

## SCLEROSI MULTIPLA

La sclerosi multipla (SM), chiamata anche sclerosi a placche, sclerosi disseminata o polisclerosi, è una malattia autoimmune cronica demielinizzante, che colpisce il sistema nervoso centrale causando un ampio spettro di segni e sintomi. La malattia ha una prevalenza che varia tra i 2 e 150 casi per 100 000 individui.

Si è riscontrato un gradiente nord-sud nell'emisfero settentrionale e un gradiente sud-nord nell'emisfero meridionale. Le popolazioni che vivono vicino all'equatore vengono colpite con minor probabilità dalla sclerosi multipla. Per spiegarlo almeno in parte è stata proposta la mancanza di luce solare e la ridotta assunzione di vitamina D come fattori responsabili della malattia. La capacità della vitamina D di inibire la formazione di certi biofilm potrebbe accreditare la tesi di una causalità infettiva.

Viene imputata alla SM anche una predisposizione genetica.

Mutazioni nella regione HLA del cromosoma 6 aumentano la probabilità di insorgenza della sclerosi multipla, una serie di variazioni genetiche hanno dimostrato la capacità di aumentare il rischio di sviluppare la malattia. Il rischio risulta più elevato nei parenti di una persona affetta rispetto alla popolazione generale, in particolare nel caso di fratelli, genitori e figli. Anche questo può però far pensare anche a fattori infettivi trasmissibili per via trans-placentare.

Un grave stress può essere un fattore di rischio ed anche le vaccinazioni sono state studiate come fattori causali della malattia, ancora una volta queste osservazioni possono riportare ad una causalità infettiva. Un'ipotesi con cui concordo propone che la malattia sia dovuta a un agente patogeno più comune nelle regioni ad alta prevalenza di sclerosi multipla e si suppone che questo patogeno nella maggior parte dei soggetti provochi un'infezione asintomatica persistente e che, dopo numerosi anni e soltanto in pochi casi, comporti la demielinizzazione degli assoni. Questa ipotesi può essere associata ad uno status di cattiva igiene. Gli individui che non sono mai stati infettati dal virus di Epstein-Barr presentano un rischio ridotto di sviluppare la malattia, ma l'infezione di questo virus è predisposta da altre infezioni croniche.

Le cellule nervose trasmettono i segnali elettrici, definiti potenziale d'azione, attraverso lunghe fibre chiamate assoni, i quali sono ricoperti da una sostanza isolante, la guaina mielinica. Nella malattia, le difese immunitarie del paziente attaccano e danneggiano questa guaina. Quando ciò accade, gli assoni non sono più in grado di trasmettere efficacemente i segnali.

Si ritiene che la sclerosi multipla sia una malattia immuno-mediata causata da una complessa interazione tra agenti infettivi, genetica dell'individuo e fattori ambientali.

### Lesioni

Il nome "sclerosi multipla" si riferisce alle cicatrici (sclerosi - meglio note come placche o lesioni) che si formano nel sistema nervoso. Più frequentemente le lesioni riguardano le aree di sostanza bianca circostanti i ventricoli cerebrali o situate a livello del cervelletto, del tronco encefalico, dei nuclei della base, del midollo spinale e del nervo ottico. La funzione delle cellule della sostanza bianca è quella di propagare i segnali tra le aree di sostanza grigia, dove si svolge l'elaborazione, e il resto del corpo. Il sistema nervoso periferico viene raramente coinvolto.

La guaina mielinica funge da isolante e permette una rapida conduzione degli impulsi elettrici lungo la fibra nervosa. In particolare, nella sclerosi multipla vi è distruzione degli oligodendrociti, le cellule responsabili della creazione e del mantenimento di uno strato lipidico noto come guaina mielinica che permette ai neuroni di trasmettere il potenziale d'azione lungo l'assone ad alta velocità. Il risultato della sclerosi multipla è una perdita completa o un assottigliamento della guaina mielinica che avviene con l'avanzare

della malattia. Quando la mielina viene persa, un neurone non può più condurre i segnali elettrici in modo efficace. Un processo di riparazione, chiamato rimielinizzazione, avviene nelle fasi precoci della malattia, ma gli oligodendrociti non sono in grado di ricostruire completamente la guaina mielinica delle cellule. Ripetuti attacchi in successione possono comportare processi di rimielinizzazione meno efficaci, fino a quando una cicatrice simile a una placca viene a formarsi intorno agli assoni danneggiati.

In un individuo sano la velocità di conduzione dei segnali elettrici neuronali è di 100 m/s, in un individuo affetto dalla sclerosi multipla la velocità scende gradualmente a 5 m/s. Nelle fasi iniziali della malattia, il rallentamento della conduzione può essere dovuto semplicemente all'edema tissutale, che può eventualmente ridursi. In queste fasi iniziali i disturbi neurologici possono dunque regredire parallelamente in seguito al riassorbimento dell'edema. Nella progressione della malattia, quando il rallentamento di conduzione è invece dovuto principalmente alla distruzione della guaina mielinica, il deficit neurologico rimane costante e attualmente non vi è possibilità di recupero.

Oltre alla demielinizzazione, il segno distintivo patologico della malattia è l'infiammazione. Secondo una spiegazione strettamente immunologica della sclerosi multipla, il processo infiammatorio è causato dalle cellule T, una tipologia di linfociti, cellule che svolgono un ruolo importante nelle difese dell'organismo. Nella sclerosi multipla, le cellule T entrano nel cervello attraverso interruzioni della barriera emato-encefalica. Prove su cavie animali dimostrano un ruolo anche delle cellule B in aggiunta a quello delle cellule T nello sviluppo della malattia.

Le cellule T riconoscono la mielina come estranea e vi si legano come se fosse un virus, innescando processi infiammatori e stimolando il rilascio di altre componenti del sistema immunitario, come le citochine e gli anticorpi. La loro presenza provoca nella barriera emato-encefalica una serie di altri effetti dannosi quali edema, attivazione di macrofagi e attivazione di ulteriori citochine e proteine citotossiche. Si ha così anche la rottura della barriera emato-encefalica.

Le cellule microgliali svolgono la funzione di cellule che presentano l'antigene e danno inizio alla reazione infiammatoria contro la mielina; questa è sostenuta da numerosi tipi cellulari, quali i linfociti T autoreattivi (CD4 helper-inducer e CD8 cytotoxic-suppressor) attivati, che giungono al tessuto nervoso dalla periferia attraversando la barriera emato-encefalica e producono citochine pro infiammatorie come il Tumor Necrosis Factor (TNF- $\alpha$ ). Altre cellule responsabili dell'infiammazione sono: i monociti, che giungono al tessuto nervoso dalla periferia attraversando la barriera ematoencefalica e fagocitano i frammenti di mielina; i linfociti B residenti, che producono anticorpi; cellule polimorfonucleate, che liberano sostanze citotossiche e citolitiche. La mielina si disgrega in frammenti che vengono successivamente fagocitati da macrofagi e cellule della microglia attivate.

Una volta che il fenomeno infiammatorio si riduce, vi è un tentativo di ripristino della guaina mielinica degli assoni, con un ripristino parziale o completo della funzionalità neuronale. Tuttavia, in seguito a numerosi attacchi ripetuti, è possibile incorrere in un danno neuronale permanente. Altre strutture frequentemente colpite sono i nervi ottici, il chiasma ottico e il midollo spinale.

#### Clinica

La sclerosi multipla può colpire qualsiasi area del sistema nervoso centrale, essendo così caratterizzata, da un punto di vista clinico, da una grande varietà di segni e sintomi.

Un malato può presentare quasi ogni sintomo o segno neurologico, come la perdita di sensibilità, formicolio, pizzicore, intorpidimento (ipoestesia e parestesia), ipostenia (debolezza muscolare), clono, spasmi muscolari, difficoltà nel movimento o difficoltà di coordinamento ed equilibrio (atassia), problemi di linguaggio (disartria) e discinesie, per interessamento del cervelletto o nel deglutire (disfagia). Sono frequenti i segni da deterioramento cognitivo che può manifestarsi come demenza corticale, caratterizzata

da disinteresse per la malattia e uno stato di euforia, o come sindrome pseudo-bulbare, con crisi di pianto spastico e di riso. Frequente inoltre è la comparsa di depressione, anche grave, sia come risposta alla riduzione della qualità di vita, sia come manifestazione di un deterioramento del tessuto cerebrale. Vi possono essere anche disturbi della sessualità, come impotenza e perdita di sensibilità.

Possono essere inoltre comuni problemi alla vista come nistagmo, oftalmoplegia internucleare, diplopia e neurite ottica. Quest'ultima è uno dei segni più frequenti all'esordio della malattia e comporta disturbi della visione, come offuscamento dell'immagine accompagnata spesso da dolore nella regione attorno agli occhi o al movimento bulbare. All'esame del campo visivo si può avere presenza di scotoma centrale o, più raramente, emianopsia per flogosi del chiasma ottico o delle vie ottiche; solo raramente si ha la perdita completa della vista.

La malattia può portare anche a difficoltà nel controllo della vescica e problemi intestinali con stipsi, diarrea o vera e propria incontinenza fecale.

Due segni clinici caratteristici, ma non specifici, della sclerosi multipla sono il segno di Uhthoff, un aggravamento dei sintomi esistenti a causa di una esposizione a temperature ambientali più elevate del solito e il segno di Lhermitte, una sensazione di scossa elettrica che percorre la colonna vertebrale e gli arti inferiori in seguito a flessione o, più raramente, in estensione del collo. La scala clinica più utilizzata per indicare la progressione della disabilità e la gravità dei sintomi è la Expanded Disability Status Scale o EDSS, proposta nel 1983 dal neurologo statunitense John Kurtzke.

I sintomi solitamente appaiono in episodici periodi di peggioramento acuto, in un peggioramento graduale e progressivo della funzione neurologica o in una combinazione di entrambi. Le ricadute della sclerosi multipla sono spesso imprevedibili, e si verificano senza preavviso e senza evidenti fattori di promozione, con un tasso di frequenza raramente superiore a un episodio e mezzo all'anno. Le recidive sono più frequenti durante la primavera e l'estate. Infezioni virali e lo stress possono scatenare un attacco, infatti l'allattamento al seno, la vaccinazione e un trauma fisico è ipotizzato siano responsabili di ricadute.

In base al decorso si possono distinguere diverse tipologie di sclerosi multipla. Non è però possibile, alla prima manifestazione o alla prima "ricidiva", classificarla in una forma piuttosto che in un'altra ed è difficile capire come evolverà nel tempo. Il decorso clinico della sclerosi multipla varia da paziente a paziente e può mutare nel corso del tempo. In alcuni casi si manifesta una grave disabilità già dopo il primo attacco, in altri casi, dopo la prima "remissione", possono trascorrere dei decenni senza che si manifesti alcun sintomo.

La forma benigna è caratterizzata da una o due o più recidive con remissione completa. La diagnosi può essere effettuata solo dopo 10-15 anni dall'esordio dei primi sintomi. Questa forma ha per lo più un esordio di tipo sensorio, non è invalidante oppure in maniera lieve, anche se in alcuni casi può evolvere in una forma progressiva. Questa forma interessa meno del 10% dei casi.

La forma recidivante-remittente ha un andamento temporale dei sintomi nelle sue diverse varianti cliniche e circa l'80% dei casi evolve in secondariamente progressiva, dopo una fase transizionale.

Nella maggior parte dei pazienti i segni e i sintomi tendono a comparire e a scomparire durante i primi anni dall'esordio. La "ricidiva" si manifesta spesso con la comparsa di nuovi sintomi o con l'aggravarsi di quelli preesistenti.

La scomparsa completa o incompleta dei sintomi viene invece indicata con il termine di "remissione". A una ricidiva segue un periodo di remissione. L'intervallo che intercorre tra due ricadute non è un dato costante, poiché può andare da alcune settimane ad alcuni anni. Nei primi tempi le ricadute sono seguite da una completa ripresa; tuttavia, col trascorrere del tempo, la regressione che segue alla ricaduta tende a farsi sempre meno completa. La forma recidivante-remittente è caratterizzata da assenza di progressione tra una ricaduta e l'altra. (anche questo sarebbe un goal della terapia).

Dopo 5-10 anni in media dal suo esordio e nell'85% dei casi, la forma recidivante-remittente può evolvere in una forma secondariamente progressiva.

La forma recidivante-remittente dopo alcuni anni può entrare in una fase transizionale dove gli attacchi si ripetono a frequenza ravvicinata senza entrare, quasi mai, nello stato di quiescenza. L'intervallo che intercorre tra una ricaduta e l'altra è molto breve e solitamente gli attacchi tendono ad avere lo stesso bersaglio. Questo stadio rappresenta la condizione più difficile poiché corrisponde a un peggioramento costante delle condizioni del paziente, che è ad alto rischio di sviluppare sclerosi multipla secondaria progressiva.

La forma secondariamente progressiva si presenta con o senza fasi di relativa remissione, i recuperi sono incompleti e si assiste ad una progressione dei deficit anche nei periodi che intercorrono tra una ricaduta e l'altra.

La forma primitivamente progressiva esordisce sin dall'inizio con un andamento progressivo caratterizzato da possibili fasi di relativo miglioramento e stabilizzazione. Questa forma si verifica in circa il 10-15% dei casi.

#### Diagnosi

Immagine ottenute mediante risonanza magnetica della stessa sezione del cervello a intervalli mensili. I punti chiari indicano lesioni attive dovute alla sclerosi multipla.

La sclerosi multipla può essere difficile da diagnosticare in quanto i suoi segni e sintomi possono essere simili ad altre malattie.

I criteri di McDonald si concentrano su una dimostrazione effettuata tramite dati clinici, di laboratorio e radiologici della diffusione delle lesioni della sclerosi multipla, nel tempo e nello spazio, per giungere a una diagnosi non invasiva. Tuttavia, alcuni studi hanno affermato che la diagnosi sicura di sclerosi multipla può essere fatta esclusivamente in sede autoptica oppure occasionalmente mediante biopsia, con la quale le lesioni tipiche della malattia possono essere rilevate attraverso tecniche istopatologiche.

I dati clinici, da soli, non possono essere sufficienti per una diagnosi. Gli strumenti più comunemente usati per la diagnosi sono l'imaging biomedico e l'analisi del liquido cerebrospinale. La risonanza magnetica del cervello e del midollo spinale mostra aree di demielinizzazione (lesioni o placche) e il gadolinio può essere somministrato per via endovenosa come mezzo di contrasto in dose doppia per evidenziare le placche attive e, per eliminazione, dimostrare l'esistenza di lesioni storiche non associate ai sintomi presenti al momento della valutazione. Le lesioni demielinizanti, alla risonanza magnetica, appaiono come aree focali "brillanti", più spesso di forma irregolare, ovoidale o rotondeggiante, a segnale iperintenso nelle sequenze pesate in T2 e principalmente distribuite attorno ai ventricoli laterali, nella sostanza bianca del tronco encefalico, del cervelletto e del midollo spinale. Tuttavia, il tradizionale esame a risonanza magnetica non ha sensibilità e specificità sufficienti per rivelare il vero grado delle alterazioni patologiche tipiche della sclerosi multipla. Nuove tecniche, quali la misurazione delle lesioni ipointense pesate in T1, l'imaging con tensore di diffusione, la spettroscopia di risonanza magnetica, l'imaging di suscettibilità magnetica, sono in fase di sperimentazione. La tomografia a emissione di positroni è in grado di rilevare le lesioni infiammatorie del midollo spinale, grazie al fluorodesossiglucosio usato come tracciante radioattivo.

L'analisi del liquido cerebrospinale, ottenuto tramite una puntura lombare, può fornire la prova di infiammazione cronica del sistema nervoso centrale. Il liquido cerebrospinale è testato per bande oligoclonali di IgG in elettroforesi e i marcatori dell'infiammazione si trovano nel 75-85% delle persone affette dalla malattia.

Il sistema nervoso di una persona con sclerosi multipla risponde meno attivamente alla stimolazione del nervo ottico e dei nervi sensitivi, a causa della demielinizzazione di questi ultimi. La velocità di tali risposte cerebrali può essere valutata usando i potenziali evocati visivi e sensoriali.

#### Trattamento

Non esiste una cura definitiva per la sclerosi multipla. È difficile determinare gli effetti terapeutici di trattamenti sperimentali, trattandosi di una malattia caratterizzata per la maggior parte dei casi da remissioni spontanee. Tuttavia, i farmaci oggi impiegati sono in grado di influenzare positivamente il decorso della malattia e di ridurre l'attività, ma ancora non rappresentano una soluzione definitiva al problema. Gli obiettivi primari della terapia sono di impedire nuovi attacchi e di prevenire le disabilità. Come per qualsiasi trattamento medico, i farmaci utilizzati per la sclerosi multipla hanno diversi effetti collaterali. Alcuni pazienti seguono trattamenti alternativi, nonostante la mancanza di studi scientifici affidabili a sostegno.

Nella gestione degli attacchi acuti si usa il Metilprednisolone, un corticosteroide utilizzato per il trattamento dei sintomi. In passato, il trattamento principale della sclerosi multipla era rappresentato da farmaci antinfiammatori steroidei quali l'adrenocorticotropina (conosciuto come ACTH), il prednisone, il metilprednisolone, il prednisolone, il betametasona e il dexametasone. Studi hanno dimostrato come la somministrazione endovenosa di metilprednisolone abbia un'efficacia superiore rispetto alla somministrazione intravenosa di adrenocorticotropina.

Durante gli attacchi sintomatici, la somministrazione di alte dosi di corticosteroidi per via endovenosa, come il metilprednisolone, è la terapia di routine per le recidive acute della malattia in forma recidivante-remittente, in quanto ha dimostrato efficacia nel ridurre la gravità e la durata delle esacerbazioni. Altri dosaggi di metilprednisolone si sono dimostrati efficaci, inoltre, nel migliorare la spasticità nelle forme di sclerosi multipla progressiva. Anche se generalmente efficace nel breve termine per alleviare i sintomi, il trattamento con corticosteroidi non sembra avere un impatto significativo nel recupero a lungo termine. Le somministrazioni orali ed endovenose sembrano avere un'efficacia comparabile.

#### Terapie modificanti la evoluzione della malattia

Rappresentazione grafica di una molecola di Fingolimod, un farmaco approvato nel 2010 dalla FDA per il trattamento della sclerosi multipla. Fingolimod agisce impedendo il passaggio dei linfociti attraverso la barriera emato-encefalica in modo che non possano attaccare la mielina, indirizzandoli verso i linfonodi e la periferia. A primavera 2017, sono una decina i farmaci modificanti la malattia approvati dalle agenzie di controllo di diversi paesi, tra cui la European Medicines Agency e la Food and Drug Administration (FDA) statunitense.

I sette farmaci approvati sono l'interferone beta-1a, l'interferone beta-1b, il glatiramer acetato, il mitoxantrone (un immunosoppressore usato anche in chemioterapia), il natalizumab (un anticorpo monoclonale umanizzato immunomodulatore che impedisce la migrazione delle cellule T dal torrente circolatorio al sistema nervoso centrale), il fingolimod e il teriflunomide, rispettivamente il primo e il secondo farmaco a somministrazione orale a essere disponibili. La maggior parte di questi farmaci sono approvati solo per la forma recidivante-remittente.

Tutti i farmaci sopra elencati, anche se con meccanismi diversi, risultano essere utili nel ridurre il numero di attacchi nella sclerosi multipla recidivante-remittente anche se con efficacia farmacologica diversa, inoltre gli studi sui loro effetti a lungo termine sono ancora limitati. Il trattamento della sclerosi multipla progressiva è più difficile rispetto alla sclerosi multipla recidivante-remittente.

Il mitoxantrone ha mostrato effetti positivi nei pazienti con forme secondarie-progressive e progressive-recidivanti. Si è infatti dimostrato moderatamente efficace nel ridurre la progressione della malattia e la

frequenza delle recidive in un breve periodo di follow-up. Nessun trattamento si è dimostrato in grado di modificare il decorso della sclerosi multipla primaria-progressiva. Sono state effettuate diverse ricerche sui possibili trattamenti specifici per questa forma, tra cui alcuni studi con interferone e mitoxantrone, un trial clinico di fase III con il glatiramer acetato e un'altra ricerca che vede l'utilizzo del riluzolo. Alcuni pazienti con sclerosi multipla primaria-progressiva sono stati inclusi in studi che impiegavano azatioprina, metotrexato, cladribina, immunoglobuline somministrate per via endovenosa, ciclofosfamide e prove di trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Tuttavia, nessun trattamento provato ha dimostrato la capacità di modificare il decorso della malattia.

Come per molti trattamenti medici, questi farmaci presentano diversi effetti collaterali.

In letteratura medica esistono numerose pubblicazioni che vanno a descrivere il ruolo dell'ossidazione e perossidazione lipidica nella evoluzione della sclerosi multipla. Ciò che ancora non è stato dimostrato è se un miglioramento dello stato antiossidante di pazienti con sclerosi multipla possa influenzare la progressione della malattia. Gli antiossidanti comunemente impiegati comprendono il selenio e le vitamine A, C ed E. Altri componenti appartenenti alla categoria degli antiossidanti sono l'acido lipoico, l'inosina, l'acido urico, il coenzima Q-10.

Tuttavia, molti componenti antiossidanti attivano cellule immunitarie quali, in primo luogo, i linfociti T e i macrofagi. Tali cellule sono già eccessivamente attive nella malattia e la loro stimolazione potrebbe potenzialmente aggravarla. Secondo l'International Medical and Scientific Board (IMSB), vi è un'evidenza sperimentale e teorica per cui gli antiossidanti potrebbero avere significato terapeutico nella sclerosi multipla. D'altro canto non sono stati condotti studi clinici ben definiti che indichino se gli antiossidanti siano in realtà sicuri ed efficaci nella malattia.

#### Terapie sintomatiche

I trattamenti modificanti la malattia sono in grado di ridurre il tasso di progressione della malattia, ma non di arrestarla. Con la progressione della sclerosi multipla, la sua sintomatologia tende ad aumentare. La malattia è associata a una varietà di sintomi e deficit funzionali che si traducono in una serie di menomazioni e disabilità progressive. La gestione di questi deficit è quindi molto importante. Sia la terapia farmacologica che la neuro-riabilitazione hanno dimostrato di poter alleviare alcuni sintomi, anche se non influenzano la progressione della malattia. Alcuni sintomi, come l'incontinenza urinaria e la spasticità, hanno una buona risposta ai farmaci, mentre la gestione di molti altri risulta più complessa. Le persone colpite da sclerosi multipla necessitano, inoltre, di una terapia rivolta alle eventuali malattie collaterali, alle infezioni delle vie urinarie e alle piaghe da decubito. Molto utili contro la spasticità degli arti si sono dimostrati i farmaci miorilassanti e la fisiochinesiterapia. Nell'ambito delle terapie sintomatiche, è possibile usare, a seconda del tipo di disturbi e della loro entità, farmaci per la spasticità, la fatica, le disfunzioni vescicali, i disturbi delle sensibilità e così via.

La fisio-terapia supervisionata può essere utile per migliorare alcune conseguenze della malattia.

Per quanto riguarda le persone con deficit neurologici, si ritiene che un approccio multidisciplinare sia la chiave per migliorare la qualità della vita. Tuttavia, ci sono particolari difficoltà a specificare un "team centrale", poiché i pazienti affetti dalla condizione possono aver bisogno, a un certo punto, di assistenza da parte di quasi tutte le professioni sanitarie.

#### Cannabinoidi

Esistono numerose evidenze aneddotiche di pazienti affetti da sclerosi multipla che riferiscono un beneficio sintomatologico in seguito all'assunzione di cannabinoidi, soprattutto per quanto riguarda la spasticità e il dolore neuropatico. Tali sostanze esercitano il loro effetto terapeutico attraverso la stimolazione dei

recettori cannabinoidi (CB1 e CB2), la cui attivazione ha dimostrato, in modelli sperimentali, di avere un ruolo importante nel contrastare i processi infiammatori demielinizzanti.

In epoca recente, sono stati condotti numerosi studi clinici controllati, i risultati di tali studi sono in parte contraddittori, ma nel complesso confermano l'efficacia dei cannabinoidi nel ridurre la spasticità e i sintomi a essa associati, con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. I risultati discordanti si spiegano con il fatto che la spasticità è un sintomo molto difficile da valutare attendibilmente e obiettivamente.

Gli effetti collaterali da cannabinoidi più frequenti, osservati in circa il 10% dei pazienti, sono stanchezza e vertigini, disturbi psichici e secchezza delle fauci. Non sono stati osservati effetti collaterali importanti sulle funzioni cognitive, con una tossicità complessiva modesta. Gli effetti collaterali in genere si riducono dopo la prima settimana di terapia.

Allo stato attuale il trattamento con cannabinoidi è pertanto raccomandato, come terapia di seconda linea, per il trattamento della spasticità e del dolore neuropatico, nei pazienti che abbiano sperimentato senza successo i trattamenti convenzionali.

#### Vitamina D

La vitamina D, specialmente nella sua forma D3, il colecalciferolo, potrebbe trovare applicazione nel trattamento della sclerosi multipla a causa degli effetti immunomodulatori che ha nei confronti delle cellule T cronicamente attivate.

Mentre bassi livelli di vitamina D sono correlati con un più alto rischio di contrarre la sclerosi multipla e in forma più grave, elevati livelli parrebbero associati a un minor numero di ricadute, un minor numero di nuove lesioni e a condizioni cliniche e di movimento migliori. Uno studio del 2012 ha rilevato che, per ogni aumento di 10 ng/ml di vitamina D nel sangue, il rischio di nuove lesioni diminuisce del 15% e il rischio di ricaduta del 32%.

Questo potrebbe indirettamente dare credito all'infezione come causalità.

L'aspettativa di vita delle persone con sclerosi multipla è da 5 a 10 anni inferiore a quella delle persone non affette. Quasi il 40% delle persone con la malattia raggiunge la settima decade di vita. Tuttavia, due terzi dei decessi dei pazienti sono direttamente correlati alle conseguenze della malattia. I tassi di suicidio sono maggiori rispetto a quelli relativi alla popolazione sana, mentre le infezioni e le complicanze sono particolarmente pericolose. Anche il suicidio può far emettere una componente infettiva della malattia.

## Staminali e sclerosi multipla

Il nome sclerosi multipla deriva dalle cicatrici (sclerosi, meglio note come placche o lesioni) che si formano nella materia bianca del midollo spinale e del cervello. Anche se il meccanismo con cui la malattia si manifesta è stato ben compreso, l'esatta eziologia è ancora sconosciuta. Le diverse teorie propongono cause sia genetiche, sia infettive e sono state evidenziate delle correlazioni con fattori di rischio ambientali. Una supposizione più coerente dovrebbe trovare il modo di coinvolgere tutte queste causalità. Cioè una determinata predisposizione genetica, in un determinato ambiente permette ad un agente infettivo con specifiche caratteristiche di alterare il sistema immunitario privilegiato del sistema nervoso centrale e la permeabilità della barriera ematoencefalica portando ad una forma patologica autoimmune, la Sclerosi Multipla.

L'ipotesi infettiva ha gli stessi agenti che creano patologie neurologiche negli animali per cui può essere considerata una zoonosi ed il trattamento ha attinenza con quello usato in veterinaria per queste forme. Alla luce di questi aspetti i veterinari possono essere indirettamente coinvolti nell'esprimere considerazioni sulla SM.

La malattia può manifestarsi con una vastissima gamma di sintomi neurologici e può progredire fino alla disabilità fisica e cognitiva. La sclerosi multipla può assumere varie forme, tra cui quelle recidivanti e quelle progressive. Al 2018 non esiste una cura nota. Alcuni trattamenti farmacologici sono disponibili per evitare nuovi attacchi e prevenire le disabilità, ma la prognosi è difficile da prevedere e dipende da molti fattori, mentre la speranza di vita è di circa da 5 a 10 anni inferiore a quella della popolazione sana e spesso con gravi handicap.

Nelle forme progressive di sclerosi multipla sappiamo che continua a essere presente un'attività infiammatoria dannosa sia a livello cerebrale che midollare.

### Staminali e Sclerosi Multipla

Le cellule staminali, nei modelli animali di malattia, hanno dimostrato di riuscire a combattere questo tipo di infiammazione. In più, sempre negli animali, sappiamo che, una volta entrate nel tessuto nervoso, le staminali sono anche in grado di stimolare la produzione di sostanze neuro-protettive, che possono prevenire e ridurre il danno della mielina e, conseguentemente, degli assoni.

I tentativi terapeutici che sono stati fatti con le **staminali pluripotenti embrionali** avevano scatenato una questione etica, ma soprattutto avevano dato luogo a controindicazioni superiori agli effetti curativi, ci si è allora indirizzati verso le **staminali adulte**. L'obiettivo principale della ricerca della medicina rigenerativa sono state le staminali pluripotenti adulte, cioè cellule staminali presenti nell'organismo ormai conformato che si possono trasformare in ogni tipo di cellula. Ma le staminali adulte finora isolate e studiate sono le **monopotenti** che potevano trasformarsi in un solo tipo di cellule come quelle del derma, le **ematopoietiche** che si possono trasformare in ogni cellula del sangue e le **mesenchimali** che hanno la caratteristica di trasformarsi in cellule dell'osso, della cartilagine, di tessuto tendineo, legamentoso, muscolare. Ma era importante avere cellule che interagissero con altri tessuti come quello epatico, renale, cardiaco, etc... e soprattutto nervoso, sia per curare le patologie nervose, sia per agire sul sistema nervoso autonomo che regola ogni funzione organica e quindi indirizza la guarigione, per questo era importante trovare staminali **pluripotenti adulte**.

Non essendo state trovate in quantitativo idoneo nell'organismo conformato si è cercata un'altra strada ed alcuni anni fa è stato dato il premio Nobel a J. Gurdon e S. Yamanaka per aver trovato il sistema di ottenere **staminali pluripotenti adulte indotte** legando i fattori di pluripotenza delle staminali embrionali a dei virus ed ibridando alcuni cloni di staminali adulte. Però queste cellule avevano le stesse controindicazioni delle embrionali. Creavano teratomi e scatenavano le reazioni caratteristiche di cellule staminali allogeniche



(appartenenti ad un altro individuo), maggiore è la potenzialità rigeneratrice di cellule allogeniche, maggiori sono gli effetti collaterali, inoltre c'era il fattore dei virus che le riportava ad una terapia genica con tutte le controindicazioni del caso. In seguito si è riuscito ad ottenere pluripotenti indotte senza usare i virus, ma gli effetti collaterali erano gli stessi per cui si provò ad eliminare questi effetti negativi eliminando uno dei loro 4 geni di pluripotenza, il c-MYC, che è un proto-oncogene, cioè ha la capacità di trasformare una cellula normale in tumorale e creare il teratoma. Eliminato il gene c-MYC effettivamente i teratomi non si manifestavano, ma neanche gli effetti rigenerativi desiderati.

La ricerca ha allora usato queste cellule pluripotenti indotte per produrre vari tipi di cellule di tessuti specifici e si è indirizzata soprattutto a quelle cardiache e molto di più a quelle nervose che potevano aiutare patologie molto gravi. Ma queste ultime cellule non davano i risultati sperati, si pensò tra l'altro che fossero queste manipolazioni a renderle meno "efficienti" e poiché i risultati con le cellule ottenute dalle staminali pluripotenti indotte in patologie neurologiche erano insufficienti si passò all'uso di **staminali neurali ottenute da feti abortivi**.

#### **Quali tipi di cellule staminali sono e sono state usate finora principalmente nella ricerca sulla sclerosi multipla?**

1-Cellule staminali neurali, derivate dal sistema nervoso centrale (CSN) che prevede l'utilizzo di cellule estratte da tessuto cerebrale di origine fetale, quindi allogeniche.

2-Staminali mesenchimali, estratte dal midollo osseo e destinate a dare origine a muscoli, ossa, cartilagini e tessuto connettivo (CSM).

3-Staminali ematopoietiche, precursori delle cellule del sangue, derivate anch'esse dal midollo osseo (CSE).

Le staminali neurali di origine fetale sono cellule ottenute con processi costosi ed inoculate in patologie come la sclerosi multipla non sembrano dare i risultati auspicati anche se la sperimentazione procede. Ma anche nel caso che le staminali neurali venissero ottenute e re-inoculate nello stesso individuo, per cui autologhe, risultati terapeutici progressivi non avverrebbero. Questo perché si dà rilevanza esclusiva all'alterazione della componente nervosa senza considerare il valore delle altre alterazioni tissutali coinvolte nella sclerosi multipla (SM).

È riconosciuto che una delle cause più accreditate della SM sono fattori infettivi scatenanti, questi producono una reazione infiammatoria che induce la permeabilità della barriera encefalica permettendo l'introduzione di nuovi fattori di infiammazione predisponenti ad una malattia autoimmune. Comunque, anche escludendo la causalità infettiva, nella SM è alterato il sistema immunitario privilegiato del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e la pervietà vascolare della barriera emato-encefalica. Se non si interviene anche su queste alterazioni vascolari ed immunitarie che inibiscono la funzionalità delle staminali neurali già presenti, le nuove staminali neurali introdotte subirebbero la stessa involuzione rendendo difficile un miglioramento progressivo.

**Le staminali neurali di origine fetale** sono cellule allogeniche, cioè ottenute da un altro individuo, e maggiore è l'energia delle staminali allogeniche, maggiori sono le controindicazioni. Per cui è meglio inoculare staminali neurali allogeniche che hanno meno energia rispetto a staminali pluripotenti allogeniche come le embrionali. Sottolineo nuovamente che i costi per la produzione di staminali neurali di origine fetale sono notevoli ed infatti i casi trattati sono pochi.

Un altro punto negativo è che le staminali usate finora nella SM, autologhe o allogeniche che siano, sono sempre purificate e immesse in terreni adatti alla loro crescita o semplicemente alla loro nutrizione. Questi

terreni sono estranei all'organismo e creano reazioni, immaginate mettere questi terreni che contengono le cellule direttamente nel Sistema Nervoso Centrale.....

Recentemente è stato approvato un farmaco in veterinaria a base di staminali mesenchimali ottenute da sangue, allogeniche, purificate, messe in terreni estranei all'organismo e congelate per l'inoculazione intra-articolare. Gli effetti collaterali saranno quasi inevitabili e potrebbero essere sfruttati, come sono stati sfruttati gli errori ed i limiti della "Stamina" in Italia, per demonizzare la medicina rigenerativa, per ritardare la rivoluzione con la terapia delle staminali del sangue che porterà ad un cambiamento di paradigma medico.

#### **Quali sono i possibili rischi finora incorsi per l'utilizzo di cellule staminali nella SM?**

Dopo il trapianto i principali fattori di rischio sono legati alla possibilità di uno sviluppo cellulare incontrollato con la conseguente possibile crescita di tumori (ad esempio teratomi manifestati dopo inoculazione di staminali embrionali che sono pluripotenti o meglio totipotenti ed allogeniche).

Altro rischio è il Graft Versus Host Disease un particolare rigetto immunitario, conseguente all'inoculazione di cellule staminali allogeniche.

Per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche esiste un altro possibile elemento di rischio legato ai fattori di accrescimento somministrati in vivo per ottenerle. Ciò per stimolarne la produzione ed il rilascio delle cellule dal midollo al sangue.

Fino ad oggi le cellule staminali vengono prelevate dai tessuti che le contengono e poi stimulate in laboratorio (in vitro) per crescere, proliferare e differenziarsi, raggiunta una quantità giudicata sufficiente possono essere trapiantate nel paziente con un'iniezione endovena o attraverso interventi più complessi mirati a concentrare le cellule in un particolare organo.

In definitiva i maggiori effetti collaterali si hanno nell'inoculazione di staminali allogeniche e sono direttamente proporzionali al loro potenziale, una cellula staminale embrionale totipotente ha più controindicazioni di una staminale allogenica che può trasformarsi in tipologie cellulari limitate, come quella neurale.

Nel trattamento della SM sono tre le possibili vie di iniezione usate finora: intravenosa, intratecale, cioè iniezione nello spazio circostante il midollo spinale; intraparenchimale, cioè iniezione diretta nel cervello e nel midollo spinale.

#### **Come è ipotizzata finora l'azione delle cellule staminali nella sclerosi multipla?**

Una teoria parla di neuro-protezione, cioè si concepisce di usare le cellule staminali come fonte di nuova mielina per rallentare, o addirittura bloccare, la perdita degli assoni ed un'altra teoria pensa all'immunosoppressione cioè sfruttare la loro attività antinfiammatoria e immunomodulante per proteggere il tessuto nervoso. Solo in futuro si pensa che si potrà ottenere un effetto di ri-mielinizzazione, andando a ripristinare i danni responsabili di disabilità permanenti.

#### **Quali di questi limiti possano essere superati con le staminali del sangue?**

-Le staminali ottenute per de-programmazione da sangue sono autologhe, cioè dello stesso individuo a cui si re-inoculano, sono di tre tipologie: ematopoietiche, mesenchimali e pluripotenti adulte che costituiscono un network che può agire sulle cellule nervose, ma anche sul sistema vascolare, sul sistema immunitario e in genere sul connettivo. Qualsiasi tipo di terapia "puntuale" cioè limitata ad un unico agente e indirizzata un unico punto ha dei limiti logici: per agire su un network, e l'organismo è un network, si può agire solo con un network.

-Sono contenute in siero autologo per cui non c'è alcun bisogno di aggiungere brodi di coltura estranei all'organismo. Si supera così qualsiasi forma di rigetto e potremmo considerare questa terapia un'autoemotrasfusione con una componente cellulare del sangue aumentata: le staminali.

-Si possono ottenere con facilità per cui non serve conservarle congelandole.

-I fattori che producono la de-programmazione sono naturali, in quantitativo infinitesimale e non sono più presenti nel momento dell'inoculazione.

- Il prelievo non è invasivo, infatti non bisogna trapanare un osso, non bisogna inoculare fattori di accrescimento al paziente e non c'è bisogno di avere a disposizione cellule staminali fetali.

- La preparazione è molto più semplice, non bisogna mettere le cellule in coltura per farle crescere, non bisogna differenziarle e si possono ottenere senza bisogno di un laboratorio dopo che il campione di sangue è stato prelevato, infatti la manipolazione è minima.

- come ho già detto le staminali ottenute da sangue non sono di un'unica tipologia, sono ematopoietiche e mesenchimali che possono avere influenza sul connettivo, sulla vascolarizzazione e sul sistema immunitario con effetto immunomodulante, ma la terza componente è la più interessante..... le staminali pluripotenti, che possono interagire con il sistema nervoso. Questa componente è importante perché non solo agisce sul tessuto nervoso quando è patologico, ma regola il sistema nervoso autonomo che entra in ogni processo fisiologico e che quindi regola la guarigione di ogni distretto anatomico. Sono cellule qualificabili perché hanno solo recettori di staminalità per cui si possono usare in una sperimentazione e possono essere brevettabili.

- gli effetti straordinari ottenuti in patologie difficilmente curabili in veterinaria sono spiegati attraverso la fisica attuale: le staminali non sono mattoni per cui non devono andare, non devono recarsi nel tessuto malato..... ma devono dare informazione.

Alla luce di queste caratteristiche si comprende che le staminali da sangue rappresentano una svolta nella medicina rigenerativa superando ogni limite delle tecniche precedenti.

Finora abbiamo visto che si è sempre usato un unico tipo specifico di staminali come presidio terapeutico nella SM. Sono state usate staminali neurali di origine fetale, che sono allogeniche, ottenute con sistemi estremamente complicati e costosi. Ma, a prescindere da queste motivazioni limitanti, è lecito chiedersi..... anche se queste staminali neurali inoculate in sito ripristinassero le cellule nervose demielinizzate, chi penserà a rimettere a posto tutto ciò che ha provocato la demielinizzazione, cioè come sarà rimessa a posto quella complessa interazione patologica che circonda la lesione e probabilmente la provoca?

Se consideriamo il network complesso legato all'interazione tra paziente e patologia, tra tessuto sano e tessuto patologico, tra i vari elementi della patologia stessa, è più probabile ottenere un risultato rigenerativo non da un singolo elemento, ma da un "network terapeutico" composto da diverse tipologie di cellule staminali fornendo maggior "plasticità terapeutica staminale". È proprio la loro plasticità che negli ultimi anni ha cambiato il modo di percepire le potenzialità curative delle staminali una volta trapiantate.

Arriviamo così ad un'altra visione della medicina rigenerativa: le staminali non sono mattoni per ripristinare un muro che si sgretola, ma dei direttori d'orchestra che organizzano la guarigione. Per cui meno vengono indirizzate migliore risulterà la loro azione, secondo questa idea si comprende l'importanza dell'**informazione** portata dalle staminali. C'è un cambio di paradigma che si contrappone alla unicità del farmaco chimico o biologico.

Il nuovo concetto di informazione non è legato solo a messaggi chimici e ci introduce alle nuove realtà della fisica moderna. Al network di staminali autologhe si attribuisce un effetto biofisico a distanza, l'Entanglement. È ovvio che un sottosistema allogenico non può manifestare entanglement con l'organismo

con cui viene messo in contatto perché non c'è stata precedente interazione con questi, quindi non c'è condivisione di energia informativa che serve a portare a termine un disegno comune. L'Entanglement è un fenomeno scientifico reale e ci permette di non inoculare queste cellule in sito ed ottenere lo stesso effetti terapeutici anche al di là delle barriere emato-encefalica ed emato-oculare. Diventa così relativo il numero di cellule che vengono somministrate, importante è che raggiungano il quantitativo che faccia superare la soglia di attivazione.

Nella mia sperimentazione ho notato che inoculare le staminali del sangue nel parenchima tendineo da risultati molto inferiori rispetto a staminali inoculate nel tessuto peri-tendineo.

Per patologie sistemiche l'inoculazione da buoni risultati non solo se fatta per via endovenosa, ma semplicemente per via intramuscolare.

Mostro ora alcune delle pubblicazioni dove i materiali e metodi ovviamente sono incompleti.

☐ Marfe G, Massaro-Giordano M, Ranalli M, Cozzoli E, Di Stefano C, Malafoglia V, Poletini M, Gambacurta A. "Blood Derived Stem Cells: An ameliorative therapy in ophthalmologic field. *Journal of Cellular Physiology*, March 2012, vol. 227, ISSN: 0021-9541, doi: 10.1002/jcp. 22953

☐ Spaas, J., Broeckx, S., Van de Walle, G., & Poletini, M. (2012). The effects of equine peripheral blood stem cells (PBSC) on cutaneous wound healing : a clinical evaluation in four horses. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY*

☐ Marfe G, Rotta G, De Martino L, Tafani M Fiorito F, Di Stefano C, Poletini M, Ranalli M Russo M.A., Gambacurta A. "A New Clinical Approach: Use of Blood Derived Stem Cells ( BDSCs) for Superficial Flexor Tendon Injuries in Horses." *ELSEVIER Life Sciences* 90 (2012) 825-830

☐ Alaimo G, Cozzoli E, Marfe G, Esposito L, Ranalli M, Hmada D, Giordano A, Gambacurta A " Blood-derived Stem Cells (BDSCs): in Vitro Hepatic Differentiation." *Journal of Cellular Physiology*,228:1249-1254, 2013.

☐ Poletini M.,Zohar G., gabbiani C."The "non local" bio-physics effects in the Central Nervous System after treatment with stem cells obtained from de-programmed blood in veterinary clinical cases." presented at the World conference on regenerative medicine, Leipzig Germany 21-23 October 2015

☐ Carpentieri Arianna, Cozzoli Eliana, Acri Flavio, Ranalli Marco, Diedenhofen Giacomo, Scimeca Manuel, Bonanno Elena, and Gambacurta Alessandra "Rapid Rapamycin-Only Induced Osteogenic Differentiation of Blood-Derived Stem Cells and Their Adhesion to Natural and Artificial Scaffolds" *Stem Cells International* Volume 2017 (2017), Article ID 2976541, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2017/2976541>

Il protocollo terapeutico è stato ottenuto dopo il trattamento fatto in 10 anni su 20.000 casi di cani e cavalli con oltre 100.000 inoculazioni, endovenose, intramuscolari, sottocutanee e peri-lesionali. Non abbiamo avuto alcun effetto collaterale, non si sono mai manifestati tumori o teratomi e non abbiamo subito alcuna causa legale o qualsiasi contenzioso anche banale. I teratomi sono legati alle staminali con alta carica energetica come le totipotenti embrionali, ma per manifestarsi le staminali devono essere allogene, cioè deve sussistere il conflitto di informazione. Il fatto che sia stato fatto questo numero di casi e che le richieste aumentino esponenzialmente giorno dopo giorno solo con il passa parola tra un proprietario di animali e l'altro ed ora vengano richieste anche per la prevenzione, mostra quali effetti tangibili abbiano dato.

Alcuni cavalli e cani a cui abbiamo ripetutamente inoculato le staminali del sangue autologhe oltre 20 volte nell'arco di 10 anni non hanno mostrato alcun effetto collaterale ed abbiamo un cavallo che è rimasto in competizione fino a 21 anni, ora ne ha 24. Il trattamento è stato fatto tra i 14 a 24 anni oltre 40 volte.

Gli unici effetti collaterali si sono manifestati solo quando sono state usate cellule staminali ottenute da sangue allogenico, cioè non autologo, che hanno provocato in alcuni soggetti il graft versus host disease (alcuni anni fa le staminali allogeniche erano legali in medicina veterinaria, ora non lo sono più). I soggetti che erano risultati affetti da questa patologia autoimmune e sopravvivevano solo in funzione di una terapia immunosoppressiva, sono poi tornati alla completa normalità dopo inoculazione delle loro staminali deprogrammate da sangue, quindi autologhe, per il loro effetto immuno-modulante.

I modelli animali che possiamo portare sono patologie immuno-mediate oltre la barriera emato oculare e diversi effetti su patologie neurologiche.

#### Conclusioni

La terapia con le staminali da sangue nella SM avrà un effetto diverso a seconda del tipo di manifestazione della patologia ed in virtù del suo stadio, dell'età del paziente, etc... quel che ci si propone come primo risultato è contrastare la progressione della patologia e vedere se in alcuni casi si possa invertire. Dai casi clinici in veterinaria simili mi auguro che si possa avere un risultato positivo in una percentuale di malati affetti da SM soprattutto nella fase recidivante, ma forse anche nella progressiva se i danni anatomici sono ancora reversibili o se c'è ancora una possibilità di una compensazione funzionale.

I video che ho mostrato sul Web indicano che questo è il futuro della medicina ed il futuro non si può fermare, il completamento del trattamento rigenerativo è nel considerare queste cellule dei direttori d'orchestra e non dei mattoni per ricostruire un muro.

Questi risultati sono stati ottenuti perché è stato completato l'attuale paradigma medico ed è basato sulle nuove cognizioni di fisica moderna.

La Fisica è la scienza che cerca di spiegare i fenomeni che regolano la Natura, per cui anche la biologia e la medicina poggiano su questa scienza. La medicina pone le sue basi sulla fisica meccanicistica di Newton che era attuale 120 anni fa. Questa fisica non è stata cancellata dalle teorie di fisici più moderni, ma ha subito un graduale completamento passando dalla fisica di Newton alla relatività di Einstein, alla fisica quantistica di Bohr, al potenziale quantico di Bohm, alla fisica degli attrattori ed alla fisica dei frattali. In ogni passaggio non c'è stato conflitto, ma completamento. Adeguare la medicina e la biologia a questa trasformazione implica un salto che destabilizza chi pone le sue credenze esclusivamente nella fisica meccanicistica e nel trattamento puntuale di un network complesso.

Per farvi un esempio della nuova realtà su cui pone le basi questa terapia rigenerativa è l'effetto biofisico non locale, l'Entanglement della fisica moderna, di cui vi ho già accennato che permette di avere effetti al di là della barriera ematoencefalica o emato-oculare senza inoculare staminali in sito. Questo principio può risultare contro-intuitivo ma è stato dimostrato contro ogni ragionevole dubbio che è reale.

Per portare avanti questa sperimentazione dobbiamo inquadrare fini comuni. L'Istituto che porterà avanti l'esperimento, la casa farmaceutica che lo avrà proposto e l'inventore realizzeranno il loro obiettivo e soprattutto risolveranno in modo non invasivo una delle tante patologie, in questo caso consideriamo la SM, che portano sofferenza all'umanità conservando il fine di empatia e compassione verso il paziente che tanti biologi e medici hanno dimenticato.

Se invece di trovare dei fini comuni si svilupperà un conflitto non approderemo a niente. Nel senso che ciò che ho proposto può essere considerato aneddótico o non scientifico solo perché non combacia con il paradigma medico attuale, ma anche il medico che si è integrato in questa nuova visione può considerare l'attuale medicina una scienza superata da 100 anni per non essersi adeguata alle nuove scoperte della fisica.

Se considereremo insieme questa nuova terapia come un completamento dell'attuale paradigma della medicina, ne valuteremo insieme la bontà in medicina umana in questa patologia e ci adopereremo per ottenere i migliori risultati possibili, potremo far fare un salto enorme alla medicina completando e non contrastando il vecchio paradigma.

Commentato [M1]:

Finisco spiegandovi con semplicità il significato di questa terapia riproponendo un esempio di David Bohm. Immaginate una nave, composta da materia e spinta dall'energia dei suoi motori. In una situazione critica di burrasca e nebbia assoluta.... con la sua solidità, con il pieno di carburante e con i motori perfettamente efficienti non raggiungerebbe mai il porto se non avesse l'energia sottile del radar.

L'energia sottile del radar è l'energia informativa, quella energia che appartiene al network di staminali ottenute da sangue.

Consideriamo ora l'Entropia, la graduale degenerazione di un sistema verso il massimo equilibrio e staticità, questa avrà valore vicino allo zero nello stato fetale dove sono presenti staminali pluripotenti che producono energia informativa. In un sistema fisico non isolato esistono due processi competitivi, processi che fanno crescere l'entropia e quelli sintropici che la limitano.

$$\text{Energia informativa} = \frac{\text{Energia sintropica}}{\text{Energia entropica}}$$

In modo più semplice, nel feto c'è un'altissima energia vitale mentre nell'anziano questa diminuisce. Il feto è ricco di staminali pluripotenti che sono quindi ricche di questa energia. Infatti nel feto non ci sono tumori, ma solo malformazioni o aborti. Se in un prelievo di sangue trasformiamo alcune delle sue cellule in staminali produciamo un "momento" simile all'ambiente fetale....altamente ricco di energia vitale e basso di entropia.

Questo sottosistema messo a contatto con l'organismo, per la seconda legge della termodinamica ( i processi naturali tendono ad attenuare le irregolarità presenti nell'universo), influenza l'organismo aumentando l'energia "informativa" e diminuendo l'entropia. Aumenta l'energia vitale e contrasta l'invecchiamento e tutto ciò che ne deriva.