

# – BOOK OF ABSTRACTS –

**Università degli Studi di Milano**

World Health Organization (WHO) *Collaborating Center for Integrative Medicine*

**P.R.M.**

*International Academy of Physiological Regulating Medicine*

**FEMTEC**

*Worldwide Federation of Hydrotherapy and Climatotherapy*

*Symposium*

## MEDICINA DEI SISTEMI

Modelli di integrazione nella prassi clinica  
e nuove soluzioni terapeutiche

GIOVEDÌ **5 MAGGIO 2022**

Sala Napoleonica - Università degli Studi di Milano

Con il Patrocinio di

**Ministero della Salute**



**FNOMCeO**

Federazione Nazionale degli Ordini  
dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri



Ordine dei  
MEDICI-CHIRURGI  
e degli ODONTOIATRI  
della Provincia di Lecce

SPONSOR NON CONDIZIONANTE





## Premessa

Grazie alla **Medicina dei Sistemi**, negli ultimi venti anni, si sta assistendo ad un vero cambio di paradigma in Medicina: dalla visione strettamente biomedica e specializzata della fisiopatologia umana alla visione interdisciplinare che comprende anche percorsi e approcci terapeutici delle Medicine Tradizionali validati scientificamente.

È da questo nuovo paradigma della Medicina che deve derivare l'approccio diagnostico personalizzato al paziente, che consideri tutti i diversi aspetti del cammino etio-patogenetico della malattia: fisici, emozionali, mentali, socio-culturali e ambientali.

Ed è da esso che deve derivare anche il fine ultimo dell'approccio medico-integrato e personalizzato al paziente: il raggiungimento ed il mantenimento del suo equilibrio e benessere psico-fisico e sociale, attraverso tutti gli strumenti offerti dalla Medicina del XXI secolo e nel rispetto del Principio ippocratico *primum non nocere*.

## Obiettivi

Il Symposium, rivolto alla classe medica, ha l'obiettivo di valorizzare l'approccio terapeutico della *Medicina Integrata* come espressione conseguente del paradigma della *Medicina dei Sistemi* che rappresenta, oggi, uno dei modelli più convincenti nell'interpretazione medica di salute e di malattia.

Il Symposium si prefigge di esplorare e di offrire possibili risposte ad alcuni dei principali interrogativi della Medicina del XXI secolo:

- Come affrontare i *vacuum terapeutici* (mancanza di terapie, pazienti *non-responders*, malattie orfane).
- Come rispondere ai bisogni del *paziente-persona*, soprattutto in condizioni cliniche sempre più caratterizzate da cronicità e multimorbilità, attraverso gli strumenti della Medicina predittiva e della Medicina di precisione nel rispetto di una visione personalizzata di ogni singolo paziente.

## Finalità

Condividere visioni ed esperienze nella gestione sanitaria del paziente-persona secondo:

- Un **approccio multidisciplinare** alla scienza medica, che consenta una "nuova" comprensione della malattia, riconoscendo e dando importanza alle multi- e comorbilità così come agli endofenotipi per una definitiva e profonda comprensione della Medicina personalizzata e, soprattutto, per la sua reale applicazione nella pratica clinica.
- Un **paradigma integrato** della Medicina, che vuole essere espressione delle diverse possibilità offerte dal sapere medico-scientifico all'interno di un'unica Medicina, integrata, nel rispetto dell'elemento unificante e caratterizzante di questa nuova visione: la centralità del paziente come "persona", espressione della complessità del suo essere - insieme - corpo, mente e spirito.
- Una **visione allargata e sistemica** della salute e della malattia, coerente ed affine all'emergente concetto di *One Health*, sancito dall'OMS, che include nella visione del benessere umano anche tutta l'ecosfera: uomo, animali, piante, clima ed ambiente.



**JEANETTE MAIER**

Professore Ordinario di Patologia Generale e Patologia Clinica

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco", Università degli Studi di Milano

Full Professor of General and Clinical Pathology

Department of Biomedical and Clinical Sciences "L. Sacco", University of Milan

**SEGNALI, RETI E INTERAZIONI IN SALUTE E MALATTIA**

La salute è il risultato dell'organizzazione dinamica di una miriade di fattori interconnessi tra loro, dalle molecole alle cellule, dai tessuti agli organi. L'elaborazione delle informazioni all'interno di un organismo è quindi fondamentale ed è basata su una complessa rete di segnali sia intra- che extra-cellulari. In quest'ottica, la moderna fisiologia, tradizionalmente disciplina puramente molecolare, sta gradualmente evolvendo grazie alla riscoperta della sua natura olistica.

Perturbazioni di questa complessa rete di segnali compromettono il mantenimento dell'omeostasi e attivano risposte adattative o sfociano in condizioni patologiche.

Tra i messaggeri biochimici solubili, le citochine svolgono un ruolo preminente. Sintetizzate da ogni tipo cellulare (con l'eccezione degli eritrociti) sia in condizione di salute che di malattia, le citochine stimolano specifiche risposte cellulari. Svolgono, infatti, un ruolo rilevante nei processi di crescita e differenziamento, nell'angiogenesi e nei meccanismi di controllo neurobiologico. Una loro disregolazione, pertanto, contribuisce all'origine ed alla progressione di diverse patologie, tra cui, ad esempio, malattie immuno-infiammatorie, aterosclerosi e cancro.

La maggior parte degli studi sperimentali viene condotta utilizzando concentrazioni di citochine molto superiori a quelle fisiologicamente rilevabili *in vivo*. L'analisi quantitativa del numero di molecole di citochine necessarie per attivare una cellula bersaglio non è ancora stata oggetto di particolare attenzione. Recentemente, è stato dimostrato che le vie di trasduzione del segnale controllate da IL-6 sono attivate da poche molecole di citochina, mentre la relaxina è attiva in un ampio range di concentrazioni, da attomolari a millimolari. Anche l'interferone gamma esercita effetti diversi al variare della sua concentrazione, attivando distinte e specifiche vie di trasduzione del segnale intracellulare.

Questi risultati possono essere inquadrati nella prospettiva dell'ormesi, modernamente intesa come una risposta cellulare adattativa volta al mantenimento dell'omeostasi al fine di migliorare la plasticità biologica.

**PAROLE CHIAVE: OMEOSTASI, TRASDUZIONE DEL SEGNALE, ADATTAMENTO, CITOCHINE****SIGNALS, NETWORKS AND INTERACTIONS IN HEALTH AND DISEASE**

Health results from the organizational and dynamic features of interconnected components, from molecules to cells, from tissues to organs. Therefore, information processing within organisms is fundamental and it relies on intricate signaling networks between and within the cells. In this light, modern physiology is slowly moving from being a pure molecular discipline back to its holistic nature. When some interferences arise through these broad signaling networks, cellular homeostasis disrupts, and adaptive mechanisms activate to cope with aberrant stimuli or disease development. Among soluble biochemical messengers, cytokines are key players. It is now clear that they are produced by almost every body cell, with the only exception being erythrocytes, and that they can elicit a response from each cell in either health or disease status. Indeed, cytokines play crucial roles in cell growth and differentiation, in neurobiological mechanisms, and in angiogenesis; their activity dysregulation leads to the development of several pathologies, including immuno-inflammatory diseases, atherosclerosis and cancer. Nowadays, most of the experimental studies performed is using cytokine concentrations much higher than the ones that can be detected *in vivo*. Moreover, a quantitative analysis of the cytokine molecular numbers that activate target cells has not attracted much attention yet. Recently, it was shown that IL-6 signaling requires only few IL-6 molecules to get activated, while relaxin is effective at a broad range of concentrations, from attomolar to millimolar. Also, gamma interferon too exerts several effects at different concentrations, by activating distinct intracellular signaling pathways. These results can be framed in the perspective of hormesis, which is now considered to be an adaptive cellular response that contributes to maintaining cellular homeostasis by enhancing biological plasticity.

**KEY WORDS: NETWORKS, SIGNALING PATHWAYS, CONTROL MECHANISMS, CYTOKINES**

**DAVIDE LAURO**

Professore Ordinario di Endocrinologia

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Direttore della UOC di Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma

Full Professor of Endocrinology

University of Rome "Tor Vergata"

Director of the UOC (Complex Operative Unit) of Endocrinology and Diabetology, Fondazione Policlinico Tor Vergata, Rome

**DALLA MEDICINA DI PRECISIONE E DEI SISTEMI ALLO STRESS OSSIDATIVO: IL DIABETE MELLITO**

Il Sistema Sanitario Nazionale e i Sistemi Sanitari Internazionali sono esposti negli ultimi decenni ad una sfida importante legata alla 'pandemia' delle malattie croniche non trasmissibili (NCD), cioè senza la presenza di un agente patogeno, che determina una crescita significativa della spesa sanitaria. Queste sono la causa maggiore di morbilità e mortalità nella popolazione; fra le NCD annoveriamo le Malattie Cardiovascolari, le Malattie Polmonari, il Diabete Mellito, il Cancro, le Malattie Neurodegenerative, fra le altre. Per affrontare questa sfida si può proporre un nuovo sistema o approccio basato su una strategia olistica che prevede un'assistenza integrata completa incentrata sul paziente, con modelli sistemici multiscala, multimodali e multilivello per affrontare le malattie croniche non trasmissibili come gruppo di malattie e non studiare la singola patologia, individualmente. La modellistica multiscala ha l'obiettivo di integrare differenti processi operanti su scale spazio-temporali variabili e/o con differenti modelli organizzativi. L'obiettivo è quello di rispondere alle sfide nel campo della biomedicina e di avere una specifica osservazione su risultati ottenuti con scale spaziali differenti, che vanno dalla biologia molecolare e cellulare, analisi microscopica, fino all'analisi sull'intero organismo, analisi macroscopica. Questi modelli possono essere usati in diabetologia, in cardiologia, nell'angiogenesi tumorale, fra le altre. Il Diabete Mellito di Tipo 2 (DT2) risulta la malattia paradigmatica d'eccellenza in cui applicare questo nuovo approccio di ricerca biomedica e clinico con una strategia olistica per lo studio e la cura sia del DT2 che delle complicanze o comorbidità presenti, come l'ipertensione, le malattie cardiovascolari ecc. L'osservazione dei processi biologici che poi sono applicati all'organismo intero si può avvalere dell'analisi con sistemi multiscala, multimodale e multilivello, come metodo di studio per l'individuazione del fenotipo del singolo paziente. Questo approccio può permettere di personalizzare una specifica terapia e creare le basi per applicare la medicina di precisione a patologie complesse come il Diabete Mellito ed in particolare il DT2. Si potrà attuare una tabella di marcia per una Medicina predittiva, preventiva, personalizzata e partecipativa (P4) basata sulla gestione di conoscenze sia solide che ampie, per ottenere le informazioni sui singoli pazienti. Questo approccio permetterà una gestione più appropriata delle risorse economiche con una riduzione dei costi a carico dei Sistemi Sanitari.

**PAROLE CHIAVE:** MALATTIE CRONICHE NON TRASMISSIBILI, MODELLI SISTEMICI MULTISCALA, PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA

**FROM PRECISION AND SYSTEMS MEDICINE TO OXIDATIVE STRESS: DIABETES MELLITUS**

In recent decades, the National Health System and the International Health Systems have faced an important challenge: the 'pandemic' of chronic non-communicable diseases (NCD), namely diseases without the presence of a pathogen, which results in a significant increase in health expenditure. These are the main causes of morbidity and mortality in the population; NCDs include cardiovascular disease, lung disease, diabetes, cancer and neurodegenerative diseases. To tackle this challenge, a new system or approach can be proposed based on a holistic strategy comprising full integrated care centred on the patient, with multiscale, multimodal and multilevel systemic models to deal with chronic non-communicable diseases as a group of diseases rather than studying each one individually. Multiscale modelling is designed to integrate different processes operating on variable spatial-temporal scales and/or with different organizational models. The objective is to respond to the challenges in the biomedical field and achieve a specific observation on the results obtained with different spatial scales, ranging from molecular and cellular biology, i.e. microscopic analysis, through to analysis of the entire organism, i.e. macroscopic analysis. These models can be used in diabetology, in cardiology and in tumour angiogenesis, among others. Type 2 Diabetes Mellitus (DT2) is the best example of a disease in which this new biomedical and clinical research approach can be applied, with a holistic strategy for the study and care of both DT2 and the complications or comorbidities present, such as hypertension, cardiovascular disease, etc. Observation of the biological processes which are then applied to the entire organism can benefit from analysis with multiscale, multimodal and multilevel systems, as a study method for identifying the individual patient phenotype. This approach allows for the personalization of a specific therapy and creation of the bases for applying precision medicine to complex pathologies like Diabetes Mellitus and in particular DT2. A roadmap can be implemented for a predictive, preventive, personalized and participatory medicine (P4) based on the management of solid wide-ranging knowledge, to obtain information on individual patients. This approach will provide more appropriate management of the economic resources with a reduction in the costs sustained by the health systems.

**KEY WORDS:** NON-COMMUNICABLE DISEASES, SYSTEMIC MULTISCALE MODELS, PERSONALIZED THERAPIES

**CLAUDIO MOLINARI**

Professore Associato di Fisiologia Umana  
Università del Piemonte Orientale, Vercelli

Associate Professor of Human Physiology  
University of Eastern Piedmont, Vercelli

**LA NEUROINFIAMMAZIONE COME FATTORE DI AGING CEREBRALE E RUOLO DEL BDNF LOW DOSE**

Uno dei meccanismi maggiormente coinvolti nell'invecchiamento cerebrale è la neuroinfiammazione. Inoltre, la reattività degli astrociti è fortemente limitata dalla neuroinfiammazione e ciò rappresenta un meccanismo chiave nella patogenesi e progressione della neurodegenerazione.

Recentemente è stato dimostrato un importante legame tra l'invecchiamento cerebrale e una classe di fattori di crescita chiamati neurotrofine. In particolare, il *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) svolge un ruolo fondamentale durante la perdita sinaptica legata all'età, prevenendo l'atrofia cerebrale e il declino cognitivo. È stato pertanto condotto uno studio allo scopo di indagare se l'uso di BDNF low dose e trattato con la tecnologia SKA fosse in grado di contrastare alcuni meccanismi alla base della degenerazione e dell'invecchiamento del tessuto nervoso aumentando i meccanismi di protezione endogena. Sono stati condotti esperimenti sia in vitro che in vivo per valutare la capacità del BDNF, utilizzato alla bassa concentrazione di 1 o 1.2 picogrammi/ml, di proteggere e rigenerare i pathway molecolari legati alla sopravvivenza. Questi risultati pionieristici mostrano che BDNF, somministrato a basse dosi, è in grado di indurre la produzione endogena di BDNF, utilizzando il suo recettore TrkB e influenzando l'espressione dell'apolipoproteina E. Inoltre, BDNF ha esercitato effetti sulle proteine  $\beta$ -amiloide e Sirtuin 1, confermando l'ipotesi di un fine effetto regolatorio endogeno esercitato sul mantenimento della salute sia dei neuroni che degli astrociti. Per questo motivo, un cambiamento nel turnover del BDNF è considerato un fattore positivo contro l'invecchiamento cerebrale.

**PAROLE CHIAVE:** INVECCHIAMENTO CEREBRALE, NEURODEGENERAZIONE, NEUROTROFINE, BDNF, LOW DOSE MEDICINE

**NEUROINFLAMMATION AS A CEREBRAL AGEING FACTOR AND ROLE OF LOW DOSE BDNF**

One of the mechanisms most closely involved in cerebral ageing is neuroinflammation. Furthermore, the reactivity of the astrocytes is severely limited by neuroinflammation and this represents a key mechanism in the pathogenesis and progression of neurodegeneration. Recently an important link has been demonstrated between cerebral ageing and a class of growth factors called neurotrophins. In particular, the *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) plays a fundamental role during age-related synaptic loss, helping to prevent cerebral atrophy and cognitive decline. A study was therefore conducted to investigate whether the use of low dose BDNF treated with SKA technology is able to counter some of the mechanisms underlying degeneration and ageing of the nervous tissue by increasing the endogenous protection mechanisms. Experiments were conducted both *in vitro* and *in vivo* to evaluate the ability of BDNF, used at the low concentration of 1 or 1.2 picograms/ml, to protect and regenerate the molecular pathways linked to survival. These pioneering results show that BDNF, administered at low doses, is able to induce the endogenous production of BDNF, using its receptor TrkB and influencing expression of the apolipoprotein E. Furthermore, BDNF has exerted effects on the proteins  $\beta$ -amyloid and Sirtuin 1, confirming the hypothesis of a fine endogenous regulatory effect on maintaining the health of both the neurons and the astrocytes. For this reason, a change in the BDNF turnover is considered a positive factor against cerebral ageing.

**KEY WORDS:** CEREBRAL AGEING, NEURODEGENERATION, NEUROTROPHINS, BDNF, LOW DOSE MEDICINE

**ALESSANDRO GENAZZANI**

Professore Associato di Ostetricia e Ginecologia  
Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia

Associate Professor of Obstetrics and Gynaecology  
University of Modena-Reggio Emilia

### SOMMINISTRAZIONE DI ESTRADIOLO LOW DOSE NEI QUADRI DI AMENORREA IPOTALAMICA: COME SFRUTTARE I MECCANISMI DI FEEDBACK PER INDURRE EFFETTI TERAPEUTICI

Il quadro dell'amenorrea ipotalamica funzionale (FHA) è il quadro di amenorrea che si innesca per un meccanismo di difesa di tipo neuroendocrino reattivo a situazioni di stress (metabolico, fisico o psicologico) e non per quadri di situazioni di patologia organica.

È ben noto che nell'ambito della riproduzione umana l'azione dei meccanismi di feedback si distinguono in negativo e positivo. Mentre quello negativo si innesca con l'elevazione dei livelli plasmatici dell'ormone B che quindi frena la ghiandola che produce l'ormone A che stimola B, il feedback positivo si realizza in modo esattamente opposto: bassi livelli di B stimolano il rilascio di A, che quindi stimolerà B. Questi eventi di feedback sono alla base del protocollo, ormai di uso clinico comune, con cui nei quadri di FHA con basso LH (inferiore a 3 mIU/ml) si può agire sul rilascio ipotalamico di GnRH.

Sulla base di questo, Sono state valutate 25 pazienti con FHA, senza altre situazioni organiche che interferissero sulla funzione riproduttiva, per l'assetto endocrino, per la risposta al test con GnRH (10 µg in bolo) e con Naloxone (4 mg in bolo) in condizioni di base e dopo 3 settimane di somministrazione di dose molto basse di estradiolo (E2) (2.5 ng 2 vv/die).

Dopo la somministrazione della low dose di E2 si è evidenziato un rialzo dei livelli di LH sia di base, sia dopo il test al GnRH e al Naloxone. È di interesse evidenziare che il trattamento ha migliorato anche la risposta del cortisolo al test al Naloxone, permettendo di ipotizzare una specifica azione positiva delle basse dosi di E2 sui centri che modulano il rilascio dell'ACTH per il controllo della funzione surrenalica.

**PAROLE CHIAVE:** AMENORREA FUNZIONALE IPOTALAMICA, ESTRADIOLO LOW DOSE, TEST DEL NALOXONE

### ADMINISTRATION OF LOW DOSE ESTRADIOL IN HYPOTHALAMIC AMENORRHEA: HOW TO EXPLOIT THE FEEDBACK MECHANISMS TO INDUCE THERAPEUTIC EFFECTS

Functional hypothalamic amenorrhea (FHA) is a type of amenorrhea triggered by a neuroendocrine defence mechanism as a reaction to situations of stress (metabolic, physical or psychological) and not due to an organic cause.

It is well known that in the area of human reproduction, the action of feedback mechanisms can be distinguished as negative or positive. While the negative feedback mechanism is triggered by an increase in plasmatic levels of the hormone B which therefore holds in check the gland that produces the hormone A which stimulates B, the positive feedback occurs in exactly the opposite way: low levels of B stimulate the release of A, which will therefore stimulate B.

These feedback events form the basis of the protocol, now commonly used in clinical practice, which establishes that in cases of FHA with low LH (lower than 3 mIU/ml) it is possible to influence the hypothalamic release of GnRH.

Based on this, 25 patients with FHA were evaluated, without other organic situations interfering with the reproductive function, for their endocrine condition, for their response to the test with GnRH (10 µg in bolus) and with Naloxone (4 mg in bolus) in base conditions and after 3 weeks of administration of very low doses of estradiol (E2) (2.5 ng 2 times/day).

After administration of the low dose of E2, there was an increase in the LH levels, both basic and after the test with GnRH and with Naloxone. It is interesting to note that the treatment also improved the response of the cortisol to the test with Naloxone; this hypothetically points to a specific positive action of the low doses of E2 on the centres that modulate release of the ACTH for control of the adrenal function.

**KEY WORDS:** FUNCTIONAL HYPOTHALAMIC AMENORRHEA, LOW DOSE ESTRADIOL, NALOXONE TEST

ORE 11.30

INFIAMMAZIONE: *FIL ROUGE* DELL'ALTERAZIONE SISTEMICA. QUALI SOLUZIONI?**ANDREA MODESTI**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Full Professor of General Pathology  
University of Rome "Tor Vergata"

### IL PROCESSO INFIAMMATOIO: IL MICROAMBIENTE, CELLULE E MATRICE EXTRACELLULARE SI RIAPRE IL DIALOGO LOCALE E SISTEMICO

L'infiammazione è la condizione più comune della patologia dei tessuti e la sua interpretazione è una storia che dura da millenni e che ha ovviamente seguito le tappe più importanti della storia della Medicina. La malattia, e con essa le sue manifestazioni, è stata studiata a diversi livelli (popolazione-individui-organi-tessuti-cellula-organuli subcellulari-molecole e geni). Dalle osservazioni più antiche, da Celso a Virchow padre della patologia cellulare ed ai suoi discepoli, alla sofferenza cellulare che segue al processo infiammatorio è sempre stato associato un evidente cambiamento dello spazio extracellulare dei tessuti colpiti con alterazioni vascolari, presenza di infiltrati cellulari e processi degenerativi. Nella progressione del processo infiammatorio lo spazio extracellulare rimaneva comunque considerato subire passivamente l'evento patologico. La scoperta che le molecole fisse nello spazio extracellulare non sono solo parte di una struttura complessa e dinamica che fornisce l'impalcatura in cui si trovano le cellule di un tessuto ma attivano segnali nelle cellule che regolano il loro comportamento e possono innescare molteplici attività biologiche cellulari quali la proliferazione, la crescita la differenziazione e pure la morte, ha sostanzialmente chiarito numerosi meccanismi alla base della risposta infiammatoria. Tali attività sono state spiegate da un punto di vista molecolare dalla comprensione delle vie di trasduzione del segnale intracellulare regolate dalle integrine, recettori di superficie cellulare onnipresenti che interagiscono con numerosi ligandi. Quindi l'insieme di cellule che condividono lo stesso spazio extracellulare crea un microambiente tessuto specifico con una ovvia realtà locale ma che risente in modo consistente di un dialogo sistemico e da esso è influenzato. Il microambiente è forse oggi l'unità complessa che, sia fisiologicamente che nei rimodellamenti patologici, riesce a mettere insieme il lungo percorso storico con le diverse tappe in una progressione inversa: geni-molecole-organuli subcellulari-tessuti-organi-individui e magari ambiente.

**PAROLE CHIAVE:** INFIAMMAZIONE, MATRICE EXTRACELLULARE, INTEGRINE, MICROAMBIENTE

### THE INFLAMMATORY PROCESS: MICROENVIRONMENT, CELLS AND EXTRACELLULAR MATRIX. A RE-OPENING OF LOCAL AND SYSTEMIC DIALOGUE

Inflammation is the most common pathological tissue condition and its interpretation is a story that has lasted thousands of years and has obviously followed the most important stages in the history of Medicine. The inflammatory process and its manifestations have been studied at different levels (population - individuals - organs - tissues - cell - subcellular organelles - molecules and genes). From the most ancient observations, from Celsus to Virchow, the father of cell pathology and his disciples, the cell suffering that follows the inflammatory process has always been associated with an evident change in the extracellular space of the tissues affected, with vascular alterations, presence of cellular infiltrates and degenerative processes. In the progression of the inflammatory process, however, it was believed that the extracellular space passively submitted to the pathological event. The discovery that the molecules fixed in the extracellular space are not only part of a complex and dynamic structure that provides the framework for the tissue cells but also activate signals in the cells that regulate their behaviour and can trigger multiple biological cellular activities such as proliferation, growth, differentiation and even death, has substantially clarified numerous mechanisms underlying the inflammatory response. These activities have been explained in molecular terms by an understanding of the transduction paths of the intracellular signal regulated by the integrins, ubiquitous cell surface receptors that interact with numerous ligands. Therefore the set of cells that share the same extracellular space create a specific tissue microenvironment with an obvious local reality but one that is significantly affected and influenced by systemic dialogue. The microenvironment is perhaps today the complex unit that, both physiologically and in pathological remodelling, is able to recompose the long historical path with the various stages in reverse order: genes - molecules - subcellular organelles - tissues - organs - individuals and possibly environment.

**KEY WORDS:** INFLAMMATION, EXTRACELLULAR MATRIX, INTEGRINS, MICROENVIRONMENT

ORE 11.45

INFIAMMAZIONE: *FIL ROUGE* DELL'ALTERAZIONE SISTEMICA. QUALI SOLUZIONI?**MARIO CLERICI**

Professore Ordinario di Immunologia ed Immunopatologia  
Università degli Studi di Milano

Full Professor of Immunology and Immunopathology  
University of Milan

**L'INFLAMMASOMA IN PATOLOGIA UMANA**

Alla base di condizioni patologiche apparentemente del tutto differenti si possono ritrovare meccanismi molecolari e cellulari assai simili, che tra tali patologie sono condivisi. L'inflammasoma è un complesso di proteine presenti all'interno delle cellule linfoidi; la aggregazione di tali proteine, provocata da agenti esogeni od endogeni, porta alla creazione di un complesso multiproteico che induce il clivaggio di caspasi e di citochine infiammatorie, attivandole. L'assemblaggio di inflammasomi pienamente funzionali è fenomeno fisiologico, quando eccessivo, però, è causa di processi infiammatori patologici. Patologie neurodegenerative (malattia di Alzheimer, sclerosi multipla) e del neurosviluppo (spettro autistico), condizioni metaboliche (obesità), malattie infettive (infezioni con HIV e SARS-CoV-2) e processi parafisiologici (aging) condividono un'alterazione della regolazione del processo infiammatorio inflammasoma-mediato; vengono presentate le più attuali evidenze sperimentali a supporto di questo fenomeno.

**PAROLE CHIAVE:** INFLAMMASOMA, NEURODEGENERAZIONE

**INFLAMMASOMES IN HUMAN PATHOLOGY**

Seemingly completely different pathological conditions are based on very similar molecular and cellular mechanisms, common to these pathologies. Inflammasomes are a complex of proteins present within lymphoid cells; the aggregation of these proteins, caused by exogenous or endogenous agents, leads to the creation of a multiprotein complex that induces the cleavage of inflammatory caspases and cytokines, activating them. The assembly of fully functional inflammasomes is a physiological phenomenon; when excessive, however, it causes pathological inflammatory processes. Neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, multiple sclerosis) and neurodevelopmental disorders (autistic spectrum), metabolic conditions (obesity), infectious diseases (HIV and SARS-CoV-2 infections) and paraphysiological processes (aging) share alteration of the regulation of the inflammasome-mediated inflammatory process; the latest experimental evidence supporting this phenomenon is presented.

**KEY WORDS:** INFLAMMASOME, NEURODEGENERATION

**GIUSEPPE BELLELLI**

Professore Ordinario di Geriatria-Medicina Interna  
Università Milano-Bicocca

Full Professor of Geriatrics-Internal Medicine  
Milan-Bicocca University

### IL RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA NELLO SVILUPPO DELLA SINDROME DA FRAGILITÀ NELL'ANZIANO

L'allungamento dell'aspettativa di vita e l'aumento della percentuale di anziani sul totale della popolazione si traducono in un'attenzione sempre maggiore ai temi di multimorbilità, disabilità e fragilità. Un'ipotesi interessante nasce dall'osservazione che l'invecchiamento è associato ad una disregolazione immunitaria, per cui gli organismi "anziani" tendono a sviluppare uno stato caratterizzato da livelli elevati di mediatori pro-infiammatori nelle cellule e nei tessuti, in assenza di trigger evidenti. Tale condizione è spesso indicata come *inflammageing*, termine coniato nel 2000 da Franceschi e colleghi e successivamente implementato considerando l'interazione dinamica tra infiammazione, invecchiamento e stress ossidativo nell'*oxi-inflammageing*.

Al di là del fondamentale ruolo fisiologico di difesa contro infezioni ed agenti estranei, vi sono numerose evidenze per cui, se protratta nel tempo, l'infiammazione diventa disadattiva/dannosa per la salute. Studi epidemiologici hanno infatti dimostrato che l'infiammazione cronica rappresenta un fattore di rischio per malattie cardiovascolari, diabete, cancro, insufficienza renale cronica, demenza e depressione, nonché per multimorbilità, sarcopenia, fragilità e morte prematura. I meccanismi che collegano l'infiammazione agli effetti avversi per la salute sono ancora poco conosciuti; in particolare è dibattuto se essa contribuisca in maniera causale o sia piuttosto un marker di altri processi sottostanti. Tuttavia, sotto molti punti di vista, potrebbe fungere da punto focale per una maggiore suscettibilità a fattori stressogeni e riserve funzionali ridotte all'interno della cosiddetta sindrome da fragilità, in cui immunosenescenza, stress ossidativo, inattività, malnutrizione e multimorbilità portano ad un declino generalizzato dell'organismo.

La relazione tra infiammazione e fragilità è complessa, poiché entrambe aumentano linearmente con l'avanzare dell'età e similmente conducono ad esiti negativi, tra cui maggiore mortalità, tasso di ospedalizzazione ed insorgenza di comorbilità. Una significativa meta-analisi comprendente 32 studi condotti su un totale di 23.910 soggetti anziani ha osservato che fragilità e pre-fragilità si associavano a parametri infiammatori sierici significativamente più elevati rispetto a quelli degli individui robusti, con un aumento in particolare dei valori di PCR e IL-6.

Un ampio ventaglio di teorie è stato proposto per spiegare il legame tra infiammazione e fragilità, alcune delle quali si ritrovano anche nella patogenesi dei disturbi cardiovascolari. Secondo una di queste, l'infiammazione sarebbe associata ad una riduzione della sintesi e dell'attività del fattore di crescita insulino simile (IGF-I), essenziale per la rigenerazione ed il mantenimento dell'integrità muscolare; questo spiegherebbe perché uno stato di infiammazione cronica si rilevi in particolare negli anziani fragili affetti da sarcopenia.

Oltre alla restrizione calorica, seguendo regimi alimentari bilanciati, e all'attività fisica, le opzioni di trattamento si basano su piccole molecole o anticorpi che interferiscono con i mediatori dell'infiammazione o con i loro bersagli biologici piuttosto che agire sulle cause sottostanti, risultando in un'efficacia altamente variabile. Tra questi anche la metformina, farmaco antidiabetico che contrasta infiammazione ed insulino-resistenza, è stata suggerita per prevenire la fragilità ed attenuarne la progressione, ma con risultati non conclusivi.

Sfortunatamente, al contrario di quanto dimostrato per il rischio cardiovascolare, non esistono prove definitive che la riduzione dell'infiammazione possa prevenire o modificare la progressione di altre malattie croniche, fragilità e disabilità. È probabile che la sua modulazione sia più efficace in una fase di fragilità iniziale, ovvero quando la capacità compensatoria dell'organismo non è completamente esaurita e può quindi ancora contrastare il declino fisiologico e funzionale.

Sebbene sia evidente che il processo di invecchiamento abbia in sé una forte componente infiammatoria, resta ancora molto da chiarire su come i meccanismi immunologici e flogistici sottostanti ne regolino evoluzione e conseguenze. Pertanto, ulteriori studi sono necessari per comprendere il ruolo dei marker infiammatori come potenziali biomarcatori di fragilità, all'interno di un approccio multidimensionale di valutazione.

**PAROLE CHIAVE:** OXI-INFLAMMAGING, SINDROME DA FRAGILITÀ, IMMUNOSENESCENZA



## THE ROLE OF CHRONIC INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF FRAILTY SYNDROME IN THE ELDERLY

The lengthening of life expectancy and the increase in the percentage of elderly people in the total population are resulting in an increasing attention to the issues of multimorbidity, disability and frailty. An interesting hypothesis arises from the observation that ageing is associated with immune dysregulation, whereby “elderly” organisms tend to develop a state characterized by high levels of pro-inflammatory mediators in cells and tissues, in the absence of obvious triggers. This condition is often referred to as *inflammageing*, a term coined in 2000 by Franceschi and colleagues and subsequently implemented by considering the dynamic interaction between inflammation, ageing and oxidative stress in *oxy-inflammageing*.

Beyond the fundamental physiological role of defence against infections and foreign agents, there is ample evidence that, if prolonged over time, inflammation becomes maladaptive/detrimental to health. Epidemiological studies have shown that chronic inflammation is a risk factor for cardiovascular disease, diabetes, cancer, chronic kidney failure, dementia and depression, as well as for multimorbidity, sarcopenia, frailty and premature death. The mechanisms linking inflammation to adverse health effects are still poorly understood; in particular, it is debated whether it contributes causally or is rather a marker of other underlying processes. However, in many respects it may act as a focal point for increased susceptibility to stressors and reduced functional reserves within the so-called frailty syndrome, in which immunosenescence, oxidative stress, inactivity, malnutrition and multimorbidity lead to a generalised decline of the organism. The relationship between inflammation and frailty is complex, as both increase linearly with age and similarly lead to adverse outcomes, including increased mortality, hospitalisation rates and comorbidity. A significant meta-analysis including 32 studies conducted on a total of 23,910 elderly subjects observed that frailty and pre-frailty were associated with significantly higher serum inflammatory parameters than those of robust individuals, with increased PCR and IL-6 values in particular.

A wide range of theories have been proposed to explain the link between inflammation and frailty, some of which are also found in the pathogenesis of cardiovascular disorders. According to one of these theories, inflammation is associated with a reduction in the synthesis and activity of insulin-like growth factor (IGF-I), which is essential for regeneration and maintenance of muscle integrity, which would explain why a state of chronic inflammation is found particularly in the frail elderly with sarcopenia.

In addition to calorie restriction, following balanced diets, and physical activity, treatment options rely on small molecules or antibodies that interfere with inflammation mediators or their biological targets rather than acting on the underlying causes, resulting in highly variable efficacy. Among these, metformin, an antidiabetic drug that combats inflammation and insulin resistance, has been suggested to prevent frailty and attenuate its progression, but with inconclusive results.

Unfortunately, in contrast to the evidence for cardiovascular risk, there is no conclusive evidence that reducing inflammation can prevent or modify the progression of other chronic diseases, frailty and disability. It is likely that its modulation is most effective at an early stage of frailty, i.e. when the body's compensatory capacity is not completely exhausted and can therefore still counteract physiological and functional decline.

Although it is clear that the ageing process has a strong inflammatory component, much remains to be clarified about how the underlying immunological and inflammatory mechanisms regulate its evolution and consequences. Therefore, further studies are needed to understand the role of inflammatory markers as potential biomarkers of frailty within a multidimensional assessment approach.

**KEY WORDS:** OXI-INFLAMMAGEING, FRAILTY SYNDROME, IMMUNOSENESCENCE

**GIANNI BONA**

Professore Ordinario di Clinica Pediatrica  
già Direttore della Clinica Pediatrica dell'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara  
Primario Emerito presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara

Full Professor of Paediatric Clinic

Former Director of the Paediatric Clinic, University of Eastern Piedmont "A. Avogadro", Novara  
Professor Emeritus at the Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara

### CONVERGENZE ED OVERLAPPING TERAPEUTICI NEI TRATTAMENTI DI IMMUNOMODULAZIONE IN ETÀ PEDIATRICA TRA EVIDENZE ESISTENTI E PROSPETTIVE FUTURE

Quale Medicina può essere più "biologica" e sicura di quella che segue le regole della Natura? La *Low Dose Medicine* si è in particolare concentrata sul ruolo giocato da *molecole segnale - neuropeptidi, ormoni, citochine* - in grado di portare alle diverse cellule dell'organismo le "giuste istruzioni" per il loro corretto funzionamento, aprendo così la strada all'uso delle medesime molecole, a basso dosaggio, per ripristinare le condizioni fisiologiche di un organismo ammalato. Anche in Pediatria studi ultradecennali *in vitro* e *in vivo* mostrano la capacità di queste molecole di modulare la risposta immunitaria in modo altamente selettivo, ad esempio sull'equilibrio Th1/Th2, fondamentale per la gestione di malattie come l'asma bronchiale allergico (a predominanza Th2), il morbo di Crohn e la Psoriasi Volgare (a predominante risposta Th1), le Infezioni Respiratorie Ricorrenti, caratterizzate da una ridotta risposta tanto Th1 quanto Th2. Tra le prospettive future di questo paradigma si colloca un possibile impiego delle citochine *low dose* come terapia adiuvante in ambito vaccinale: sappiamo che una quota compresa tra il 2 e il 10% dei soggetti sottoposti a vaccinazione - soprattutto nelle fasce estreme di età - è *no responder* per motivi non di rado legati a un non corretto equilibrio Th1/Th2 che impedisce una adeguata risposta all'antigene vaccinale ed ai suoi adiuvanti. In questo contesto di grande attualità potrebbe avere un senso l'utilizzo combinato di citochine *low dose* a supporto dei vaccini anche di nuova generazione, in particolare in quella fascia di popolazione fragile nella quale un vaccino elicit una risposta insufficiente o di breve durata. L'approccio terapeutico della *Low Dose Medicine* può rappresentare anche in Pediatria la base per un nuovo paradigma integrato, con una *safety* molto elevata, la possibilità di trattamenti *long-term* e un uso combinato con farmaci di sintesi in malattie complesse.

**PAROLE CHIAVE:** LOW DOSE MEDICINE, IMMUNOMODULAZIONE, CITOCHINE, PEDIATRIA, VACCINAZIONI

### CONVERGENZE ED OVERLAPPING TERAPEUTICI NEI TRATTAMENTI DI IMMUNOMODULAZIONE IN ETÀ PEDIATRICA TRA EVIDENZE ESISTENTI E PROSPETTIVE FUTURE

What medicine could be more "organic" and safe than one that follows the rules of nature? *Low Dose Medicine* has concentrated in particular on the role played by signalling molecules - neuropeptides, hormones, cytokines - able to carry the "right instructions" to the various cells of the organism for their correct functioning, thus opening the way to the use of these molecules, at low dosage, for restoring the physiological conditions of a diseased organism. Also in Paediatrics, studies carried out over more than ten years *in vitro* and *in vivo* show the ability of these molecules to modulate the immune response in a highly selective manner, for example on the Th1/Th2 balance, fundamental for the management of conditions such as allergic bronchial asthma (with Th2 predominance), Crohn's disease, plaque psoriasis (with predominant Th1 type response) and recurrent respiratory infections, characterized by a reduced Th1 and Th2 response. Future prospects include the possible use of low dose cytokines as an adjuvant therapy in the field of vaccines: we know that between 2 and 10% of people who undergo vaccination - especially in the extreme age groups - are no responders for reasons not uncommonly connected with incorrect Th1/Th2 balance which prevents an adequate response to the vaccine antigen and to its adjuvants. In this very topical context the combined use of low dose cytokines as a support for vaccines, including new generation vaccines, may make sense, in particular in the most vulnerable individuals in which vaccines elicit an insufficient or short-lived response. Also in Paediatrics, the therapeutic approach of *Low Dose Medicine* can represent the basis for a new integrated paradigm, with very high safety, the possibility of long-term treatments and combined use with synthetic drugs in complex diseases.

**KEY WORDS:** LOW DOSE MEDICINE, IMMUNOMODULATION, CYTOKINES, PAEDIATRICS, VACCINATIONS

**MARCO MATUCCI CERINIC**

Professore Ordinario di Reumatologia  
Università degli Studi di Firenze

Full Professor of Rheumatology  
University of Florence

### IL MANAGEMENT DELLE MALATTIE REUMATICHE: MONOTERAPIA, TERAPIA DI COMBINAZIONE ED ADESSO ANCHE TERAPIE DI SUPPORTO?

Le patologie reumatiche sono caratterizzate da differenti patogenesi, aspetto che rende la loro gestione terapeutica particolarmente complessa e pone il medico di fronte ad un difficile processo decisionale volto alla definizione del migliore approccio farmacologico. Un punto cruciale di tale processo è la valutazione del grado di compromissione della autoregolazione dei network sia citochinici che a neuropeptidici coinvolti a diversi livelli nelle varie patogenesi delle malattie reumatiche.

Come tutti i sistemi complessi anche l'organismo umano ha la capacità di autoregolarsi al fine di mantenere o ripristinare il proprio equilibrio omeostatico a fronte di uno stato patologico.

La gestione terapeutica delle patologie reumatiche (e, in generale, delle malattie infiammatorie sia acute sia croniche) necessita di una stadiazione della fase di malattia, tanto da permettere la scelta di farmaci sintetici, biologici o basati sul concetto di *low dose treatment*. Proprio nelle fasi iniziali (*early-stage*), quando i *network* mantengono ancora una capacità di auto-regolazione, un approccio *low dose* può aiutare a controllare efficacemente la progressione della malattia.

Nelle fasi successive, in presenza di una compromessa funzionalità dei sistemi e di perdita di capacità di auto-regolazione, è necessario l'uso dei farmaci sintetici e/o biologici DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) per svolgere un'azione intensa e relativamente rapida per raggiungere la remissione od un basso grado di malattia (LDA, *Low Disease Activity*). Anche nella fase di remissione, è possibile fare ricorso alla *low dose therapy* come supporto al mantenimento della LDA.

In altre condizioni, una strategia di combinazione potrebbe vedere l'uso contemporaneo di farmaco di sintesi e farmaco *low dose*. Un esempio potrebbe essere l'uso di Allopurinolo associato a Colchicina ed anti IL-1 *low dose* nel trattamento della gotta.

Chiaramente tali indicazioni pongono l'accento sulla centralità della valutazione del livello di disregolazione del sistema, compresa la sua capacità di autoregolazione, all'interno del processo decisionale che porta alla formulazione della migliore terapia disegnata sul singolo soggetto.

**PAROLE CHIAVE:** AUTO-ORGANIZZAZIONE, AUTO-REGOLAZIONE, *EARLY STAGE*, *OVERLAPPING*, FARMACOLOGIA *LOW DOSE*

### RHEUMATIC DISEASES MANAGEMENT: MONOTHERAPY, COMBINATORIAL THERAPY, AND NOW SUPPORTIVE THERAPY AS WELL?

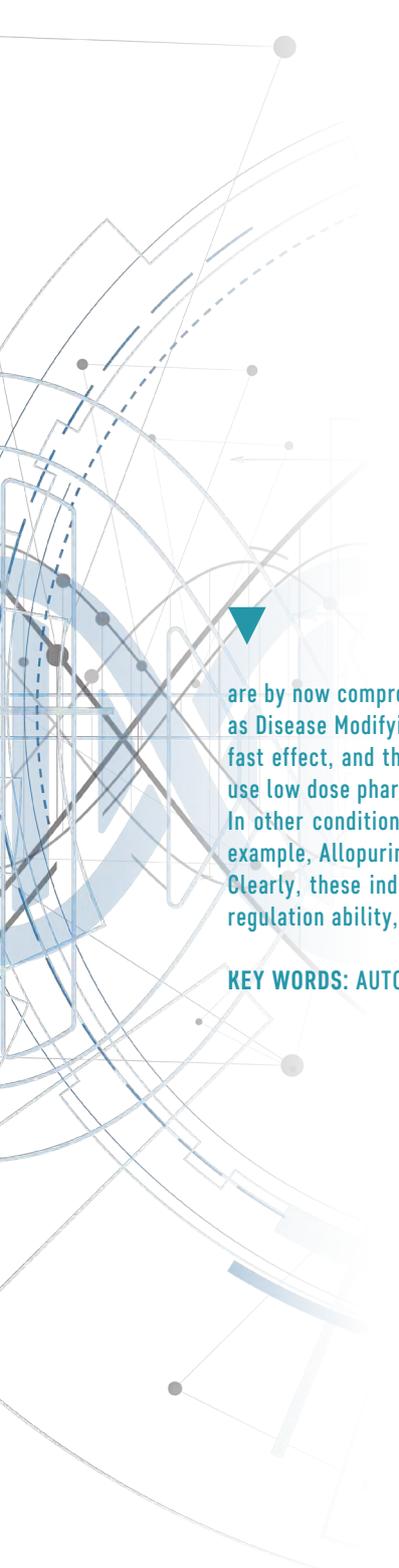
Rheumatic pathologies are characterized by particularly complex pathogenesis, which makes their therapeutic management particularly complex and confronts the physician with a difficult decision-making process aimed at defining the best pharmacological approach. One of the key steps of the evaluation process is to understand at what grade the physiological balance have been compromised, as well as the auto-regulation ability of the networks involved in disease pathogenesis.

Regarding the auto-organization ability, the complexity of the human organism can be pictured as a group of networks, interconnected at different levels; as any complex system, also the human organism can auto-regulate to maintain or regain the homeostasis. In pathological settings, evaluating at what grade auto-regulation properties have been compromised is therefore crucial to develop effective therapies.

Regarding the specific management of rheumatic pathologies (and, generally, of either acute or chronic inflammatory diseases), it is crucial to identify the real disease stage in order to choose the correct therapeutic strategy, based on either traditional and biologic or low dose pharmacology.

During early-stage disease, while biological networks still have some auto-regulation ability (as occurs in Early-Stage Osteoarthritis), low dose pharmacology can succeed, and it can efficiently retain the pathology form progressing. Afterwards, when the biological systems





are by now compromised and they've lost their auto-regulation properties, it is then necessary to use traditional pharmaceuticals, such as Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) and other biological actives. Indeed, the latter can obtain a strong and relatively fast effect, and they can reach disease remission or Low Disease Activity – LDA. Even in the remission phase, it may be appropriate to use low dose pharmaceuticals again as a supportive therapy to maintain LDA.

In other conditions, a true overlapping strategy may involve the simultaneous use of a synthetic drug and a low dose medicinal, for example, Allopurinol combined with Colchicine and low dose anti IL-1 in the treatment of gout.

Clearly, these indications emphasize the centrality of the assessment of the level of dysregulation of the system, including its auto-regulation ability, within the decision-making process, to elaborate the best patient-tailored therapeutic strategy.

**KEY WORDS:** AUTO-ORGANIZATION, AUTO-REGULATION, EARLY STAGE, OVERLAPPING, LOW DOSE PHARMACOLOGY

**ALBERTO MIGLIORE**

Direttore della UOS di Reumatologia  
Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma

Director of the UOS (Simple Operative Unit) of Rheumatology  
San Pietro Fatebenefratelli Hospital, Rome

## L'OPPORTUNITÀ DELLA LOW DOSE MEDICINE NEL MANAGEMENT DELLA TERAPIA A LUNGO TERMINE NELLE MALATTIE REUMATICHE CRONICHE

L'Artrite Reumatoide è una malattia infiammatoria cronica delle articolazioni che conduce alla disabilità in circa il 30% dei soggetti, causando ingenti costi socio-sanitari.

La prima linea di trattamento in questa condizione patologica è rappresentata da farmaci identificati come *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARDs) e biologici. I farmaci biotecnologici costituiscono, ad oggi, la più efficace terapia in grado di indurre la remissione o il basso grado di malattia (*Low Disease Activity - LDA*). Tuttavia, il loro costo elevato, la progressiva perdita di efficacia nel tempo ed il rischio biologico dovuto ad un trattamento prolungato portano la comunità medico-scientifica a valutare nuovi strumenti terapeutici per mantenere la remissione o l'LDA ottenuta con questi farmaci.

È noto che le citochine IL10, IL4 e IL1 sono coinvolte nel network infiammatorio della AR; le prime due ad azione immunomodulata soppressiva e IL1 ad azione proinfiammatoria. In un trial pubblicato l'uso di citochine IL10, IL4 e anti IL1 a dosaggio ultrabasso *low dose* SKA somministrate per via orale ha mostrato una buona efficacia nel mantenere la LDA in soggetti affetti da Artrite Reumatoide, dopo la remissione ottenuta con biologici o DMARDs. Sono riportate altre evidenze di pratica clinica con l'uso soprattutto di anti IL1 *low dose* SKA anche nella gotta, nella condrocalcosi, nelle malattie autoinfiammatorie ovvero nelle patologie reumatiche dove IL1 è iperespressa.

La capacità delle citochine *low dose* di mantenere efficacemente la LDA, unita i) alla capacità di protrarre l'azione a lungo dal momento della sospensione dell'assunzione (effetto *carry-over*), ii) alle elevate *compliance* e *safety* e, iii) al costo ridotto rispetto a DMARDs e biologici suggeriscono che l'uso delle citochine *low dose* sia una valida opzione nel management clinico di queste patologie.

Nell'ambito della strategia di ottimizzazione dell'impiego delle risorse sanitarie associate al trattamento di mantenimento dei pazienti con artrite reumatoide o di altre patologie reumatiche croniche in fase di bassa attività di malattia o in remissione la somministrazione di citochine *low dose* appare auspicabile.

Tuttavia, ulteriori studi di carattere sia investigativo che pragmatico sono necessari per confermare la efficacia clinica dell'uso delle citochine in basse dosi nelle diverse malattie reumatiche e per quantificarne l'impatto clinico-economico nella mondo reale rispetto alle terapie standard attualmente praticate.

**PAROLE CHIAVE:** ARTRITE REUMATOIDE, NETWORK INFIAMMATORIO, CITOCHINE PROINFIAMMATORIE, CITOCHINE IMMUNOMODULANTI

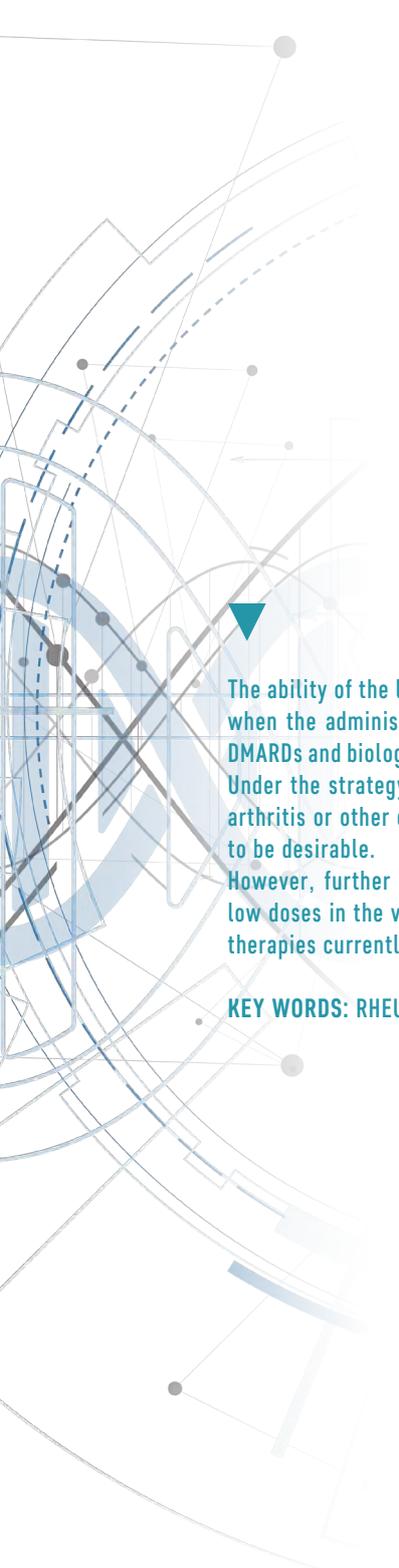
## THE APPROPRIATENESS OF LOW DOSE MEDICINE IN THE MANAGEMENT OF LONG-TERM THERAPY IN CHRONIC RHEUMATIC DISEASES

Rheumatoid Arthritis is a chronic inflammatory disease of the joints which leads to disability in approximately 30% of patients, resulting in huge social and health costs.

The first line of treatment for this disease is represented by drugs identified as Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) and biological drugs. Biotechnological drugs currently offer the most effective treatment and can induce remission or Low Disease Activity (LDA). However, their high cost, progressive loss of effectiveness over time and the biological risk due to prolonged treatment have led the medical-scientific community to evaluate new therapeutic tools to maintain the remission or the LDA obtained with these drugs.

It is known that the cytokines IL10, IL4 and IL1 are involved in the inflammatory network of RA; the first two have a suppressive immunomodulatory action and IL1 has a proinflammatory action. In a trial published, the use of low dose SKA cytokines IL10, IL4 and anti IL1 administered orally showed good effectiveness in maintaining the LDA in patients affected by Rheumatoid Arthritis, after the remission obtained with biological drugs or DMARDs. Further evidence is reported in clinical practice, above all with the use of low dose SKA anti IL1 also in gout, chondrocalcinosis and autoinflammatory diseases, namely in rheumatic pathologies with hyperexpression of IL1.





The ability of the low dose cytokines to effectively maintain the LDA, together with i) the ability to protract the action from the moment when the administration is suspended (carry-over effect), ii) the high compliance and safety and, iii) the reduced cost compared to DMARDs and biological drugs, suggest that the use of low dose cytokines is a valid option in the clinical management of these pathologies. Under the strategy of optimization of the use of health resources associated with treatment for maintaining patients with rheumatoid arthritis or other chronic rheumatic pathologies in low disease activity or remission, the administration of low dose cytokines appears to be desirable.

However, further investigative and pragmatic studies are necessary to confirm the clinical effectiveness of the use of cytokines at low doses in the various rheumatic diseases and to quantify their clinical-economic impact in the real world compared to the standard therapies currently practised.

**KEY WORDS:** RHEUMATOID ARTHRITIS, INFLAMMATORY NETWORK, PROINFLAMMATORY CYTOKINES, IMMUNOMODULATORY CYTOKINES

**STEFANO MASIERO**

Professore Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitativa  
Università degli Studi di Padova

Full Professor of Physical and Rehabilitation Medicine  
University of Padua

**IL PROGETTO MULTIDISCIPLINARE IN MEDICINA FISICA E RIABILITATIVA**

La Medicina Fisica e Riabilitativa è una disciplina medico-specialistica finalizzata alla prevenzione e al trattamento delle disabilità. La peculiarità della Medicina Fisica e Riabilitativa non è quella di guarire la malattia, come avviene nelle tradizionali discipline mediche, bensì quella di curare la persona con disabilità nella sua complessità e unicità, migliorandone la qualità della vita. Altra caratteristica distintiva dell'approccio riabilitativo è la multidisciplinarietà, indispensabile per garantire un adeguato intervento, qualsiasi sia la patologia responsabile della disabilità. Il Progetto Riabilitativo Individuale rappresenta lo strumento specifico, unico per ciascun paziente, per la presa in carico riabilitativa finalizzata al raggiungimento di un ottimale stato di benessere, di salute e di partecipazione secondo il modello biopsicosociale. Definito dal medico specialista in riabilitazione in condivisione con gli altri professionisti coinvolti, il Progetto Riabilitativo Individuale coniuga le competenze dei diversi operatori del team riabilitativo per permettere un trattamento globale e definire la prognosi e le priorità del paziente e dei suoi familiari, nonché l'appropriatezza dei diversi interventi. Poiché la disabilità può originare da qualsiasi tipo di patologia, interventi riabilitativi multiassiali e multidisciplinari vengono impiegati nel trattamento di pazienti affetti da disabilità muscoloscheletrica, neurocognitiva, cardiorespiratoria, ecc. In futuro, lo sviluppo di Progetti Riabilitativi, personalizzati e originati dall'integrazione clinica delle diverse figure professionali, permetterà la presa in carico di patologie emergenti e ancora in larga parte sconosciute, quali, ad esempio, la sindrome "Long Covid".

**PAROLE CHIAVE:** MULTIDISCIPLINARITÀ, DISABILITÀ, MODELLO BIOPSIOSOCIALE, INTEGRAZIONE, SALUTE

**THE MULTIDISCIPLINARY PROJECT IN PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE**

Physical and Rehabilitation Medicine is a specialist medical discipline aimed at the prevention and treatment of disabilities. The peculiarity of Physical and Rehabilitation Medicine is not to cure disease, as in the traditional medical disciplines, but to treat a person with one or more disabilities as a unique whole, improving his/her quality of life. Another distinctive characteristic of the rehabilitation approach is multidisciplinary, essential to guarantee appropriate intervention, regardless of the pathology responsible for the disability. The Individual Rehabilitation Project represents a specific rehabilitation management tool, unique for each patient, aimed at achieving an optimal state of wellbeing, health and participation according to the biopsychosocial model. The Individual Rehabilitation Project is defined by the rehabilitation consultant together with the other professionals involved; it combines the competences of the various rehabilitation team members to allow global treatment and define the prognosis and priorities of the patient and his/her family members, in addition to ensuring the appropriateness of the various interventions. Since disabilities can originate from any type of pathology, multiaxial and multidisciplinary rehabilitation interventions are employed in the treatment of patients affected by musculoskeletal, neurocognitive and cardiorespiratory disabilities, etc. In the future, the development of personalized Rehabilitation Projects involving the clinical integration of different professional figures will allow the management of emerging and still largely unknown pathologies such as, for example, the Long Covid syndrome.

**KEY WORDS:** MULTIDISCIPLINARITY, DISABILITY, BIOPSYCHOSOCIAL MODEL, INTEGRATION, HEALTH

**GIUSEPPE DE BENEDITTIS**

Professore Associato di Neurochirurgia  
Università degli Studi di Milano

Associate Professor of Neurosurgery  
University of Milan

**L'IPNOSI IN MEDICINA: IL FUTURO HA UN CUORE ANTICO**

L'ipnosi in ambito medico, e anche psicoterapico, data da oltre 250 anni ed è senza alcun dubbio la più longeva di tutte le psicoterapie (Mind/Body), dimostrando ampiamente il suo potere evolutivo e la sua capacità di adattamento.

Nella sua lunga storia l'ipnosi ha conosciuto fasi di grande popolarità alternate a periodi di oscuramento, sempre tuttavia rinascendo dalle sue ceneri come l'araba fenice: dagli albori del magnetismo animale di Franz Anton Mesmer nella seconda metà del Settecento, alla grande popolarità, anche accademica, conquistata nella seconda metà dell'Ottocento con Charcot e Bernheim, fino alla Nuova Ipnosi di Milton Erickson, che ha profondamente innovato il nostro modo di concettualizzare e di praticare l'ipnosi in ambito clinico.

Fino a pochi decenni fa, la natura dell'ipnosi rimaneva misteriosa ed elusiva, e le applicazioni cliniche in ambito medico e psicoterapico erano prevalentemente empiriche ed aneddotiche, sostanzialmente prive di evidenza scientifica.

Ma negli ultimi decenni lo sviluppo tumultuoso delle neuroscienze ha avuto una significativa ricaduta anche nel campo dell'ipnosi. Le metodiche elettrofisiologiche e soprattutto le tecniche di neuroimaging hanno contribuito a delucidare molti dei meccanismi neurali dell'ipnosi sia in condizioni basali (default hypnosis) o ipnosi neutra senza specifiche suggestioni sia in condizioni dinamiche, come ad es. l'analgesia ipnotica, gettando le basi per approcci terapeutici mirati e basati sul controllo dei meccanismi patogenetici piuttosto che sul controllo dei sintomi.

Infine l'affinamento di metodologie e disegni clinico-sperimentali più rigorosi e sofisticati nonché la crescita robusta di studi controllati e con ampie popolazioni di pazienti hanno consentito la realizzazione di meta-analisi che hanno fondato l'evidenza clinico-sperimentale dell'ipnosi in ambito medico e psicoterapico.

Parimenti i campi di applicazione clinica dell'ipnosi si sono considerevolmente ampliati sia in ambito medico (ad es. il dolore cronico come cefalee, fibromialgia, dolore oncologico, la sindrome del colon irritabile, il dolore da travaglio di parto, il dolore odontoiatrico, patologie dermatologiche, psico-oncologia) sia in ambito psicoterapico (ad es. disturbi generalizzati d'ansia, attacchi di panico, PTSD, disturbi della condotta alimentare, talune dipendenze) confermando l'efficacia terapeutica dell'ipnosi, il suo elevato profilo di sicurezza (ovvero la pressoché completa assenza di eventi avversi) e, non ultimo, il favorevole rapporto costo-beneficio, che la rende particolarmente indicata nei paesi emergenti con limitate risorse.

**PAROLE CHIAVE:** IPNOSI, MIND/BODY, DOLORE CRONICO, PSICOTERAPIA

**HYPNOSIS IN MEDICINE: THE FUTURE HAS AN ANCIENT HEART**

Hypnosis in medicine and psychotherapy has been used for over 250 years and is without a doubt the longest-lived of all psychotherapies (Mind/Body), widely demonstrating its evolutionary power and adaptability.

In its long history, hypnosis has known phases of great popularity alternating with periods of obscurity, always rising from its ashes like a phoenix: from the dawn of the animal magnetism of Franz Anton Mesmer in the second half of the 17<sup>th</sup> century, to the great popularity, also in academic circles, achieved in the second half of the 18<sup>th</sup> century with Charcot and Bernheim, through to the New Hypnosis of Milton Erickson, which profoundly innovated our way of conceptualizing and practising hypnosis in clinical settings.

Until a few decades ago, the nature of hypnosis was mysterious and elusive, and clinical applications in the medical and psychotherapeutic fields were mainly empirical and anecdotal, substantially without scientific evidence.

Over the last decades the huge development in neurosciences has had significant repercussions also in the field of hypnosis. Electrophysiological methods and above all neuroimaging techniques have helped to explain many of the neural mechanisms of hypnosis both in basal conditions (default hypnosis) or neutral hypnosis without specific suggestions, and in dynamic conditions such as, for example, hypnotic analgesia, laying the foundations for targeted therapeutic approaches based on control of the pathogenetic mechanisms rather than control of the symptoms.



# SESSIONE 3

Lastly, the improvement in methodologies and the more rigorous and sophisticated clinical trial designs in addition to the robust growth in controlled studies with broad patient populations have allowed meta-analyses to be carried out which have grounded the clinical trial evidence of hypnosis in the medical and psychotherapeutic field.

Likewise the clinical application areas of hypnosis have been considerably extended in both the medical field (e.g. chronic pain such as headache, fibromyalgia, cancer pain, irritable bowel syndrome, labour pain, dental pain, dermatological conditions, psycho-oncology) and in the psychotherapeutic field (e.g. generalized anxiety disorder, panic attacks, PTSD, eating disorders, some addictions) confirming the therapeutic effectiveness of hypnosis, its high safety profile (namely the almost complete absence of adverse events) and, last but not least, the favourable cost-benefit ratio, which makes it particularly suitable for emerging countries with limited resources.

**KEY WORDS:** HYPNOSIS, MIND/BODY, CHRONIC PAIN, PSYCHOTHERAPY

**SERGIO BERNASCONI**

Professore Ordinario di Pediatria  
già Direttore delle Cliniche Pediatriche delle Università di Modena e di Parma

Full Professor of Paediatrics

Former Director of Paediatric Clinics at the Universities of Modena and Parma

**SCELTE TERAPEUTICHE E RISPETTO DELL'AMBIENTE**

Tra le aree in cui si articola la proposta "One Health" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ve ne sono alcune considerate particolarmente rilevanti e tra queste sono incluse l'environmental health e l'antimicrobial resistance. In questo contesto si collocano le ricerche, sviluppatasi soprattutto negli ultimi anni, sulla diffusione ambientale dei PF (prodotti farmaceutici) e dei PTS (metaboliti dei farmaci e prodotti delle trasformazioni biotiche o abiotiche che si producono nei loro processi di smaltimento e nell'ambiente stesso). La diffusione ambientale dei PF avviene principalmente attraverso: a) lo scarico di effluenti provenienti dagli impianti di trattamento di acque reflue urbane contenenti sia farmaci escreti dopo l'utilizzazione sia quelli inutilizzati gettati nel lavabo o nel gabinetto; b) lo spandimento degli effluenti di allevamento animale; c) lo scarico di effluenti provenienti da impianti di produzione; d) l'utilizzazione di fanghi o acque di depurazione per uso agricolo; e) lo smaltimento improprio in discarica di farmaci inutilizzati e di rifiuti contaminati. Negli studi a livello mondiale PF e PTS sono stati ritrovati nell'acqua (di superficie o profondità, marina, in particolare vicino agli estuari fluviali, e oceanica) nel suolo (in particolare quello coltivato) e nell'atmosfera. Ne possono derivare danni a vari ecosistemi come dimostrato in alghe, invertebrati e pesci. Effetti dannosi per l'uomo possono venire dalla catena alimentare (vari PT e PTS agiscono come interferenti endocrini) e indirettamente dalla diffusione della resistenza ai farmaci anti-batterici. I microrganismi esposti agli antibiotici a dosi basse, sub-letali o sub-inibitorie possono infatti sviluppare resistenza che può persistere e disseminarsi nell'ambiente anche attraverso geni specifici (ARGs = antibiotic resistance genes) con un transfer genetico orizzontale. In conclusione, è necessario conoscere meglio i fenomeni di bioaccumulo e le modifiche che i farmaci possono indurre nei vari ecosistemi e rendere più efficaci i sistemi di depurazione. È inoltre utile che si articoli un'opera di educazione dei pazienti finalizzata ad una utilizzazione farmacologica più razionale, ad una raccolta differenziata più utilizzata e ad evitare una dispersione di farmaci non utilizzati.

**PAROLE CHIAVE:** FARMACI NELL'AMBIENTE, DANNI AGLI ECOSISTEMI, ANTIBIOTICO RESISTENZA

**THERAPEUTIC CHOICES AND RESPECT FOR THE ENVIRONMENT**

Among the areas covered by the World Health Organization's "One Health" proposal, some are considered particularly relevant, including environmental health and antimicrobial resistance. This is the context in which research has been conducted, especially in recent years, on the environmental spread of PPs (pharmaceutical products) and PTSs (pharmaceutical metabolites and products of biotic or abiotic transformations that occur in their disposal processes and in the environment). The environmental diffusion of PPs occurs mainly through: a) the discharge of effluents from urban wastewater treatment plants containing both excreted drugs after use and unused drugs thrown down the sink or toilet b) the spreading of effluents from animal breeding c) the discharge of effluents from production plants d) the use of sludge or sewage water for agricultural use e) the improper disposal of unused drugs and contaminated waste in landfills. In worldwide studies, PPs and PTSs have been found in water (surface or deep water, marine, particularly near river estuaries, and oceanic), soil (particularly cultivated soil) and the atmosphere. This can result in damage to various ecosystems as demonstrated in algae, invertebrates and fish. Harmful effects for humans may come from the food chain (various PTs and PTSs act as endocrine disruptors) and indirectly from the spread of resistance to anti-bacterial drugs. Micro-organisms exposed to antibiotics at low, sub-lethal or sub-inhibitory doses may in fact develop resistance that can persist and spread in the environment even through specific genes (ARGs = antibiotic resistance genes) with horizontal gene transfer. In conclusion, it is necessary to gain a better understanding of bioaccumulation phenomena and the changes that drugs can induce in the various ecosystems and make purification systems more effective. It would also be useful to educate patients in order to use drugs more rationally, collect them more selectively and avoid the dispersion of unused drugs.

**KEY WORDS:** DRUGS IN THE ENVIRONMENT, DAMAGE TO ECOSYSTEMS, ANTIBIOTIC RESISTANCE

**VALTER SANTILLI**

Professore Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitativa  
Università di Roma "La Sapienza"

Full Professor of Physical and Rehabilitative Medicine  
University of Rome "La Sapienza"

### CONSENSUS CONFERENCE METODO DELPHI SULL'USO DELLA MEDICINA COMPLEMENTARE E ALTERNATIVA

Il termine Medicina Complementare e Alternativa descrive qualsiasi pratica che miri a raggiungere gli effetti curativi della Medicina, che non ricade nell'alveo della Medicina scientifica convenzionale oppure che non è stata completamente testata e/o completamente verificabile con metodi scientifici. Per questi motivi, tali metodiche non sono incluse nel campo della Medicina convenzionale. Va notato, tuttavia, che una determinata pratica potrebbe essere considerata Medicina alternativa in un paese e medicina convenzionale in un altro paese. Quindi, la Cochrane Collaboration afferma che "la Medicina Alternativa include tutte quelle pratiche e idee che sorgono al di fuori del mainstream medico di molti paesi". Secondo le indicazioni del Parlamento Europeo e del Consiglio d'Europa sono considerate Medicine Complementari e Alternative: agopuntura; fitoterapia; medicina antroposofica; medicina ayurvedica; medicina omeopatica; medicina tradizionale cinese; omotossicologia; osteopatia; chiropratica. Considerando il gran numero di medici che si prendono cura dei loro pazienti utilizzando la Medicina Complementare o Alternativa, sapere come gestiscono i pazienti e le patologie, nonché come si preoccupano della sicurezza dei pazienti quando scelgono un approccio alternativo (e non sempre basato su evidenze di elevata qualità) è fondamentale. Lo scopo del presente studio è stato quindi quello di raccogliere, utilizzando una Consensus con metodologia Delphi, le opinioni di un gruppo di medici italiani, esperti nell'uso delle Medicine Complementari e Alternative che si occupano della gestione di diverse patologie. In particolare, il nostro obiettivo è stato quello di identificare i principali aspetti coinvolti nella selezione dei pazienti, nella scelta degli agenti terapeutici e nel profilo di sicurezza, nonché gli aspetti legali e organizzativi, per ottenere raccomandazioni basate sull'opinione da utilizzare nella pratica clinica quotidiana. La Consensus, basata sulla metodologia Delphi, ha coinvolto in forma anonima 78 medici esperti in Medicine Complementari e Alternative. I risultati dello studio hanno mostrato come le Medicine Complementari e Alternative nella pratica clinica, sebbene manchino in parte prove scientifiche di elevata qualità a supporto, possano essere utilizzate in sicurezza, anche in combinazione con i farmaci convenzionali, per il trattamento di condizioni mediche non critiche..

**PAROLE CHIAVE:** MEDICINA COMPLEMENTARE E ALTERNATIVA, DELPHI METHOD, CONSENSUS CONFERENCE

### CONSENSUS CONFERENCE WITH DELPHI METHOD ON THE USE OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE

The term Complementary and Alternative Medicine describes any practice that aims to achieve the curative effects of Medicine but which does not fall within the framework of conventional scientific Medicine or which has not been fully tested and/or verified with scientific methods. For these reasons, the above methods are not included in the field of conventional Medicine. It should be noted, however, that a given practice could be considered alternative Medicine in one country and conventional medicine in another. Therefore, the Cochrane Collaboration states that "Alternative Medicine includes all those practices and ideas that arise outside the medical mainstream of many countries". According to the indications of the European Parliament and Council of Europe, the following are considered Complementary and Alternative Medicines: acupuncture; herbal medicine; anthroposophic medicine; ayurvedic medicine; homeopathic medicine; traditional Chinese medicine; homotoxicology; osteopathy; chiropractic. Considering the large number of doctors that treat their patients using Complementary or Alternative Medicine, knowing how they manage patients and pathologies, and how they ensure patient safety when they choose an alternative approach (not always based on high quality evidence) is fundamental. The aim of this study was therefore to collect, using a Consensus with Delphi method, the opinions of a group of Italian doctors, experts in the use of Complementary and Alternative Medicines, who deal with the management of various pathologies. In particular, our objective was to identify the main aspects involved in patient selection, choice of the therapeutic agents and safety profile, in addition to the legal and organizational aspects, to obtain opinion-based recommendations for use in daily clinical practice. The Consensus, based on the Delphi method, involved in anonymous form 78 doctors expert in Complementary and Alternative Medicines. The results of the study showed that Complementary and Alternative Medicines, despite the partial lack of high quality scientific supporting proofs, can be used safely in clinical practice, also in combination with conventional drugs, for the treatment of non-critical medical conditions.

**KEY WORDS:** COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE, DELPHI METHOD, CONSENSUS CONFERENCE

ORE 16.45

## NUOVE ESIGENZE DEL PAZIENTE: LA RISPOSTA DELLA MEDICINA DEI SISTEMI

**PAOLO INGHILLERI**Professore Ordinario di Psicologia sociale  
Università degli Studi di MilanoFull Professor of Social Psychology  
University of Milan**LA MEDICINA DEI SISTEMI COME BENE COMUNE PER LA CURA E LO STAR BENE  
DELLA PERSONA E DELLA COLLETTIVITÀ**

L'evoluzione dei *Sapiens* si è basata, oltre che sulla *fitness*, su una serie di fattori indiretti, ma non meno importanti, altamente competitivi per la sopravvivenza: capacità di empatia (connessa anche ai neuroni specchio), rispetto e relazione con il mondo vivente e naturale (*biophilia*), ricerca di esperienze positive e dotate di senso (*positive psychology*), attenzione alle risorse e ai beni della comunità, flessibilità culturale. Tutti questi fattori sono oggi attivati e amplificati dalla Medicina dei Sistemi, sia in termini di prevenzione che di cura.

**PAROLE CHIAVE: EVOLUZIONE, PSICOLOGIA, MEDICINA DEI SISTEMI****SYSTEMS MEDICINE AS A COMMON GOOD FOR THE CARE AND WELL-BEING  
OF THE PERSON AND THE COMMUNITY**

The evolution of the *Sapiens* was based, in addition to *fitness*, on a series of indirect, but no less important factors, highly competitive for survival: the ability to empathize (also connected to mirror neurons), respect and relationship with the living and natural world (*biophilia*), the search for positive and meaningful experiences (*positive psychology*), attention to the resources and assets of the community, cultural flexibility. All these factors are now activated and amplified by Systems Medicine, both in terms of prevention and treatment.

**KEY WORDS: EVOLUTION, PSYCHOLOGY, SYSTEMS MEDICINE**

**VASSILIOS FANOS**

Professore Ordinario di Pediatria  
Università degli Studi di Cagliari

Full Professor of Paediatrics  
University of Cagliari

**OMICHE E MEDICAL HUMANITIES: I DUE VOLTI DELLA MEDICINA PERSONALIZZATA**

La metabolomica sta rapidamente diventando la nuova chimica clinica. Tale tecnologia consente di identificare e quantificare contemporaneamente migliaia di metaboliti nei diversi liquidi biologici dell'organismo, costituendo una nuova modalità olistica, sensibile e predittiva di approccio diagnostico. Sono disponibili ormai numerosi risultati e alcune tra le sue applicazioni maggiori sono rappresentate dalla farmacometabolomica e dalla nutrimetabolomica.

Parimenti, sono stati fatti passi da gigante nell'individuare i batteri che abitano nel nostro intestino e i loro rapporti gerarchici (sociomicrobiologia), e sono stati identificati i tre enterotipi maggiori. Il messaggio chiave è che, in presenza di una predisposizione genetica, solo dall'interazione di un certo tipo di dieta con un certo tipo di microbiota intestinale vengono prodotti alcuni metaboliti che passano nel sangue, modulando la struttura e la funzione dei nostri organi, compreso il cervello. Molte condizioni di malattia derivano dallo squilibrio indotto da una dieta inappropriata, che porta alla disbiosi.

Il microbiota intestinale interagisce con il sistema immunitario e lo orienta. Queste dinamiche assumono una particolare rilevanza durante alcune finestre vulnerabili dello sviluppo, sia durante lo sviluppo fetale, sia nel corso dei primi anni di vita del bambino.

La straordinaria variabilità biologica interindividuale, ulteriore prova dell'immensa complessità del sistema biologico, viene fotografata dalle tecnologie "omiche", catturandone l'impronta metabolica (distinta e unica) e le traiettorie che portano dallo stato di salute alla malattia e da quest'ultima alla guarigione.

Le nuove tecnologie "omiche" oggi sono estremamente complesse, costose e a disposizione di pochi centri. Non è difficile prevedere un'esplosione della ricerca applicativa metabolomica nei prossimi 3-5 anni, che potrà portare alla realizzazione di strumenti semplici, ergonomici ed economici (quali, ad esempio, kit per l'esame metabolomico delle urine in diverse patologie) che consentano il passaggio dalla ricerca pura al letto del paziente, fornendo in questo modo un esempio di ricerca traslazionale (si sta lavorando sulla patologia da COVID-19). Lo stesso accadrà per la ricerca microbiomica.

I medici del futuro diventeranno veri e propri ingegneri del microbiota, manipolando a nostro favore le comunità di batteri che alberghiamo. Già nell'immediato futuro, si potrà integrare e modulare il nostro microbiota artificialmente ottenendo un supermicrobiota individualizzato: diventeremo non superuomini, ma uomini "aumentati" (transumanesimo).

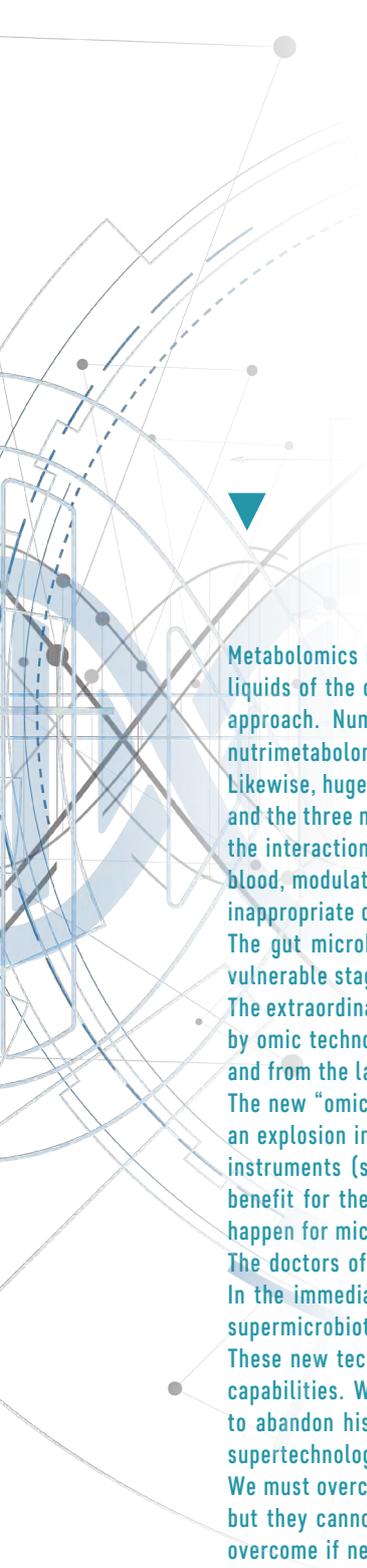
Queste nuove tecnologie non sminuiscono il ruolo del medico, ma ne amplificano e potenziano la capacità diagnostica, discriminante e predittiva. Pur immerso in un universo di nuvole informatiche costituite da enormi quantità di dati, il medico non può permettersi di rinunciare alla sua vocazione umanistica e di perdere il contatto con il paziente. Umanizzazione, o meglio *medical humanities*, e supertecnologie "omiche" sono in realtà due facce della stessa medaglia.

Occorre superare il dualismo tra la semplicità dei protocolli e la medicina delle complessità. I protocolli certamente possono servire nella pratica quotidiana, ma non possono esaurire il compito del medico, che è quello di tenere conto dell'unicità del paziente. I protocolli sono fatti per essere opportunamente superati, motivando le scelte operate e dimostrando il ragionamento clinico su ogni singolo paziente. La cura è un fatto squisitamente individuale.

La strada del futuro è segnata e tende verso la medicina individualizzata, cucita su misura in maniera sartoriale su ogni singolo paziente e capace di una prevenzione efficace per ciascun individuo. Per fare questo occorrerà forse gettare qualche protocollo nel cestino e riaccendere la mente: ascoltare il paziente e mettergli a disposizione le formidabili nuove tecnologie che abbiamo a disposizione. Siamo pronti per questa evoluzione? Siamo pronti per questa rivoluzione?

**PAROLE CHIAVE: METABOLOMICA, MICROBIOTA, OMICHE, TRANSUMANESIMO**





## OMICS AND MEDICAL HUMANITIES: THE TWO FACES OF PERSONALIZED MEDICINE

Metabolomics is rapidly becoming the new clinical chemistry. This technology allows thousands of metabolites in different biological liquids of the organism to be simultaneously identified and quantified, representing a new sensitive and predictive holistic diagnostic approach. Numerous results are now available and some of its most important applications are in pharmacometabolomics and nutrimentabolomics.

Likewise, huge steps have been made in identifying the bacteria that inhabit our gut and their hierarchical relations (sociomicrobiology), and the three major enterotypes have been identified. The key message is that, in the presence of a genetic predisposition, it is only from the interaction of a certain type of diet with a certain type of gut microbiota that some metabolites are produced which pass into the blood, modulating the structure and function of our organs, including the brain. Many illnesses derive from the imbalance caused by an inappropriate diet, which leads to dysbiosis.

The gut microbiota interacts with the immune system and guides it. These dynamics become particularly important during certain vulnerable stages of development, both during foetal development and during a child's first years of life.

The extraordinary interindividual biological variability, further proof of the immense complexity of the biological system, is photographed by omic technologies, capturing the metabolic footprint (distinct and unique) and the paths that lead from a state of health to illness and from the latter to healing.

The new "omic" technologies are currently extremely complex, costly and available in only a few centres. It is not difficult to predict an explosion in metabolomic applied research over the next 3-5 years, leading to the production of simple, ergonomic and inexpensive instruments (such as, for example, kits for metabolomic urine testing in various illnesses), converting pure research results into a benefit for the patient, thus providing an example of translational research (work on COVID-19 is currently ongoing). The same will happen for microbiomic research.

The doctors of the future will become microbiota engineers, manipulating in our favour the community of bacteria hosted in our gut. In the immediate future, it will already be possible to integrate and modulate our microbiota artificially to obtain an individualized supermicrobiota: we will become not superhumans but "enhanced" humans (transhumanism).

These new technologies do not diminish the doctor's role, but widen and strengthen his/her diagnostic, discriminating and predictive capabilities. While being immersed in a universe of computer clouds consisting of huge quantities of data, the doctor cannot afford to abandon his/her humanistic vocation and lose contact with the patient. Humanization, or rather medical humanities, and "omic" supertechnologies are in reality two sides of the same coin.

We must overcome the dualism between simple protocols and complexity medicine. The protocols are certainly useful in daily practise, but they cannot substitute the doctor's job, which is to take account of the uniqueness of the patient. The protocols are made to overcome if necessary, motivating the decisions taken and demonstrating the clinical reasoning on each individual patient. Treatment is an exquisitely individual matter.

The road to the future is signposted and the trend is towards individualized medicine, tailored to each single patient and able to offer effective prevention for each individual. To do this, we will perhaps need to reject some of the protocols and power up our minds: listen to the patient and offer him/her the extraordinary new technologies that are available. Are we ready for this evolution? Are we ready for this revolution?

**KEY WORDS:** METABOLOMICS, METABOLOMICS, MICROBIOTA, OMICS, TRANSHUMANISM

**EMILIO MINELLI**

WHO (World Health Organization)  
Expert Advisory, Panel Member Clin  
Research on Integrative Medicine

### UN NUOVO PAZIENTE PER LA NUOVA MEDICINA SISTEMICA: IL CONTRIBUTO DELL'OMS

È indispensabile che il medico e tutti coloro che lavorano sulla salute e sul benessere dell'uomo, si chiedano se il quadro complessivo che caratterizza l'uomo nella salute e nella malattia non richieda un rinnovamento per la diagnosi e la cura di questo uomo che ha cambiato le aspettative di guarigione, la visione della salute e cosa non da poco, il quadro complessivo della cura e della malattia. Che la visione dell'uomo sia cambiata dal 500 a.C. ad oggi producendo una progressiva iperspecializzazione delle cure non è un caso visto che miriadi di specialità ci sono e si stanno formando in una confusa produzione di iperspecialità che hanno reso più confuso sia il dire che il fare terapeutico. Questo anche se ha reso più complesso l'approccio al malato e quello del paziente alla malattia.

Da questi fatti, diventa urgente una visione di salute che adotti una visione unitaria di salute del soggetto di essa, ovvero "One Health" che ci presenta la vita come un modello per proteggere la salute delle popolazioni basato sull'integrazione di discipline diverse. Questa prospettiva ha radici solide sia scientifiche che storiche, ma troppo spesso poco conosciute o ignorate nella pratica clinica.

#### Medicina Integrata

La Medicina Integrata, che si esprime soprattutto nel lungo percorso storico della Medicina tradizionale, promuove un dialogo proficuo tra le discipline olistiche e la Medicina accademica, che non sono antagoniste ma complementari. Se la Medicina integrata include la Medicina generalistica del medico di famiglia, d'altra parte non esclude la Medicina specialistica e alternativa che spesso non è altro che un'espressione etnica differenziata del medico di Medicina generale che percorre le strade dei deserti così come dei boschi e dei ghiacciai. La Medicina integrata è orientata alla guarigione che tiene conto di tutta la persona, compresi tutti gli aspetti dello stile di vita. Il convegno internazionale si propone di valorizzare l'approccio terapeutico della Medicina integrata come conseguente espressione del paradigma della Medicina dei Sistemi che rappresenta oggi uno dei modelli più convincenti di integrazione medica di salute e malattia.

**PAROLE CHIAVE:** SALUTE, MALATTIE, BENESSERE DELL'UOMO, ONE HEALTH, INTEGRAZIONE DELLA SALUTE, INTEGRAZIONE DELLE TERAPIE E DELLE CURE

### A NEW PATIENT FOR THE NEW SYSTEMIC MEDICINE: THE CONTRIBUTION OF THE WHO

It is essential that the doctor and all those who work on the health and well-being of man, ask themselves if the overall picture that characterizes man in health and disease does not require a renewal for the diagnosis and treatment of this man who has changed the expectations of healing, the vision of health and – which is no small thing – the overall picture of care and disease. That the vision of man has changed from 500 b.C. to today producing a progressive hyperspecialization of care is no coincidence, since myriads of specialties are there and are forming in a confused production of hyperspecialties that have made it more confusing both to say and to do therapeutic. This even if it has made the approach to the patient and that of the patient to the disease more complex.

From these facts, it becomes urgent a vision of health that adopts a unitary vision of health of the subject of it, or One Health that presents us with life as a model to protect the health of populations based on the integration of different disciplines. This perspective has solid roots, both scientific and historical, but too often little known or ignored in clinical practice.

#### Integrated Medicine

Integrated Medicine, which is expressed above all in the long historical path of Traditional Medicine, promotes a fruitful dialogue between holistic disciplines and Academic Medicine, which are not antagonistic but complementary. If integrated Medicine includes the Generalistic Medicine of the family doctor, on the other hand it does not exclude specialized and Alternative Medicine which is often nothing more than a differentiated ethnic expression of the general practitioner who travels the roads of deserts as well as forests and glaciers. Integrated Medicine is oriented to healing that takes into account the whole person, including all aspects of lifestyle. The international conference aims to enhance the therapeutic approach of Integrated Medicine as a consequent expression of the paradigm of Systems Medicine that today represents one of the most convincing models of medical integration of health and disease.

**KEY WORDS:** HEALTH, DISEASE, HUMAN WELLBEING, ONE HEALTH, INTEGRATION OF THERAPIES AND TREATMENTS



The background of the entire page is a solid teal color. Overlaid on this is a complex, abstract geometric pattern. This pattern consists of numerous thin, white lines that form various shapes, including circles, rectangles, and irregular polygons. Some lines are solid, while others are dashed. There are also several small black dots scattered throughout the pattern, some of which appear to be connected by thin lines, suggesting a network or data structure. The overall effect is a sense of dynamic movement and interconnectedness.

*Evento disponibile al link [medicinadeisistemi.livebit.it](https://www.medicinadeisistemi.livebit.it)*