

Approfondire le conoscenze per salvare vite

Diagnostica, prevenzione e terapia pratica dell'AIDS e di altre malattie sistemiche: bilanciare invece di eliminare

Ignorando o non conoscendo le condizioni bioenergetiche, genetiche e metaboliche – conservate nel corso dell'evoluzione – della dinamica intatta o alterata delle simbiosi cellulari, la medicina dell'AIDS e dei tumori dominante è rimasta in prevalenza senza successi. È perciò naturale che l'intervento medico unilaterale mediante tentativi di eliminazione dei cosiddetti virus HI e l'eradicazione delle cellule tumorali e metastasi con la chemioterapia pro-ossidativa abbia prodotto più danni che benefici.

La teoria della patogenesi "l'HIV causa l'AIDS" come costruzione consequenziale della ricerca oncologica-retrovirale ha messo chiaramente in evidenza gli errori della moderna medicina da laboratori ad alta tecnologia. Fin dallo storico enunciato di Warburg, secondo cui nessuna causa di malattia sarebbe meglio conosciuta di quella del cancro, i dati delle ricerche sperimentali e cliniche indicano chiaramente la scappatoia da questo *cul de sac* diagnostico, preventivo e terapeutico.

La diagnosi di un referto di laboratorio di "sieropositività", e quindi la constatazione di un esito positivo del test nel cosiddetto test degli anticorpi anti-HIV non può essere indicativa per le azioni successive, visto che non esiste alcun test HIV – né ELISA né Westernblot – che contenga le proteine di un "retrovirus HIV" come antigene di test [tabella in Papadopoulos-Eleopoulos 1993a]. Il test contiene proteine di colture cellulari umane ed è tarato in modo da evidenziare la presenza di una quantità di anticorpi superiore alla media. Ma questi anticorpi non sono specifici e, con un predominio delle cellule TH2, possono essere prodotte contro tutte le possibili proteine antigeni specifiche dell'organismo o di origini microbiche [Hässig 1996c, 1998a, 1998b, 1998c, Papadopoulos

los-Eleopulos 1997c, Wang 1999]. Il cosiddetto test HIV non fornisce nemmeno informazioni sul momento dell'aumento della formazione di anticorpi. Visto che gli anticorpi resistono a lungo nel siero, l'aumento del livello di anticorpi può risalire a un periodo più remoto oppure, al momento dell'effettuazione del test, le cause di questo aumento del livello di anticorpi possono persistere.

Per determinare la reattività delle cellule T si presta in particolare il *delayed type sensitivity test* (test dell'ipersensibilità ritardata o DTH) con antigeni *recall* [Christou 1986, 1995]. Una reazione debole o energica permette di ipotizzare un predominio degli immunociti TH2. La misurazione degli immunociti T helper (cellule T4 oppure CD4+) nel sangue non fornisce informazioni sull'equilibrio delle cellule TH1 rispetto alle cellule TH2, in quanto non esiste ancora un *marker* superficiale affidabile che permetta la differenziazione standardizzata della percentuale di sottogruppi di cellule TH1 e TH2. Ciò è possibile solo con la misurazione specifica dei profili delle citochine di tipo 1 e di tipo 2 degli immunociti T helper. Se il numero di cellule T helper e il rapporto T4/T8 è fortemente abbassato con contemporaneo calo delle cellule killer naturali (NK), neutropenia (calo del livello di granulociti neutrofili al di sotto del valore normale) e contemporanea eosinofilia (aumento dei granulociti eosinofili) e livello maggiorato di anticorpi (in particolare immunoglobulina G ed E), si può ipotizzare con ragionevole certezza un predominio degli immunociti TH2.

Per l'intervento preventivo e terapeutico nei cosiddetti sieropositivi è determinante la misurazione dei livelli di glutazione ridotto (GSH) nel plasma e dei valori di GSH intracellulari nelle cellule T4, in quanto indicatori dello stato d'equilibrio di ossidoriduzione e quindi della funzionalità dell'intero sistema immunitario. I cosiddetti sieropositivi con livelli di GSH normali nel plasma e intracellulare nelle cellule T4 e in altre cellule periferiche del sangue, con valori normali della cisteina, glutamina, arginina e del glutammato nel plasma, nonché valori di misura bilanciati delle cellule T4, NK, neutrofile ed eosinofile con variazioni normali, non sono soggetti a rischio per le infezioni opportunistiche e necessitano di una spiegazione dettagliata sull'indifferenza clinica di un risultato positivo a un cosiddetto test HIV isolato. Anche la medicina ortodossa dell'HIV/AIDS concede ormai che il 5% dei risultati di cosiddetta sieropositività sono "erroneamente positivi" e quindi il 5% dei cosiddetti sieropositivi anche ai sensi della teoria dell'HIV/AIDS viene confrontata assolutamente senza motivi con una sentenza di morte medica, senza che gli "erroneamente sieropositivi" possano essere individualmente distinti dai "realmente positivi". Anche questo aspetto indica quanto sia irrazionale il modo di procedere della medicina dell'HIV/AIDS, che diagnostica e prevede cioè il possibile rischio di contrarre la malattia da parte di pazienti senza sintomi sulla base di un oscuro test degli anticorpi, della misurazione dello stato delle cellule T4 e della misurazione aspecifica non standardizzata del cosiddetto RNA HIV quale carica virale tramite il metodo PCR, che è particolarmente suscettibile a errori.

Staccandosi mentalmente e realmente dall'ossessione della cosiddetta infezione HIV quale causa dell'AIDS e basandosi sul fatto certo che un livello normale di glutazione

(GSH), in tutte le cellule immunitarie e non, è di fondamentale importanza per la vitalità e l'efficienza delle simbiosi cellulari intatte e per un equilibrio *redox*, diventa obbligatorio intervenire in caso di manifesta carenza di glutazione. Questo principio medico vale indipendentemente da qualsiasi "caratteristica HIV" per pazienti con e senza sintomi con rischio di stress pro-ossidativo noto e non [Ohlenschläger 1991, 1992, 1994, Scandalios 1992, Meister 1995].

Nei pazienti a rischio con eccessiva esposizione pro-ossidativa manifesta, la catena causale della controregolazione tipo II della dissimbiosi cellulare nelle cellule immunitarie e non immunitarie è chiaramente documentata:

stress pro-ossidativo intenso o prolungato → carenza di glutazione → perdita dell'equilibrio *redox* → *switch* delle citochine tipo 1-tipo 2 (TH1-TH2) → inibizione della sintesi di NO citotossico → infezioni opportunistiche ≠ insufficienza di organi (AIDS);

stress pro-ossidativo intenso o prolungato → carenza di glutazione → perdita dell'equilibrio *redox* → *switch* delle citochine tipo 1-tipo 2 → disattivazione mitocondriale → glicolisi aerobica → ri-fetalizzazione → Wasting Syndrome → insufficienza di organi (AIDS, cancro, degenerazione delle cellule muscolari o nervose e altre malattie sistemiche).

Se la diagnosi di laboratorio conferma la carenza di glutazione e il deficit di cisteina (sindrome di carenza tiolica), nonché lo squilibrio TH1-TH2 immunologico, in linea di principio sono necessari interventi non tossici di ripristino per bilanciare nuovamente l'efficienza dell'ossidoriduzione:

- Riduzione al minimo degli stress pro-ossidativi.
- Ripristino del livello di tioli.
- Compensazione della sregolazione degli aminoacidi.
- Epatoprotezione per alleviare la carenza sistemica di tioli.
- Modulazione della controregolazione tipo II.
- Ripristino delle sostanze micronutritive.
- Rafforzamento della matrice extracellulare.
- Attivazione dei mitocondri.
- Attenuazione dello stress ormonale.
- Eliminazione delle paure e aiuto psicagogico.

La "quotidiana lotta titanica fra virus HI e sistema immunitario" [Ho 1995a, 1995b], dipinta a fosche tinte dalla medicina dell'HIV/AIDS, ha oscurato l'importanza dello stress pro-ossidativo ritardato in generale e specificatamente per le simbiosi cellulari nelle cellule immunitarie e non immunitarie, protette dal glutazione. Nella moderna civiltà, l'organismo umano è esposto a circa 60.000 composti chimici, 4.000-6.000 dei quali presentano caratteristiche cancerogene. I soli macrofagi della pelle e gli immunociti T dell'epidermi-

de insieme all'intera rete delle cellule immunitarie devono svolgere un lavoro enorme di disintossicazione per ristabilire il potenziale *redox*, consumando grandi quantità di glutazione. Numerosi conservanti (lindano, pentaclorofenolo, fungicidi alogenati), 8.000 coloranti, fra cui circa 2.000 coloranti azoici nitrosativi e 6.000 sostanze per l'industria tessile (idrocarburi alogenati, esteri dell'acido fosforico, formaldeide, ammoniaca ecc.) penetrano in gran parte attraverso la pelle e devono continuamente essere frenati dalle cellule immunitarie e non immunitarie, tramite il glutatione ridotto (GSH), direttamente o per via enzimatica, con il supporto degli enzimi dalle funzioni miste delle *ossigenasi* del sistema del citocromo, per impedire che diano luogo a reazioni a catena incontrollate che metterebbero a dura prova la capacità di riserva dei simbionti cellulari.

A questi si aggiunge l'inalazione di aerosol per via polmonare (ossidi di azoto, nitrosamine, ozono, idrocarburi aromatici fra cui benzopirene, benzoantracene ecc., polveri metalliche, solventi organici, plutonio, radon ecc.). Anche questi fattori di stress nitrosativo e ossidativo devono essere neutralizzati dal GSH per impedire il danneggiamento delle cellule epiteliali bronchiali e polmonari, nonché i macrofagi polmonari e le cellule T helper e il fattore di protezione superficiale (fattore surfattante) particolarmente sensibile. Il consumo di GSH viene inoltre messo a dura prova da più di 1.000 sostanze tossiche contenute nei prodotti dell'agricoltura convenzionale e dell'industria alimentare (metalli pesanti, insetticidi, pesticidi, nitrati, nitrosamine, idrocarburi alifatici e aromatici, monomeri e oligomeri nonché emollienti per plastiche, coloranti, conservanti, aldeidi ecc.). Questi veleni alimentari contaminano non solo le cellule intestinali, epatiche e del pancreas, ma anche gli immunociti T helper nelle pareti intestinali e nella milza, che detengono la maggior parte della riserva di cellule T nell'organismo [vedi Ohlenschläger 1992].

La somma dei veleni elettrofili (che catturano elettroni) deve essere smaltita a diversi livelli dal GSH nucleofilo (donatore di elettroni) tramite coniugazione per mezzo di speciali enzimi (glutathione-S-transferasi). Dopo la coniugazione delle sostanze estranee con il GSH, il glutathione tripeptide separa gli aminoacidi glutamina e glicina tramite enzimi, si forma un coniugato di cisteina che viene acetilato e cede acqua. Si forma così il prodotto finale stabile, l'acido mercapturico idrosolubile ed eliminato per via renale ed epatica [vedi Ohlenschläger 1992].

La spiegazione dei processi fondamentali di disintossicazione dalle sostanze estranee pro-ossidative da parte dell'unica e più importante molecola nucleofila in tutti i sistemi e simbionti cellulari dell'organismo umano è determinante per comprendere bene la terapia idonea. Essa dimostra che, accanto al compito precipuo del glutathione, di compensare cioè numerose oscillazioni del potenziale di ossidoriduzione con ossidi nitrogeni e specie reattive di ossigeno, di limitare le reazioni a catena dei radicali, di rinaturare gli stadi intermedi radicali dell'acido ascorbico (vitamina C) e del b-carotene, della vitamina E ecc., la coniugazione forzata delle molecole tossiche esterne con il GSH sottrae continuamente della cisteina all'organismo. La conseguenza è l'impossibilità di soddisfare il fabbisogno maggiore di glutathione di nuova sintesi, quando ulteriori stress pro-

ossidativi eccessivi mettono a dura prova la capacità di riserva della biosintesi di GSH. C'è il rischio di crollo dell'equilibrio *redox* quando la capacità critica di riserva del sistema OXPHOS dei mitocondri è esaurita e – a causa della mancata tutela da parte del glutatione in quanto base multifunzionale di tutte le funzioni vitali delle cellule – la fluidità dell'ambiente micro-Gaia della miscela ottimale di gas della simbiosi cellulare di NO/O₂/ perossinitrito non può più essere mantenuta. A seconda della rapidità della risalita esponenziale dei componenti gassosi, vengono sintetizzate citochine infiammatorie che provocano l'apoptosi e la necrosi, oppure citochine che indeboliscono l'immunità cellulare che possono indurre pre-AIDS, AIDS, cancro, degenerazione delle cellule nervose o muscolari.

Non si comprende perché, a partire dalla comparsa di documentazione sull'impoverimento sistemico e intracellulare del glutatione nelle cellule immunitarie e non dei cosiddetti sieropositivi nella fase precoce della cosiddetta sieroconversione HIV [Buhl 1989, Eck 1989, Roederer 1991], nonostante le conoscenze dettagliate e differenziate dell'importanza vitale del sistema del glutatione per la vitalità di tutti i sistemi cellulari [Ohlenschläger 1991], i medici dell'HIV/AIDS non abbiano affatto considerato la carenza di glutatione nei cosiddetti infetti HIV. Già nel 1985 il gruppo di ricerca del Royal Hospital di Perth, in Australia, aveva discusso l'ipotesi più che probabile per cui lo stress ossidativo indotto dai fattori di rischio sarebbe la causa primaria dell'AIDS e potrebbe essere compensato con il glutatione e l'N-acetil-cisteina [Papadopoulos-Eleopoulos 1988]. I clinici del gruppo di Perth si sono posti la seguente domanda:

“Sostanze riducenti ed AIDS: perché aspettare? [...]. Disponiamo ormai di numerosissime prove indicanti che i pazienti sieropositivi e i malati di AIDS hanno uno stato *redox* alterato e che quest'alterazione può essere un fattore determinante nel loro processo patologico. Eck e colleghi, a esempio, hanno dimostrato nel febbraio 1989 che il livello di tioli solubili negli acidi (cisteina) nel plasma e di glutatione nelle cellule mononucleari del sangue e nei monociti (i precursori dei macrofagi) sono significativamente ridotti nei diversi gruppi di AIDS [Eck 1989]. Anche i loro studi in vitro evidenziano una forte dipendenza della concentrazione intracellulare di glutatione dalla cisteina extracellulare, con una contemporanea forte correlazione fra la concentrazione di glutatione, l'efficacia e la funzionalità degli immunociti T. Nel dicembre 1989, Buhl et al. descrissero la carenza sistemica di glutatione e il deficit di glutatione nel liquido delle mucose polmonari in persone sieropositive prive di sintomi [Buhl 1989], con valori compresi tra il 30% e il 60% rispetto a quelli delle persone sane di controllo. Gli autori segnalavano senza alcuna spiegazione che la carenza di glutatione potrebbe essere una causa diretta della funzione immunitaria ridotta, osservata nei pazienti affetti da infezione HIV. Il glutatione è il principale sistema di trasporto nel plasma della cisteina, contenente gruppi idrosolforici, essa stessa un importante antiossidante. Le sostanze ossidanti causano la rottura delle sequenze di DNA nei linfociti T e danneggiano numerose loro funzioni naturali. I legami con i gruppi idro-solforici aumentano anche un cer-

to numero di funzioni dei linfociti T in vitro, compresa la maturazione dei linfociti T dopo la stimolazione con sostanze mitogene (fitoemoagglutina, concanavalin A) e la differenziazione dei linfociti T e B. Il fatto che la carenza di glutatione fosse univocamente dimostrata nei polmoni di pazienti sieropositivi può essere di fondamentale importanza per comprendere la genesi dell'infezione polmonare opportunista che caratterizza l'AIDS (polmonite da *Pneumocystis carinii* = PCP, fino a oggi la maggiore malattia indicatrice dell'AIDS) [...]. Esistono almeno due sostanze riducenti poco costose, senz'altro disponibili e praticamente prive di seri effetti collaterali; si tratta del glutatione e dell'N-acetil-cisteina. I medici conoscono quest'ultimo come farmaco originariamente usato per il trattamento della bronchite cronica, e probabilmente solo di recente impiegato come antidoto contro l'avvelenamento da paracetamolo. Herzenberg dell'Università Stanford ha recentemente mostrato il ripristino della carenza sistemica di glutatione su pazienti sieropositivi, prescrivendo N-acetil-cisteina [Roederer 1990]. Gli esperimenti con colture cellulari dimostrano che l'N-acetil-cisteina può produrre effetti altamente desiderati contro la proliferazione dell'HIV, compresa la diminuzione dell'antigene proteico p24 [Clayton 1990]. Una ditta italiana, la *Zambon*, otterrà un brevetto su questo farmaco per il trattamento dell'AIDS se la FDA approverà le prime sperimentazioni cliniche. Lo stress ossidativo è un importante meccanismo per l'AIDS e la sua potenziale compensazione tramite sostanze riducenti è stata messa in discussione da ricercatori australiani fin dal 1985 [Papadopoulos-Eleopoulos 1988, 1989]. È certamente giunta l'ora di avviare una sperimentazione terapeutica con sostanze riducenti" [Turner 1990].

I dati della ricerca non lasciano dubbi. Montagnier e Gallo avevano mal interpretato la presenza della molecola proteica p24 come il secondo "marker molecolare" per i cosiddetti virus HI, accanto alla presenza dell'enzima di riparazione transcriptasi inversa (RT). La prova dell'inibizione di questi prodotti cellulari pro-ossidativi di stress p24 e RT nelle colture di immunociti con carenze di glutatione, mediante aggiunta di sostanze riducenti "non costose, disponibili senza problema e praticamente prive di effetti collaterali seri, e cioè il glutatione e la N-acetil-cisteina" [Turner 1990], rappresentava un rischio per gli interessi dell'industria farmaceutica, per i ricercatori di laboratorio e i clinici che dipendono da essa, i cui fondi di ricerca sono finanziati e rifinanziati prevalentemente dai ricavi delle vendite di costosi chemioterapici, in quanto le sostanze riducenti cisteina e glutatione non sono brevettabili. Sulla base delle leggi della biologia evolutiva – note sin dalla fine degli anni Ottanta – e cioè dell'interazione fra il vitale equilibrio *redox* assicurato dal sistema centrale della cisteina/glutatione, la vitalità mitocondriale, la produzione di NO/ROS e il bilanciamento delle citochine, si preannunciava il fallimento delle aggressive stragie terapeutiche della medicina dell'AIDS e del cancro. La confessione degli errori scientifici fatali e del ruolo chiaro dei prodotti industriali tossici e farmatossici per la genesi dell'AIDS, del cancro e di altre patologie sistemiche, nonché il letale fallimento della terapia dell'AIDS e del cancro basata su chemioterapici tossici, avrebbe prodotto conseguenze imprevedibili a livello politico, sociale, economico, scientifico e medico [Epstein 1998].

La risposta dell'*establishment* dell'AIDS dominato dai ricercatori retrovirologi-oncologi è stata chiara: le rivoluzionarie acquisizioni della ricerca recente nel campo delle simbiosi cellulari sono state ignorate e l'opinione pubblica mondiale e i media mondiali sono stati intenzionalmente ingannati con diverse varianti di affermazioni sulla cosiddetta terapia antiretrovirale dell'AIDS. Alla domanda chiara del gruppo di ricercatori australiani:

“Poiché l'AIDS presenta una mortalità del 100% e il 60% dei pazienti sieropositivi dovrebbe sviluppare l'AIDS conclamato entro cinque anni, non sarebbe ragionevole considerare urgentemente degli studi terapeutici e di prevenzione con sostanze riducenti (cisteina, glutazione)?” [Turner 1990], la FDA rispose adottando un'iter abbreviato per l'autorizzazione dell'AZT consumatore di glutazione per i sieropositivi asintomatici [Friedland 1990].

La terapia di compensazione palesemente non tossica con cisteina e glutazione non fu promossa.

Il fabbisogno di cisteina in presenza di disturbi sistemici dell'equilibrio *redox* viene solitamente sottovalutato; è stato calcolato a esempio il maggiore consumo di protoni nella glicolisi indipendente dall'ossigeno per la produzione di energia ATP per il ritrattamento del lattato, che corrisponde all'equivalente di 23 grammi di cisteina al giorno per pazienti con il morbo di Crohn oppure la colite ulcerosa [Erikson 1983, Dröge 1997a]. I pazienti presentano una disregolazione analoga dei tioli e aminoacidi non proteici, un'immuno-deficienza cellulare e la Wasting Syndrome, analogamente ai cosiddetti sieropositivi, malati di AIDS, di cancro, pazienti con setticemia e traumi, atleti superallenati e patologie senili [Dröge 1997a]. Lo studio di Birmingham del 1998 a esempio evidenzia che il basso livello di glutazione corrisponde perfettamente agli stadi delle malattie nelle patologie senili, mentre la terapia di compensazione corrispondente non appartiene affatto agli standard clinici [Nuttall 1998].

La terapia di compensazione a base di cisteina, tuttavia, richiede un controllo medico e di laboratorio, per evitare dosaggi insufficienti o eccessivi. Le dosi minime di NAC sono consumate rapidamente, senza penetrare nei compartimenti cellulari profondi dei mitocondri per la nuova sintesi di glutazione; un sovradosaggio prolungato potrebbe dare luogo a disturbi gastrointestinali. Il livello di cisteina può variare anche in funzione dell'alimentazione e in relazione all'assunzione intermittente di sostanze estranee.

Curiosamente, gli autori degli studi di sostituzione con NAC non hanno mai discusso la prescrizione diretta del trattamento con glutazione proposto nel 1990 dal gruppo di ricercatori di Perth. Essendo la cisteina necessaria per numerosi composti molecolari, non è detto che la terapia di compensazione a base di cisteina sfoci prevalentemente in una sintesi di nuovo glutazione. Il fabbisogno di cisteina è particolarmente elevato soprattutto per le metallotioneine, che svolgono un ruolo importante in tutti i sistemi di cellule. I valori di glutazione possono essere già abbassati quando il livello di cisteina viene ancora alimenta-

to dalle riserve muscolari di proteine. In questi casi è consigliabile una terapia orale con glutatione in dosi di 2-5 grammi al dì o superiori, in funzione dei valori misurati nel plasma, a livello intracellulare nelle cellule T4 o in altri ematociti periferici. Il dosaggio dipende anche dalla forma di somministrazione: con l'uso di capsule resistenti ai succhi gastrici è eventualmente possibile ridurre la dose di glutatione. La prescrizione di glutatione dovrebbe essere controllata tramite analisi di laboratorio ad intervalli di due settimane, per consentire l'adeguamento delle dosi. Il glutatione può essere combinato con cisteina, selenio e vitamine antiossidanti. Recentemente si sta considerando una combinazione con il coenzima NADH che in numerose biosintesi svolge un ruolo essenziale come vettore di ioni idrogeno. Il NADH e il NADPH, ossia la forma ossidata NAD^+ , viene sintetizzato nel metabolismo del glucosio attraverso il pentosio e i fosfati. Il NADH non può essere importato direttamente nei mitocondri, perciò gli ioni idrogeno devono essere trasportati nei simbionti cellulari attraverso vettori molecolari, per essere assunti dal NAD, FAD e FMN. Nella glicolisi aerobica questo metabolismo è alterato per il passaggio agli isoenzimi glicolitici e per l'effetto della famiglia di proteine Bcl-2 sul rapporto NAD^+/NADH . Un eccesso relativo di NADH dovuto all'assunzione orale di NADH oppure del coenzima 1 (a esempio lievito N.A.D. 5 milligrammi, da 1 a 2 pastiglie al dì) sembra presentare un effetto vitalizzante nelle patologie associate alla disattivazione dei mitocondri come il parkinsonismo, il morbo di Alzheimer, le depressioni ecc. Ma gli studi clinici finora effettuati sono contraddittori [Birkmayer 1993, Swerdlow 1998]. La mobilitazione degli enzimi che dipendono dal NADH dipende apparentemente dalla stabilizzazione dell'equilibrio *redox* a cura del sistema del glutatione. Ciò è importante in relazione al ripristino del glutatione in quanto, per la "regolazione di base ai fini della conservazione dell'ordine e delle informazioni nei sistemi viventi" [Ohlenschläger 1991], il rapporto fra glutatione ridotto e glutatione ossidato (GSH/GSSG circa 400/1) è fondamentale per le prestazioni *redox*. La continua riduzione del GSSG in GSH antiossidante avviene per mezzo dell'enzima glutatione reduttasi che ha bisogno del NADH come coenzima. Contemporaneamente è necessario il contenuto di NADH dei mitocondri per la rivitalizzazione della catena di respirazione. Oltre alla combinazione GSH/NADH, a causa della sua particolare forma galenica che dovrebbe consentire l'importazione nei mitocondri, un preparato combinato composto da glutatione ridotto (GSH), L-cisteina e antocianine (nome commerciale *Recancostat*) è considerato una "protezione antiossidante e contro i radicali ottimale, nonché superiore e prioritario rispetto a tutte le altre funzioni naturali di protezione ossidative" [Ohlenschläger 1992]. Essendo il *Recancostat* una specialità ancora abbastanza costosa, il glutatione/cisteina ridotto (a esempio *Curantox 1*) e le antocianine (a esempio *Curantox 2*) vengono assunti anche come sostanze singole. Le antocianine, coloranti vegetali, fanno parte del gruppo dei flavonoidi fenolici e sono presenti in più di 5.000 piante (frutta, verdure, semi, gusci, tuberi e fiori) [Strack 1997]. Si tratta di potenti antiossidanti e metallo-chelatori con effetto antinfiammatorio, antiallergico, antivirale e anticancerogeno [tabella in Ono 1990, Herzog 1992, Stoner 1995, Rice-Evans 1996, Cotelle 1996]. Fra il GSH e le antocianine (anche vitamina C ed E) esistono interazioni sinergiche favorevoli, grazie agli scambi *redox* ciclici. Contro la combinazione di GSH/antocianine è stato detto che alcuni flavonoidi fenolici, in concentrazioni micromolecolari elevate, potrebbero provocare l'os-

sidazione delle basi DNA e inibire la mitosi. Ma concentrazioni di questo tipo non vengono mai raggiunte dai livelli di flavonoidi circolanti nell'organismo umano, per cui questa ipotesi si rivela non realistica anche in considerazione dell'elevata assunzione di flavonoidi vegetali con l'alimentazione [tabella in Duthie 1997]. Recentemente si è rivelata efficace anche la combinazione di glutatione con il polifenolo ginkgo biloba sotto forma di S-acetil-glutathione (SAG). L'alternativa della terapia SAG è di importanza pratica quando vi sono dubbi sulla preparazione galenica di altri prodotti a base di glutathione (fonte del SAG: Kronenapotheke, Heddersheim presso Francoforte sul Meno).

I medici dell'HIV/AIDS devono spiegare come, senza la compensazione della cisteina/glutathione, pensano di mantenere le promesse della presunta "guarigione HIV" [Ho 1995b, Saag 1999, Cooper 1999, Fauci 2000], che portano avanti da 15 anni grazie a un'incredibile propaganda e al maggiore investimento di capitali della storia della medicina, adottando trattamenti con chemioterapici combinati che consumano glutathione, sono tossici a livello mitocondriale e stimolano le citochine di tipo 2, che – perfino ipotizzando la cosiddetta infezione HIV, che oggettivamente è inesistente come causa dell'AIDS – non sono né teoricamente né sperimentalmente in grado di inibire i cosiddetti virus HI. Perfino fra i terapeuti che credono nell'HIV, i più avveduti questa domanda se la sono già posta anni fa in linea di principio, sotto la prospettiva ristretta dello stress ossidativo: "Lo stress ossidativo può essere migliorato con una combinazione bilanciata di antiossidanti. Naturalmente, diversi antiossidanti non sono brevettabili, per cui non è possibile fare profitti con questi. Pochissimi sono i test terapeutici effettuati con composti di questo tipo, nonostante il gran numero di dimostrazioni e l'uso diffuso fra la popolazione [...]. Idealmente, il governo dovrebbe avere un interesse motivato per questi antiossidanti. Considerando che numerosi pazienti che vivono con l'AIDS appartengono a categorie di reddito basso, ciò significa che molti sono costretti a rivolgersi al servizio sanitario pubblico. Pertanto le forme di trattamento relativamente poco costose, in grado di impedire l'insorgere di infezioni opportunistiche, di ritardare la progressione della malattia e di ridurre i tempi di degenza in ospedale, dovrebbero essere in cima alla lista del governo. Il sistema degli studi terapeutici clinici investe invece una quantità eccessiva di capitali, risorse e tempo per farmaci altamente tossici, di scarsa utilità e senza valore per il trattamento dell'HIV: gli analoghi nucleosidici (AZT ecc.) ed, entro breve, i vaccini altamente sospetti contro il guscio dell'HIV. (Secondo l'ultimo censimento, l'Istituto Nazionale delle Allergie e Malattie Infettive, aveva eseguito 98 studi terapeutici con l'AZT, la FDA più di 30 e l'Istituto Nazionale dei Tumori più di una dozzina)" [Act Up New York 1993].

Alla strategia di trattamento non completata "monoterapia di cisteina come integrazione" per i cosiddetti sieropositivi, malati di cancro e altri pazienti affetti da patologie sistemiche. sostenuta dai ricercatori del Centro tedesco di ricerca oncologica [Dröge 1997a], dell'Università di Stanford [Herzenberg 1997] e di altri clinici, si oppongono in questa sede alcuni passaggi dell'intervento molto chiaro e convincente del medico e biochimico tedesco Ohlenschläger, sul trattamento con glutathione ridotto nella speciale forma galenica con L-cisteina e antocianine:

“Anche nei compartimenti dei sistemi viventi tutto scorre ed esistono sistemi in equilibrio dinamico, flussi di protoni, elettroni, ioni, materia, energia e informazione. Tutti questi flussi e numerosi stati di ordine molecolare, come a esempio il dispiegamento tridimensionale delle molecole di proteine ed enzimi, sono soggetti al sistema del glutatione fluido in quanto sistema di non equilibrio. La molecola di glutathione è composta da tre aminoacidi: glutamina, cisteina con un gruppo SH (idrosolforico) libero e glicina. Si tratta della forma ridotta del glutathione. E questo glutathione, insieme a una seconda molecola di glutathione e cedendo idrogeno – e cioè per via ossidante – può trasformarsi in una forma doppia, in una molecola doppia; e ora occorre immaginarsi quanto segue: in nessun campo della biologia, la forma e la funzione sono così strettamente legate come in questa situazione del gruppo SH libero e del ponte di bisolfuro (GSSG): ovunque nella cellula. Le proteine si presentano o con un gruppo SH libero, oppure nell'altra forma, e cioè legate con i ponti di bisolfuro oppure in forma di eliche. Il potenziale di ossidoriduzione del glutathione garantisce il mantenimento di questo ordine. E in tutte le cellule, in tutti gli spazi di reazione, in tutti i mitocondri, la natura ha messo in condizioni di squilibrio questo sistema di glutathione, e questo ci riporta al non-equilibrio. In tutti gli spazi cellulari, il glutathione ridotto è più frequente rispetto alla forma ossidata; i due stanno in un rapporto di 400 a 1 [...]. Non esiste alcun'azione chimica nella cellula che non sia catalizzata da enzimi e questi enzimi hanno bisogno di una forma tridimensionale determinata, che possono acquisire solo con un potenziale *redox* negativo corrispondente e un'elevata concentrazione corrente di glutathione ridotto. La normalizzazione della regolazione della divisione cellulare, e cioè che una cellula si divide quando la divisione è consentita, tutto questo programma genetico, regolato, ordinato dà vita a ognuno di noi – per tutta una vita! – anche la protezione dall'eccessiva ossidazione e il mantenimento di importanti funzioni di disintossicazione dipendono dal sistema del glutathione. Anche la formazione delle “interazioni deboli”, importanti per l'adattamento, la regolazione e la cinetica di tutte le reazioni biochimiche di sistemi viventi dipendono dall'equilibrio del glutathione [...]. Gli anticorpi antigeni sono legati da interazioni deboli; un ricettore sulla superficie della membrana di una cellula e la molecola di segnalazione sono legati da interazioni deboli; oppure, un *carrier* (una molecola trasportatrice) che trasferisce una sostanza attraverso la membrana cellulare, e la molecola da trasportare sono legate per un breve periodo tramite un'interazione debole; oppure, una molecola che deve trasformare un'altra, il suo substrato, è brevemente legata tramite interazioni deboli in quanto complesso del substrato enzimatico. Le molecole si avvicinano, penetrano nel territorio meccanico-quantistico degli orbitali esterni (traiettorie di rotazione degli elettroni esterni) che si sovrappongono parzialmente. Le molecole si incontrano, si congiungono e si lasciano. Questa reversibilità e quindi l'intera dinamica del metabolismo cellulare, fenomeni di continui cambiamenti, sono legati a queste interazioni deboli, e queste interazioni deboli dipendono fisiologicamente dal potenziale *redox* nella cellula che è e deve essere fortemente negativo; dipendono cioè da uno squilibrio termodinamico del sistema del glutathione” [Ohlenschläger 1994].

Pertanto occorre indirizzare ai medici dell'HIV/AIDS le domande cui si sono finora sottratti, e cioè come immaginano la "guarigione HIV" da loro propagata senza la compensazione di cisteina/glutazione. Perché anche l'equilibrio fra citochine di tipo 1 e di tipo 2, decisivo per l'immunità cellulare intatta attraverso una produzione adeguata di NO citotossico, dipende dalla regolazione fine del potenziale *redox* attraverso il sistema di glutazione delle cellule che espongono antigeni e dei loro doppi segnali agli immunociti T4 helper, dopo la stimolazione con microbi o tossine intracellulari.

La seconda domanda da rivolgere ai ricercatori clinici – che combinano la sostituzione di cisteina con chemioterapici che consumano glutazione quali AZT ecc., ovvero con antagonisti dell'acido folico che inibiscono la sintesi di nuova cisteina, quali il cotrimossazolo ecc. – è la seguente: qual è il senso di elargire con una mano e di recuperare con l'altra, con sostanze che oggettivamente non sono in grado di garantire l'effetto assicurato, e cioè inibire i cosiddetti virus HI.

E infine, la terza domanda: perché i medici dell'HIV/AIDS continuano a credere di dover trattare con chemioterapici pro-ossidativi controproducenti una patologia sistemica associata ad infezioni opportunistiche e alla Wasting Syndrome, che già 20 anni fa avrebbe potuto e dovuto essere identificata come una carenza di origine pro-ossidativa di protoni liberamente convertibili; e tutto ciò benché la causa dell'immunodeficienza cellulare e anche della Wasting Syndrome sia già da tempo chiarita dalla carenza di glutazione e di cisteina, la disattivazione dei mitocondri, lo *switch* delle citochine al tipo 2, l'inibizione dell'NO citotossico, il metabolismo glicolitico, la sregolazione degli aminoacidi, l'esportazione di urea ecc.

La difficoltà, anche per i settori più innovativi della medicina dell'HIV/AIDS, di trasformare le più semplici conoscenze sulle "interazioni deboli" nella biologia cellulare in azioni cliniche razionali, è documentata dal primo studio randomizzato (pazienti selezionati a caso nel gruppo trattato e di controllo) in doppio cieco con un piccolo gruppo di cosiddetti pazienti sieropositivi affetti da Wasting Syndrome, trattati con cisteina e altri antiossidanti più glutamina. I 21 pazienti che conclusero lo studio clinico, a eccezione di 3 di loro, vennero sottoposti a trattamento chemioterapico secondo lo schema HAART.

A questi pazienti vennero somministrati contemporaneamente, per un periodo di 12 settimane, 2,4 grammi di N-acetil-cisteina, 0,8 grammi di acido ascorbico (vitamina C), 500 unità internazionali (IU) di a-tocoferolo (vitamina E), 27.000 IU di *b-carotene*, 280 microgrammi di selenio e 40 grammi di glutamina al dì. Questo trattamento, chiamato integratore ("supplementation") della medicazione "corretta" con i cosiddetti chemioterapici antiretrovirali, venne effettuato quotidianamente in quattro dosaggi, consegnando ai pazienti un pacchetto contenente le dosi per 2 settimane. Entro tre mesi, il peso corporeo (body weight = BW) dei pazienti è aumentato in media di più di due chilogrammi e la massa metabolicamente attiva (body cell mass = BCM = tessuto corporeo metabolicamente attivo) di 1,8 chilogrammi. Non furono osservati o riferiti effetti collaterali de-

gli “integratori”. Nel gruppo di controllo, dopo tre mesi l’aumento del BW era in media di 0,3 e l’aumento del BCM di 0,4 chilogrammi. I clinici conclusero: “Questo test terapeutico randomizzato in doppio cieco e con controllo placebo dimostra per la prima volta (20 anni dopo la prima diagnosi di una patologia indicatrice dell’AIDS su pazienti omosessuali!), che la terapia integrativa con glutamina, somministrazione di antiossidanti idonei e la consulenza alimentare, sono in grado di ricostituire la BCM. Questa terapia integrativa poco costosa ed esente da rischi può essere il metodo preferenziale per le misure alimentari di supporto per pazienti con una perdita di peso superiore al 5%. È necessaria una sperimentazione terapeutica di maggiori dimensioni, per valutare l’effetto clinico di questa procedura sulla riduzione delle infezioni opportunistiche e potenzialmente sulla mortalità a lungo termine” [Shabert 1999].

La domanda da un milione di dollari è la seguente: di quanto sarebbe migliorato il BW e la BCM dei pazienti senza trattamento chemioterapico HAART ecc.? I clinici della Harvard Medical School di Boston non considerano alcuni fatti decisivi: in seguito a programmi di ginnastica anaerobica, con la conseguente glicolisi aerobica maggiorata, nei probandi sani si verificava entro 5-8 settimane una perdita di massa metabolicamente attiva (BCM) associata a un calo dei valori di cistina (cisteina ossidata) e di glutamina nel plasma. Uno studio in doppio cieco con placebo di controllo dimostrava inoltre che il calo della BCM era contrastato dal trattamento con N-acetil-cisteina. Durante il periodo di osservazione, i cambiamenti del livello di glutamina nel plasma erano strettamente associati ad alterazioni nel plasma del livello di cistina [Kinscherf 1996]. Analogamente a queste analisi su persone sane, il trattamento dei cosiddetti sieropositivi con N-acetil-cisteina si riflette in un forte aumento non solo dei valori di cistina nel plasma, ma anche dei livelli di glutamina e di arginina [Dröge 1997b].

Questi studi dimostrano quanto segue: siccome anche le carenze brevi di ossigeno (ipossia o pseudoipossia) nei programmi di ginnastica anaerobica di probandi sani conducono alla disattivazione della catena respiratoria mitocondriale (l’ATP non può essere immagazzinato, per cui nel citoplasma deve essere attivata la glicolisi aerobica, e cioè la produzione di ATP per via enzimatica e indipendente dall’ossigeno), viene attivato il programma genetico di emergenza degli archeobatteri, con la conseguenza della mobilitazione delle riserve proteiche nella muscolatura scheletrica per la trasformazione degli aminoacidi in piruvato/glucosio per il fabbisogno notevolmente maggiorato di zuccheri della glicolisi. Il risultato è una perdita notevole di BCM, e il blocco dello scambio di cisteina e glutamina della muscolatura scheletrica contro il glutammato del plasma. Contemporaneamente, a causa del basso livello di cisteina, viene ridotta la scissione della cisteina in solfato e protoni a livello epatico. Mancano i protoni per inibire il primo passo della produzione di urea dall’arginina a livello del fegato. In questo modo aumenta l’esportazione di urea e il livello di arginina cala. Ma anche la produzione di glutamina nel fegato, senza l’ausilio dei protoni della scissione della cisteina, viene fortemente ridotta e il livello di glutamina nel plasma cala. Livelli ridotti di cisteina, glutamina e arginina nel plasma e livelli alti di glutammato e di urea sono gli esiti caratteristici di laboratorio della Wasting Syndrome [Dröge 1997b].

Contemporaneamente cala il livello di glutathione per un consumo elevato dovuto allo stress pro-ossidativo, a causa di una produzione inizialmente aumentata di NO e ROS in presenza di ipossia e pseudoipossia, della ridotta nuova sintesi dovuta alla carenza di cisteina e glutamina e dell'alterazione dell'enzima glutathione reduttasi, in seguito allo spostamento del rapporto NAD^+/NADH . Si tratta della conseguenza dello *switch* delle citochine tipo 1/tipo 2, dell'inibizione della produzione di NO citotossico e dell'intera controregolazione (ancora reversibile) del tipo 2 della dissimbiosi cellulare. Dal punto di vista sintomatico, la sregolazione dei potenziali *redox* si manifesta in un carico eccessivo del sistema del glutathione, dopo un'ipossia o pseudoipossia prolungata negli atleti superallenati con predisposizione ad infezioni opportunistiche e Wasting Syndrome [Pedersen 1994].

Sono analoghe le controregolazioni in seguito a forti e prolungati stress pro-ossidativi nei cosiddetti sieropositivi, dovuti all'inibizione della catena di respirazione nei mitocondri e alla pseudoipossia (apparente mancanza di ossigeno per bloccaggio dell'utilizzo dell' O_2). Anche in questo caso il calo del livello di cisteina/glutathione è fortemente associato all'abbassamento del livello di glutamina e arginina. Livelli di arginina troppo bassi significano una ridotta sintesi di NO citotossico nelle cellule T4 helper, in quanto l'NO viene prodotto dall'arginina [tabella in Lincoln 1997]. Un livello di glutamina troppo basso significa da un lato un consumo eccessivo di glutamina nella riserva proteica della muscolatura scheletrica e la trasformazione in zucchero [Dröge 1997b], dall'altro la glutamina manca come substrato di ossidazione nei mitocondri delle cellule intestinali [Van der Hulst 1993, Wilmore 1994], delle cellule immunitarie e delle cellule epatiche [Häussinger 1989], e anche come substrato per la compensazione acidi-basi a livello renale [Brosman 1987, Welbourne 1994]. Ma la glutamina fornisce anche il glutammato necessario per la nuova sintesi di glutathione [Hong 1992], per cui la mancanza di glutamina acuisce la situazione metabolica glicolitica e lo *switch* verso le citochine di tipo 2 [Hammarqist 1989, Hack 1996]. La glutamina però è anche un elemento costituente per la sintesi dell'acido nucleico dalle basi RNA/DNA per il nuovo DNA e per i processi di riparazione.

Tutti questi processi di regressione dinamico-quantistica dalla fase fluida ossidante alla fase controfluida riduttiva, dovuti alla mancata regolazione dello squilibrio *redox* in seguito alla perdita di protoni liberamente convertibili per l'indebolimento pro-ossidativo del sistema cisteina-glutathione, spiegano la Wasting Syndrome dei cosiddetti sieropositivi [Grünfeld 1992], malati di cancro, pazienti affetti da setticemie, traumi e colite, atleti superallenati e altri affetti da patologie sistemiche [tabella in Dröge 1997b].

Grazie alle "interazioni deboli" [Ohlenschläger 1994], il trattamento a base di dosaggi adeguati di N-acetil-cisteina accresce sia il livello di glutamina che di arginina [Dröge 1997b], migliorando di conseguenza sia il livello di glutathione che l'equilibrio delle citochine [Peterson 1998] e la sintesi di NO [tabella in Richter 1996, Lincoln 1997]. La carenza secondaria di glutathione, a causa del deficit primario di protoni liberamente convertibili

– dovuto al consumo pro-ossidativo della cisteina/glutazione disponibile – influisce massicciamente sulla maturazione e sulla funzionalità delle cellule immunitarie disponibili per la difesa. La glutamina funge da substrato di ossidazione per il metabolismo energetico degli immunociti e da substrato per la biosintesi dei nucleosidi, in quanto elementi per la costruzione dell'RNA/DNA delle cellule immunitarie. La carenza di glutazione inibisce la produzione del fattore di crescita interleuchina-2 delle cellule T4 helper e riduce il numero di cellule T4 helper nel plasma (indicatore immunologico dell'immunodeficienza acquisita dei cosiddetti sieropositivi e malati di AIDS) [Newsholme 1990, 1996, Calder 1994, Rohde 1995, 1996, Hack 1997].

Il rapporto fra livelli di cisteina e di glutamina normali e bassi da un lato e, parallelamente, il livello di arginina nel plasma dall'altro, dipende dal ciclo dell'ornitina-urea nel fegato e dalla regolazione ossia sregolazione del metabolismo e catabolismo proteico nella muscolatura. Quest'interazione è di grande importanza per comprendere la Wasting Syndrome e l'immunodeficienza acquisita e la terapia di queste sindromi. Normalmente gli aminoacidi in eccesso, non utilizzati per la sintesi proteica, sono trasformati in zucchero, glicogeno o acidi grassi, oppure ossidati per produrre ATP. L'azoto liberato in questa fase sotto forma di ammonio tossico (NH_4) viene trasferito all' α -chetoglutarato e apportato al ciclo dell'ornitina-urea sotto forma di glutammato. Il glutammato viene apportato in due modi a questo ciclo metabolico: nel primo modo, ciò avviene direttamente attraverso i simbionti cellulari, dove il trasferimento a un substrato dell'ammonio del glutammato rappresenta un primo passo per la formazione ciclica dell'urea, che attraverso diverse stazioni nel ciclo viene sintetizzata dall'aminoacido arginina nierenegaengig nel citoplasma. Il secondo percorso prevede che il glutammato trasferisca un gruppo amminico a un prodotto intermedio, che reagisce con substrati nel ciclo dell'ornitina-urea. Infine è scisso in urea nierenegaengig e ornitina. L'ornitina è quindi disponibile per un nuovo ciclo nei mitocondri. In questo passo del ciclo interviene la cisteina, che tramite la scissione mette a disposizione protoni per incorporare l'ammonio nella glutamina per mezzo di uno speciale enzima. Quando la cisteina fornitrice di protoni manca, si produce meno glutamina e più urea, e, al contempo, si consuma più arginina. Questa è la ragione per cui un basso livello di cisteina produce un abbassamento dei livelli di glutamina e arginina, ed ecco perché la somministrazione di N-acetil-cisteina per il trattamento della Wasting Syndrome nei cosiddetti sieropositivi e malati di cancro aumenta al contempo i livelli di glutamina e arginina [Dröge 1997b].

Le conseguenze decisive per la prevenzione e la terapia dell'immunodeficienza cellulare e della Wasting Syndrome derivano quindi dalle complesse interazioni e reazioni incrociate, il cui punto di partenza è la grave alterazione dell'ambiente *redox* (*nutritional AIDS*, AIDS da farmaci, AIDS da intossicazione, AIDS da infiammazione, AIDS da alloantigeni, AIDS da radiazioni, AIDS degli atleti ecc.).

L'importanza dell'arginina ai fini dell'immunità cellulare è conosciuta da test su animali e sull'uomo da più di 20 anni [Seifter 1978, Barbul 1980, 1981], ma è stata trascurata nella

medicina dell'HIV/AIDS [Kinscherf 1996, Dröge 1997b]. Negli animali sani e nell'uomo, la somministrazione di arginina ha mostrato effetti positivi ai fini della stimolabilità e maturazione dei linfociti T. Spiccava il forte aumento delle cellule killer naturali (NK) dopo la somministrazione giornaliera di 30 grammi di arginina a soggetti volontari [Barbul 1980, 1981, 1986, Daly 1988, Park 1991]. L'abbassamento dell'attività e del numero di cellule NK è caratteristico nei sieropositivi, nei malati di cancro e negli affetti da altre patologie sistemiche [Dröge 1997b]. La sperimentazione su animali colpiti da ustioni, nei quali dominano le citochine di tipo 2, ha documentato che, laddove l'apporto calorico complessivo veniva arricchito con il 2% di arginina, si assisteva al ripristino dell'equilibrio fra citochine tipo 1/tipo 2, associato a una migliore reattività al test dell'ipersensibilità ritardata DTH e all'inibizione delle infezioni batteriche [Saito 1987]. Migliorava anche la cicatrizzazione, la costruzione del collagene e la funzionalità delle cellule T4 in seguito a lesioni sperimentali su animali [Seifter 1978, Barbul 1980, 1985]. Gli stessi effetti favorevoli vennero riscontrati su pazienti dopo interventi chirurgici per tumori a livello gastro-intestinale, cui veniva somministrata una dose giornaliera di 25 grammi di arginina, e nei pazienti affetti da setticemia tramite ripristino dell'equilibrio delle citochine tipo 1/tipo 2 a sette giorni dall'intervento chirurgico [Daly 1988, 1990, Barbul 1990]. Nella sperimentazione su animali, la somministrazione di arginina ha evidenziato effetti antitumorali. È stato possibile ridurre il manifestarsi di tumori dopo il contatto con sostanze cancerogene, ritardare la crescita di cellule tumorali e la diffusione di metastasi, ridurre il periodo di tempo fino alla remissione del tumore e aumentare il tasso di sopravvivenza [Barbul 1990, Lowell 1990]. Nei tumori immunogeni, la somministrazione di arginina ha permesso di migliorare sia l'immunità cellulare aspecifica dei macrofagi, che la risposta specifica degli immunociti T4 helper [Tachibana 1985, Reynolds 1987, 1988]. Gli effetti favorevoli dovuti alla somministrazione di alte dosi di arginina attraverso l'alimentazione, per la modulazione della funzione degli immunociti e l'inibizione dell'induzione e dello sviluppo di tumori maligni grazie al miglioramento dell'equilibrio delle citochine tipo 1/tipo 2, sono razionalmente spiegabili con il fatto che l'arginina funge non solo da ingrediente semiesenziale per numerose proteine e proteine enzimatiche, e nel fegato l'azoto in eccesso viene smaltito tramite la scissione dell'arginina in urea e ornitina, ma funge anche da substrato fondamentale per gli enzimi di sintesi dell'NO dipendenti dal calcio e non, e per la produzione del gas monossido di azoto NO [Palmer 1988, Wu 1998]. La dimostrazione dell'attivazione dell'NO citotossico in numerose cellule immunitarie e non tramite le citochine di tipo 1 [Nussler 1993, Murphy 1993, Kröncke 1995, tabella in Lincoln 1997] dimostra chiaramente il nesso causale diretto fra livelli di arginina ridotti – dovuti a un aumento dell'esportazione di urea – e l'inibizione dell'attività delle cellule immunitarie per la mancata sintesi di NO citotossico dopo uno *switch* verso le citochine di tipo 2 (AIDS), per un'eccessiva perdita pro-ossidativa della funzione di compensazione per l'ambiente fluido micro-Gaia in seguito all'alterazione del sistema cisteina-glutazione.

È spiegabile anche l'inibizione delle cellule tumorali glicolitiche ri-fetalizzate e delle cellule tumorali metastatiche, in grado di sopravvivere dopo la diffusione, dopo la somministrazione di arginina [Brüne 1998]. La carenza di arginina rafforza la caratteristica inibizione della

sintesi di NO da parte delle cellule tumorali come conseguenza della controregolazione del tipo 2. Le cellule tumorali a rapida proliferazione presentano valori di NO più bassi, mentre nelle cellule tumorali a crescita lenta il livello di NO è relativamente più elevato [Chinje 1997]. Fra 10.000 cellule tumorali che si diffondono, però, una sola sopravvive sotto forma di cellula metastatica, in quanto la stimolazione esogena con le citochine delle cellule non tumorali (interleuchina-12 da macrofagi, interleuchina-2, interferone- γ e fattore di necrosi tumorale da cellule T helper e altre cellule immunitarie e non) è in grado di attivare la sintesi di NO e produzione di ROS propria delle cellule tumorali e con l'apoptosi/la necrosi può essere attivata la remissione e la morte delle cellule tumorali. Nelle cellule metastatiche, la soglia di intervento per la produzione su stimolazione esogena del gas NO citotossico proprio delle cellule tumorali, che nelle cellule tumorali non è senz'altro neutralizzabile a causa della carenza di tioli, è superiore alla gran parte delle cellule tumorali, soprattutto se selezionato da chemioterapici pro-ossidativi.

L'apporto di arginina, invece, ha permesso di ridurre l'incidenza e il tasso di crescita di tumori indotti e ha favorito la remissione di questi tumori, mentre con una stimolazione multipla con citochine anche il tasso di apoptosi/necrosi delle cellule metastatiche ha potuto essere aumentato almeno nei test su animali [Barbul 1990, Xie 1996]. I risultati clinici con la citochina di tipo 1, interleuchina-2, hanno evidenziato nei malati di cancro un aumento del livello di NO nel siero [Hibbs 1992, Ochoa 1992], mentre sull'altro versante è stata osservata una maggiore permeabilità dei capillari [Orucevic 1998]. Questo fenomeno delle emorragie inarrestabili e letali fu diagnosticato dopo la sospensione dell'immunosoppressore azatioprina anche su organotrapiantati affetti da sarcoma di Kaposi a livello intestinale [Penn 1979]. L'improvviso passaggio dalle citochine tipo 2 a quelle del tipo 1 senza una sufficiente terapia di compensazione precoce con cisteina o glutathione (GSH) è rischioso. Questo rischio però non riguarda il corretto trattamento con arginina dei cosiddetti sieropositivi con immunodeficienza cellulare acquisita, Wasting Syndrome e soprattutto sarcoma di Kaposi, purché il ripristino di glutathione, cisteina, glutamina e arginina venga correttamente combinato e dosato, in quanto basse concentrazioni di NO favoriscono la crescita tumorale e la genesi di capillari nei cumuli di cellule tumorali, mentre le elevate concentrazioni di NO hanno un effetto inibitore. Alcuni gruppi di ricercatori clinici hanno tentato di aggirare gli effetti indesiderati della terapia con interleuchina-2 nell'oncologia, ossia la permeabilità capillare [Orucevic 1998] e la caduta della pressione del sangue [Shahidi 1998], tramite un'inibizione selettiva dell'NO attraverso inibitori dell'NO e la stimolazione esclusiva della produzione di ROS mediante eccitazione indotta dall'interleuchina-2 del fattore di necrosi tumorale. L'obiettivo di tutto ciò è l'apoptosi/necrosi delle cellule tumorali mediante stress ossidativo e l'inibizione dello stress nitrosativo [Chinje 1997, Orucevic 1998]. Questo procedimento unilaterale però va valutato altrettanto criticamente dell'uso dell'interleuchina-2 nella medicina dell'HIV/AIDS per la "caccia" ai cosiddetti virus HI nelle cellule T4 a riposo [Cooper 1999], in quanto in maniera incalcolabile, così come con i chemioterapici pro-ossidativi, i mitocondri compensati nelle cellule non tumorali possono essere forzate a una controregolazione decompensata del tipo 2 (AIDS e tumori secondari), ossia le cellule tumorali possono trasformarsi in cellule metastatiche.

È difficile comprendere razionalmente la scarsità di studi prodotti dalla medicina dell'HIV/AIDS negli ultimi venti anni, relativamente alla compensazione del sistema di glutazione e alla sregolazione degli aminoacidi dei cosiddetti sieropositivi, dei malati di AIDS e degli affetti da sarcoma di Kaposi, considerando anche i progressi ottenuti al di fuori della medicina dell'HIV/AIDS. Trattamenti di questo tipo sono necessari anche partendo dalla teoria oggettivamente sbagliata dell'“HIV che causa l'AIDS”, in quanto anche i virus consumano gruppi idrosolforici (gruppi SH) per la propria replica [Papadopoulos-Eleopoulos 1988]. Fissarsi sulla cosiddetta infezione HIV e trattare i pazienti considerati “sieropositivi” con una combinazione indescrivibile e controproducente di chemioterapici aggressivi, ha portato a tentativi insufficienti e insoddisfacenti di curare le conseguenze delle dissimbiosi cellulari di questi pazienti nelle cellule immunitarie e non. Il risultato di questa “confusione ai massimi livelli” [Balzer 1997] è rispecchiato dalle attuali conclusioni dei ricercatori clinici della Harvard Medical School:

«Una significativa perdita di peso è molto frequente nei pazienti con un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) [Kotler 1989]. L'entità della perdita di massa metabolicamente attiva (BCM) che riguarda i tessuti metabolicamente attivi, è correlata alla sopravvivenza. I tentativi di invertire questa erosione di tessuto ricco di proteine con stimolatori dell'appetito, integratori alimentari per via orale, nonché soluzioni alimentari apportate attraverso l'intestino tenue e per via endovenosa, hanno prodotto un deposito nel tessuto adiposo con ripresa variabile o nulla della BCM [Kotler 1990, 1991, Chlebowski 1993, Von Roenn 1994]. La somministrazione di ormone di crescita umano ricombinante produceva un aumento del tessuto privo d'adipe, ma gli effetti non erano duraturi e cessavano con la sospensione del trattamento [Krentz 1993] [...]. Attualmente le soluzioni alimentari per via endovenosa e la maggior parte dei preparati per l'alimentazione attraverso l'assorbimento nell'intestino tenue non contengono glutamina; pertanto il reintegro non è possibile [...]. Questo studio dimostra per la prima volta che l'integrazione specifica con alimenti combinati, associata a una consulenza dietologica, possono migliorare il peso corporeo e ripristinare la massa metabolicamente attiva [...]. La dose di 40 grammi di glutamina al giorno è stata scelta perché studi aperti – in cui venivano somministrati 30 e 40 grammi di glutamina al dì – dimostravano un sensibile aumento del peso e un miglioramento della BCM [Prang 1997] e uno studio pilota cieco con la somministrazione di 20 grammi di glutamina al dì non riuscì a identificare risultati duraturi [Young 1992] [...]. Grandi studi *multicenter* (effettuati insieme da diverse cliniche) sono necessari per stabilire se la somministrazione di glutamina e antiossidanti supporterà o meno il ripristino della BCM e impedirà a lungo termine l'incidenza dell'infezione, così come venne osservato in altri gruppi di pazienti, e in particolare su pazienti dopo il trapianto di midollo osseo [Ziegler 1992], neonati dal peso neonatale bassissimo [Neu 1997] e pazienti chirurgici a rischio di setticemia con lesioni multiple [Houdijk 1998]» [Shabert 1999].

L'accento agli "altri gruppi di pazienti" dimostra che, a venti anni dall'inizio della cosiddetta era dell'AIDS, i ricercatori clinici della Harvard Medical School continuano a non comprendere perfettamente le interazioni sinergiche della Wasting Syndrome nelle patologie sistemiche fra cui l'AIDS, il cancro e altre. A questo scopo, tuttavia, non sono necessari complessi e costosi studi multicenter, bensì un semplice calcolo. I medici di punta del Centro federale tedesco di ricerca oncologica, dell'Università di Stanford e della Harvard Medical School concordano sul fatto che le possibilità di sopravvivenza dei malati di AIDS, cancro e altre malattie sistemiche dipendono dal grado di pronunciamento della Wasting Syndrome che a sua volta è la principale causa di decesso. C'è un ampio consenso sul fatto che tutte le malattie sistemiche sono accompagnate da un massiccio disturbo dell'immunità cellulare (AIDS), e che la Wasting Syndrome e l'immunodeficienza cellulare hanno fondamentalmente la stessa origine. C'è accordo anche sull'ipotesi che, contrariamente a tutte le altre patologie sistemiche, nell'HIV/AIDS la causa primaria unica dovrebbe essere di natura infettiva (la cosiddetta infezione HIV retrovirale). Fra i ricercatori clinici c'è consenso anche sul fatto che i cosiddetti sieropositivi devono essere trattati illimitatamente con la chemioterapia pro-ossidativa cosiddetta retrovirale e contemporaneamente con una "terapia supplementare" antiossidante [Hack 1997, Dröge 1997b, Herzenberg 1997, Shabert 1999]. C'è dissenso in relazione alla combinazione e al dosaggio della "terapia supplementare" antiossidante per i cosiddetti sieropositivi.

L'analisi sinottica di queste pubblicazioni cliniche differenziatissime sulla terapia di reintegro preventiva e terapeutica con cisteina e glutatione di pazienti con immunodeficienza cellulare e Wasting Syndrome dimostra quanto segue:

- I gruppi di ricercatori clinici prescrivevano a pazienti con immunodeficienza e dissimbiosi cellulare del tipo II una chemioterapia pro-ossidativa senza alcuna prova clinica o sperimentale della capacità di queste sostanze di inibire immunodeficienza cellulare, infezioni opportunistiche, Wasting Syndrome, sarcoma di Kaposi, linfomi, degenerazione delle cellule muscolari e nervose, sindrome di Bowel infiammatoria, e altri gravi sintomi infettivi e non.
- Le numerose pubblicazioni che dimostrano quanto queste sostanze pro-ossidative siano tossiche per i mitocondri e per i geni e come consumando tioli possano causare AIDS, cancro, degenerazioni delle cellule muscolari e nervose, non vengono citate da nessuno dei gruppi di ricercatori.
- Nessun gruppo di ricercatori pubblica un elenco dei principali parametri immunologici con lo stato delle citochine dei pazienti prima, durante e dopo fasi di trattamento controllate.
- Nessuno dei gruppi di ricercatori riferisce sull'impiego combinato dei tioli non proteici cisteina e glutatione, immunomodulatori e stabilizzatori del potenziale *redox*, e sugli aminoacidi sinergici glutamina e arginina.
- Nessuno dei gruppi di ricercatori discute l'impiego individuale della terapia sinergica di compensazione, riferita alla predisposizione e alle capacità di disintossicazione e di eliminazione dei singoli pazienti.

Per comprendere bene la diagnostica, nonché la necessità preventiva e terapeutica nei casi di pre-AIDS ed AIDS e altre patologie sistemiche, risulta decisiva proprio la conoscenza dei fattori individuali che predispongono alle malattie. Le “caratteristiche HIV” sono fenomeni bioenergetici, biochimici e immunologici reali, esattamente ed esaurientemente spiegati sulla base delle nuove conoscenze della ricerca nel campo della simbiosi cellulare, del glutatione, delle citochine, dell’NO e dell’immunologia, senza l’intervento di qualche cosiddetto virus HI. In questo modo risulta chiara anche la risposta alla domanda decisiva sul perché nei paesi occidentali proprio gli anticorpi nel siero di pazienti dei cosiddetti gruppi a rischio reagiscono con le proteine del cosiddetto test HIV.

Gruppi a rischio significa persone che sono esposte a rischi insoliti, o lo erano in un periodo precedente al cosiddetto test degli anticorpi anti-HIV. Ad un’analisi ravvicinata, tuttavia, si vede che la semplice esposizione a rischi non è determinante per la risalita della quantità di anticorpi nel siero, in modo da superare la soglia abbastanza elevata di sensibilità nel cosiddetto test HIV per ottenere una reazione di sieropositività.

Fra tutti i cosiddetti sieropositivi nei paesi occidentali, il gruppo a rischio dei maschi omosessuali cosiddetti sieropositivi è quello numericamente maggiore, ma, se riferito alla popolazione omosessuale maschile complessiva, è rimasto relativamente piccolo. Alla fine del 1985, la cosiddetta infettività HIV degli omosessuali maschi era indicata al 50% circa. Quest’ipotesi si è rivelata completamente sbagliata. Dopo vent’anni, in realtà il numero dei cosiddetti infetti HIV all’interno della ipotizzata popolazione omosessuale maschile complessiva ammonta all’incirca al 3–5%, stimando una percentuale di omosessuali maschi nella popolazione complessiva del 3% circa (minore è la popolazione complessiva degli omosessuali, maggiore è la percentuale dei cosiddetti sieropositivi ufficialmente registrati fra gli omosessuali).

Nel gruppo dei consumatori di droghe per via endovenosa cosiddetti infetti HIV, secondo per dimensioni, venne ipotizzata una percentuale di cosiddetti sieropositivi del 75%. Anche quest’ipotesi era completamente sbagliata. Le autopsie effettuate su cadaveri di consumatori di eroina e nei centri di disintossicazione venne misurata una percentuale costante di cosiddetti sieropositivi compresa tra il 3 e il 5%.

Nel gruppo numericamente più piccolo degli affetti da malattia della coagulazione del sangue di origine congenita, gli emofiliaci (quasi esclusivamente maschili), in Germania fu diagnosticata una percentuale di sieropositivi del 50% e negli Stati Uniti del 75%, benché in Germania fosse somministrata una quantità dieci volte maggiore di proteine coagulanti e più dell’80% di questi preparati provenisse dagli USA. In Germania, invece, la percentuale di malati di AIDS fra gli emofiliaci cosiddetti sieropositivi nelle sei città con la cosiddetta incidenza HIV più elevata (Berlino, Amburgo, Düsseldorf, Colonia, Francoforte, Monaco) è doppia rispetto alle altre città, benché l’incidenza percentuale dell’AIDS negli emofiliaci cosiddetti sieropositivi non dipenda dal luogo di residenza.

Tutti questi numeri reali dimostrano che l'ipotesi di una cosiddetta infezione HIV è completamente sbagliata e che le cifre fornite dalla medicina dell'HIV/AIDS nei paesi occidentali, ma anche nei paesi in via di sviluppo, sono ben lontane dalla realtà biologica [CDC 1999, WHO 1998, Istituto Robert-Koch 1999, Fiala 1998, 2000, Duesberg 2000]. Il fattore di esposizione primario dipende dai rischi specifici dovuti a stress pro-ossidativi eccessivi e, secondariamente, dalla chemioterapia contro la presunta infezione HIV (come dimostrò l'esempio dei casi di AIDS raddoppiati fra gli emofiliaci, che nelle sei città citate vennero maggiormente coinvolti in studi clinici con schemi chemioterapici [Kremer 1998a, 1998c]).

Ma con ogni evidenza si aggiunge un fattore di predisposizione genetica. Da tempo è nota la correlazione fra il gruppo sanguigno e determinate patologie fra cui cancro, asma, artrite reumatoide e numerose altre. Le caratteristiche dei gruppi sanguigni sui globuli rossi sono carboidrati che si distinguono fra gli individui ma anche fra le razze e sono determinati sulla base di una certa variabilità genetica (variabilità dei genotipi, polimorfismo). Questo polimorfismo è riferito contemporaneamente al polimorfismo ereditario dei gruppi di seroproteine, di gruppi di enzimi intracellulari e delle proteine zucchero presenti sulle cellule di quasi tutti i tessuti con differenze quantitative (sistema HLA, *human leucocyte antigen*, locus A). Il complesso di geni HLA localizzato sul cromosoma 6 (MHC, *major histocompatibility complex* – complesso principale di istocompatibilità), che comprende all'incirca un millesimo del genoma umano, determina un numero straordinario di caratteristiche HLA (fenotipi) e viene suddiviso in quattro regioni principali. Esiste una relazione fra i diversi tipi di HLA e determinate patologie. Gli antigeni HLA della regione D sono presenti solo su certe cellule, in particolare i linfociti T attivati, i linfociti B, i macrofagi e i loro precursori, i monociti. Essi hanno un ruolo importante nell'interazione fra le cellule che espongono antigeni e le cellule esecutrici della risposta immunitaria.

Già negli anni Settanta si riconobbe negli USA e in Canada che i pazienti trapiantati di reni, che sotto trattamento immunosoppressore con azatioprina avevano sviluppato infezioni opportunistiche e sarcoma di Kaposi (AIDS), erano principalmente di origine ebraica, italiana o africana e che in questi pazienti il locus HLA-DR5 era predominante. Si ipotizza che in seguito alla deviazione genetica del locus HLA-DR5, già un'immunosoppressione di entità relativa possa generare il sarcoma di Kaposi:

«Oltre a ciò non è sfuggito alla nostra attenzione che *X-linkage* (una costellazione difforme del cromosoma X maschile) è frequente nelle malattie di immunodeficienza cellulare acquisita e che il rapporto uomini–donne (85% uomini) è molto elevato fra pazienti post-trapianto di reni e malati di AIDS, compresi i pazienti non omosessuali. Queste osservazioni dimostrano che DR5 e *X-linkage* sono fattori causali importanti per l'AIDS» [Levine 1984, O'Hara 1982, Harwood 1984].

L'unico gruppo di pazienti a rischio per il cosiddetto HIV/AIDS che presenta indubbiamente fattori di predisposizione biologico-ereditari omogenei, è quello costituito dai

maschi emofiliaci. A causa di un difetto ereditario, della mancanza cioè del fattore VIII (e più raramente del fattore IX) della cascata di coagulazione del sangue, questi pazienti sono costretti ad iniettare questo fattore più o meno regolarmente – a seconda della gravità – in dosi personalizzate per prevenire emorragie inarrestabili. In questi pazienti risulta evidente un'interazione fra esposizione e predisposizione:

«Come ha dimostrato Levine: “Per comprendere l'insorgere dell'AIDS nell'emofilia, è importante sapere che, a seconda della tecnologia di produzione e della quantità, ogni fiala di concentrato del fattore VIII contiene un distillato di fattori di coagulazione, proteine alloantigene e agenti infettivi, ricavati da 2.500-25.000 donatori di plasma e di sangue” [Levine 1985]. Fino a poco tempo fa, di tutte le proteine iniettate con il nome di “preparato di fattore VIII”, solo lo 0,03-0,05% del totale rappresentavano veramente il fattore VIII. Il resto comprendeva proteine albuminiche, fibrinogeno, immunoglobuline e immunocomplessi [Eyster 1978, Mannucci 1992]. Anche i nuovi preparati di fattore VIII “altamente purificati” contengono “proteine potenzialmente dannose” come le isoagglutinine, fibrinogeno, prodotti di scissione, immunoglobuline e – nel caso in cui per il preparato del fattore VIII fossero stati usati anticorpi monoclonali – proteine di cavie in aggiunta all'albumina» [Papadopoulos-Eleopoulos 1995b].

È abbastanza curioso che fino a oggi nessuno sia riuscito a scoprire una traccia molecolare dei cosiddetti virus HI nei concentrati di proteine di coagulazione; ma nonostante ciò si fa credere agli emofiliaci cosiddetti sieropositivi che erano stati infettati con i presunti virus HI letali attraverso l'iniezione appunto delle proteine coagulanti. Le “caratteristiche HIV” logicamente possono essere provocate solo nelle colture cellulari tramite stress pro-ossidativo e stimolazione di citochine, in seguito alla controregolazione del tipo II. Nei concentrati privi di cellule (!) di proteine coagulanti questo trucco di laboratorio non funziona. La mancata documentazione delle “caratteristiche HIV” nei concentrati di fattore VIII contraddice quindi nettamente la presunta “trasmissione HIV” e l'esito di “sieropositività” negli emofiliaci come presunta prova per cui la positività al test deve essere causata da una “infezione HIV” tramite iniezione delle proteine coagulanti. Secondo questa logica della teoria dell'HIV/AIDS, prima dell'introduzione del cosiddetto test HIV alla fine del 1984, anche le mogli e i partner degli emofiliaci avrebbero dovuto infettarsi con i cosiddetti virus HI tramite rapporti sessuali non protetti, ma non c'è nessuna prova in questo senso. Diversi studi tuttavia segnalano che la cosiddetta sieropositività degli emofiliaci dipende dalla quantità totale di proteine estranee assunte nel corso della vita. Dopo l'introduzione dei preparati di fattore VIII prodotti con le biotecnologie, la cosiddetta nuova infezione HIV fra gli emofiliaci finora sieronegativi è scesa di colpo [tabella in Papadopoulos-Eleopoulos 1995b, Duesberg 1995].

Questi referti spiegano perché proprio questi pazienti presentano una cosiddetta sieroconversione HIV, e cioè il passaggio del risultato del cosiddetto test HIV da “HIV negativo” ad “HIV positivo”, come reazione alle proteine cellulari umane degli antigeni di test del cosiddetto

detto test HIV. Poiché, al momento della cosiddetta sieroconversione HIV, i cosiddetti sieropositivi presentano una carenza sistemica di glutazione [Eck 1989, Buhl 1989, Roederer 1990] e una riprogrammazione dei profili delle citochine dal tipo 1 al tipo 2 [Clerici 1994, tabella in Lucey 1996], e i profili di citochine di tipo 2 permanenti provocano un'inibizione permanente della produzione di NO citotossico [tabella in Lincoln 1997], il nesso logico fra predisposizione ed esposizione risulta ovvio senza alcun'ingerenza dei cosiddetti virus HI.

Si può presumere che gli emofiliaci, per la loro predisposizione genetica appartengano al gruppo di persone più sensibili ai potenziali *redox*, che reagiscono già a un calo relativamente ridotto del gruppo tiolico (glutazione ridotto, cisteina) con uno spostamento dell'equilibrio delle citochine dal tipo 1 al tipo 2. La continua irritazione delle cellule che espongono antigeni e del sistema delle cellule T4 helper in seguito all'iniezione di un gran numero di proteine estranee (alloantigeni) e l'effetto pro-ossidativo di grandi quantità di fattore VIII della profilassi stessa, generano un consumo progressivo e maggiorato di tioli. A partire da una soglia critica del livello di glutazione nelle cellule che espongono antigeni, in funzione del potenziale *redox* viene provocata la commutazione alla biosintesi dominante di profili di citochine di tipo 2 nelle cellule T4 helper [Peterson 1998]. La conseguenza è l'inibizione della produzione di gas NO citotossico e la produzione maggiorata di anticorpi polispecifici e di autoanticorpi [Hässig 1996c, Wang 1999]. A partire da una certa quantità di anticorpi viene superata la soglia di sensibilità al cosiddetto test HIV e l'intensità quantitativa della reazione degli anticorpi nel siero degli emofiliaci con le proteine cellulari umane del cosiddetto test HIV producono il risultato di "sieropositività".

Quando, temendo la presunta infezione HIV dall'esito letale, i primi emofiliaci cosiddetti sieropositivi citarono il governo federale tedesco per violazione delle norme della legge sui farmaci per il controllo della produzione di fattore VIII, il Bundestag istituì una spettacolare Commissione parlamentare di controllo. Sulla base del rapporto, il Bundestag decise di attingere alle entrate fiscali e versare ai cosiddetti sieropositivi emofiliaci 2000 DM al mese e a ogni emofiliaco malato di AIDS 3000 DM al mese. I gruppi farmaceutici, produttori dei concentrati fattore VIII, furono esonerati da ogni pagamento. Gli esperti internazionali ascoltati, perfettamente a conoscenza, avevano taciuto dolosamente i fatti medico-sanitari che confutavano severamente una cosiddetta infezione degli emofiliaci [Deutscher Bundestag 1994]. Gli emofiliaci accettarono la compensazione materiale e continuarono a sottomettersi a una "profilassi" con chemioterapici aggressivi che è costata la vita a molti di loro.

Contemporaneamente, in diversi paesi furono messi in scena processi spettacolari contro medici, che avrebbero sterilizzato con ritardo o in maniera insufficiente il sangue o gli emoderivati contro il cosiddetto virus HI, da nessuno realmente isolato e nei preparati del fattore VIII mai documentati nemmeno sotto forma di "caratteristiche HIV". Con questa strategia venne consolidata la convinzione della letale epidemia di massa fra gli interessati e nell'opinione pubblica, con l'ausilio dei media che, come i medici, i politici e i gruppi farmaceutici, temevano la perdita di credibilità e cause per risarcimento danni,

ove i gravi errori di ricerca e le conseguenze dei trattamenti divenissero noti. La maggioranza silenziosa dei medici eticamente consapevoli ma non a conoscenza dei fatti rimase passiva; con ogni evidenza, la dimensione della truffa scientifica organizzata superava ogni loro capacità di immaginazione.

L'interazione programmata nella biologia dell'evoluzione fra predisposizione ed esposizione chiarisce anche numerose stranezze nei cosiddetti gruppi a rischio omosessuali e tossicodipendenti per via endovenosa, a esempio il perché in presenza della stessa esposizione pro-ossidativa eccessiva, solo una piccola parte degli interessati ha sviluppato la cosiddetta sieroconversione HIV, contrariamente alle affermazioni speculative dei medici dell'HIV/AIDS. In linea di principio ogni persona può presentare anticorpi polispecifici e autoanticorpi nel siero, che possono reagire con le proteine cellulari umane degli antigeni di test del cosiddetto test HIV.

Per giunta questi pazienti devono avere una predisposizione genetica tale da far bastare la riduzione media del glutatione del 30%, così come si presenta nei sieropositivi, per provocare una dominanza duratura delle citochine di tipo 2, che a sua volta stimola una quantità insolitamente alta di anticorpi. Accanto all'esposizione pro-ossidativa, quindi, deve esistere una predisposizione genetica che con maggiore rapidità e intensità rispetto alle persone con la stessa riduzione pro-ossidativa del glutatione, attiva l'espressione genetica in funzione del potenziale *redox* per la biosintesi delle citochine di tipo 2. Poiché la predisposizione alla stimolazione precoce delle citochine di tipo 2 porta contemporaneamente ad inibire la produzione di gas NO citotossico, queste persone non saranno in grado di smaltire adeguatamente funghi, micobatteri intracellulari e altri patogeni opportunisti, per cui il livello di anticorpi aumenterà ulteriormente a causa della produzione di anticorpi contro questi "patogeni opportunisti", di norma facilmente eliminati dalle difese del gas NO. Già con una riduzione percentuale relativamente bassa di glutatione, le persone con predisposizione genetica più sensibile passeranno al predominio delle citochine di tipo 2, ridurranno la produzione di gas NO e produrranno grandi quantità di anticorpi polispecifici e autoanticorpi ("sieropositività"), mentre le persone con una minore sensibilità non spostano affatto, o spostano solo temporaneamente l'equilibrio delle citochine. E proprio questa reattività è stata osservata negli organotrapiantati e nei pazienti chirurgici.

La maggioranza dei trapiantati presenta un equilibrio di citochine variabile senza sviluppare il sarcoma di Kaposi (KS) e infezioni opportunistiche (OI), mentre il 6% circa evidenziava uno stato immunitario pronunciato corrispondente a un predominio duraturo delle citochine di tipo 2, contraendo KS e OI. Le stesse manifestazioni furono osservate nei pazienti chirurgici, di cui più del 50% presentava prima dell'intervento una reazione debole o inesistente al DTH come espressione di una mancata reattività TH1 e indicatore di uno spostamento dell'equilibrio delle citochine dal tipo 1 al tipo 2, che però nella maggior parte dei casi ritornava normale a partire dal settimo giorno dopo l'intervento. I pazienti però che conservavano una reazione predominante delle citochine di tipo 2 (circa il 5% dei pazienti anergici prima dell'intervento), sviluppavano una setticemia altamente significativa con elevata mortalità.

La stupefacente coincidenza della percentuale di pazienti con immunodeficienza cellulare primaria prolungata, predominio delle citochine di tipo 2 dopo il trapianto e setticemia con i pazienti nelle subpopolazioni degli omosessuali e tossicodipendenti (negli USA il 5% annuo circa di tutti i cosiddetti sieropositivi viene registrato come casi di AIDS, compresi i cosiddetti sieropositivi senza sintomi con un numero di cellule T4 helper nel flusso sanguigno inferiore a 200 per microlitro) [CDC 1999] indica che i fattori di predisposizione sono decisivi perché una carenza tiolica provocata da uno stress pro-ossidativo primario causi una controregolazione del tipo 2 delle dissimbiosi cellulari, talmente persistente da far progredire conseguentemente l'esaurimento del glutatone in caso di esposizione persistente ai rischi pro-ossidativi e/o chemioterapia pro-ossidativa secondaria senza terapia di compensazione, e perché a livello clinico lo stadio di transizione del pre-AIDS asintomatico e cosiddetto sieropositivo si trasformi nello stadio con un numero di cellule T4 helper inferiore a 200 per microlitro o nello stadio manifesto delle infezioni opportunistiche, della Wasting Syndrome, della degenerazione delle cellule muscolari e nervose e/o del cancro.

Le conoscenze acquisite negli anni Settanta, per cui i pazienti organotrapiantati con OI e/o KS (AIDS) presentavano prevalentemente una certa deviazione nel sistema HLA (MHC Classe II) [O'Hara 1982], non hanno più attratto l'interesse dei cacciatori di virus da quando è stata enunciata come dottrina di stato universale la teoria dell'"HIV che causa l'AIDS". La medicina dell'HIV/AIDS ha essenzialmente ignorato anche l'unico fattore che i cosiddetti gruppi a rischio hanno in comune, e che precede il successivo AIDS clinico, e cioè la precoce carenza sistemica di glutatone, lo *switch* delle citochine verso il tipo 2, l'inibizione della produzione di gas NO citotossico, la disattivazione dei mitocondri e la produzione di energia per via glicolitica con aumento esponenziale della Wasting Syndrome. Essa ha ignorato anche il fatto che l'unico gruppo a rischio con predisposizione genetica omogenea, e cioè la subpopolazione degli emofiliaci – che nel corso della vita dipende da preparati coagulanti altamente contaminati – presenta la massima cosiddetta incidenza HIV (da 10 a 15 volte superiore rispetto alle subpopolazioni geneticamente meno omogenee degli omosessuali e dei tossicodipendenti), benché nell'unico mezzo di trasmissione ipotizzabile, e cioè i preparati coagulanti privi di cellule, anche ai sensi della teoria dell'HIV/AIDS non fosse stata riscontrata alcuna cosiddetta "caratteristica HIV" [tabella in Papadopoulos-Eleopoulos 1995b].

Nei gruppi a rischio degli omosessuali e dei tossicodipendenti, invece, la medicina dell'HIV/AIDS ha considerato il canale anale come via di contaminazione ideale attraverso lo sperma, mentre il sangue rappresenterebbe la via di contaminazione ideale attraverso le siringhe contaminate. I propagandisti della trasmissione dell'HIV non sono però in grado di spiegare perché – contrariamente alle loro previsioni mai revisionate finora – a parità di rischio di trasmissione potenziale, nei gruppi a rischio degli omosessuali e tossicodipendenti una percentuale costante rispetto alla popolazione complessiva ha presentato negli ultimi 15 anni una cosiddetta sieroconversione HIV. Negli ultimi 15 anni, fra gli omosessuali e i tossicodipendenti, la cosiddetta incidenza HIV effettiva è

rimasta da 10 a 15 volte sotto le previsioni dogmaticamente enunciate [CDC 1999, Who 1998, Istituto Robert Koch 1999, Duesberg 1998, 2000, Fiala 2000].

In Germania a esempio sono permanentemente incarcerati circa 20.000 tossicodipendenti endovenosi. Le autorità giudiziarie hanno più volte dichiarato pubblicamente che non sono in grado di fermare il consumo di eroina e di altre sostanze negli istituti di pena, e tanto meno l'uso di siringhe usate. Ipotizzando che solo la metà dei tossicodipendenti in carcere utilizzi una siringa usata al giorno, negli ultimi 15 anni questo avrebbe rappresentato 55 milioni di occasioni teoriche per trasmettere i cosiddetti virus HI. Specialisti e politici di ogni colore hanno perciò indicato negli istituti di pena i luoghi più pericolosi per la diffusione della "letale epidemia di massa HIV". Quando entra in carcere, ogni tossicodipendente è sottoposto a un esame per verificare se ha contratto la sifilide, l'epatite B e la cosiddetta sieropositività. È esiguo il numero di quelli che rifiutano. La percentuale dei tossicodipendenti cosiddetti sieropositivi rimane costantemente bassa da 15 anni. Per anni è stata controllata anche l'eventuale cosiddetta sieroconversione HIV al momento della scarcerazione. Le leggi della giustizia prescrivono la necessità di "promuovere la salute dei carcerati" e di "difendere la società dai pericoli".

I risultati erano sempre identici: durante la reclusione, non è mai stato possibile documentare una cosiddetta sieroconversione HIV di un tossicodipendente, mentre furono riscontrate sieroconversioni per l'epatite B. Questi referti, che contraddicono espressamente la teoria dell'HIV/AIDS, appaiono singolari, ma sono facili da spiegare. L'autore ha pronosticato esattamente questi risultati della cosiddetta trasmissione dell'HIV fin dal 1988, proponendo di elaborare dieci anni dopo i referti come involontario esperimento di massa, nelle condizioni del massimo spazio pubblico chiuso per la possibilità di drogarsi e la contemporanea presunta infezione con i cosiddetti virus HI, rilevati sotto la tutela e il controllo dello Stato [Hässig 1998a]. Nel 1998, i rappresentanti di spicco della medicina dell'HIV/AIDS nella sanità pubblica non erano disposti nemmeno a discutere i risultati. Ci si limitò a negare semplicemente fatti indiscutibili e a raccontare all'opinione pubblica ignara la storia della trasmissione dell'epidemia di massa dall'apparente decorso mortale negli istituti di pena. Ai tossicodipendenti cosiddetti sieropositivi interessati si continuava a prescrivere una chemioterapia combinata. Visto che negli ultimi 15 anni la gran parte di tossicodipendenti si era mossa fra l'ambiente della droga, la terapia ambulatoriale e stazionaria e gli istituti di pena, in base alle previsioni ufficiali della medicina dell'HIV/AIDS la percentuale di tossicodipendenti cosiddetti sieropositivi sarebbe dovuta aumentare. La realtà non è affatto questa, e l'incidenza della cosiddetta infezione HIV nei test effettuati nella consulenza e terapia ambulatoriale e stazionaria per le tossicodipendenze, negli istituti di pena e nelle autopsie di morti per droga è rimasta costantemente bassa. Questi dati e fatti contraddicono nettamente la cosiddetta trasmissione HIV attraverso lo scambio di siringhe usate.

Ciò è contraddetto anche dagli studi su tossicodipendenti cosiddetti sieropositivi che avevano sospeso il consumo di droghe per endovena, oppure erano stati inseriti in pro-

grammi di sostituzione orale con metadone. In questi tossicodipendenti lo stato dell'immunità cellulare era migliorato nel giro di poco tempo rispetto ai tossicodipendenti che continuavano ad iniettarsi droghe, nonostante la cosiddetta infezione HIV [Des Jarlais 1987, Weber 1990, tabella in Duesberg 1996, 1998]. In questi casi il cosiddetto test HIV rimane positivo a causa della quantità persistente di anticorpi polispecifici nel siero.

Ipotizzando invece che vi siano fattori di predisposizione genetica e non genetica, che in una percentuale relativamente bassa del 3-5% di tossicodipendenti favoriscono lo sviluppo di una carenza tiolica progressiva come conseguenza dell'assunzione di droghe, senza favorirlo nella maggioranza dei casi, questi fatti diventano spiegabili. In presenza di un'assunzione eccessiva di droghe per via endovenosa, in caso di abbassamento relativamente lieve del livello di glutazione ridotto, i fattori di predisposizione per una maggiore sensibilità *redox* possono dare luogo a uno spostamento permanente dell'equilibrio verso le citochine con il profilo del tipo 2 e a una risposta immunitaria cellulare ridotta, a favore di una risposta fortemente aumentata dell'immunità umorale degli anticorpi. La mancata eliminazione dei patogeni intracellulari, così favorita, aumenta ulteriormente l'attività degli anticorpi. Nei tossicodipendenti, ma anche negli omosessuali predisposti, questo processo viene avviato in una fase precoce dell'esposizione, associata a un consumo eccessivo di glutazione. La quantità enormemente aumentata di anticorpi può essere quantitativamente e qualitativamente sufficiente per interagire con le proteine di test cellulari umane del cosiddetto test HIV, inducendo un risultato di positività. Trattandosi normalmente di tossicodipendenti riduci da una prolungata assunzione di droga, quelli con una predisposizione sono già "sieropositivi" prima della loro reclusione. La maggioranza costante dei tossicodipendenti senza predisposizione, con esposizione identica o superiore, è "sieronegativa" al momento della reclusione e lo rimane anche nonostante l'esposizione prolungata alle siringhe contaminate. I tossicodipendenti cosiddetti sieropositivi e sieronegativi rappresentano lo studio più complesso delle esposizioni e predisposizioni realizzato negli ultimi 15 anni nei paesi occidentali; nella sola Germania è stato possibile osservare quotidianamente 20.000 tossicodipendenti sotto il controllo dello Stato e in tutti gli altri paesi occidentali vennero acquisiti risultati analoghi. La prognosi del 1988 si è confermata con precisione e le prognosi della medicina dell'HIV/AIDS sono state puntualmente confutate. I risultati dimostrano chiaramente che le esposizioni tossiche e le predisposizioni individuali determinano le ragioni effettive del pre-AIDS e AIDS.

L'ipotesi epidemiologica dei fattori di predisposizione spiega perché, anche con esposizioni eccessive, nelle popolazioni collettive e nei diversi gruppi a rischio i profili di distribuzione patogenetici assumono la forma di una curva di Gauss. Una percentuale bassa svilupperà un'iperregolazione del tipo I, ossia una controregolazione pronunciata del tipo II, mentre gran parte degli individui esposti manterrà un equilibrio *redox* variabile con profili flessibili delle citochine. L'ipotesi di un'infezione di massa fatale, ineluttabile e trasmissibile a chiunque, risultata a priori è una costruzione medica al di fuori di ogni realtà biologico-evolutiva. Nel caso delle cosiddette patologie AIDS indotte dall'HIV pareva particolarmente enigmatico il fatto che l'immunità umorale (basata sugli anticorpi) funzionasse efficacemente

[Mildvan 1982], mentre l'immunità cellulare delle cellule T4 helper contro i patogeni intracellulari falliva, con il rischio dello sviluppo di infezioni opportunistiche. Solo quando i pazienti venivano trattati con la chemioterapia AZT si verificavano massicce infezioni batteriche [Marco 1998, Cox 1998] dovute all'inibizione della maturazione delle cellule del midollo osseo [Rosenthal 1994]. Non essendo compresa a sufficienza l'interazione fra fattori di esposizione e predisposizione, programmata nella biologia evolutiva, nella medicina dell'HIV/AIDS – operante sulla base della teoria oggettivamente sbagliata dell'"HIV che causa l'AIDS" –, la chemioterapia provocava fatalmente l'insorgere dell'immunodeficienza combinata, cellulare e umorale (*severe combine immunodeficiency* – SCID). I risultati clinici ed epidemiologici dimostrano chiaramente i deficit della moderna medicina, risultanti dal sottovalutare gli stress tossici e farmacologici e dal fissarsi unilateralmente sulle teorie infettive superate del XIX secolo pur adottando i sofisticati metodi della biotecnologia del XX secolo.

La proiezione massiccia di una presunta pandemia in Africa (propagazione dell'infezione mortale nell'intera popolazione) da parte dell'*establishment* HIV/AIDS dimostra che, per provocare l'immunodeficienza acquisita, all'indubbia esposizione collettiva massiccia ad immunostressori (multiinfettività endemica, acqua potabile contaminata, carenze alimentari e malnutrizione, condizioni generali di vita sfavorevoli ecc.) si devono aggiungere fattori di predisposizione specifici.

Uno dei critici più convinti della teoria dell'"HIV che causa l'AIDS", è il retrovirologo-oncologo e biologo molecolare Duesberg dell'Università di Berkeley in California; egli considera il cosiddetto virus HI un "virus passeggero" inattivo e attribuisce le cause dell'AIDS nei paesi occidentali prevalentemente a origini tossiche, al consumo di droghe illegali, all'inhalazione di nitrati per la stimolazione sessuale, alla chemioterapia medica e alle conseguenze dei concentrati di proteine coagulanti altamente contaminate. A questo proposito, così dichiarava nell'ambito della conferenza di specialisti a Pretoria nel luglio 2000:

"Alla luce di quest'ipotesi, la nuova epidemia degli anticorpi HIV rispecchierebbe semplicemente una nuova epidemia dei metodi di test degli anticorpi HIV, introdotta e ispirata dalla nuova biotecnologia americana. Questa tecnologia è stata sviluppata negli ultimi vent'anni per la ricerca di base, per individuare l'equivalente dell'ago biologico nel pagliaio, e non per "documentare" l'invasione massiccia di virus necessari per causare TUTTE le patologie virali convenzionali [Duesberg 1992a, 1992b, 1996, 1998, Mullis 1996, 1998]. Questa tecnologia è stata però impiegata nella sua formulazione originaria (ma inidonea) da migliaia di ricercatori del virus dell'AIDS per individuare l'HIV latente – vale a dire l'HIV biochimicamente e biologicamente inattivo – oppure gli anticorpi contro questo virus [Duesberg 1996°]! La stessa tecnologia garantisce anche i posti di lavoro di altri virologi e medici, sempre alla ricerca di virus latenti e perciò biologicamente inattivi, presunti responsabili del sarcoma di Kaposi, dei tumori al collo dell'utero, della leucemia, del tumore al fegato e di rare patologie neurologiche, senza mai produrre una qualche utilità per la sanità pubblica

[Duesberg 1992b] [...]. A tutti noi che siamo stati confrontati con la retorica americana sull'AIDS e con le falsità espresse in occasione del nostro primo incontro nel maggio di quest'anno a Pretoria sulle "dimensioni catastrofiche" dell'AIDS africano [*Washington Post* del 30 aprile 2000], i sani tassi di crescita della popolazione africana (dal 2,4 al 2,8% annuo rispetto all'1% negli USA e allo 0,5% in Europa, USAIDS febbraio/maggio 1999) appaiono molto sorprendenti. Prendete come esempio di questa retorica il Presidente Clinton (in risposta alla lettera del Presidente Mbeki ai leader politici del mondo in relazione all'AIDS in Africa, Mbeki 2000), che recentemente ha definito l'AIDS una delle "minacce alla sicurezza nazionale degli USA" [...] sull'onda dei rapporti delle autorità americane che considerano le conseguenze più estese della pandemia [...] soprattutto in Africa [...] e proiettano la probabilità che un quarto della popolazione sudafricana sarà destinata a morire di AIDS [*Washington Post* del 30 aprile 2000] [...]. Altrettanto sorprendente, considerate le informazioni a disposizione, è il rapporto allarmante redatto dall'organizzazione delle Nazioni Unite (UNAIDS) insieme all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che annuncia che in Africa dai "primi anni Ottanta" il numero di persone che "vivono con l'HIV/AIDS" e "ritenuti" portatori di anticorpi contro l'HIV, è salito a 23 milioni [United Nations Programme on HIV/AIDS-UNAIDS, "AIDS epidemic update: December 1999", WHO, *Weekly Epidemiological Records* 73, 373-380, 1998]. Né l'OMS, né le Nazioni Unite fanno presente che, durante lo stesso periodo in cui il continente doveva essere flagellato da una nuova epidemia di AIDS, la popolazione africana è aumentata di 147 milioni di individui.

Allo stesso modo il Sudafrica ha avuto una crescita demografica di 17 milioni di unità per raggiungere i 37 milioni entro il 1990 [United Nations Environment Programme, June 5, 2000] e i 44 milioni nel 2000 ["HIV/AIDS in the Developing World", U.S. Agency for International Development and U.S. Census Bureau, May 1999]. Nell'ultima decade, l'incremento di sieropositivi in Sudafrica viene indicato in 4 milioni [Kinghorn A. e Steinberg M., ministero della Sanità del Sudafrica, documento non datato, probabilmente del 1998, presentato alla conferenza di specialisti a Pretoria]. Pertanto, in Sudafrica i sieropositivi sono aumentati di 4 milioni nella stessa decade in cui la popolazione è cresciuta di sette milioni. Inoltre, benché i 23 milioni di "ritenuti" sieropositivi secondo l'OMS vivano "con HIV/AIDS", l'organizzazione non porta alcuna prova che la morbilità e la mortalità superino cifre basse, e cioè 75.000 casi all'anno (cioè significa lo 0,012% della popolazione africana segnalata dall'OMS [WHO, *Weekly Epidemiological Records* 73, pp. 373-380, 1998]). Le stime dei sieropositivi secondo l'OMS sono appunto delle "stime", in quanto secondo la definizione Bangui dell'AIDS africano nel 1985 e secondo la corrente "Anonymous AIDS Notification" [moduli del ministero della sanità del Sudafrica], per la diagnosi dell'AIDS non sono necessari test HIV [Widy-Wirski et al. 1988, Fiala 1998]. Segnalando i casi africani di AIDS in modo cumulativo (sommatoria continua di tutti i casi di AIDS fin dagli inizi), invece (come normalmente nelle statistiche mediche internazionali) di riportare i

tassi annui di nuovi malati, l'OMS favorisce inoltre l'impressione di un'epidemia di AIDS microbica [WHO, *Weekly Epidemiological Records*, dall'inizio della "epidemia"]. Questa prassi produce la sensazione ingannevole di un'epidemia in continua crescita, quasi esponenziale, anche quando l'incidenza annua dell'AIDS è in calo [Fiala 1998]. Ne conseguirebbe che l'aumento stimato di positivi agli anticorpi HIV africani non è associabile a un calo demografico in Africa; al contrario, all'aumento stimato di positivi agli anticorpi HIV africani corrisponderebbe un'esplosione demografica esemplare nei paesi africani (crescita a 617 milioni di abitanti nei paesi africani subsahariani), tutt'altro quindi della "catastrofe" propugnata dal *Washington Post* (dopo la dichiarazione del presidente Clinton) e propagata dall'OMS e dall'*establishment* dell'AIDS americano. Ma questa propaganda aberrante dell'AIDS rappresenta una pregiudiziale che stravolge un'analisi scientifica in tutti quelli che non sono informati sui fatti" (Duesberg 2000).

In altre parole, i dati effettivamente rilevati nei rapporti epidemiologici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, relativi alla morbilità e mortalità complessive negli Stati africani, sono di poco superiori a quelli dei paesi occidentali; lo 0,012% della popolazione africana complessiva, cioè, si ammala e muore ogni anni di AIDS [WHO, *Weekly Epidemiological Records*, dal 1991], rispetto allo 0,001-0,002 % della popolazione complessiva nei paesi occidentali [CDC 1999, Istituto Robert-Koch 1999]. Le assurde affermazioni propagandistiche sulla "pandemia in Africa", servite dall'OMS ai mass media, si basano su estrapolazioni arbitrarie, ottenute con l'abuso della "biotecnologia americana" [Duesberg 2000]. Sulla base dell'acquisizione poco affidabile dei dati relativi alla patogenesi e per la scarsità di dati di ricerca medica nei paesi in via di sviluppo, a confronto con i paesi occidentali è difficile trarre delle conclusioni sulle interazioni fra esposizione e predisposizione per la morbilità e mortalità in relazione a patologie sistemiche del tipo II delle dissimbiosi cellulari. I dati relativi all'esplosione demografica nei paesi africani, tuttavia, dimostrano che nei paesi in via di sviluppo è in corso un processo analogo a quello dei paesi occidentali negli ultimi 150 anni. Con il lento miglioramento delle condizioni di vita generali e degli standard medici e sociali, le malattie infettive regrediranno, mentre aumenteranno le esposizioni ad agenti tossici. La maggiore esposizione collettiva a numerosi immunostressori – indipendentemente dai sessi – rispetto ai paesi occidentali con contemporanea incidenza dell'AIDS "sorprendentemente" [Duesberg 2000] bassa [WHO, *Weekly Epidemiological Records*, dal 1991] e la parallela esplosione demografica in Africa fanno ipotizzare l'influenza dei fattori di predisposizione. Le conseguenze nei Paesi in via di sviluppo sono identiche a quelle nei paesi occidentali: protezione dall'abuso della "biotecnologia americana" [Duesberg 2000] e dalle "benedizioni" delle chemioterapie e dei chemioantibiotici occidentali e promozione delle conoscenze sulla protezione *redox* programmata dalla biologia dell'evoluzione.

I fattori di predisposizione agiscono attraverso il sistema di regolazione della perossidazione (formazione di perossidi di idrogeno, H_2O_2 e perossidi lipidici) e nitrosilazione (legame dell'NO e dei suoi derivati con gruppi idrosolforici delle proteine contenenti

cisteina, RSNO) delle proteine di trascrizione. Quando il consumo proossidativo di glutathione è eccessivo, questo sistema di regolazione funge da sensore e aumenta l'attività dei geni antiossidanti e la metabolizzazione dello H_2O_2 , la perossidazione lipidica e l'RSNO [Hausladen 1996]. Dopo l'esaurimento della sintesi di nuovo glutathione e di altri enzimi antiossidanti (catalasi, superossido dismutasi, glutathione transferasi, glutathione reductasi dipendente dal NADH) viene attivato il programma genetico ipossico/pseudo-ipossico di emergenza. Sotto l'aspetto della biologia evolutiva, la predisposizione alla commutazione precoce e persistente dell'equilibrio delle citochine rispetto alla risposta immunitaria umorale basata sugli anticorpi era vantaggiosa, in quanto le minacce di origine batteriologica predominanti nel corso dell'evoluzione potevano essere respinte con successo. I batteri proliferano più rapidamente dei patogeni opportunisti e con i meccanismi di difesa dell'immunità umorale, non legata alle cellule, del legame dei complementi, dell'opsonizzazione (copertura delle membrane batteriche con molecole target speciali per gli anticorpi) e degli anticorpi stessi prodotti dai linfociti B maturati nel midollo osseo, possono essere inibiti efficacemente e distrutti. I patogeni fungini e i parassiti più grandi, provvisti di mitocondri, nonché i micobatteri dotati di una speciale parete cellulare, sono invece efficacemente fermati dall'interazione della rete degli immunociti aspecifici e specifici. Alcuni parassiti – se non tempestivamente fermati dal gas – sono in grado di mettere fuori uso la sintesi del gas NO tramite speciali molecole superficiali (glicosinotol-fosfolipidi). I parassiti multicellulari (extracellulari) a loro volta possono secernere degli enzimi che attaccano il tessuto (proteinas) e provocano come reazione idonea una risposta con le citochine di tipo 2 (risposta immunitaria TH2), in quanto la difesa richiederebbe una quantità eccessiva di gas NO e danneggerebbe quindi le proprie cellule del tessuto. Questa predisposizione chimica di proteinasi per la penetrazione nei tessuti è però utilizzata anche dalle cellule metastatiche tumorali, che disattivano la produzione di gas NO nelle cellule attigue. Le cellule tumorali sono caratterizzate da una riduzione della sintesi di gas NO [Ignarro 2000] e sono estremamente alterabili da livelli elevati di gas NO [Xie 1996, Chinje 1997]. Una risposta immunitaria TH2 (citochine 2) unilaterale rappresenta in definitiva una predisposizione svantaggiosa per l'inibizione dei patogeni intracellulari (funghi, parassiti, micobatteri, alcuni tipi di virus) e per l'inibizione delle cellule tumorali metastatiche [Zvibel 1993, Liew 1994, 1995a, 1995b, Mosmann 1996, Abbas 1996, Lucey 1996, Xie 1996]. L'esito dipende quindi essenzialmente dalla combinazione flessibile e idonea delle strategie di difesa e di regolazione.

Con i progressi della civilizzazione e lo sviluppo della moderna medicina, ma anche con l'introduzione, ormai 50 anni fa, dei programmi di vaccinazione e degli antibiotici, l'importanza del vantaggio evolutivo della risposta immunitaria con citochine di tipo 2, sensibile al potenziale *redox*, è definitivamente cambiata e gli effetti tossici e farmatosici della nostra civiltà mettono sempre più a rischio le simbiosi cellulari.

Le persone con una predisposizione particolare al *redox* sono ora svantaggiate, in quanto rispondono ai fattori tossici più rapidamente e in modo prolungato con una controe-

golazione del tipo 2, con modalità che risulterebbero vantaggiose per l'inibizione di batteri extracellulari o di parassiti multicellulari.

Il sistema immunitario quindi sceglie la strategia programmata dall'evoluzione, ma "sbagliata", beffato da stressori tossici che non erano mai stati presenti nel corso dell'evoluzione naturale. Questo sviluppo sfocia nell'aumento continuo di casi di cancro e di altre patologie sistemiche che si è verificato negli ultimi 100 anni nei paesi a forte sviluppo industriale. Nei paesi industrializzati, le principali fonti dell'esposizione tossica che favoriscono lo sviluppo del cancro e di altre malattie sistemiche, sono rappresentate da residui tossici nei prodotti alimentari, nell'ambiente e sul posto di lavoro, nonché dal consumo di tabacco [Loeppky 1994, Walker 1998, Waite 1998, North 1998], dai medicinali farmatossici e, dai prodotti catabolici tossici dei farmaci [Kalow 1993]. I fattori decisivi per l'incidenza reale delle dissimbiosi cellulari di tipo 2 a causa della nitrosazione e perossidazione di origine tossica e farmatossica, sono la predisposizione e la capacità individuale di disintossicazione, che dipende dal potenziale *redox*.

Fin dalla storica affermazione di Warburg in occasione della conferenza dei premi Nobel a Lindau sul Lago di Costanza, secondo cui la causa di nessuna malattia è meglio conosciuta di quella del cancro [Warburg 1967], si è affermata un'area di ricerca in continua espansione che si occupa della predisposizione individuale per il metabolismo di disintossicazione dei farmaci nell'organismo umano. Questo campo di ricerca è stato rapidamente esteso agli effetti diretti e indiretti delle sostanze tossiche sull'oncogenesi [tabella in Kalow 1993, Daly 1994]. Secondo la corrente genetico-molecolare della ricerca sul cancro, questi studi si concentrano sulla variabilità dell'espressione genetica per la biosintesi di proteine enzimatiche di disintossicazione (polimorfismo genetico enzimatico):

"Il paradigma per i meccanismi dei prodotti chimici cancerogeni è stato ben determinato nel modello in vitro e nei sistemi animali. Studi sull'uomo sembrano supportare la possibilità che la maggior parte delle forme di cancro possano essere generate da contatti con prodotti chimici e alimentari e progredire attraverso diversi stadi precursori dei danni tissutali tumorali, composti da cellule parzialmente trasformate fino a cellule metastatiche tumorali completamente sviluppate [Vogelstein 1993]. Nei modelli su ratti, lo stadio di progressione può essere aumentato tramite trattamenti con *promoter* tumorali non necessariamente presentanti le caratteristiche di sostanze carcinogene [Hennings 1993]. Questi prodotti chimici possono essere immaginati come mediatori della proliferazione cellulare che fissano la mutazione nel genoma. Un'altra classe di prodotti chimici, chiamati carcinogeni, non tossici sui geni, è stata descritta in sistemi di modelli su ratti [Jackson 1993], Barret 1995, Costa 1995). Nel metabolismo queste sostanze non attivano derivati tossici sui geni, ma presumibilmente cambiano il controllo del ciclo di divisione delle cellule. Molte sostanze carginogene non tossiche per i geni sono dei *promoter* tumorali, i cui meccanismi di azione non sono attualmente noti.

Continua a prevalere l'idea che le persone si differenzino nella loro inclinazione a contrarre tumori. Certi individui possono essere più predisposti, mentre altri sono più resistenti al cancro. Questo può dipendere da un certo numero di fattori, compreso lo stato di salute, l'alimentazione e il sesso. In base alle conoscenze sui meccanismi di funzionamento dei carcinogeni, si ipotizza che lo sfondo genetico possa svolgere un ruolo significativo. Gli evidenti candidati in questo senso sono i geni che generano la codifica per gli enzimi, che metabolizzano le sostanze estranee, che attivano o disattivano i carcinogeni [Gonzalez 1995, Nebert 1996]. Quantità variabili dell'espressione di questi enzimi possono risultare dall'attivazione incrementata o ridotta di carcinogeni. Infatti, è ben noto che nell'espressione degli enzimi di disintossicazione si manifestano delle differenze genetiche" [Hirvonen 1999].

In altre parole, nella complessa rete autoorganizzata i geni sono degli effettori che sotto l'effetto dei sensori dipendenti dal *redox* aumentano o riducono la biosintesi degli enzimi. Se i sistemi enzimatici individuali sono maggiormente predisposti all'attivazione dei carcinogeni che non alla loro disattivazione, la capacità antiossidante viene maggiormente sfruttata. Nella protezione della catena di respirazione, delle macromolecole e dei lipidi, il gruppo tiolico e altre attività possono esaurirsi più rapidamente. La conseguenza sarà un'alterazione protratta dell'ambiente *redox* e la commutazione precoce e insistente dei profili di citochine predominanti al tipo 2. La produzione degli ossidi nitrogeni e ossigeni è ridotta, e l'ambiente micro-Gaia altamente fluido può trasformarsi permanentemente in ambiente poco fluido.

Dopo un certo tempo possono nascere delle cellule tumorali ri-fetalizzate (controregolazione del tipo II della dissimbiosi cellulare).

Se in questa situazione si opera con chemioterapici pro-ossidativi, è possibile che sia selettivamente forzata l'auspicata apoptosi/necrosi (sovraregolazione del tipo I della dissimbiosi cellulare) in una parte delle cellule, ma anche che sia accelerata la completa trasformazione di altre cellule in cellule tumorali metastatiche. In linea di principio, tutti gli stadi della dissimbiosi cellulare ancora compensata nel tessuto tumorale primario, ma anche a livello secondario in tessuti differenti, possono commutare in maniera incalcolabile in stadi decompensati della dissimbiosi cellulari. Si tratta di una caratteristica del principio di trattamento chemioterapico: che i pazienti con una predisposizione particolare alla sensibilità genetica e sovragenetica dell'ambiente *redox*, che proprio per questa sensibilità si sono ammalati, non presenteranno dissimbiosi cellulari solo nel tessuto tumorale manifesto, ma anche in altri tipi di tessuto, e le cellule tumorali nel tessuto manifestamente decompensato nei diversi stadi reagiranno diversamente all'attacco chemioterapico. In questo senso, una reazione omogenea delle cellule tumorali ai chemioterapici è solo limitatamente possibile e i risultati degli schemi terapeutici non possono essere calcolati a sufficienza di caso in caso. La conseguenza quindi è che, nei pazienti con patologie sistemiche, il polimorfismo genetico pronunciato degli enzimi di disintossicazione in grado di attivare carcinogeni si manifesta esplicitamente nel decorso della malattia.

La variabilità sensibile al *redox* degli enzimi di disintossicazione riguarda soprattutto le monossigenasi dipendenti dal citocromo P450 e contenenti flavine, le epossi-idrolasi, le glutatione-transferasi, le N-acetil-transferasi, NAD(P)H ubiquinone-ossidoreduttasi, le mieloperossidasi e altri [tabella in Wilkinson 1997, Hirvonen 1999]. Questi pazienti hanno più urgentemente bisogno del ripristino del gruppo tiolico e dello stato *redox*. Il trattamento chemioterapico e il successivo stress pro-ossidativo estremo devono necessariamente avere effetti controproducenti nei pazienti affetti da malattie sistemiche, in quanto questa terapia è generalmente somministrata senza compensazione del gruppo tiolico, della disregolazione degli aminoacidi, dell'equilibrio delle citochine, e senza attenuare le controregolazioni del tipo II ecc. La chemioterapia produce sì gli effetti desiderati di distruzione delle cellule, ma anche controregolazioni incalcolabili a livello individuale della dissimbiosi cellulare, perfino con la conseguenza di una Wasting Syndrome sistemica.

Per determinare la predisposizione individuale alla variabilità delle isoforme di enzimi di disintossicazione, sono stati sviluppati test genetici di dubbia affidabilità. Negli Stati Uniti, a esempio, sulla base di questi test genetici si effettuano amputazioni profilattiche del seno femminile per evitare i rischi di tumore. Per diverse ragioni, queste prognosi deterministiche basate su test genetici vanno valutate con la massima criticità e, ove fossero realmente affidabili, possono al massimo indurre ad influire miratamente sull'interazione fra esposizione e predisposizione tramite interventi a livello alimentare e terapie individuali di compensazione e di regolazione.

“Si prevedono grandi progressi nella metodologia per determinare eventuali genotipi a rischio per i processi metabolici. Questi progressi comprendono i metodi meno invasivi per l'ottenimento di campioni (per esempio cellule delle mucose orali o campioni cellulari dell'urina), l'estrazione automatizzata del DNA in combinazione con la gestione robotizzata dei campioni, nonché test genetici basati su speciali tecniche di analisi di oligonucleotidi. Attualmente numerosi laboratori di ricerca effettuano studi associativi e nella letteratura specializzata si individuano numerosi rapporti contraddittori. Esistono diverse fonti che spiegano i referti parzialmente contraddittori; normalmente si tratta di piccoli studi che indicano un'associazione positiva. Ne risulta il problema significativo di calcolarne l'affidabilità per la pianificazione di studi successivi. I rapporti pubblici sui risultati degli studi con un elevato profilo di associazione (fra deviazioni genetiche e incidenza del cancro), che in definitiva si sono rivelati errati, sono altrettanto problematici. Recentemente si sono avuti dibattiti sul sistema tendenzioso di rapporto, e cioè la pubblicazione selettiva delle sole associazioni positive. Se le citate interpretazioni potenzialmente errate sono accuratamente controllate, i prossimi studi genetici di valutazione possono essere utili per identificare persone a rischio e sottogruppi della popolazione esposti a sostanze tossiche ambientali. Aziende biotecnologiche offrono ai singoli e a altre aziende test genetici; fino a quando questa tecnica non sarà scientifica ed etica al di là di ogni ragionevole dubbio, la vendita di questi test potrà essere di utilità solo per il produttore. È necessario

riflettere su alcune questioni etiche di grande importanza in relazione alle conseguenze sociali per la sanità pubblica” [Hirvonen 1999].

Questo sviluppo biotecnologico dei test dimostra la tendenza dominante di evidenziare eccessivamente le deviazioni genetiche strutturali, invece di considerare le condizioni bioenergetiche per l'espressione genetica ai fini della biosintesi di proteine enzimatiche, individuare i rischi di esposizione e compensare le predisposizioni individuali con una prevenzione non aggressiva.

I principi pratici per la diagnosi, la prevenzione e la terapia delle malattie sistemiche nella prassi medica risultano dalla totalità di dati sperimentali, clinici ed epidemiologici. Per la buona inquadrabilità dei rapporti di causa-effetto fra i fattori di esposizione e di predisposizione, pre-AIDS ed AIDS sono un ottimo modello per l'iperregolazione ossia la controregolazione delle simbiosi cellulari nelle cellule immunitarie e non immunitarie dei processi sistemici successivi. Se il paziente è già stigmatizzato “sieropositivo” dal risultato del cosiddetto test HIV non c'è alcuna ragione per farsi prendere dal panico. Le prognosi letali sono piuttosto l'espressione delle mancate conoscenze in materia da parte del medico e non sono legittimate dalla realtà biologica. Il tempo di carenza fra la cosiddetta sieroconversione HIV e i sintomi manifesti è ormai in media di 12-15 anni. Negli Stati Uniti, dove i trattamenti con chemioterapici, chemio-antibiotici pro-ossidativi e aggressivi ecc. sono particolarmente precoci, ogni anno si ammala all'incirca il 5% degli stigmatizzati HIV. In queste condizioni quindi ci vorrebbero 20 anni perché tutti i cosiddetti sieropositivi contraessero realmente la malattia conclamata. L'incidenza reale invece dipende dal persistere dei rischi primari di esposizione, dal rischio di esposizione secondario riferito agli schemi terapeutici aggressivi e all'omissione della terapia di compensazione e di regolazione mirata, ammessa che questa sia necessaria a priori.

È necessaria un'accurata anamnesi: la constatazione forfettaria dell'appartenenza del paziente a un gruppo a rischio non è sufficiente. La facilità di contrarre allergie, dermatiti atopiche, asma ecc. può fornire importanti informazioni sulla tendenza del paziente alla prevalenza del profilo di citochine tipo 2 e a una maggiorata produzione di anticorpi. La mancanza di tipiche malattie infantili di origine batterica, insieme ad altri indicatori, potrebbe indicare piuttosto una predisposizione al tipo II. Siccome sono noti più di 70 stati sintomatici in cui il cosiddetto test HIV può portare a una reazione positiva, e siccome la stessa medicina dell'HIV/AIDS considera insignificanti a priori il 5% dei risultati confermati positivi del cosiddetto test HIV, l'azione del medico non deve essere dettata dal risultato di positività del cosiddetto test HIV. E non dimentichiamo che l'isolamento di un reale virus HIV non è mai avvenuto.

È obbligatoria la determinazione dello stato delle cellule immunitarie e degli anticorpi. Ma anche la sola misurazione delle cellule differenziate della rete immunitaria e delle classi di immunoglobuline non è ancora un indicatore affidabile per l'esistenza di un'immunodeficienza corrente nei pazienti senza sintomi, in quanto il 5% circa della popola-

zione sana presenta meno di 500 cellule T4 per microlitro di sangue in circolo. Nella medicina dell'HIV/AIDS, in presenza della cosiddetta sieropositività, questo numero di cellule T4 è considerato una ragione sufficiente per intervenire con chemioterapici e chemio-antibiotici. Nelle persone sane, le cellule T4 possono addirittura essere inferiori a 200 per microlitro, senza essere necessariamente in presenza di una grave perdita funzionale dell'immunità cellulare. Il numero di immunociti T helper nel sangue in circolo dipende da molti fattori, senza che questi abbiano perso la loro funzionalità. Un orientamento in questo senso è fornito dal test dell'ipersensibilità ritardata DTH. Una forte reazione al DTH è un indicatore affidabile della funzionalità delle citochine di tipo 1 che a loro volta attivano il gas NO citotossico di difesa contro patogeni intracellulari dopo la stimolazione con antigeni [Christou 1986, 1995, Mosmann 1989, Hässig 1998b].

Il pericolo acuto di infezioni intracellulari opportunistiche non dipende quindi solamente dalla positività al cosiddetto test HIV. Una reazione debole o anergica (assente) al test DTH indica la probabilità di uno spostamento verso il predominio delle citochine di tipo 2 e il rischio di contrarre infezioni opportunistiche.

È obbligatoria tuttavia la misurazione dei valori di glutatione ridotto nel plasma, nella mucosa polmonare e, a livello intracellulare, nei linfociti T4 del sangue in circolo [sul metodo di laboratorio Buhl 1989, Herzenberg 1997, Nuttall 1998]. Contemporaneamente deve essere determinato il livello di cist(e)ina nel plasma. Una forte divergenza dei tioli non proteici rispetto alla norma comporta l'obbligo di intervento anche nei pazienti senza sintomi.

Il fabbisogno di tioli dell'organismo viene di norma sottovalutato o addirittura trascurato. Già nel mondo prebiotico, prima della formazione degli organismi cellulari, lo zolfo aveva la caratteristica di legare e scambiare protoni dei gruppi idrosolforici attraverso le "interazioni deboli" e, secondo gli scenari predominanti nel "mondo del ferro e dei tioesteri", si trattava di una delle condizioni fondamentali per la nascita della vita [De Duve 1991]. L'acqua marina ha un'alta concentrazione di zolfo, mentre per gli esseri viventi terrestri esiste il rischio continuo di un latente deficit di tioli non proteici e solfati, irrinunciabili per la regolazione dell'ambiente *redox*, per la funzione delle simbiosi cellulari nelle cellule immunitarie e non immunitarie e per numerose biosintesi e reazioni biochimiche [Wrong 1993, Hässig 1999].

La carenza di cisteina e di glutatione è il sintomo guida dell'immunodeficienza cellulare (AIDS) e di altre malattie sistemiche [Herzenberg 1997, Dröge 1997b, Peterson 1998, Hässig 1998d, Kremer 1999]. La carenza di tioli deve essere compensata sistematicamente e con dosaggi individuali corretti per i pazienti senza sintomi e sintomatici. Le "soglie di semiconduttori" dell'espressione genetica sensibile al *redox* devono essere modulate in modo insistente e duraturo tramite il potenziale *redox* negativo, che dipende dal sistema del glutatione, per raggiungere la commutazione dell'attività enzimatica necessaria per le simbiosi cellulari intatte.

Siccome la stimolazione della nuova sintesi di glutazione a causa delle sintesi enzimatiche che dipendono dal potenziale *redox* non è senz'altro assicurata, all'inizio della terapia di compensazione occorre prescrivere almeno cinque grammi di glutazione per via orale al giorno per due-quattro settimane e, parallelamente, da 10 a 30 grammi di N-acetil-cisteina orale al dì. Il tasso di glutazione nelle mucose a protezione contro i patogeni opportunisti è molto più elevato rispetto al livello nel plasma (nel liquido delle mucose polmonari, a esempio: 150-250 micromoli rispetto al livello nel plasma, inferiore a 5 micromoli). Nello strato di secrezione della mucosa polmonare, la carenza di glutazione è un fattore importante per l'immunodeficienza cellulare contro i funghi *Pneumocystis Carinii*, i patogeni responsabili della principale patologia indicatrice dell'AIDS, il PCP nei polmoni.

Alla presenza di disturbi pronunciati dell'assorbimento a causa di alterazioni infiammatorie e non infiammatorie della mucosa intestinale, il glutazione ridotto e la N-acetil-cisteina possono essere apportati per via endovenosa. Il trattamento con la cisteina dovrebbe continuare dopo il ripristino del livello di tioli intracellulare e nel plasma e del livello di glutazione nei liquidi della mucosa polmonare e del canale intestinale, per la durata di cinque mesi, con un dosaggio da cinque a dieci grammi di N-acetil-cisteina al dì. La cisteina e la metionina, che è trasformata in cisteina nel fegato, possono essere integrate anche per via alimentare, attraverso l'assunzione di ricotta magra e latticini di produzione biologica [Bounous 1993].

Per un deficit di protoni liberamente convertibili, la carenza di tioli conduce anche a un calo della glutamina con proteolisi forzata nella muscolatura dello scheletro (perdita di peso corporeo e di massa metabolicamente attiva, Wasting Syndrome); perciò è possibile sfruttare l'effetto sinergico fra livelli di cisteina e di glutamina per la maturazione delle cellule T helper, attraverso la somministrazione orale di alte dosi di glutamina, fino a 40 grammi/dì [Shabert 1999].

Questo effetto migliora anche la rigenerazione delle mucose intestinali e polmonari, il metabolismo energetico delle simbiosi cellulari e l'equilibrio acidi-basi. La glutamina alleggerisce inoltre l'azione di intossicazione a livello epatico da parte del sistema del glutazione, e frena la formazione di urea riducendo la scissione dell'arginina in urea e ornitina. Alla presenza di un chiaro deficit di arginina e con la mancata produzione di gas NO a essa associata, è possibile aumentare significativamente la funzione dell'immunità cellulare (cellule T4 helper, cellule killer naturali, granulociti neutrofili), integrando il ripristino dei tioli e della glutamina in presenza di pre AIDS ed AIDS con la somministrazione di max. 30 grammi di arginina al dì, ossia fino al 2% delle calorie assunte [Barbul 1990, Bower 1990]. In presenza della sindrome di Bowel infiammatoria e di disturbi di assorbimento, la compensazione sinergica della disregolazione degli aminoacidi cisteina, glutamina e arginina in presenza di una massiccia immunodeficienza, di una glicolisi aerobica forzata, di trasformazioni maligne e degenerazione delle cellule e Wasting Syndrome pronunciata, può essere raggiunta tramite sonde nell'intestino tenue, o eventualmente con infusioni parenterali. Nei casi di malattie critiche, il glutazione può essere somministrato per via endovenosa.

La compensazione della carenza tiolica e della disregolazione degli aminoacidi con alti dosaggi deve essere considerata la terapia base per l'ambiente *redox* e la capacità di disintossicazione, che apporta all'organismo i mezzi di sopravvivenza necessari e naturali per l'autoregolazione. Il successo della terapia deve essere monitorato costantemente tramite controlli di laboratorio per l'adattamento alle esigenze individuali, in quanto l'apporto di N-acetil-cisteina aumenta contemporaneamente anche i livelli di glutamina e di arginina nel plasma [Dröge 1997a].

La terapia di compensazione sistematica in presenza di pre-AIDS ed AIDS durante una fase di trattamento ben controllata è in definitiva più efficace e meno costosa della prescrizione controproducente di chemioterapici (AZT ecc., terapia cocktail, HAART) e della profilassi permanente con chemio-antibiotici (*Bactrim* ecc.), che conduce a effetti transitori a breve termine e notoriamente aggrava ulteriormente i sintomi. Se per le infezioni opportunistiche acute vengono prescritti a breve chemio-antibiotici come il *Bactrim* ecc., proprio in questo caso si impone una compensazione correttamente dosata della carenza di tioli. Nello stadio asintomatico dell'immunodeficienza acuta e nello stadio delle patologie sistemiche conseguenti, la terapia di compensazione obbligatoria può essere efficacemente supportata da un gran numero di interventi regolatori mirati.

L'incidenza dell'epatite [Hässig 1996b, 1998e], frequente nei gruppi a rischio pre-AIDS ed AIDS degli omosessuali promiscui, dei consumatori di droghe per via endovenosa e dei destinatari di emoderivati altamente contaminati, richiede una protezione epatica aggiuntiva, per alleviare il sistema del glutatione e gli enzimi di disintossicazione della fase II [Wilkinson 1997]. Contrariamente agli enzimi della fase I che formano elettrofili (sostanze in grado di legare gli elettroni) reattivi e attivano i carcinogeni, gli enzimi della fase II inibiscono i legami elettrofili e li trasformano in substrati idrosolubili e secretabili. Particolarmente efficace si è rivelato il prodotto sintetico *Olipraz*, originariamente sviluppato per combattere le infezioni da scistosomi (vermi). Questi danno luogo a un predominio delle citochine di tipo 2 [Lucey 1996] analogamente agli stadi precoci dell'immunodeficienza cellulare acquisita. L'*Olipraz*, un di-tioltione a base di zolfo, attiva soprattutto la famiglia degli enzimi glutatione-S-transferasi. Questo prodotto esercita una funzione di protezione nel fegato e in numerosi altri sistemi cellulari, in particolare nella mucosa intestinale. Accanto a questi effetti protettivi contro patogeni opportunisti, parassiti e vermi, sono documentati anche gli effetti antivirali e anticarcinogeni [tabella in Wilkinson 1997]. Questi referti sono importanti soprattutto dopo un danneggiamento pro-ossidativo pregresso delle simbiosi cellulari mitocondriali da parte dell'AZT ecc. e della profilassi prolungata con *Bactrim* ecc. L'*Olipraz* è efficace anche per l'attivazione degli enzimi di disintossicazione negli immunociti T helper [Gupta 1995]. Poiché l'*Olipraz* produce un'attivazione persistente e con scarsi effetti collaterali degli enzimi di disintossicazione della fase II, una prescrizione di 125 -250 milligrammi/m², 2 volte la settimana per dodici settimane è sufficiente.

Fra le sostanze naturali, gli isotiocianati contenenti zolfo sviluppano un buon effetto protettivo tramite l'attivazione dei numerosi enzimi di disintossicazione della fase II [tabella in Hecht 1995]. Questi tiocianati sono arricchiti in verdure come l'aglio, le cipolle, i broccoli e altri tipi di cavoli. L'altra famiglia di sostanze epatoprotettrici naturali importanti è quella dei polifenoli. Dai precursori alifatici, l'organismo animale e umano non è in grado di sintetizzare i composti aromatici del benzene; perciò è costretto ad assumere i polifenoli attraverso gli alimenti, le alghe o le piante; i polifenoli hanno quindi carattere di vitamine [Häsig 1997c]. Decisivo per il bilanciamento dell'ambiente redox e la capacità di disintossicazione da parte dei polifenoli è il *redox-cycling* fra il sistema del glutatione e le sostanze polifenoliche, e l'attivazione degli enzimi di disintossicazione della fase II, ossia l'inibizione degli enzimi della fase I. I polifenoli supportano soprattutto gli enzimi glutatione perossidasi, glutatione reductasi, glutatione-S-transferasi, catalasi, NAD(P)H:chinon-ossidasi che cooperano con il glutatione ridotto e ossidato, e inibiscono gli enzimi della famiglia dei citocromi P450 [tabella in Wilkinson 1997].

La protezione antiossidante esercitata dai polifenoli sulle simbiosi cellulari delle cellule epatiche e di altri sistemi di cellule, compresi gli immunociti, è di fondamentale importanza nella fase acuta dell'AIDS quando – per il crollo della produzione di gas NO citotossico delle cellule TH1 helper – gli opportunisti intracellulari possono proliferare illimitatamente.

In questa situazione precaria da un lato viene rafforzata la produzione di citochine di tipo 2, dall'altra viene iperattivata la reazione immunitaria aspecifica dei macrofagi e delle cellule microglia nel cervello, tramite la modulazione delle citochine pro-infiammatorie (interleuchina-12, interleuchina-1, fattore di necrosi tumorale a ecc., mediatori di infiammazione nonché radicali azotati e ossidati).

Un *marker* indiretto per la iperattivazione dell'attività delle citochine proinfiammatorie degli immunociti aspecifici con contemporanea soppressione della produzione di gas NO citotossico degli immunociti specifici (AIDS conclamato), è l'aumento del prodotto metabolico dell'acido folico neopterina e la proteina b-2-microglobulina nel sangue circolante [Mauri 1990, Odeh 1990, Fuchs 1990, Harrison 1990, Matsuyama 1991, Krown 1991, Häsig 1993, Valdez 1997].

Le controregolazioni bilanciate a protezione delle cellule non avvengono più, mentre hanno luogo delle iperregolazioni citotossiche (eccesso di interleuchina-12 rispetto alla citochina di tipo 2 interleuchina-10). I meccanismi di reazione non funzionano più. In presenza di una carenza tiolica e del consumo eccessivo di altri antiossidanti, nel caos fra le citochine concorrenti la compensazione *redox* fallisce [Cossarizza 1995].

Negli ultimi anni, gli studi clinici sui polifenoli si sono concentrati essenzialmente sull'acido ellaginic e sui polifenoli del tè verde, curcumina, silimarina ecc. [tabella in Stoner 1995, Conney 1997, Wilkinson 1997, Zhao 1999, Plummer 1999].

Un'altra possibilità è la combinazione galenica di glutatione con gli antociani polifenolici [Recancostat, Ohlenschläger 1994], ossia con il polifenolo *Ginkgo biloba* (S-acetil-glutathione, SAG). Nell'epatite B cronica si è affermata la protezione epatica con il fitoterapico fenolico complesso *Padma 28*, prodotto in Svizzera (PADMA AG, Schwerzenbach presso Zurigo) secondo ricette tramandate della medicina tibetana, con 20 flavonoidi e tannini di origine vegetale [Brzosko 1992, Liang 1992, Hässig 1997c].

Le simbiosi cellulari epatiche possono essere ulteriormente alleviate rafforzando la disponibilità di acido glucuronico, che nella fase II gioca un ruolo importante come regolatore delle sostanze estranee pro-ossidative e attivanti i carcinogeni nel fegato e rende smaltibili le tossine. Un erogatore naturale di acido glucuronico è il kombucha, un prodotto naturale originariamente proveniente dall'antica Cina, una simbiosi di funghi e batteri specifici, che accanto a un'elevata percentuale di acido glucuronico contiene anche componenti della vitamina B e sostanze antibiotiche. Il kombucha può anche essere prodotto per conto proprio [Frank 1992].

L'aumento caratteristico della sintesi di prostaglandina, tipico sotto l'effetto del predominio delle citochine di tipo 2 con pre-AIDS ed AIDS, in particolare PG E2 come parte della controregolazione di tipo 2, può essere contromodulato in modo preventivo e terapeutico. Analogamente alle citochine di tipo 2, una quantità eccessiva di PG E2 inibisce la sintesi del gas NO citotossico e favorisce quindi le infezioni opportunistiche. Le prostaglandine sono un prodotto dell'acido grasso essenziale arachidonico, che viene metabolizzato per via enzimatica tramite l'enzima ciclossigenasi (COX). In presenza di AIDS, cancro o altre malattie sistemiche, la isoforma COX-2 risulta aumentata. Il COX-2 aumenta la produzione di PG E2 e della citochina del tipo 2 interleuchina-6, che a sua volta può generare la Wasting Syndrome [Hack 1996]. Questa sindrome, sintomatica di tutte le patologie sistemiche, fra cui AIDS e cancro, può essere corretta mediante inibizione selettiva del COX-2 [O'Hara 1998]. Il PG E2 prodotto per via enzimatica dal COX-2 attiva la formazione di poliamine dal prodotto dell'arginina, ornitina, insieme al fattore di crescita TGF- β , per cui il blocco farmacologico del COX-2 può frenare la crescita tumorale, ridurre la Wasting Syndrome e migliorare l'equilibrio TH1-TH2 dell'immunità cellulare [Subbaramaiah 1997, Huang 1998, Jones 1999, Lipsky 1999a, 1999b, Sawaoka 1999, Golden 1999, Masferrer 2000, Kune 2000, Prescott 2000, Reddy 2000, Higashi 2000, Stolina 2000].

Nei pazienti asintomatici con reattività debole o anergica della popolazione di immunociti TH1, invece, è preferibile la modulazione della prostaglandina con acidi grassi essenziali. Negli esperimenti su animali, la stimolazione della popolazione di cellule TH1 helper nel test DTH risultava alterata quando il 15% delle calorie assunte era composto da acido linoleico, ma non con la stessa percentuale di olio di pesce con un'elevata concentrazione di acidi grassi omega-3 [Alexander 1990]. Poiché i pesci dei mari freddi coprono il loro fabbisogno di acidi grassi essenziali con le microalghe marine, l'assunzione nutritiva di acidi grassi essenziali – tramite microalghe non contaminate in forma di polvere o di compresse (esempio: *Chlorella vulgaris*, produttore: *Ökologische Produkte Altmark GmbH* di

Köthen) – può favorire la modulazione delle prostaglandine e stimolare l'immunità cellulare. Tuttavia, per stimolare la reattività delle cellule immunitarie e frenare la formazione di tumori è necessario assumerne alcuni grammi al giorno per diverse settimane. L'effetto della protezione delle simbiosi cellulari mitocondriali migliora con la contemporanea somministrazione di cisteina, glutamina, arginina e RNA [Bower 1990, Cossarizza 1995, Chuntrasakul 1998, Gianotti 1999].

La bassa o elevata fluidità dell'ambiente micro-Gaia delle simbiosi cellulari e la fluidità delle membrane cellulari rispecchia il tipo e la composizione degli acidi grassi polinsaturi [Bower 1990, Fernandes 1998, Simopoulos 1999, Zeleniuch-Jaqotte 2000]. L'interazione fra la sintesi di NO e dei suoi derivati e la prostaglandina PG E2, sintetizzata dall'acido grasso essenziale arachidonico, è concordante in piccole dosi e antagonista in dosi elevate [tabella in Lincoln 1997, Minghetti 1998]. Quest'interazione è di fondamentale importanza per la prevenzione e la terapia delle controregolazioni del tipo II delle dissimbiosi cellulari (malattie sistemiche), incluso lo *switch* delle citochine dal tipo 1 al tipo 2 (immunodeficienza TH1 cellulare, pre AIDS) combinato con la iperattivazione dei macrofagi proinfiammatori (infezioni opportunistiche, AIDS conclamato). Anche le regressioni massicce delle simbiosi cellulari possono essere efficacemente controllate con acidi grassi polinsaturi del tipo omega-3 e suoi derivati [Veierod 1997, Imoberdorf 1997, Gogos 1998, Albert 1998, Ogilvie 1998, De Lorgeril 1998, Tashiro 1998, Rose 1999, Bougnoux 1999, Burns 1999, Bartsch 1999, Biasco 1999].

L'uso di microstanze nutritive (vitamine, minerali e oligoelementi) deve essere considerato in maniera differenziata nel contesto della terapia di compensazione e di regolazione per la prevenzione e la terapia del pre-AIDS e AIDS e di altre malattie sistemiche.

“Il trattamento antiossidante standard a livello mondiale prevede l'apporto di vitamina E in combinazione con vitamina C e b-carotene. Con il titolo *The antioxidant supplement myth*, Herbert aveva discusso criticamente questo approccio [Herbert 1994], dimostrandone i gravi svantaggi, in quanto le dosi farmacologiche di un singolo polifenolo, a esempio la vitamina E in combinazione con la vitamina C e il b-carotene, ha effetti in parte positivi, ma spesso anche dannosi, a seconda dello stato del ferro del destinatario. Trattandosi di composti redox, il loro apporto produce effetti pro-ossidativi e antiossidanti: Herbert ha riassunto l'effetto di un trattamento di questo tipo con la frase ‘L'integrazione (con microstanze nutritive) può essere di aiuto per alcuni consumatori, dannoso per altri e inefficace per la maggior parte’. Infatti si è visto che, in presenza di ioni metallici di transizione attivi sul potenziale redox, quali ferro (Fe^{+++}) oppure rame (Cu^{++}), la vitamina C (acido ascorbico) può fungere da pro-ossidante e quindi indirettamente, attraverso la cosiddetta reazione Fenton, contribuire alla formazione dei radicali idrossilici (HO) altamente reattivi [Fenton 1984, Halliwell 1993, Cottier 1995]. La formazione del perossido di idrogeno (H_2O_2) avviene in una lenta dismutazione da radicali di superossido, in funzione del pH: $2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightleftharpoons \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$. Si osserva in questa

sede che i tannini possono dare un importante contributo in funzione di chelatori di metalli liberi. La posizione critica di Herbert è stata ampiamente confermata dallo studio di Kim et al., che su 14.407 americani non osservarono alcun prolungamento della vita con l'uso di integratori vitaminici e minerali isolati e non bilanciati. Essi quantificarono i costi annui per gli integratori in circa 3,3 miliardi di dollari, considerandoli un aumento praticamente inutile dei costi della sanità [Kim 1993]. In seguito desideriamo segnalare che per un effetto antiossidante affidabile e privo di effetti collaterali, l'apporto nutritivo sufficiente di una miscela naturale di flavonoidi e tannini è indispensabile" [Hässig 1997c].

La vitamina E e la vitamina C formano reazioni a catena radicali come stadi intermedi che devono essere compensati dal sistema del glutatione [Ohlenschläger 1994]; in questo senso con l'apporto di dosi elevate di queste vitamine, un'eventuale carenza tiolica può essere ulteriormente acuita. In presenza di pre-AIDS o AIDS, il fabbisogno di micronutrienti dovrebbe essere valutato nel contesto della regolazione fine di una terapia coerente di compensazione e di regolazione, in quanto la carenza di alcune microsostanze nutritive dipende dallo stato *redox*, dall'attività mitocondriale, dall'equilibrio delle citochine, dall'esistenza di una Wasting Syndrome, da eventuali disturbi di assorbimento, gravi diarree, stressori tossici e infettivi, eccessiva esposizione ad alloantigeni, medicazione con chemioterapici, chemio-antibiotici, antiparassitari, fungistatici, virostatici ecc., eccessivo consumo di alcool, droghe e sigarette, e da numerosi altri fattori. Un'automedicazione incontrollata ha poco senso e in alcuni casi potrebbe addirittura essere pericolosa.

In uno studio sinottico con pazienti pre-AIDS e AIDS ambulatoriali in condizioni di salute relativamente buone e senza Wasting Syndrome clinicamente manifesta e gravi diarree, si determinò la presenza di:

- Vitamina A e caroteni complessivi, vitamine C, E, B₆, B₁₂, folato, tiamina, niacina, biotina, riboflavina, acido pantotenico, colina libera e complessiva, carnitina, biopterina, inositolo, rame, zinco, selenio, magnesio e glutatione.

I risultati di questo studio confermano le ridotte concentrazioni circolanti di glutatione e valori spesso bassi nel siero del magnesio, carotene complessivo e colina complessiva, nonché valori aumentati della niacina. Gli altri valori erano normali e in una minoranza dei pazienti esaminati erano bassi, in parte anche dopo l'automedicazione con preparati di vitamine e minerali [Skurnick 1996].

Lo stato delle ricerche cliniche della medicina dell'HIV/AIDS sui micronutrienti come fattori di influenza per l'immunodeficienza cellulare acquisita (pre AIDS e AIDS), indica la dipendenza individuale dai deficit nel contesto olistico della disfunzione delle simbiosi cellulari:

“È noto che le carenze di alcuni micronutrienti influiscono negativamente sul sistema immunitario tramite abbassamento dell'immunità cellulare e umorale e

danneggiamento della fagocitosi [Beisel 1982, Klurfeld 1993]. Gli infetti da HIV possono presentare una reazione particolarmente sensibile a carenze di origine alimentare che danneggiano la funzione immunitaria già compromessa. In uno studio precedente con pazienti infetti da HIV abbiamo trovato un abbassamento della carotina e dell'ascorbato (vitamina C) nel 27% dei pazienti e delle vitamine E ed A nel 12% [Bodgen 1990]. Il livello di microsostanze nutritive nel siero dei pazienti sieropositivi è stato associato ai *marker* della funzione immunitaria e agli stadi delle malattie [Fordyce-Baum 1990, Baum 1991, 1992, Semba 1993].

Gli studi hanno evidenziato che uno stato nutrizionale abnorme accompagna e preannuncia l'avanzamento della malattia HIV [Semba 1993, Coodley 1993, Tang 1993, Abrams 1993]. Queste analisi hanno valutato l'assunzione per via alimentare o la concentrazione nel siero di una o poche microsostanze nutritive in gruppi selezionati di pazienti" [Skurnick 1996].

L'effetto primario delle microsostanze nutritive è stato fortemente relativizzato anche per la prevenzione e la terapia del cancro a confronto con l'importanza dello stato *redox*, della sintesi di NO e delle prostaglandine, del bilanciamento delle citochine e dell'attività delle simbiosi cellulari [World Cancer Research Fund 1997].

È essenziale inoltre la misurazione del livello di ferritina nel siero, sensibilmente più alto nei pazienti pre-AIDS ed AIDS e in tutte le condizioni proinfiammatorie dell'iperattivazione dei macrofagi [Gupta 1986] e che svolge un ruolo determinante nel legare il ferro in tutte le controregolazioni del tipo II [Gherardi 1991, Weinberg 1992, Herbert 1992, Gelman 1992, Lacroix 1992, Kiefer 1993]. Per la regolazione del bilancio del ferro, il rafforzamento della matrice extracellulare è altrettanto importante della terapia di compensazione dello stato *redox* [Pippard 1989, Hässig 1993].

La matrice extracellulare in cui sono immessi tutti i tessuti e organi è il filtro per l'input/output bioenergetico, materiale, ormonale e sensoriale complessivo delle simbiosi cellulari. La matrice extracellulare è composta fra l'altro da una complessa rete di molecole proteiche ricche di solfato (glicosaminoglicani, proteoglicani) che assicurano il potenziale *redox* negativo necessario. Per molti carcinomi è caratteristica la ri-fetalizzazione della matrice extracellulare nell'acido ialuronico senza solfati, come nel primo tessuto embrionale [Heine 1997].

Il rafforzamento preventivo e terapeutico della matrice extracellulare può essere garantito da un apporto regolare di polianioni e condroitinsolfato sotto forma di preparati di cartilagine, di cartilagine di squalo, nonché di agar di macroalghe, oppure consumando macroalghe [Hässig 1992]. Il bilanciamento del potenziale *redox* della matrice extracellulare supporta in maniera sinergica il sistema del glutatione e attenua gli stati di stress proossidativo e sistemico sulle simbiosi cellulari [Hässig 1992, 1997a, 1998b]).

L'attivazione diretta delle simbiosi cellulari mitocondriali può essere stimolata con il coenzima Q10 [Folkers 1986] e la L-carnitina [Bremer 1990].

Il coenzima Q10 svolge un importante ruolo nel trasferimento degli elettroni nella catena respiratoria dei mitocondri. I cosiddetti sieropositivi senza sintomi presentano un deficit di Q10 che aumenta con l'aumentare del pre-AIDS e AIDS. In questo senso è decisiva l'influenza degli stressori tossici e della medicazione pro-ossidativa (AZT ecc., *Bactrim*, ecc.) che disturba la catena di respirazione e genera difetti secondari nel DNA mitocondriale. Il Q10 migliora le prestazioni delle simbiosi cellulari nelle cellule immunitarie e non immunitarie e può essere prescritto in dosi di 200 milligrammi al dì per alcuni mesi, senza riscontrare effetti collaterali [tabella in Folkers 1988].

La L-carnitina partecipa all'incorporamento di acidi grassi macromolecolari (trigliceridi) per l'ossidazione nei mitocondri. Un deficit di L-carnitina aumenta il metabolismo glucotico e favorisce la commutazione alla glicolisi aerobica ("fenomeno di Warburg"). L'alterazione del trasporto di trigliceridi porta all'arricchimento di lipidi, osservato anche nel trattamento con HAART e con inibitori delle proteasi [Brinkmann 1999]. Alla presenza di pre-AIDS e AIDS sono stati documentati disturbi sistemici del metabolismo lipidico e della composizione lipidica dei linfociti T, associati a un deficit di L-carnitina [De Simone 1991]. Nei sieropositivi e malati di AIDS, la prescrizione di dosi elevate di L-carnitina di 6 grammi al dì per due settimane ha migliorato la proliferazione di cellule T helper, ridotto il livello di trigliceridi nel siero e smorzato i valori nel siero circolante della b-2-microglobulina e del fattore di necrosi tumorale a quali indicatori dell'iperattivazione dei macrofagi. La L-carnitina sembra anche stabilizzare l'equilibrio delle citochine, migliorando le prestazioni dei mitocondri [tabella in De Simone 1993].

Le minori prestazioni dei mitocondri come conseguenza tarda della chemioterapia, dovute al danneggiamento del DNA mitocondriale in seguito alla medicazione con AZT ecc., e *Bactrim* ecc., possono essere ulteriormente compensate con 600 mg di acido lipoico al dì (acido alfa-lipoico) + 300 mg di tiamina (vitamina B) per un mese o più.

L'attivazione mirata dei mitocondri è particolarmente importante per i "sieropositivi", ma anche per i malati di cancro, che dopo una chemioterapia forzata rischiano, anche a distanza di anni, l'insufficienza multipla di organi (infarto, setticemia, coma neurologico o epatico, miopatie ecc.) a causa dei difetti al DNA mitocondriale che si potenziano.

L'equilibrio delle citochine e quindi l'equilibrio fra immunità cellulare e anticorpi – come tutti i sistemi di organi – è in stretta relazione con il sistema a controllo sensoriale e ormonale degli stress. L'asse degli stress fra ipotalamo, ipofisi e corteccia surrenale modula i profili delle citochine attraverso lo stato di equilibrio fra gli ormoni cortisolo e DHEA (deidroepiandrosterone), prodotti nella corteccia surrenale. La sintesi finale del cortisolo avviene nei simbiosi cellulari mitocondriali delle cellule della corteccia surrenale [Tyler 1992]; l'alterazione e il danneggiamento di questi simbiosi cellulari può perciò favorire gravi patologie di stress psicosomatiche e malattie sistemiche fra cui l'AIDS, il cancro e numerosi altri sintomi. Nelle condizioni di stress, la sintesi e l'emissione di cortisolo viene aumentata rispetto al DHEA; la conseguenza è l'inibizione della

sintesi di citochine attraverso l'interazione fra cortisolo e fattori di trascrizione [Brattsand 1996]. Un aumento duraturo del cortisolo favorisce la risposta immunitaria basata sugli anticorpi e indebolisce quella cellulare. In caso di inibizione delle citochine di tipo 1, invece, con una forte stimolazione di stress dei macrofagi da parte di antigeni e tossine potrebbe aumentare l'emissione di radicali nitrogeni e ossigeni, nonché di mediatori di infiammazione interleuchina-1 e fattore di necrosi tumorale a nei macrofagi. Per la misurazione diretta dell'entità dell'attivazione infiammatoria dei macrofagi può essere utilizzata la determinazione della neopterina e della ferritina e, come misura indiretta, la determinazione dei *marker* che indicano l'entità delle reazioni delle fasi acute, come a esempio la proteina C-reattiva [Hennebold 1994, Hässig 1997d, 1998b].

Lo spostamento delle citochine di tipo 1 (TH1) verso un predominio delle citochine tipo 2 (TH2) attraverso una crescita del rapporto cortisolo-DHEA significa, viceversa, che uno smorzamento dell'ipercortisolismo dovuto allo stress rafforza l'effetto del DHEA sulla sintesi delle citochine di tipo 1. Vale a dire che un miglioramento del rapporto cortisolo/DHEA a favore di questo ultimo può migliorare l'immunità cellulare tramite attivazione della citochina di tipo 1 interleuchina-2.

In realtà esiste una correlazione diretta fra immunociti T4 helper e livello di cortisolo ossia livello di DHEA-S solfatato, la forma sintetizzata in prevalenza. Il pronunciamento della sindrome di immunodeficienza cellulare acquisita va pari passo con un crescente deficit DHEA-S [Biglieri 1988, Hilton 1988, Raffi 1991, Mulder 1992, Christeff 1996, Ferrando 1999]. Il livello di cortisolo sulle 24 ore invece sembra aumentato nei malati di AIDS [Vilette 1990]. Questi referti hanno condotto all'ipotesi che la somministrazione di DHEA-S come ormone anti-cortisolo in presenza di pre-AIDS e AIDS conclamato possa migliorare l'immunità cellulare per la prevenzione e terapia delle infezioni opportuniste [Frissen 1990, Wisniewski 1993]. Il livello di DHEA-S per il bilanciamento del sistema ACTH-cortisolo è di fondamentale importanza non solo per le funzioni controllate dalle citochine delle simbiosi delle cellule immunitarie, ma anche per altri sistemi cellulari [Parker 1985, Ebeling 1994, Lavalley 1996]. La DHEA è la molecola precursore degli ormoni sessuali e la disregolazione DHEA-S assume un ruolo fondamentale nei tumori degli organi dipendenti da ormoni, quali la ghiandola mammaria e la prostata, e nei tumori di altri organi [Vermeulen 1986, Heinonen 1987, Barrett-Connor 1990, Stahl 1992, Le Bail 1998, Lissoni 1998, Svec 1998, Eaton 1999].

L'attenuazione di un ipercortisolismo e l'eccitazione indiretta delle citochine di tipo 1 mediante DHEA-S, tuttavia, può essere efficacemente supportata con accorgimenti nutrizionali, fra cui l'aumento del tasso extracellulare di glicosaminoglicani (eparina, eparinoidi). Questi riducono l'apporto di ioni calcio all'interno della cellula e inibiscono il legame del cortisolo con i ricettori intracellulari. Ciò può essere raggiunto con l'apporto di estratti di cartilagine (condroitinsolfato) oppure agar di alghe marine [Hässig 1993, 1998b]. Contemporaneamente, l'iperattivazione proinfiammatoria dei macrofagi con uno *switch* delle citochine dal tipo 1 al tipo 2 dovuto al cortisolo, può essere frenato, legando

l'eccesso di radicali NO e O₂ tramite cattura del ferro libero eccessivo e delle proteasi cataboliche aumentate mediante complessi fitoterapici del genere *Padma 28*, il preparato combinato di flavonoidi polifenolici e tannini della medicina tibetana [Liang 1992, Hässig 1993, Gebbers 1995].

L'attenuazione del cortisolo e la riattivazione del DHEA-S in interazione con l'inibizione della stimolazione proinfiammatoria dei macrofagi, è importante anche perché, per la loro azione di fagocitosi, i macrofagi sono una riserva preferita dai patogeni opportunisti intracellulari [Rubin 1988, Meltzer 1992]. La controregolazione degli stress nitrosativi, pro-ossidativi e sistemici, forti e prolungati, con la conseguenza di un rapporto cortisolo/DHEA-S aumentato, un indebolimento dell'immunità cellulare e della produzione di gas NO citotossico a causa dello *switch* verso le citochine di tipo 2 e con la mobilitazione proinfiammatoria degli opportunisti ospitati nei macrofagi (funghi, fra cui pneumocisti, candida, istoplasmi, criptococchi, parassiti quali il toxoplasma, batteri fra cui micobatteri, listerie, legionelle e clamidie, nonché numerosi virus realmente esistenti a differenza dei cosiddetti HI), deve quindi condurre prima o poi all'AIDS clinico conclamato se gli stressori primari non vengono minimizzati e le carenze di protoni non vengono compensate, provocando invece con armi chemiotattiche la sregolazione delle simbiosi cellulari. Nell'AIDS conclamato ne risulta un antagonismo decisivo nel comportamento della risposta immunitaria aspecifica dei macrofagi e della risposta immunitaria specifica degli immunociti T4 helper: sotto una forte e/o prolungata stimolazione con stress, nei macrofagi viene disattivato il freno del cortisolo per la biosintesi del fattore di necrosi tumorale, tramite attivazione dell'interferone-g [Luedke 1990], e il rapporto cortisolo/DHEA-S viene regolato da parte delle citochine infiammatorie a favore di quest'ultimo [Hennebold 1994]. Sotto l'effetto del cortisolo, invece, le cellule T4 helper rimangono inibite e – su segnalazione delle cellule dendritiche che espongono antigeni, il cui livello di glutazione è sceso fortemente – presentano in prevalenza citochine del tipo 2 [Peterson 1998]. Al contrario dei macrofagi (perdita delle funzioni delle cellule TH1), queste inibiscono la sintesi di gas NO citotossico e stimolano invece la produzione di anticorpi [tabella in Mosmann 1996, Lucey 1996, Abbas 1996, Hässig 1996d, Lincoln 1997]. Negli immunociti T4 helper aumenta in definitiva il rapporto cortisolo/DHEA-S a spese di quest'ultimo [Wisniewski 1993, Christeff 1996, Ferrando 1999].

Da questo antagonismo di processi infiammatori aspecifici, con la mobilitazione di patogeni opportunisti da un lato e la perdita della produzione di gas TH1 specifica contro gli opportunisti intracellulari dall'altro, risulta il quadro clinico sintomatico contraddittorio dell'AIDS conclamato. La chemioterapia con AZT pro-ossidativa e la profilassi prolungata con *Bactrim* ecc. – che consumano il glutazione ed esercitano un'azione tossica a livello mitocondriale – non è in grado di controllare il caos concorrente delle citochine fra iperattivazione dell'immunità aspecifica dei macrofagi (iperregolazione del tipo 1, fra cui interleuchina-12 antagonista rispetto alla citochina di tipo 2 interleuchina-10, aumento del fattore di necrosi tumorale a, aumento della citochina di tipo 1 interferone g, aumento della produzione di NO e di radicali di ossigeno, compresi i gruppi idrossilici tossici) e disattivazione della risposta immunitaria TH1 specifica (controregolazione del

tipo 2, fra cui la citochina di tipo 2 interleuchina-10, antagonista rispetto all'interleuchina-12; in presenza della Wasting Syndrome, aumento della citochina di tipo 2 interleuchina-6; nelle cellule tumorali, aumento del fattore di necrosi tumorale b; inibizione della produzione di NO e O₂). Il modo più efficace è la compensazione della carenza tiolica, dove la cisteina migliora gli effetti citotossici del fattore di necrosi tumorale dei macrofagi iperattivati e migliora la nuova sintesi di glutazione [Cossarizza 1995].

L'obiettivo preventivo e terapeutico deve essere quello di bilanciare l'ambiente *redox*, di migliorare la fluidità dell'ambiente micro-Gaia, di ripristinare l'equilibrio delle citochine e di smorzare al contempo la concorrenza fra iperregolazione del tipo I dell'immunità aspecifica e controregolazione del tipo II dell'immunità specifica. Questo obiettivo può essere raggiunto tramite una terapia sinergica di compensazione e di regolazione.

“Non ultimo, si tratta di opporsi con forza alla dottrina ancora molto diffusa, secondo cui ogni sieropositivo contrarrebbe prima o poi l'AIDS e sarebbe inevitabilmente destinato a morire [Hässig 1992b]. Si tratta invece di dare ai sieropositivi la speranza di poter essere a lungo o addirittura permanentemente risparmiati dall'AIDS, a patto che adeguino il proprio stile di vita alle possibilità e ai limiti stabiliti dalla natura. A questo scopo ci sembra particolarmente opportuno occuparsi di alimentazione. Nel lavoro sinottico pubblicato un anno fa, *Inversione del pensiero sull'AIDS*, abbiamo chiesto se questo possa portare a un generale cambiamento di paradigmi nella medicina [Hässig 1992b]. Oggi tendiamo ad ipotizzare che un cambio di questo tipo avverrà. L'uso dell'AZT e di farmaci virocidici analoghi, finora raccomandato dalle autorità responsabili, è basato sul paradigma dell'antibiosi, vale a dire dell'eradicazione tossicologica di agenti patogeni infiammatori di origine microbica. Ma l'uomo vive in una permanente simbiosi con numerosi microrganismi, per cui è lecito porsi la domanda se sia sensato o meno supportare i meccanismi probiotici e fisiologici di autoguarigione dell'organismo” [Hässig 1993].

La molteplicità di interventi non tossici efficaci possibili dimostra il cambiamento della prassi medica “dall'antibiosi alla simbiosi”. Pertanto è compito prioritario dei medici smontare la paura paralizzante e distruttiva della morte nelle persone affette da dis-simbiosi cellulari sistemiche e rafforzare la volontà naturale di sopravvivere, informando sullo stato reale delle conoscenze. La protezione più efficace contro l'abuso della “medicina violenta” [Albonico 1997] come moderno strumento di terrore è la consapevolezza razionale che a ogni attacco contro le simbiosi cellulari delle cellule immunitarie e non immunitarie corrisponde una risposta secondo le leggi della biologia dell'evoluzione.

Un immaginario “retrovirus HIV”, ove esistesse, non costituirebbe certo un'eccezione. Se un “patogeno HIV” biologicamente attivo fosse la reale causa della malattia, i sintomi clinici effettivamente osservati nel pre-AIDS e AIDS sarebbero causati sia dall'alterazione dell'equilibrio *redox*, sia dal danneggiamento delle simbiosi cellulari, sia dalla com-

mutazione dell'ambiente micro-Gaia. Le conseguenze terapeutiche e preventive per la disattivazione di un tale "retrovirus HIV" (la cui esistenza nella realtà biologica non è mai stata provata), sarebbero in linea di principio identiche a quelle di tutti gli altri fattori pro-ossidativi di esposizione. Queste conseguenze basilari valgono sempre, indipendentemente dal fatto che queste esposizioni siano di natura tossica, farmatossica, traumatica, infiammatoria, infettiva, nutritiva, radiativa, alloantigenica, psichica o di altro tipo. Alle persone con una predisposizione *redox* particolare occorre in ogni caso consigliare di evitare i fattori di esposizione e, nella loro alimentazione, di orientarsi a esempio in base al gruppo sanguigno, come indicatori per il polimorfismo genetico dei sistemi enzimatici [D'Amato 2000].

Una coscienziosa terapia di compensazione e regolazione, terapia che può salvare la vita, deriva semplicemente dalla logica delle leggi naturali di coevoluzione fra microbi e uomo, di metabolizzazione delle sostanze tossiche e di altri fattori di stress bioattivi, di conseguenze delle carenze nutrizionali o di un'errata alimentazione.

Il profondo cambiamento delle conoscenze scientifiche della guarigione portano dall'antibiosi alla simbiosi. La rapida conclusione della mortale caccia al virus e dell'eradicazione aggressiva unilaterale del cancro significa per tutti gli interessati, per i terapeuti e per la popolazione in generale, un atto critico di liberazione dallo sfruttamento e dalla messa in scena del terrore collettivo.