Freeman and Company, 1986.

18. Bellavite P, Signorini A. *Homeopathy, a Frontier in Medical Science. Experimental Studies and Theoretical Foundations.* Berkeley CA, U.S.A.: North Atlantic Books, 1995.

19. Bellavite P. Biodinamica. *Basi fisiopatologiche e tracce di metodo per una medicina integrata.* Milano: Tecniche Nuove, 1998.

20. Calogero AE, Serra MC. *Lo stress.* Padova: Piccin, 1999.

21. Kauffman SA. Origins of *Order: Self-Organization and Selection in Evolution.* Oxford: Oxford University Press, 1993.

22. Kauffman SA. *Anticaos ed evoluzione biologica.* Le Scienze 1991; 278:82-91.

23. Bellavite P, Andrighetto GC, Zatti M. *Omeostasi, Complessità e Caos. Un'introduzione.* Milano: Franco Angeli, 1995.

24. Bellavite P, Signorini A. *Pathology, complex systems and resonance.* In: Schulte J, Endler PC, editors. Fundamental Research in Ultra-High Dilution and Homoeopathy. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Acad. Publ., 1998: 105-116.

25. Conforti A, Bertani S, Lussignoli S, Bellavite P. *Pharmakodynamik und komplexe Systeme.* In: Hess H, editor. Biologische Mediczin in der Orthopedie/Traumatologie, Rheumatologie. Baden Baden: Aurelia Verlag, 1998: 39-52.

26. Bellavite P.; Andrioli G.; Lussignoli S. *Biodinamica e medicina integrata.* In: Lo Monaco R, editor. Questa Bella d'Erbe Famiglia. Gorizia: Budin 1998: 76-84.

27. Bellavite P, Semizzi ML, Lussignoli S, Andrioli G, Bartocci U. *A computer model of the five elements theory of traditional chinese medicine.* Complem.Ther.Med. 1998; 6: 133-140.

28. Stroebel CF. *Somatization and alexithymia as aspects of mind-body intelligence.* Advances - Journal of Body-Mind Health 1998; 14:113-117.

29. Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL. *Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease.* Lancet 1996; 347:417-421.

30. Bellavite P. *Medicine complementari. Considerazioni semantiche e prospettive d'integrazione.* Verona Medica 1998; 33:34-38.

31. Bellavite P, Conforti A, Lechi A, Menestrina F, Pomari S. *Le medicine complementari. Definizioni, applicazioni, evidenze scientifiche disponibili.* Milano: Utet-periodici, 2000.

32. Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, Signorini A, Ortolani R, Conforti A. *Scientific reappraisal of the "Principle of Similarity".* Med Hypoth 1997; 49:203-212.

33. Bellavite P, Lussignoli S, Semizzi ML, Ortolani R, Signorini A. *The similia principle. From cellular models to regulation of homeostasis.* Brit Hom J 1997; 86:73-85.