

Battista Roberto Polillo

Allergie vere e immaginarie

Il sistema immunitario
e l'influenza dell'ambiente
e del contesto sociale

E SALUTE

SCIENZE



FORMAZIONE

FrancoAngeli

Informazioni per il lettore

Questo file PDF è una versione gratuita di sole 20 pagine ed è leggibile con **Adobe Acrobat Reader**



La versione completa dell'e-book (a pagamento) è leggibile **con Adobe Digital Editions**.

Per tutte le informazioni sulle condizioni dei nostri e-book (con quali dispositivi leggerli e quali funzioni sono consentite) consulta [cliccando qui](#) le nostre F.A.Q.

Collana Scienze e salute

Coordinata da Mara Tognetti Bordogna

Il rapporto sempre più autonomo e responsabile che il cittadino intrattiene oggi con il proprio benessere fa di salute e malattia il terreno su cui si misurano bisogni individuali e collettivi, esigenze relazionali e alterazioni biofisiche, richieste di intervento di apparati normalizzanti (il complesso sanitario). La ricaduta di tali eventi nel quotidiano richiede chiavi di lettura coerenti che ne determinino il significato in rapporto sia al campo disciplinare di interesse che al contesto in cui maturano, dove si generano comportamenti non comprensibili a partire da un'ottica meramente sanitaria.

D'altro canto il diritto alla salute, diventato parametro di qualità della vita, investe di nuove responsabilità il sistema di cura sia esso pubblico, privato o di terzo settore aprendo al tempo stesso nuovi scenari occupazionali. Tutto ciò richiede attenzione e impegno sia nel campo della formazione delle figure che promuovono la salute, sia della produzione di testi per gli operatori, come è fondamentale che le diverse discipline concorrano a definire di volta in volta che cosa sia "salute" e attraverso quali azioni possa essere efficacemente promossa nel mutato contesto sociale.

Di qui l'urgenza di una collana che, seguendo più direzioni (*Teorie, Ricerca, Formazione, Comunicazione e Saperi transculturali*) e avvalendosi anche di apporti internazionali, contribuisca ad abbattere gli steccati disciplinari in cui la salute è stata rinchiusa e ne promuova una concezione più ampia.

Comitato dei Saggi

Albino Claudio Bosio, Psicologia medica, Università Cattolica di Milano; *Giulia Castagnini*, Unità Operativa Complessa di Cure Palliative, Hospice - A.O. Desio e Vimercate; *Cesare Cislighi*, Economia sanitaria, Università di Milano; *Giorgio Cosmacini*, Università Vita-Salute dell'Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele; *Pierpaolo Donati*, Sociologia della salute, Università di Bologna; *Marco Ingrosso*, Promozione della salute, Università di Ferrara; *Michele La Rosa*, Organizzazione sanitaria, Università di Bologna*; *Sergio Manghi*, Sociologia della conoscenza, Università di Parma; *Mario Morcellini*, Scienze della comunicazione, Università di Roma; *Antonio Pagano*, Igiene e Medicina preventiva, Università di Milano; *Benedetto Saraceno*, Segretario generale Lisbon Institute of Global Health; *Giovanna Vicarelli*, Professioni sanitarie, Università Politecnica delle Marche; *Paolo Giovanni Vintani*, Farmacista in Barlassina (Mi);

Comitato editoriale della collana

Maria Carmela Agodi, Università Federico II di Napoli; *Roberto Beneduce*, Università di Torino; *Gilles Bibeau*, Mc Gill University, Università di Montreal; *Micol Bronzini*, Università Politecnica delle Marche; *Mario Cardano*, Università di Torino; *Annarosa Favretto*, Università di Torino; *Angela Genova*, Università di Urbino; *Claudine Herzlich*, CNRS-Ecoles Hautes Etudes en Sciences Sociales; *Florentine Jaques*, Università di Metz; *Stefano Neri*, Università degli Studi di Milano; *Mariella Pandolfi*, Università di Montreal; *Pier Paola Perucci*, Università di Ferrara; *Ilenia Picardi*, Università Federico II di Napoli; *Valeria Quaglia*, Università di Macerata; *Simone Sarti*, Università di Milano; *Marco Terraneo*, Università di Milano-Bicocca; *Mara Tognetti Bordogna*, Università di Milano, Coordinatore della collana; *Irena Žemaitaitytė*, Università di Vilnius.

I titoli della collana Scienze e salute sono sottoposti a doppio referaggio anonimo.

Saperi Transculturali

Coordinata da Alfredo Ancora

Saperi Transculturali, sezione della Collana Scienze e salute, vuole raccogliere testimonianze ed esperienze, frutto di contaminazioni provenienti da diversi campi del sapere. Nell'attuale dibattito scientifico - dove elementi culturali, sociali e psicologici interagiscono continuamente - è necessario mantenere le porte aperte agli stimoli provenienti da un mondo sempre più in movimento. L'attuale società, che si sta trasformando secondo ritmi sempre più vertiginosi e in alcuni casi troppo veloci, ha bisogno di momenti di riflessione, di ascolto, di un diverso posizionarsi verso l'altro, l'altrove, l'altrui.

Il rischio è altrimenti di produrre una cultura solo autoconfermante, poco incline a quel "qualcosa di nuovo" che avanza, che turba ed affascina, sotto diverse vesti. L'obiettivo che questa sezione vuole cercare di cogliere è dare voce a perturbazioni che attraversano le culture, senza la prevaricazione di qualcuna su qualcun'altra. "Ogni cultura è tutte le culture" non è uno slogan, ma una direzione nel rispetto del reciproco valore di ognuna. I testi che vogliamo presentare vorrebbero intercettare i fermenti e gli stimoli che il contatto con mondi nuovi alimenta ed è alimentato. Essi vogliono altresì raffigurare uno spazio di rappresentazione per saperi di autori, italiani e non, dove sia possibile liberarsi da griglie conoscitive troppo ristrette ed esplora territori, anche impervi.

Comitato scientifico

Alfredo Ancora, coordinatore della sezione Saperi transculturali; *Massimo Buscema*, Mathematics, University of Denver, Colorado; *Bruno Callieri †*, Psichiatria, Università La sapienza, Roma; *Silvia Canetto*, Psychology of Colorado State University, Fort Collins; *Enzo Colombo*, Sociologia dei processi culturali e comunicativi, Milano; *Emilia Colucci*, Department of Psychology, Middlesex University London; *Piero Coppo*, Organizzazione Interdisciplinare Sviluppo Salute e Centro Studi Sagara; *Carla Corradi Musi*, Dipartimento Ugrofennico, Università di Bologna; *Simon Dein*, Anthropology and Medicine, Goldsmith and Durham University London; *Antonella Delle Fave*, Psicologia generale, Università di Milano; *Rita El Khayat*, Antropologia delle scienze e del sapere, Università di Chieti; *Carlos Estellita-Lins*, Mental health researcher Fundação Oswaldo Cruz Rio de Janeiro; *Mario Galzigna*, Storia della scienza ed epistemologia clinica, Università di Venezia; *Mihaly Hoppàl*, Institut of Ethnology Budapest; *Julian Leff*, Institut of University of London; *Roland Littlewood*, Anthropology and Psychiatry, University College London; *Alessandro Lupo*, Istituto antropologia Università la Sapienza Roma; *Paul Martino*, Etnopsychiatrie, Université de Bordeaux; *Mario Antonio Reda*, Psicologia generale e clinica, Università di Siena; *Marie Rose Moro*, Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, Université Paris 5; *France Schott-Bllmann*, Danse-Thérapie, Université de Sorbonne, Paris; *Michael Taussig*, Anthropology, Columbia University, New York; *Mara Tognetti Bordogna*, Politiche socio-sanitarie, Medicine complementari, Università Federico II di Napoli, direttrice della collana Scienze e salute; *Franco Voltaggio*, Filosofia della scienza, Università di Macerata.

Battista Roberto Polillo

Allergie vere e immaginarie

**Il sistema immunitario
e l'influenza dell'ambiente
e del contesto sociale**

E SALUTE

SCIENZE

FORMAZIONE

FrancoAngeli

Progetto grafico di copertina: Elena Pellegrini

Immagine in copertina:
panorama della Valle del Tevere da Calvi dell'Umbria,
fotografia di Roberto Polillo.

Isbn: 9788835169932

Copyright © 2024 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy.

*L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore.
Sono riservati i diritti per Text and Data Mining (TDM), AI training e tutte le tecnologie
simili. L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le
condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito www.francoangeli.it*

A Leonardo e Giacomo

*Tutto ciò che è razionale è reale,
tutto ciò che è reale è razionale*

F. Hegel, 1821

Indice

Premessa , di <i>Francesco Riva</i>	pag.	11
Prefazione , di <i>Riccardo Asero e Lorenzo Cecchi</i>	»	15
Presentazione	»	19
Parte Prima. Il sistema immunitario e le sue correlazioni funzionali		
1. Sistema immunitario, sistema nervoso e microbiota intestinale: coevoluzione e interdipendenza	»	29
1. Una ricerca in continua evoluzione	»	29
2. Le basi cellulari della risposta allergica e immune	»	30
3. Un sistema ad alta complessità	»	31
2. L'immunità naturale come prima linea di difesa	»	33
1. La prima linea difensiva tra ambiente e mondo interno	»	33
2. Il ruolo dei recettori TRL e NOD nell'attivazione dell'immunità naturale	»	35
3. Le cellule dendritiche presentanti l'antigene (APC) e il doppio dilemma amico/nemico; innocuo/ dannoso	»	36
4. Due diversi meccanismi di blocco e controllo per una risposta appropriata	»	38
5. Le diverse famiglie di APC	»	40
6. Il complesso MHC di I° e II° tipo nella presenta- zione dell'antigene ai Linfociti CD8+ e CD4+	»	41
7. Le cellule linfoidi naturali ILCs	»	42
8. Le capacità adattive delle cellule dell'immunità naturale (trained immunity)	»	44

3. L'immunità adattiva: selettività e persistenza nel tempo	pag.	45
1. Caratteristiche generali	»	45
2. Le cellule dell'immunità adattiva	»	46
3. I linfociti T: orchestrazione e realizzazione della risposta immune	»	47
4. I recettori di membrana specifici per l'antigene (TCR e BCR)	»	48
5. Il processo di maturazione dei Linfociti T	»	53
6. Il riarrangiamento del recettore	»	54
7. I linfociti B	»	54
8. Il meccanismo di ricombinazione genica per generare la variabilità recettoriale del BCR	»	57
9. I diversi sub set di linfociti B e le funzioni svolte	»	57
10. La sovrapposizione di funzioni tra immunità naturale e adattiva	»	59
4. L'integrazione dell'immunità con il sistema nervoso e il microbiota	»	61
1. L'integrazione tra cellule immuni e neuroni. I fasci nervosi con funzioni Yang (fibre C) e Yin (effettori Vago)	»	61
2. Le vie lunghe di connessione: i due sistemi di risposta allo stress	»	65
3. La risposta allo stress acuto	»	65
4. Regolazione ed effetti del cortisolo	»	66
5. Lo stress cronico	»	66
6. Il microbioma e le connessioni con il sistema nervoso e il sistema immunitario	»	67
Parte Seconda. Le allergie vere e immaginarie: la componente culturale e le pressioni del mercato		
5. La visione tradizionale di "allergia"	»	73
1. Un fenomeno disreattivo sopravvissuto all'evoluzione	»	73
2. Immunoreazioni di tipo Immediato Th2 e di tipo Ritardato	»	73

3. L'allergia come primordiale difesa nei confronti degli elminti	pag.	77
6. La visione alternativa: l'allergia come componente difensiva e dis-reattiva del sistema immunitario	»	79
1. Immunità di tipo I° e II	»	79
2. I meccanismi di protezione dell'immunità di tipo II	»	80
3. Gli aspetti epidemiologici delle allergopatie	»	80
4. I fattori responsabili dell'aumento delle allergopatie	»	81
5. Il ruolo degli stili di vita	»	82
6. Epigenetica e allergopatie di tipo Th2	»	83
7. I pollini e la malattia respiratoria (ARD)	»	84
8. Gli allergeni pollinici e le forme cliniche di pollinosi	»	85
9. Le manifestazioni cliniche delle pollinosi	»	88
10. Le famiglie dei pollini maggiormente sensibilizzanti	»	90
11. Diagnosi e principi di terapia delle pollinosi	»	92
7. Le reazioni indesiderate da alimenti	»	95
1. Allergie e intolleranze: classificazione	»	95
2. Eziopatogenesi dell'allergia alimentare	»	96
3. Caratteristiche delle intolleranze alimentari	»	98
4. L'alimentazione nella storia evolutiva dell'uomo	»	100
5. Il cibo tra natura e cultura: esclusioni e preferenze	»	102
6. Le reazioni di tipo allergico	»	105
7. Riproducibilità delle reazioni allergiche e fattori favorenti	»	105
8. I quadri clinici di allergia alimentare	»	106
9. La necessità di un inquadramento clinico specialistico	»	107
10. Gli alimenti responsabili di allergia e intolleranza	»	107

**Parte Terza. L'approccio One Health
alle problematiche allergologiche**

8. Dal "riduzionismo" all'approccio "One Health"	»	111
1. Il concetto di rete genica	»	111
2. Definizione di One Health	»	112
9. Il livello delle politiche pubbliche nazionali.	»	113
1. Gli impegni del governo a livello Europeo	»	113
2. La crisi del Servizio Sanitario Nazionale	»	114

3. Le cifre del defianziamento e della perdita di strutture e personale	pag.	114
4. Il deficit di programmazione per la promozione della salute	»	118
10. Le diseguaglianze di salute e di reddito e le conseguenze sugli orologi biologici	»	119
1. Determinanti e disuguaglianze di salute, un nuovo approccio allo studio delle malattie	»	119
2. Le disuguaglianze di reddito e di salute nel nostro Paese	»	121
3. La salute percepita	»	122
11. L'assenza di politiche della salute di rilancio del servizio sanitario	»	125
1. Un sistema sanitario iniquo e duale	»	125
2. Il declino dell'assistenza allergologica	»	126
3. Riforma dell'assistenza territoriale e standard ospedalieri	»	126
12. Il ruolo degli operatori e la relazione con il paziente	»	131
1. Le norme per limitare l'esposizione ai pollini	»	131
2. L'approccio dietetico razionale ai disturbi alimentari	»	133
13. Gli strumenti di partecipazione e la necessità del cambiamento	»	135
Postfazione , di <i>Francesco Murzilli</i>	»	137
Ringraziamenti	»	141

Premessa

Una robusta letteratura scientifica ha ampiamente supportato il concetto che le malattie croniche non comunicabili sono il risultato di fattori eziologici multipli che iniziano ad agire molto precocemente nella storia e nella vita degli individui.

Si potrebbe dire che le basi delle future malattie croniche sono poste nel periodo intrauterino e che i fattori di nocività individuali e collettivi, legati all'ambiente di vita, al contesto socio-familiare e successivamente agli stili di vita, ne determinano compiutamente gli esiti nella vita adulta.

Un processo di accumulazioni di “svantaggi” in termini di cattiva salute che riconoscono nei processi epigenetici di modifica del patrimonio genetico ereditato il principale meccanismo patogenetico.

Una mole altrettanto importante di studi ha anche dimostrato come il processo di metilazione del DNA, elemento caratteristico delle modifiche epigenetiche oggi facilmente misurabile con le moderne metodiche di laboratorio, sia più accelerato nei soggetti a condizioni di svantaggio sociale o con traumatismi di vario genere dell'infanzia.

Il nostro DNA va incontro a senescenza accelerata in presenza di un eccesso di fattori non salutogeni.

Tra questi fattori rientrano a pieno titolo quelli legati all'inquinamento e all'eccessiva esposizione a CO₂, PM 10 e incombusti diesel, come anche al “climate change” che ne incrementa la concentrazione. Il termine Esposoma sta a indicare questo fenomeno di progressiva accumulazione di fattori nocivi per la salute favorenti l'insorgenza di pluripatologie ad andamento cronico (malattie cardiovascolari, BPCO e tumori).

Un ulteriore fattore di grande rilevanza è uno scorretto regime alimentare. Da un lato si tratta di un eccesso di calorie sostenute al consumo di cibi ipercalorici catalogabili come *junk food* all'origine di quell'epidemia silenziosa che è l'obesità anche essa a partire dalla prima infanzia; dall'altro un eccesso di cibi ultraprocessati (dalle merendine agli insaccati passando per i cibi pronti al consumo) dotati di un chiaro effetto pro-infiammatorio. Tali cibi

infatti risultano fortemente implicati in una serie di patologie ad andamento cronico come diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari, malattie infiammatorie intestinali compresa esofagite eosinofila e forse anche nelle patologie cutanee croniche come psoriasi e dermatite atopica. Lo stesso dicasi per i detergenti come i derivati della lauril solfato in grado di danneggiare la barriera epiteliale dando avvio alla risposta immologica e infiammatoria a carico di diversi tessuti come cute, bronchi o intestino ed esofago.

Incomincia dunque a essere sufficientemente chiaro come gli effetti salutogeni della dieta mediterranea oltre a essere legati ai grassi polinsaturi contenuti nell'olio di oliva (a differenza di quelli saturi presenti nel grasso animale e olio di semi vari con effetti aterogeni) siano strettamente correlati al fatto che i cibi sono freschi (in primis frutta, verdura e pane non conservato) e quindi scarsamente manipolati e addizionati con conservanti e dolcificanti dall'industria alimentare trasformativa.

Siamo dunque di fronte a un chiaro cambio di paradigma per quanto riguarda le nostre conoscenze scientifiche a cui non corrisponde ancora una coerente strategia nelle scelte di politica sanitaria del sistema paese nel suo complesso come anche in ambito europeo.

Il principio "la salute in tutte le politiche" mantiene dunque una sua indiscussa validità e deve spingerci a un'azione quanto più condivisa tra tutti gli attori che operano nel campo istituzionale dal livello nazionale a quello territoriale.

L'intervento pubblico deve poi concentrarsi nel fornire ai cittadini una chiara visione dei problemi facendo chiarezza sulle crescenti fake news che si diffondono in ambito sanitario e che promuovono, purtroppo con successo, interventi diagnostici e terapeutici totalmente privi di evidenze scientifiche a loro conforto.

In tale contesto il libro di Roberto Polillo offre una visione chiara e documentata di come a fronte di un fortissimo incremento delle allergie respiratorie, in cui un ruolo determinante lo hanno l'inquinamento atmosferico e il climate change, vi è una sopravvalutazione delle allergie alimentari (che tali non sono) fortemente sostenuta da soggetti economici interessati ad ampliare il loro mercato nella produzione e commercializzazione di cibi "alternativi". Un fenomeno in fortissima crescita in tutto il mondo occidentale che si sostiene anche grazie alla disponibilità e diffusione di test diagnostici cosiddetti per le intolleranze di nessuna validità scientifica.

Su questo campo occorre dunque procedere con determinazione con politiche pubbliche che potenzino i servizi di allergologia, oggi carenti, e nello stesso tempo scoraggino l'uso di test non validati dalla comunità scientifica impegnandosi contro il consumismo sanitario che distoglie risorse diversamente utilizzabili

Bisogna dunque implementare una cultura della promozione degli stili di vita corretti e di educazione alla salute su cui il CNEL e in particolare il gruppo di lavoro da me coordinato è attivamente impegnato creando sinergie con i diversi attori del campo: dai professionisti della salute alle forze produttive del settore.

Il testo di Roberto Polillo va dunque in questa direzione partendo da un'analisi della situazione attuale e da un'accurata, quanto comprensibile, disamina del funzionamento del sistema immunitario per approdare, nell'ultima parte del suo lavoro, agli aspetti di sanità pubblica avanzando una serie di proposte di ampio respiro per uscire da questa situazione e offrire ai cittadini servizi di qualità.

Un lavoro che colma una lacuna nella trattatistica medica e che offre spunti di riflessione da approfondire in sede di dibattito pubblico.

Francesco Riva

Consigliere CNEL

Presidente Delegato della Giunta del Regolamento del CNEL

Consiglio di Presidenza del CNEL

Coordinatore del gruppo di lavoro tematico

“Promozione degli Stili di Vita ed Educazione Alla Salute” del CNEL

Prefazione

Nell'attuale precipitosa fase di sviluppo della società emerge sempre più chiaramente un rovescio di medaglia. La tumultuosa velocità con cui si accumula una mole crescente di innovazioni richiede inevitabilmente un grandissimo sforzo di aggiornamento e adattamento al genere umano nel suo complesso, almeno per quanto riguarda la vita quotidiana. In altre parole, si corre il rischio che gli strumenti posti alla portata di tutti e l'accesso indiscriminato all'informazione amplino enormemente la forbice tra chi dispone degli strumenti (culturali) per potere selezionare, soppesare ed elaborare in maniera critica ciò che la tecnologia ci rovescia quotidianamente addosso e coloro che, vuoi per minore propensione al ragionamento o per minore capacità di filtrare il flusso informativo (un fenomeno che si osserva generalmente negli strati meno attrezzati culturalmente della popolazione) non riescono in tale compito. Il risultato di tale fenomeno è che nel secondo gruppo di persone si generano frequentemente posizioni preconcepite, acritiche o basate su falsi convincimenti, spesso con la consapevole complicità di soggetti che mirano esattamente a tale risultato.

È infatti notorio che l'ignoranza è una condizione di vulnerabilità che facilita il controllo da parte di soggetti o strutture che puntano esattamente a tale fine per poterne approfittare a loro vantaggio. Un esempio lampante è quello del rifiuto delle vaccinazioni anti-infettive da parte di una parte (fortunatamente minoritaria) della popolazione, nella convinzione che le medesime possano arrecare danni alla salute quando non siano state proposte attentamente da strutture "superiori" per esercitare un indebito controllo sulle persone. Inutile, in questi casi, osservare che se la durata della vita media è passata da 50 a 80 anni in un paio di generazioni nei paesi sviluppati il merito è esattamente della vittoria contro le malattie infettive ottenuta mediante farmaci antibatterici, antifungini e antivirali e soprattutto mediante la prevenzione vaccinale. Tutto questo senza nascondersi il fatto che tale successo si ottiene a discapito dei quei pochissimi che sviluppano reazioni avverse ai trattamenti. Resta una questione di scelta...

È innegabile che l'ambiente influenzi in maniera decisiva il nostro sistema immunitario. L'esposizione ad agenti infettivi, sostanze inerti, molecole irritanti ed in generale a tutto ciò che possiamo considerare il "non-self" determina una reazione in positivo o negativo del nostro sistema immunitario il quale, per definizione, deve essere in grado (quando funziona adeguatamente) di "analizzare" tutto ciò che ci appartiene e non ci appartiene e di decidere contro cosa reagire o non reagire attraverso una serie di complessi e finissimi meccanismi di bilanciamento e di controllo. La perdita di tale capacità si traduce in un deficit di risposta (malattie infettive, tumori, immunodeficienze) oppure in un eccesso della medesima (malattie autoimmuni, autoinfiammatorie, ecc.). Parimenti innegabile è il fatto che l'ambiente sia profondamente cambiato a partire dalla rivoluzione industriale e principalmente negli ultimi decenni a causa dell'impiego delle fonti energetiche di origine fossile ed alla immissione nel mondo in cui viviamo (terra, aria, acqua) di diverse migliaia di sostanze sintetiche inesistenti in natura. Microplastiche sono attualmente rilevabili in tutti i mari e nelle zone più remote, dalla cima delle montagne più alte della terra ai poli, aree dove di fatto l'uomo non ha mai messo stabilmente piede.

Una recente teoria, decisamente molto convincente, sostiene che questa situazione possa essere stato il punto di partenza dell'incredibile aumento della prevalenza ed incidenza delle malattie allergiche a cui abbiamo assistito negli ultimi decenni, in particolare nelle aree più sviluppate del pianeta. Tale aumento si è verificato in un lasso di tempo troppo ristretto per potere anche solo immaginare una modificazione genica nella popolazione generale. Molto più probabile che l'effetto pro-infiammatorio di queste nuove sostanze, unitamente alla cronica esposizione alle medesime, finisca con il provocare micro-danneggiamenti multipli a carico di una serie di organi di contatto con l'ambiente esterno (mucosa respiratoria, cute, esofago) con conseguente perdita parziale dell'impermeabilità di tali superfici e susseguente sviluppo di una risposta immunitaria di tipo "allergico". All'innegabile aumento delle allergie "vere" si è affiancata in parallelo in una porzione non trascurabile della popolazione generale la convinzione che esistano "allergie" nei confronti di tutta una serie di sostanze, per la gran parte di origine alimentare, ma anche farmaceutiche, che determinano una serie di sintomi (generalmente poco specifici) i quali peggiorano la qualità di vita. Si tratta di convinzioni fallaci, non fondate su alcuna evidenza scientifica, e talora conseguenti a una cattiva interpretazione del flusso informativo di cui disponiamo, talaltra volutamente indotte per interessi commerciali, o ancora che si diffondono come delle "mode" attraverso il passaparola (un esempio tipico è rappresentato dal presunto o percepito effetto lesivo degli alimenti contenenti glutine anche in assenza di malattia celiaca), ma che possono mettere a rischio

la salute a causa di una inadeguata alimentazione oppure comportare un ingiustificato spreco di risorse economiche sia personali che delle strutture sanitarie pubbliche che vengono ingiustificatamente coinvolte. Ovviamente un corretto inquadramento di tali condizioni da parte di professionisti competenti in materia risolve quasi sempre favorevolmente la situazione. Purtroppo, però attorno a questa nebulosa gravitano tutta una serie di figure (industrie alimentari, centri “diagnostici”, erboristerie, naturopati, guaritori, dietisti, commercianti, e quant’altro) che hanno tutto l’interesse affinché la confusione persista.

Il presente volume di Roberto Polillo si pone come obiettivo di prendere per mano il lettore accompagnandolo attraverso i meandri della medicina basata sulle evidenze e delle “fake news” come un novello Virgilio nella Commedia di Dante e di suggerire politiche pubbliche integrate sul modello one-health. La sua esperienza di lungo corso come clinico e l’elevata competenza e la facilità della lettura delle sue pagine rappresentano la garanzia che riuscirà in questo compito impegnativo.

Riccardo Asero

Past President Associazione Allergologi
Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri, AAIITO

Lorenzo Cecchi

Presidente Associazione Allergologi
Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri, AAIITO

Presentazione

Questo libro parla di sistema immunitario e in particolare di allergie e di come esse vengono percepite e rappresentate nello spazio sociale, con uno sguardo diacronico alla medicina. In accordo con l'insegnamento di Benedetto Croce, dove sostiene che la storia è tutta contemporanea "poiché tutta la storia precorre la precedente e vi confluisce"¹, anche nella medicina è il passato che pone le basi del presente, e che ci consente di ricollocarlo in una dimensione di continuo divenire. La medicina riconosce in Ippocrate di Kos (460- 377) il padre fondativo dell'arte della cura nel suo rapporto primario con il paziente, ma anche nella sua correlazione con il contesto sociale e ambientale; nella visione di Ippocrate la dimensione relazionale e gli obblighi morali del medico, ancora oggi espressi nel Giuramento², si inseriscono in un discorso più complesso, che include lo studio delle epidemie e dei determinanti che ne condizionano lo sviluppo: clima, geografia, etnografia, antropologia, come anche del "regime" alimentare, costruito sociale di cui molto parleremo. Con l'alimentazione infatti la medicina, e come vedremo l'intera storia dell'uomo, ha un legame molto stretto anzi, come affermato nel trattato *Antica medicina* del Corpus ippocratico, ne condivide l'origine, perché la medicina nasce dalla dietetica e dalla necessità di modificare il "regime" alimentare in funzione dello stato di salute o malattia del singolo individuo³. In quello stesso periodo Tucidide (circa 455-395 A.C.), grandissimo storico ateniese, con un approccio proto-scientifico descrive nel suo libro *Storia della guerra del Peloponneso*⁴ sintomatologia, decorso e caratteri epidemiologici

¹ Croce B. (1966), *La storia come pensiero e come azione*, Laterza, Bari, p. 59.

² FNOMCeO, Giuramento di Ippocrate, <https://portale.fnomceo.it>, ultimo accesso 2024.

³ Jouanna J. (1994), *Ippocrate*, Società editrice Internazionale, Torino, pp. 237 e sg.

⁴ Tucidide, *La guerra del Peloponneso*, Libro II 48-489, wordpress.com, ultimo accesso luglio 2024.

della grande epidemia, verosimilmente di tifo petecchiale da *Yersinia Pestis*, che nel 429 A.C. portò a morte un terzo circa dei 200.000 abitanti di Atene. È lo stesso Tucidide, che, partendo dalla sua storia: “La mia relazione si fonda su personali esperienze: ho sofferto la malattia e ne ho osservato in altri il decorso”, notò come i soggetti che avevano contratto la malattia ed erano guariti, diventassero resistenti a nuove re-infezioni. Un fenomeno che sarà chiarito solo molti secoli dopo, nel 1796, da Edward Jenner, uno studioso di vaiolo che, dopo avere chiesto a una giovane mungitrice se avesse paura di contrarre la malattia, ricevette come risposta «No! ho già preso il vaiolo delle mucche, e non prenderò quindi il vaiolo degli uomini. Guardi la mia mano: questo è il segno»⁵. Colpito da tale affermazione Jenner, che aveva già pensato a eseguire tale procedura, inoculò il 17 maggio dello stesso anno nel braccio di un giovane, di nome James Phipps⁶, il fluido estratto dalle bolle delle mani di un'altra mungitrice con vaiolo vaccino in atto, ottenendo che il giovane non contraesse la malattia. Era nata la vaccinazione, uno strumento di prevenzione diffusosi rapidamente in pochi anni in tutti i paesi europei, che ha radicalmente mutato l'andamento di malattie come: la polio, il morbillo, la difterite, la pertosse oltre che lo stesso vaiolo e che ha segnato uno straordinario traguardo con la recente realizzazione dei vaccini a RNA per il COVID; un metodo fortemente innovativo, messo a punto da Katalin Karicò e Drew Weissman che, per tale invenzione, sono stati insigniti del premio Nobel per la medicina per il 2023⁷.

L'immunologia, di cui parleremo nella **prima parte** del libro, è quella specializzazione del sapere medico che ha consentito tutto questo, svelando le basi della resistenza naturale e acquisita nei confronti delle malattie e i meccanismi che stanno alla base delle patologie allergiche. Un argomento ostico e scarsamente conosciuto dalla stragrande maggioranza dei medici e degli altri operatori, che cercherò di illustrare per fare anche chiarezza su alcuni concetti, come “difese immunitarie,” spesso distorti da atteggiamenti anti-scientifici; sempre più spesso infatti si scoraggia immotivatamente l'uso di farmaci come cortisonici o antibiotici, anche quando necessari o indispensabili, accusandoli di “compromettere” il nostro sistema immunitario, abbassandone le difese; e di converso si incoraggia, senza alcuna evidenza, l'uso

⁵ Major R. (1959), *Storia della medicina*, Sansoni editore, Firenze, Vol. I, p. 536.

⁶ D. Grmek M. D. (2007), *Storia del pensiero medico occidentale*, Vol. 2, *Dal rinascimento all'inizio dell'ottocento*, Laterza, Bari, p. 436.

⁷ Nobel Prize.org, The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023, <https://www.nobelprize.org>, ultimo accesso luglio 2024.

dei più vari “integratori”, decantandone la capacità di stimolare le stesse “difese immunitarie”. Primo obiettivo di questo libro è di illustrare con chiarezza in che cosa consiste e come funziona il nostro sistema immunitario, e per rendere più leggibile tale lettura saranno inseriti in box separati gli approfondimenti tecnici più complicati (fisio-patologia dei diversi gruppi cellulari, modalità di funzionamento e interazioni tra sistema immune, sistema nervoso e microbioma). Il lettore avrà così la possibilità di approfondire le più recenti conoscenze su tali argomenti, ma sarà anche libero di trascurarle, senza che il ragionamento generale ne debba troppo soffrire, perché meno comprensibile.

Un aspetto su cui ci soffermeremo nella **seconda parte** del libro è la dimensione socio-ambientale che caratterizza l’emergere e l’attuale diffusione delle patologie allergiche. Ritornando alle illuminanti intuizioni di Ippocrate, (a cui dobbiamo il metodo di osservazione del paziente e la definizione dei tre momenti di approccio alle malattie: “diagnosi”, “prognosi” e “terapia”, ancora oggi universalmente utilizzati), abbiamo visto come nella sua opera sia costantemente evidenziato il rapporto tra l’individuo e l’ambiente di vita. Su tale correlazione il Corpus Ippocratico conta di un altro trattato dal titolo: *Delle acque, dei venti e dei luoghi*, nella cui introduzione, al capitolo I°, si danno precise indicazioni su come effettuare ricerca medica sul campo:

Chi vuole indagare sulla medicina deve primieramente considerare le stagioni dell’anno e i loro effetti giacché ben lungi dall’assomigliarsi, elleno son diverse né soltanto le une dalle altre ma ciascuna è in se stessa soggetta a variazioni”. Poi i “venti caldi e quelli freddi, e quelli che son comuni a tutti i popoli indi li propri di ciascun paese”; e poi in riferimento alle acque invita a “indagare qual sia la natura delle acque, delle quali si fa uso se palustri e molli ovvero dure, se provengano da luoghi alti o da rocce, o se siano salmastre o crude⁸.

In termini moderni potremmo dire che Ippocrate riteneva fondamentale studiare quello che gli epidemiologi hanno definito “esposoma”⁹, ovvero sia l’insieme delle esposizioni a fattori di rischio ambientale, a partire dalle prime fasi della vita, ivi compresa quella intrauterina che, oggi sappiamo, svolgono un ruolo di rilievo nel determinismo delle malattie non trasmissi-

⁸ Ippocrate (1839), *Sulle arie, sulle acque e sui luoghi*, prima traduzione Italiana con note di Giovanni Capsoni, Paolo Andrea Molina, Milano, pp. 127-128.

⁹ Siroux V. et al. (2016), “The Exposome Concept: a Challenge and a Potential Driver for Environmental Health Research”, *European Respiratory Review*, 25(140):124-9.

bili, e in modo particolare di quelle allergiche. Parlando di questo, nella seconda parte del libro, cercheremo di chiarire come per ambiente non si debba intendere solo quello fisico con il suo potenziale patogenetico (inquinamento, fattori di nocività lavorativi, uso sempre più pervasivo di cibi ultra-processati e di additivi e disinfettanti¹⁰ nei prodotti igienici) ma si debba ricomprendere anche quello psico-sociale, con i suoi effetti di tipo più generale sull'omeostasi dell'individuo; effetti mediati dal punto di vista fisiopatologico dall'asse Ipotalamico-surrenalico (HPA) e dalle sue correlazioni con il sistema immunitario, ma determinati in modo sostanziale dai comportamenti indotti dal contesto sociale come stili di vita, credenze, aspettative e obblighi sociali. Il contesto sociale inoltre, ha inciso profondamente sulla stessa rappresentazione pubblica della medicina: negli ultimi 50 anni, infatti, essa ha subito un processo di "secolarizzazione" trasformandosi da un sapere di tipo *esoterico*, esclusivamente riservato ai dottori abilitati alla professione, in uno di tipo *essoterico* rivolto ai non iniziati. Un processo di apertura verso i non addetti ai lavori ufficialmente riconosciuti con aspetti contrastanti: di segno positivo come la riduzione dell'asimmetria informativa tra pazienti e professionisti e un nuovo protagonismo nella cura del sé; di segno negativo come la perdita di *status* e di *autorità* dei professionisti tradizionali e l'illusione, sempre più diffusa, di potere giungere alla diagnosi da soli, affidandosi alla consulenza di quello che potremmo definire il Dott. Google o a quella di altri "esperti" di tipo profano, privi di competenza specifica.

Abbiamo già discusso sull'uso improprio del termine "difese immunitarie", ma un destino ancora peggiore è stato riservato a quello di "*allergia*", coniato nel 1906 da Von Pirquet¹¹. Anche in questo caso infatti le persone abusano del termine, rivolgendosi sempre più spesso al proprio medico per lamentarsi di essere divenute *allergiche a tutto*, specie ad alimenti, e di seguire le più varie diete di esclusione, senza avere preventivamente consultato nessuno. Lo stesso dicasi con l'uso di farmaci dove nella condizione di *allergia*, spesso autodiagnosticata o suggerita alla leggera da qualche sanitario, confluiscono sia gli *effetti prevedibili* del farmaco, insiti nella molecola e nelle sue interazioni con i diversi organi (esempi classici, la diarrea da antibiotici o la pirosi gastrica da FANS) che gli *effetti imprevedibili*, molto più rari, e legati alla reattività individuale (di tipo idiosincrasico o allergico). L'abuso del termine *allergia* rappresenta inoltre un vero paradosso, in quanto il primo problema da esplorare riguarda il suo autentico significato biologico,

¹⁰ Peyneau M. *et al.* (2022), "Quaternary Ammonium Compounds in Hypersensitivity Reactions", *Frontiers in Toxicology*, Volume 4.

¹¹ Turk J.L. (1987), "Von Pirquet, Allergy and Infectious Diseases: a Review", *Journal of the Royal Society of Medicine*; 80(1):31-33.

la sua stessa *ragion d'essere*, potremmo dire, di cui ancora poco sappiamo. Il fenomeno è stato infatti interpretato come un processo patologico che trasforma delle sostanze esterne, di per sé innocue, chiamate allergeni (il polline o un determinato alimento come l'uovo o il latte) in pericolosi trigger, in grado di indurre malattie anche gravi o potenzialmente fatali come nel caso dell'anafilassi. È questa una concettualizzazione che oggi viene messa in discussione, non riuscendo a spiegare i motivi per cui un meccanismo così potenzialmente dannoso abbia potuto resistere immutato lungo tutto il processo evolutivo, che solitamente penalizza la trasmissione alle successive generazioni di tratti genetici poco performanti con l'ambiente. A questo si devono aggiungere le incomplete conoscenze relative alle funzioni delle stesse IgE, gli anticorpi che giocano un ruolo primario nelle patologie allergiche, ma che sembrano implicate con effetti contrastanti (in parte protettivi e in parte dannosi) anche in numerose altre patologie che nulla hanno a che fare con l'allergia.¹² Contro questa visione tradizionale di allergia, già a partire dagli anni Novanta¹³, si è fatta strada un'idea alternativa orientata ad attribuire all'allergia un importante effetto difensivo verso sostanze irritanti o xenobiotici, attraverso la liberazione di mediatori chimici con effetti neutralizzanti e tramite le strette connessioni con il sistema nervoso (capitolo 4); originano in tal modo circuiti riflessi di tipo pavloviano (nausea, malessere, disgusto alla semplice vista dell'allergene), che favoriscono l'evitamento dell'allergene (specie se di tipo alimentare) e che precedono, come dimostrato in sperimentazioni murine, la stessa produzione di IgE specifiche per l'alimento¹⁴: un meccanismo riflesso molto utile quando i primi uomini si confrontavano con un ambiente poco conosciuto, insidioso e ostile. In tale visione gli effetti negativi innegabili che l'allergia può determinare in alcuni soggetti, rappresentano una "deviazione" dal suo "funzionamento fisiologico", e non la sua caratteristica essenziale. Questo dis-funzionamento è presente anche in altre situazioni cliniche, non solo nella sepsi, ma anche nel COVID di grado severo, dove il danno è paradossalmente causato da un eccesso dei meccanismi immunologici di difesa e dalla tempesta citochinica da questi scatenata, non dall'azione patogena diretta del virus¹⁵. Tale componente disreattiva oggi è

¹² Colas L. *et al.* (2022), "Immunoglobulin E Response in Health and Disease beyond Allergic Disorders", *Allergy*, 77(6):1700-1718.

¹³ Profet M. (1991), "The Function of Allergy: Immunological Defense Against Toxins", *The Quarterly Review Biology*, 66(1):23-62.

¹⁴ Florsheim E.B. *et al.* (2023), "Immune Sensing of food Allergens Promotes Avoidance Behavior", *Nature*, volume 620, pp. 643-650; Jiang Y. *et al.* (2022), "Cytokine Storm in COVID-19: from Viral Infection to Immune Responses, Diagnosis and Therapy", *International Journal Biological Sciences*, 18(2): 459-472.

¹⁵ *Ibidem*.

divenuta preminente a causa delle mutate condizioni ambientali, determinate da un modello di sviluppo che ha profondamente turbato l'omeostasi degli ecosistemi di cui siamo parte integrante, favorendo l'emergere di risposte di tipo infiammatorio (capitolo sesto, parte seconda). La prevalenza di patologie allergiche è diventata così talmente elevata da avere indotto alcuni studiosi a utilizzare i termini di “*ondate epidemiche*”¹⁶ per spiegare l'incremento a doppia cifra delle allergie respiratorie e, in misura minore, di quelle alimentari, registrato nell'arco di alcuni decenni. Un incremento che non può trovare giustificazione solo in mutazioni geniche individuali che chiama di nuovo in causa l'ambiente in cui viviamo e i suoi diversi fattori di nocività, che configurano il già citato esposoma e i suoi effetti epigenetici di condizionamento della funzionalità genica. Parallelamente a questa epidemia di allergie respiratorie “*vere*” sono aumentate quelle “*immaginarie*” riguardanti l'uso dei vaccini, l'impiego di farmaci come il cortisone e soprattutto il consumo di alcuni cibi per gli effetti avversi a questi attribuiti. Un rifiuto del loro consumo, a cui spesso si dà come giustificazione la presenza di una non meglio precisata “allergia” o “intolleranza”, che è spesso la conseguenza dei condizionamenti di un “contesto sociale” in cui è divenuta egemonica una diversa narrazione, commercialmente interessata, sull'alimentazione: il glutine, il lattosio, il lievito, il nichel o l'istamina presenti in alcuni alimenti, sono oggi rappresentati e percepiti come pericoli da evitare, pur in mancanza di evidenze scientifiche che lo comprovino. Un fenomeno che diventa comprensibile solo se si tiene conto del rapporto tra cibo e cultura, tra “gusto” e “classi sociali”; una relazione fortemente presente non solo nelle preferenze alimentari ma, come descritto da P. Bourdieu, anche in quelle musicali¹⁷. L'antropologo Claud Levi Strauss, che si è a lungo soffermato su tali problematiche, ha coniato in analogia ai “fonemi” della lingua il termine “gustemi” per indicare gli elementi costitutivi e universalmente presenti della cucina, organizzati secondo le strutture di opposizione e correlazione del crudo, del cotto e del putrido e affumicato¹⁸, variamente rappresentate e accettate/rifutate nelle diverse culture. In tale triangolo detto *culinario*, il crudo rappresenta lo stato di natura, mentre il cotto quello della trasformazione culturale e il putrido della trasformazione naturale (dal *Garum* degli antichi romani al

¹⁶ Prescott S. (2011), “Food Allergy: Riding the Second Wave of the Allergy Epidemic”, *Pediatric Allergy Immunology*, Volume 22, pp. 115-160.

¹⁷ Bourdieu P. (1983), *La distinzione, critica sociale del gusto*, Il Mulino, Bologna, pp. 8 e sg.

¹⁸ Strauss C. L. (2010), “Breve trattato di etnologia culinaria”, in *Le origini delle buone maniere a tavola*, Il Saggiatore, Milano, pp. 423 e sg.

Camembert dei francesi o alla birra ormai bevanda universale). In tale prospettiva anche la cottura delle carni si differenzia in livelli diversi di significatività: l'arrosto richiama la natura nel rapporto "immediato" tra predazione e brace, mentre il bollito implica la "mediazione culturale" della cottura a fuoco lento per tramite dell'acqua e del contenitore del cibo; aspetto maschile della prestantza fisica e della "dispersione di nutrienti" il primo, aspetto femminile della "cura" e della "parsimonia" il secondo. Il cibo, in altre parole, è soprassaturo di valori culturali e sociali che si modificano nel tempo anche grazie alla contaminazione e fusione tra culture diverse e modelli alimentari alternativi, come da noi avvenuto intorno all'XI° secolo con l'osmosi tra il modello alimentare dell'*Ager* e del *Saltus* (capitolo settimo). Questo investimento culturale e simbolico sul cibo può darci ragione del fatto che oltre il 19% della popolazione americana¹⁹ dichiara di essere allergico a qualche alimento, a fronte del dato che nella realtà i soggetti con allergia alimentare, clinicamente accertata sono il 5% degli adulti e l'8,5% dei bambini²⁰. Un valore ancora inferiore caratterizza il nostro Paese, dove i soggetti con allergia alimentare sono il 3-4% della popolazione generale e l'8,5% di un campione selezionato di oltre 12.000 pazienti che si erano rivolti alle strutture di allergologia²¹. La convinzione di essere allergici con l'adozione di regimi dietetici alternativi, in primis quello gluten-free in soggetti non celiaci, che negli USA è stato tentato più o meno rigidamente da un terzo della popolazione²², è dunque credenza diffusa priva di evidenze scientifiche, non scevra da rischi (sovrappeso, carenza di nutrienti) e gravata da costi di decine di miliardi annui (capitolo 5, parte seconda); lo stesso dicasi per l'uso sempre più pervasivo di integratori a base di erbe ad alte concentrazioni (the verde, curcuma, garcinia, ashwagandha, lievito di riso fermentato etc.) da parte di 15,6 milioni di adulti americani, non perfettamente informati del rischio di epatopatie acute anche gravi che questi possono comportare²³. Questi nuovi

¹⁹ Iglesia E. *et al.* (2024), "Management of Food Allergies and Food-Related Anaphylaxis", *JAMA*, 331(6): 510-521.

²⁰ Scott H. Sicherer, M.D. and Hugh Sampson A. (2014), "Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2):291-307.

²¹ Asero R. *et al.* (2009), EpidemAAITO, "Features of food Allergy in Italian Adults Attending Allergy Clinics: a multi-centre study", *Clinical & Experimental Allergy*, 39(4): 547-55.

²² Taetzsch A. *et al.* (2018), "Are Gluten-Free Diets More Nutritious? An Evaluation of Self-Selected and Recommended Gluten-Free and Gluten-Containing Dietary Patterns", *Nutrients*, 10(12):1881.

²³ Likhitsup A. *et al.* (2024), "Estimated Exposure to 6 Potentially Hepatotoxic Botanicals in US Adults", *JAMA Network Open*, 7(8): e2425822.

stili di consumo hanno dato spazio commerciale a filiere produttive alternative e a figure professionali emergenti, dal nutrizionista al biologo dell'alimentazione, dal medico olistico all'educatore alimentare, non scevri di profonde lacune nel campo allergologico. Questo intervento di "istituzionalizzazione" di nuovi miti razionali sulla corretta alimentazione è stato talmente efficace da avere generato una pleora di test pseudo-diagnostici privi, anche per il Ministero della Salute, di qualsiasi validazione scientifica (test di citossicità, biorisonanza etc.)²⁴ e oggi commercializzati in ogni esercizio: dal laboratorio di analisi alle farmacie, fino ad arrivare all'estetista. Una totale mancanza di affidabilità diagnostica che ha creato falsi bisogni e fallaci convinzioni difficili da correggere senza un intervento pubblico multisettoriale.

Di questo parleremo nella **terza parte** del libro, facendo il punto su come un approccio di tipo globale, come quello della One Health, potrebbe migliorare i livelli di salute e ridurre il carico di allergie vere attraverso una serie di interventi: messa in atto di interventi pro-attivi su ambiente, stili di vita e corretta alimentazione; rilancio del nostro Servizio Sanitario nazionale, oggi sempre più residuale come emerge chiaramente da un'analisi sui tagli di risorse umane e strumentali perpetrati da decenni; attribuzione di un ruolo di promozione della salute ai servizi di allergologia e al personale che vi opera e che oggi non hanno. Anche in questo campo, per realizzare un cambiamento strutturale e creare una nuova cultura sanitaria nei cittadini è indispensabile una rivoluzione culturale fortemente anti-riduzionistica dal punto di vista concettuale, e coraggiosa nelle scelte politiche suggerite (risorse, governance e partecipazione). Si esce infatti dalla crisi dando loro consapevolezza sui rischi insiti nel nostro modello di sviluppo disinteressato ai beni pubblici, e sulle pressioni alla conformità sociale che generano, per motivi di profitto, patologie inesistenti.

²⁴ Ministero della salute, "Reazioni avverse al cibo intolleranze e allergie alimentari", <http://www.salute.gov.it>, p. 23, ultimo accesso agosto 2024.

Parte Prima

*Il sistema immunitario
e le sue correlazioni funzionali*

1. Sistema immunitario, sistema nervoso e microbiota intestinale: coevoluzione e interdipendenza

1. Una ricerca in continua evoluzione

Per molto tempo l'immunologia si è concentrata sull'identificazione delle cellule immunitarie, sulle modalità di comunicazione intercellulare e sui meccanismi molecolari alla base della risposta immune e della tolleranza.

In anni più recenti, gli studiosi hanno esteso i loro interessi scientifici ai rapporti tra sistema immunitario, sistema nervoso e microbiota, giungendo alla scoperta e alla comprensione di meccanismi di interazione bi-direzionali altrettanto fondamentali¹. Oggi è evidente che i neuroni devono essere considerati parte integrante del sistema immunitario, condividendo con le cellule immunitarie recettori e citochine prodotte, e che i diversi circuiti di **riflessi nervosi** esistenti e dai neuroni generati hanno un ruolo prioritario nella regolazione complessiva della risposta immune: sia di tipo locale, attraverso la sintesi e liberazione di **neurotrasmettitori**, e sia di tipo generale, attraverso il coinvolgimento **dell'asse ipotalamo-ipofisario e del sistema parasimpatico**. Lo stesso dicasi per il **microbiota**, in particolare quello intestinale che, a sua volta, interagisce con il sistema nervoso e immunitario attraverso la produzione di metaboliti e che da questi viene influenzato.

Una interazione di grande complessità, basata su circuiti di feedback che cercheremo di illustrare dopo avere analizzato i singoli componenti della risposta immune, e i suoi meccanismi operativi.

¹ Dantzer R. (2018), "Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa", *Physiological Review*, 1; 98(1): 477-504.

2. Le basi cellulari della risposta allergica e immune

Il sistema immunitario si è evoluto nel corso di milioni di anni per difendere l'organismo (*self*) da aggressioni esterne di diversa natura (*non-self*) potenzialmente dannose: agenti infettivi (virus, batteri, funghi, elminti etc.), irritanti, veleni, cellule estranee all'organismo, come si verifica in corso di trasfusioni o trapianti non compatibili, e cellule cancerose riconosciute come estranee perché mutate². Altrettanto importante nella difesa del *self* è l'acquisizione da parte delle cellule dell'immunità della capacità di discriminare il proprio materiale biologico, derivante dall'imponente turnover cellulare giornaliero, nei confronti del quale sarebbe estremamente inopportuno avviare una risposta immune, da quello proveniente dall'esterno e potenzialmente dannoso, verso cui una risposta è invece necessaria; una capacità che ha richiesto, come vedremo più avanti, la messa in atto di complessi meccanismi biologici, identificabili in due *circuiti di controllo* e il cui malfunzionamento può portare a sviluppare malattie autoimmuni nel primo caso, o a diffusione di infezioni nel secondo.

Il sistema immunitario, nel suo lungo percorso di filogenesi, si è articolato in due diverse componenti: l'*immunità naturale* e l'*immunità adattiva*, comparse in epoche evolutive diverse, con specifiche funzioni, ma tra loro integrate e interdipendenti³. Il sistema immunitario è infatti un network di cellule costantemente in relazione tra loro attraverso la produzione di mediatori chimici aventi la proprietà di modificare il comportamento delle altre cellule, anche molto distanti dal luogo di produzione. La comunicazione è affidata a *neurotrasmettitori*, prodotti localmente e a distanza; a *citochine* in grado di legarsi a specifici recettori posti sulle cellule bersaglio e di liberare *fattori di trascrizione* intracitoplasmatici, dai quali dipende l'attivazione di specifici geni; a *chemochine*⁴ che influenzano il movimento cellulare e il posizionamento delle diverse cellule negli spazi tissutali e interstiziali. Ogni attività e ogni movimento cellulare all'interno della complessa architettura degli organi linfatici sarebbe impossibile senza la presenza di queste *e-mail biochimiche* costantemente prodotte, spedite,

² Bretscher P., Cohn M. (1970), "A Theory of self-nonsel self Discrimination", *Science*, 169(3950):1042-9.

³ Boehm T., "Evolution of Alternative Adaptive Immune Systems in Vertebrates" (2018), *Annual Review of Immunology*, 26:36:19-42.

⁴ Caroline L. Sokol and Andrew D. Luster "The Chemokine System in Innate Immunity" (2015), *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 29;7(5): a016303.