

# Le reti del sistema immunitario da una prospettiva di meccanica statistica

ELENA AGLIARI<sup>1</sup> & ADRIANO BARRA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Matematica, Sapienza Università di Roma & Istituto Nazionale d'Alta Matematica, Sezione di Roma

<sup>2</sup> Laboratories for Information, Food and Energy & Istituto Nazionale d'Alta Matematica, Sezione di Roma

## LA FILOSOFIA SOTTOSTANTE

**N**elle ultime decadi abbiamo assistito all'intensificarsi della sinergia tra biologi, fisici e matematici, al fine di adattare ed estendere tecniche e modus operandi, sviluppati in ambiti tradizionalmente fisici, alla descrizione e alla comprensione della *complessità biologica*, densamente evidenziata dai potenti mezzi sperimentali di cui oggi tutte le branche della moderna Biologia dispongono: in queste note informali bramiamo mostrare al lettore quali nuove domande e nuove prospettive alcuni di questi approcci (e.g. sistemici) permettano di far germogliare su un terreno di studio *biologicamente "classico"* come il sistema immunitario.

In un articolo divulgativo che intende introdurre alcuni importanti concetti in questo settore (con particolare attenzione al cruciale ruolo coperto dalla ricerca scientifica di area romana, che vogliamo porre in evidenza sia per dare ulteriore potenziale luce alle eccellenze italiane, sia perché le recenti ricerche degli autori -inerentemente la complessità del sistema immunitario- si sono svolte lì) è bene spendere qualche parola per mettere in luce le due principali filosofie di approccio al problema che si sono storicamente sviluppate all'interno della Scienza nello scorso secolo.

Da un lato troviamo la "biofisica classica", promossa da Mario Ageno e Giorgio Careri negli anni '70 e '80 nel Dipartimento di Fisica di Sapienza Università di Roma (d'ora in poi riferito come Istituto), la quale contribuisce a spiegare fenomeni biologici seguendo un approccio riduzionista in cui (idealmente) si considerano i dettagli specifici di tutti i singoli elementi coinvolti nel processo di volta in volta sotto esame e "si integra deterministicamente la miriade di equazioni del moto" (in modi altamente non banali, e.g., mediante tecniche numeriche che hanno dato vita alla *Dinamica Molecolare*, di cui Giovanni Ciccotti, Professore Emerito di Struttura della Materia nell'Istituto, ne rappresenta uno dei

padri fondatori).

Dall'altro lato troviamo la *Teoria dei Sistemi Complessi*, un approccio non conflittuale ma complementare al primo, che trae origine dalla fusione della Meccanica Statistica (in particolare dei *Sistemi Disordinati*) -disciplina cardine in Fisica Teorica- con la Teoria delle Reti (che è invece una disciplina la cui genesi è dovuta prevalentemente ai Matematici): in questo approccio, di natura intrinsecamente probabilistica, si trascurano i dettagli microscopici delle interazioni locali all'interno del sistema che si vuole studiare, e si cerca di analizzare una versione idealizzata dello stesso, nella sua interezza, alla ricerca di *proprietà emergenti* (cioè non immediatamente deducibili guardando la fenomenologia di un singolo elemento che compone il sistema nel suo complesso): per esempio, per comprendere alcuni aspetti della transizione di fase tra lo stato liquido e quello gassoso di una mole d'acqua quando, posta in contatto con una sorgente di calore, la sua temperatura attraversa quella critica (di ebollizione in questo caso), seguendo il secondo approccio, non ci si preoccupa dei dettagli microscopici della particolare molecola in esame, ma ci si chiede cosa succede alle *proprietà statistiche* di un numero enorme di queste molecole, tra loro interagenti ed opportunamente stilizzate, quando la sua temperatura viene fatta variare. Va sottolineato che per comprendere che una mole d'acqua *cambia stato* quando i suoi parametri di controllo (temperatura in questo caso) attraversano valori critici, non è necessario risolvere in ogni dettaglio le caratteristiche di una singola molecola d'acqua, poiché questi fenomeni derivano dal "barcamenarsi" di un numero enorme di molecole tra interazioni reciproche (per minimizzare l'energia) ed agitazione termica (per massimizzare l'entropia). Si noti inoltre che il concetto di *cambiare stato* (i.e. dal liquido al gassoso) non ha neanche senso per la singola molecola (non è cioè una proprietà rilevabile a quel livello descrittivo, ma una proprietà *emergente* di un cospicuo insieme di molecole). D'altronde, se avessimo usato un altro liquido invece dell'acqua per questo esempio, proba-

bilmente sarebbe cambiato il valore numerico della temperatura critica, ma prima o poi anche questo avrebbe transitato verso un comportamento gassoso, preservando molto della fenomenologia della transizione valida per l'acqua (questa *similarità comportamentale* forma un concetto che va sotto il nome di *Universalità* in Meccanica Statistica). Noi ci muoveremo all'interno del secondo approccio, cercando cioè di vedere il sistema immunitario come un insieme di reti complesse costituite da un gran numero di elementi in interazione tra loro, e ci interrogheremo sulle possibili proprietà emergenti che tali reti eventualmente mostrano, mentre -per completezza- rimandiamo al celebre libro di Nowak e May e/o all'eccellente review di Perelson e Weisbuch per una trattazione esaustiva tramite la prima metodologia (i.e. sistemi di equazioni differenziali accoppiate) [1].

#### I SISTEMI COMPLESSI: VETRI DI SPIN E RETI NEURALI

Prima di raccontare alcuni aspetti dei fenomeni collettivi che si riscontrano nelle reti del sistema immunitario, è importante almeno menzionare i due concetti cardine che riteniamo fondamentali in questo tipo di approccio alla comprensione della complessità biologica, cioè i “vetri di spin” e le “reti neurali”.

Il primo è la profonda pittura (chiamata *rottura di simmetria di replica*, i.e. RSB [replica symmetry breaking], sviluppata a cavallo tra la fine degli anni '70 e l'inizio degli anni '80 da Giorgio Parisi, Decano dell'Istituto) ottenuta mediante la Meccanica Statistica inerentemente il comportamento a bassa temperatura dei *vetri di spin* (in approssimazione di campo medio). Tralasciando i tecnicismi, questi vetri di spin sono modelli termodinamici di reti completamente connesse, in cui su ogni nodo è posto uno spin (i.e., una variabile Booleana, cioè una variabile che può assumere solo valori dicotomici: +1 o -1) e questi spin interagiscono *tutti con tutti* mediante interazioni di coppia rappresentate dagli archi che li connettono (o meglio che connettono i nodi sui quali gli spin vivono), i quali -crucialmente- possono avere intensità sia positiva (cosa che favorisce l'allineamento dei due spin che formano la coppia connessa dall'arco) sia negativa (favorendo il disallineamento degli spin della coppia in questione). Un tale sistema, detto *frustrato* poiché il singolo spin può ricevere istruzioni conflittuali inerentemente il suo orientamento, funziona da *oscillatore armonico* (i.e., da archetipo) per i sistemi complessi poiché manifesta una dinamica frastagliata su un gran numero di scale di tempo, ha un'energia libera il cui numero di minimi è funzione crescente del numero di spin che formano il sistema e l'organizzazione spontanea dei suoi stati termodinamici è gerarchica: un paradigma piuttosto lontano da quello dei sistemi semplici, che tipicamente hanno una dinamica con un rilassamento termico che ha una sola scala caratteristica, un'energia libera con un numero di minimi che non scala con il numero di spin e non c'è alcuna organizzazione tra i suoi (esigui) stati termodinamici. Per dare un'idea di quanto innovativa

fosse la teoria RSB all'epoca, dalla sua formulazione originale semi-euristica alla sua dimostrazione matematicamente rigorosa (ottenuta grazie ai contributi fondamentali apportati da Francesco Guerra, anche quest'ultimo Professore Emerito dell'Istituto) sono passati 25 anni (il lettore interessato può trovare ulteriori informazioni in [2]).

Il secondo concetto, fortemente correlato al primo (nel senso che il primo -il vetro di spin- sancisce i caratteri generali del *sistema complesso tipico*, mentre ora ne scegliamo uno in particolare), ma che merita menzione a se stante (specialmente in queste note dedicate al sistema immunitario), è il quadro di *rete neurale* (uno dei più famosi ed interessanti modelli di vetro di spin) dipinto da Daniel Amit (Ordinario di Fisica Teorica presso l'Istituto, quando era in vita) ed i suoi collaboratori, nella loro rappresentazione meccanico-statistica del modello di rete associativa introdotto da John Hopfield negli anni '80 (che, a sua volta, formalizzava l'idea di apprendimento sinaptico proposta da Donald Hebb nei primi anni '50 e che, in ultima istanza, affondava le sue radici nella teoria dei riflessi condizionati di Ivan Pavlov, di cui Hebb fu studente): questo modello voleva offrire una spiegazione sistemica inerentemente i meccanismi cardine della formazione della memoria associativa nel cervello, facendola emergere come proprietà termodinamicamente spontanea, inevitabile risultato del tumultuoso e caotico interagire di un enorme numero di oggetti relativamente semplici (i.e. i neuroni), ma densamente connessi tra loro ed in maniera frustrata e non-lineare (i.e. mediate *sinapsi eccitatorie* e *sinapsi inibitorie*), che Amit era solito chiamare *assemblee neurali*. In questo contesto gli spin posti sui nodi del grafo mimano dei neuroni elementari rappresentati come *interuttori ON/OFF*, i quali possono emettere *spikes* -impulsi elettrici- (i.e. spin up/interruttore ON) o rimanere quiescenti (i.e. spin down/interruttore OFF) in funzione degli stimoli che a loro afferiscono, e poiché le sinapsi che collegano i vari neuroni (e quindi giocano il ruolo di archi da una prospettiva di teoria dei grafi) possono essere sia eccitatorie (i.e. archi ad intensità positiva) che inibitorie (i.e. archi ad intensità negativa), le reti neurali sono particolari realizzazioni di vetri di spin, che effettivamente ben si prestano a spiegare la memoria associativa come comportamento emergente, cioè come memoria distribuita (il lettore interessato può trovare ulteriori informazioni in [3], qui per semplicità abbiamo condensato tutta la struttura dell'arco [dendriti, assone, etc] nell'unico termine “sinapsi” per semplicità). Può essere utile ricordare che, in tempi passati (significativamente prima della rivoluzione culturale dello scorso secolo), questa prospettiva era del tutto assente nel pensiero scientifico canonico (ancora estensivamente dominato dal *riduzionismo*), secondo il quale invece, il singolo neurone era già in sé un oggetto “intelligente” e quindi non vi era mistero nella genesi delle proprietà intellettive superiori del cervello. Sin dai pionieristici esperimenti di Purkyne, sappiamo invece che il singolo neurone è un oggetto piuttosto elementare (squisitamente dal punto di vista della trasmissione d'informa-

zione ovviamente), assimilabile ad un *sommatore* o ad un *circuito integratore a soglia* -per declinarlo in un vocabolario di ingegneria elettronica- cioè un oggetto decisamente di bassa complessità: questo implicava quindi che le capacità superiori del cervello non fossero intrinseche nei suoi costituenti elementari, ma dovevano originarsi a livello più alto, motivando sia una trattazione *sistemica* (i.e. mediante la meccanica statistica) delle reti neurali, sia (congiuntamente al concetto di *universalità* precedentemente introdotto) la rozza (ma matematicamente comoda) schematizzazione del neurone come un elemento a due stati. È giusto menzionare che questa trattazione sistemica della rete neurale ha giocato anche un ruolo di primo piano nella moderna intelaiatura dell'Intelligenza Artificiale.

Infine, per la modellistica di alcuni aspetti del sistema immunitario a cui queste note sono dedicate, è di particolare rilievo la recente scoperta (riassunta in tre lettere [4] ed alcuni lavori estesi [5]) che vetri di spin su grafi bipartiti (cioè composti da diversi tipi -partiti- di spin) si comportano come reti associative su un solo grafo simili a quella di Hopfield. Infatti, come vedremo, una parte del sistema immunitario (la risposta *adattiva*) può essere descritta come un vetro di spin a due partiti (cioè un vetro di spin su un grafo bipartito), in cui ogni partito corrisponde ad un diversa branca cellulare (i.e. branca coordinatrice e branca effettrice), e quindi -grazie all'analogia appena sancita- il sistema nel suo insieme gode di proprietà intellettive superiori simili a quelle emergenti nel cervello: il sistema immunitario è per esempio in grado di *decidere*, in base ad un opportuno apprendimento, quale sia la migliore strategia di difesa da intraprendere in funzione dello stimolo antigenico presente, di *memorizzare* (sia i patogeni incontrati che le strategie intraprese che hanno avuto successo), di fare *riconoscimento dell'antigene* (i.e. "pattern recognition") cioè riconoscimento di alcuni segmenti proteici appartenenti al patogeno da eliminare, ma anche *delle cellule self* (cioè *proprie*) da salvaguardare. In seguito (da una *prospettiva cibernetica*) proveremo ad evidenziare profonde analogie funzionali e comportamentali tra le reti neurali e le reti linfocitarie, e, parimenti, cercheremo anche di metterne in risalto cruciali differenze che, di nuovo, sono sia funzionali sia comportamentali.

#### IL SISTEMA IMMUNITARIO: RETI CHIMICHE IN SINTESI

In una prima -minimale- descrizione, il sistema immunitario dei mammiferi è un insieme di cellule (linfociti, macrofagi, etc.) e messaggeri chimici (citochine, immunoglobuline, etc.), atto a salvaguardare il corpo ospitante dall'invasione di patogeni (i.e. batteri, virus, funghi, etc.) e dalla proliferazione incontrollata di cellule autoctone sregolate (i.e. patologie neoplastiche).

Si distingue tra la *risposta immunitaria innata* e quella *adattiva*: la prima è una risposta più semplice, operata da macrofagi, basofili, eosinofili, neutrofilo e monociti, mentre

la seconda è una risposta *complessa* (in grado addirittura di adattarsi all'evoluzione dei parassiti nel tempo) ed è operata esclusivamente dai *linfociti*.

Restringendo ancora, in queste note divulgative ci focalizzeremo solamente sulla risposta adattiva (quindi solo sui linfociti), al fine di provare a capire quali comportamenti emergenti le reti di linfociti possano manifestare.

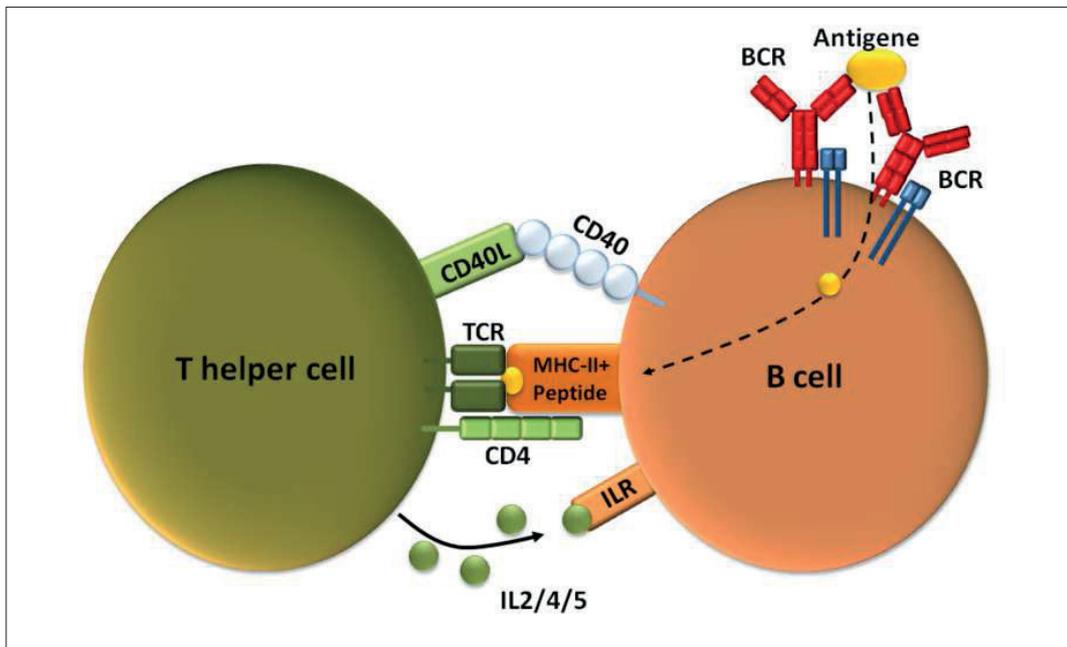
In prima approssimazione possiamo ulteriormente evidenziare, all'interno della risposta adattiva, due branche principali: la *branca coordinatrice*, composta da linfociti *T helpers* e *T suppressors*, e la *branca effettrice*, composta da linfociti *T killer* e *linfociti B*. Le lettere che accompagnano gli aggettivi dei linfociti, T e B, stanno ad indicare la loro provenienza: i linfociti T si formano nel timo (Thymus in Inglese), mentre i linfociti B si formano nel midollo osseo (Bone marrow in Inglese). Come vedremo, invece, gli aggettivi che accompagnano le lettere designano la *funzione* che questi hanno all'interno del sistema immunitario (i.e. gli helpers stimolano la proliferazione e l'attivazione di opportuni soldati della branca effettrice, mentre i suppressors la inibiscono).

Per quanto riguarda la branca effettrice, poiché il patogeno può fondamentalmente trovarsi o annidato all'interno di una cellula del corpo ospite o essere libero all'esterno di tutte le cellule (per esempio può diffondere attraverso il sistema linfatico), abbiamo bisogno di un'arma per combattere il patogeno dentro le cellule e di un'arma per combattere il patogeno fuori dalle cellule: i linfociti T killer uccidono per lisi le cellule infette (e sono quindi i responsabili inerentemente il primo punto), mentre i linfociti B sono incaricati della produzione di anticorpi. Questi ultimi sono particolari proteine che le cellule B (una volta attivate) secernono copiosamente (un solo linfocita B può arrivare a produrre più di 1000 anticorpi al secondo!) e, diffondendo a loro volta nel sistema linfatico, queste proteine sono in grado di legarsi chimicamente all'antigene del patogeno libero al fine di renderlo chimicamente inerte e maggiormente visibile ai macrofagi per la rimozione.

Ma come questi linfociti riconoscono l'antigene e non attaccano (quasi) mai le nostre cellule sane o le nostre proteine?

Il corpo di un uomo adulto ospita decine di miliardi di cellule B (e lo stesso vale grossomodo per le cellule T). Queste cellule esprimono un particolare recettore di membrana, chiamato B-cell-receptor (BCR, ed analogamente TCR per i linfociti T) il quale *riconosce* -cioè mostra altissima affinità di legame per- un determinato peptide, ad esempio un segmento di una proteina di virus (i.e. l'antigene): si usa spesso la metafora della *chiave-serratura* per descrivere l'interazione anticorpo-antigene.

A riposo, cioè nella (irrealistica) situazione di assenza di infezione, ogni uomo ha circa 100/1000 cellule B che esprimono il medesimo recettore (i.e., condividono lo stesso BCR e sono quindi funzionalmente identiche) e l'insieme di queste cellule è detto *clone linfocitario*. Quindi esistono centinaia di milioni (se non miliardi) di differenti cloni linfocitari all'interno di un sistema immunitario umano a riposo e que-



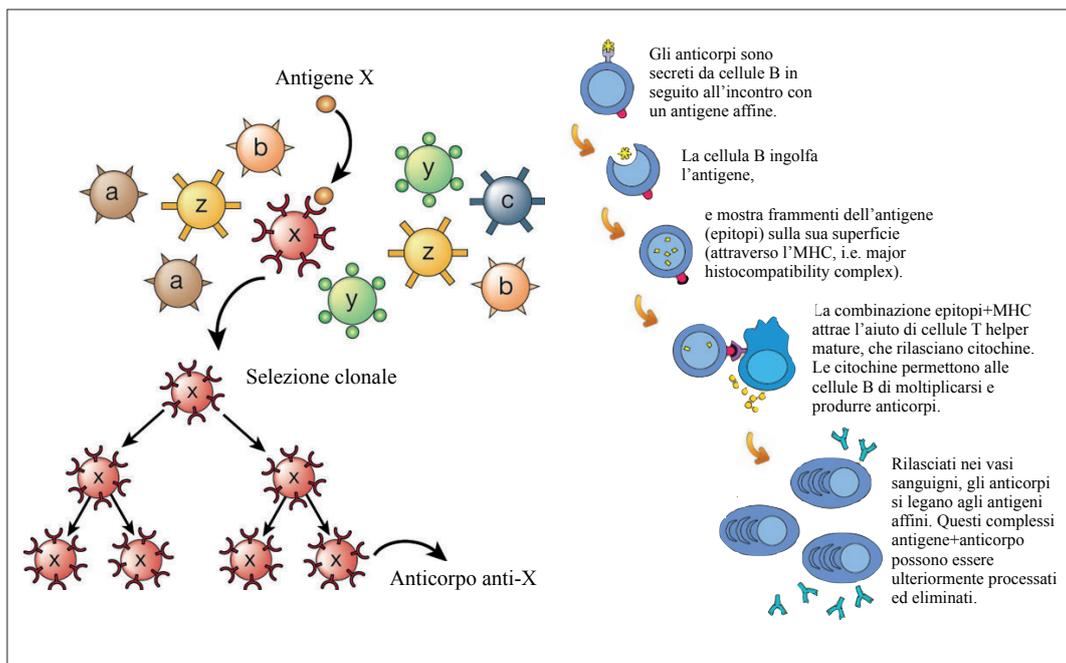
**Figura 1:** Una cellula B ha bisogno di due segnali per espandersi. Il primo è la presenza dell'antigene (al quale si è legata tramite il suo BCR, in alto a destra nella figura). Il secondo è un segnale di consenso da un linfocita helper, il quale dopo aver verificato l'alta affinità per il peptide antigenico presentato dalla cellula B al suo TCR (al centro della figura), secerne questo consenso in forma di proteine segnalatrici (citochine): in questo caso interleuchina-2, interleuchina-4 ed interleuchina-5 (in basso al centro della figura). Queste vengono assorbite dal recettore per l'interleuchina della cellula B, che viene così attivata.

sti formano il *repertorio* (cioè l'insieme di tutte le diverse armi a disposizione in un corpo in un dato istante). Si noti che il *repertorio potenziale* è all'atto pratico infinito e solo un'esigua parte di questo forma il *repertorio espresso* di un individuo, cioè l'insieme di cloni di cui stiamo parlando: la continua esposizione dell'ospite alla variabilità patogena della realtà che attraversa fa sì che i cloni che non servono vengano tenuti a bassa popolosità cellulare o addirittura soppressi (i.e. questi linfociti, se non stimolati su una scala temporale opportuna, sono soggetti ad apoptosi) e lascino il posto a nuovi cloni potenzialmente di concreto impiego contingente. Questa continua *ristrutturazione* del repertorio clonale avviene a livello genetico, mediante un processo di randomizzazione dell'impiego dei geni coinvolti nella formazione dei BCR e dei TCR, chiamato V(D)J-recombination il quale assicura un'enorme gamma di possibili recettori contro i patogeni esterni, ma tende ad eliminare i recettori *self* cioè quei recettori aberranti che -essendo formati casualmente- sono stati involontariamente costruiti per aggredire una cellula autoctona.

Semplificando ulteriormente, quando un virus penetra la barriera epiteliale e viene notato dalla difesa primaria, opportune cellule (e.g. dendritiche, ma anche gli stessi linfociti B, come nell'esempio di Figura 1) chiamate *antigen presenting cells* incamerano il patogeno e ne espongono frammenti (epitopi antigenici) sulla propria membrana cellulare che successivamente mostrano ai vari soldati dei vari cloni linfocitari nei linfonodi: se un clone ha alta affinità di legame per quel peptide (cioè se il BCR delle sue cellule ed il peptide antigenico bene si combinano secondo la metafora della chiave-serratura), previa autorizzazione dalla branca coordinatrice

mediante citochine di elicitazione secrete dai linfociti T-helper (che discuteremo a breve), inizia l'*espansione clonale*, il clone cioè inizia ad espandersi (i.e. le sue cellule iniziano a duplicarsi dando luogo ad un processo moltiplicativo) ed a secernere anticorpi, sbilanciando quindi la distribuzione clonale a suo favore (Figura 2). Quando l'infezione è eradicata, l'assenza di ulteriore stimolo, sinergicamente a segnali di quiescenza -citochine inibitorie- secreti dai linfociti T-suppressor, induce l'esuberanza di cellule B ad andare in apoptosi e l'ordine viene ripristinato.

Da questa descrizione grossolana di una risposta adattativa elementare appare manifesto il grado di alta interazione e coordinazione che è richiesto ai vari tipi cellulari al lavoro. In particolare, affinché la branca effettrice possa funzionare opportunamente, è richiesta una continua sinergia con la branca coordinatrice. Ma come funziona il dialogo tra queste due branche? Come abbiamo anticipato, una cellula effettrice (sia essa una cellula B o una T killer) ha bisogno di due segnali prima di poter iniziare l'espansione clonale (in linguaggio cibernetico potremmo assimilare questo comportamento funzionale a quello di una *porta logica AND*): il primo segnale è la presenza dell'antigene stesso, il secondo è un segnale di consenso proferito da una cellula T helper -anche essa attivata a sua volta dalla presenza dell'antigene (poiché qualche frammento del patogeno bene si lega anche al TCR dell'helper)- la quale dialoga con la cellula B mediante scambio di citochine (Figura 1): le citochine sono famiglie di proteine segnalatrici (e.g. gli interferoni, le interleuchine, etc.) le quali trasportano segnali di elicitazione (che promuovono l'attivazione della risposta effettrice, tipicamente veicolati dagli helpers) e segnali di inibizione



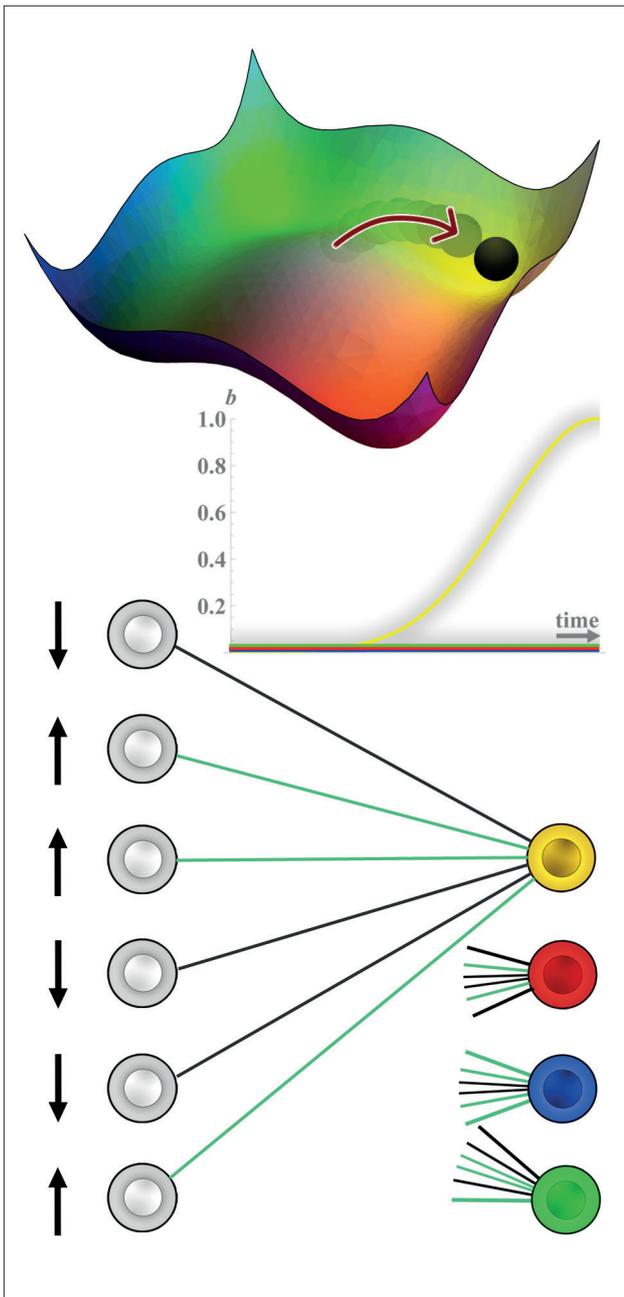
**Figura 2:** Esempio di *espansione clonale*: l'antigene x entra nel corpo e diverse cellule B (diversi cloni linfocitari) -a, b, c, ..., x, y, z competono per legarsi, come schematizzato in figura: chi ha il *miglior anticorpo* -cioè l'anticorpo che produce il miglior legame "chiave-serratura" - (la B-cellula x in questo caso), previa autorizzazione da un linfocita helper (si veda la figura 1) inizia a duplicarsi e rilasciare anticorpi.

(che promuovono la quiescenza nella risposta effettrice, tipicamente veicolati dai suppressors). Il *doppio-segnale* necessario per innescare una risposta costituisce un meccanismo di controllo fondamentale per evitare il proliferare di errori (e.g. scambiare una proteina autoctona per una virale ed aggregarla) poiché queste reazioni autoimmuni possono essere molto gravi, sovente anche fatali (il lettore interessato può trovare ulteriori informazioni nel testo classico di Janeway [6]): questo schema di "messa in sicurezza" funziona (anche se non perfettamente) perché, assumendo che ci sia un clone B con un recettore aberrante (diretto cioè contro una self-proteina), la probabilità che si sia formato un recettore aberrante (diretto proprio contro quella stessa proteina) anche inerentemente il TCR dell'helper (che ha genesi del tutto indipendente dal BCR), è piuttosto bassa (e certamente, senza la necessità di un secondo segnale per l'espansione clonale, si assisterebbe certamente a fenomeni autoimmuni piuttosto diffusi ma che, invece, sperimentalmente sappiamo essere -relativamente- rari). È di contro interessante notare come, seguendo questa prospettiva di teoria dell'informazione, poiché qualunque lavoro ordinato (in questo caso l'espansione clonale durante una risposta immunitaria) implica necessariamente una crescita del disordine nel sistema (che può portare ad un'involontaria reazione autoimmune), non si debba pensare al sistema immunitario come ad un genio perfetto ed onnipotente che ci proteggerà sempre, quanto ad una macchina termodinamica che sovente in caso di espansioni molto forti (linfocitosi) mostrerà fenomeni autoimmuni (verosimilmente transitori) e che più verrà usata più invecchierà e si logorerà, fino a non essere più in grado di proteggerci con il grado di zelo necessario alla nostra sopravvivenza (in un certo senso proprio come la senilità cerebrale).

#### ASPETTI FUNZIONALI DEL SISTEMA IMMUNITARIO: ANALOGIE CON LE RETI NEURALI

Per discutere la coordinazione tra le due branche (coordinatrice ed effettrice) di un tale sistema mediante una prospettiva di Meccanica Statistica, sintetizzeremo a seguire una ricerca approfondita dagli autori delle presenti note in [7] inerentemente il versante meccanico-statistico ed in [8] inerentemente quello cibernetico: possiamo immaginare di disporre i singoli cloni linfocitari sui nodi di un'opportuna rete bipartita (distinguendo cioè tra nodi effettori e nodi coordinatori) ed assegnare agli archi che li connettono (quando presenti, poiché le *assemblee linfocitarie* sono molto meno affollate delle neurali) dei pesi sia positivi (citochine stimolatrici) sia negativi (citochine soppressive): siamo quindi alle prese con un vetro di spin a due partiti (vedi Figura 3). Dal bagaglio di concetti presi in prestito dalla meccanica statistica nell'Introduzione di questo articolo, sappiamo che, dal punto di vista del processare l'informazione, tale sistema si comporta come una rete composta da un solo partito (la branca coordinatrice) però con proprietà di memoria associativa di tipo Hopfield (i.e. la matematica che descrive la rete linfocitaria è molto simile alla matematica che descrive la rete neurale): questo permette di inferire a livello sistemico come la rete stia operando nel suo complesso.

Il vantaggio di fruire di un modello che ci mostri questi fenomeni complessi come proprietà emergenti delle sottostanti reti chimiche è che ne permette il controllo quantitativo ed apre un'intera classe di nuove domande che possiamo porci sul funzionamento del sistema immunitario, come -per esempio- *qual'è la massima capacità di calcolo della rete?*



**Figura 3:** Esempio di attuazione collettiva di una strategia di difesa in un modellino di rete immunitaria composto da 4 diversi cloni effettori B (le 4 sfere colorate in basso a destra, in cui ogni colore designa un particolare BCR, cioè la capacità di riconoscere un particolare antigene) che dialogano con sei cloni coordinatori (le sei sfere bianche in basso a sinistra). Le interazioni tra loro avvengono tramite scambi di citochine (rappresentate come linee che congiungono i due partiti, effettore e coordinatore). Queste possono essere sia eccitatorie (linee verdi, afferenti a cloni T helpers (bianchi)) che inibitorie (linee nere, afferenti a cloni T suppressors (bianchi)). In un tale sistema, il rilassamento verso una configurazione stabile, raffigurato in alto, coincide con il richiamo per l'espansione di un clone particolare: nell'esempio in figura, lo stato della rete (rappresentato come una pallina nera in un paesaggio di energia libera con quattro minimi) finisce nel minimo giallo, implicando che tutti i linfociti helpers che interagiscono con il clone effettore giallo mediante le linee verdi (citochine eccitatorie) stiano secernendo verso il clone giallo citochine di attivazione (siano *spin up*, come mostrato al loro lato sinistro), mentre tutti i soppressori, che dialogano con il clone giallo mediante linee nere, siano quiescenti (*spin down*): il risultato di questa naturale dinamica è che il clone giallo viene spontaneamente e massimamente sollecitato (dalla branca coordinatrice nel suo insieme) ed inizia l'espansione clonale (si veda il pannello centrale che mostra concentrazioni clonali versus tempo e la figura 1), mentre gli altri cloni rimangono quiescenti.

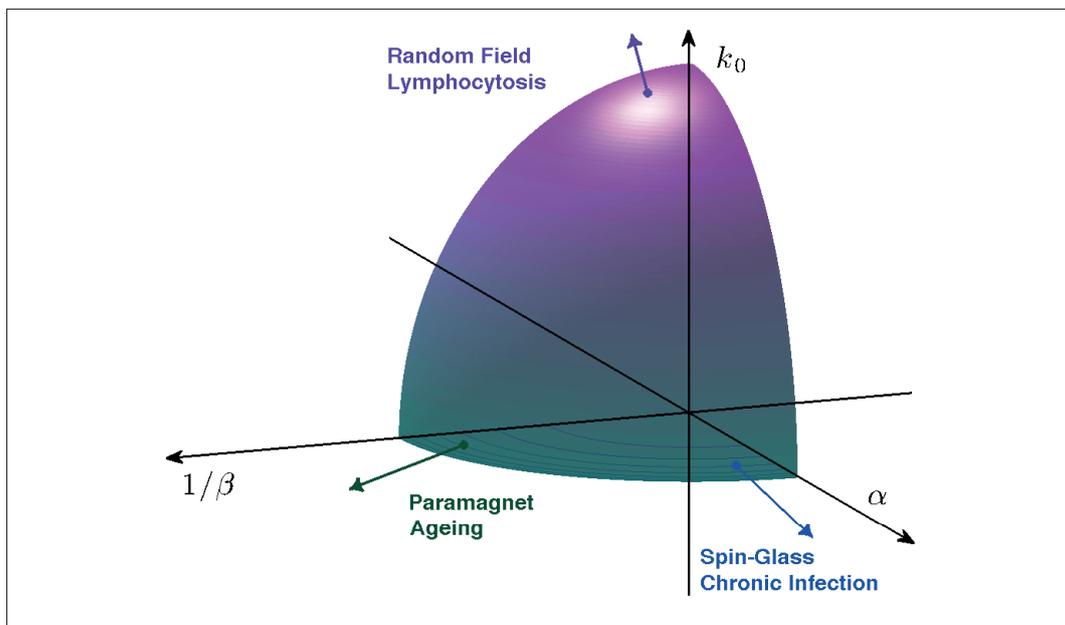
quanti bit di informazione processa al secondo e quanti ne ha a disposizione per la memoria? come varia la capacità di calcolo all'aumentare della diffusività dei suoi costituenti (per esempio in presenza di un innalzamento di temperatura, i.e. una febbre)? cosa succede quando la memoria satura? quanti cloni possono essere gestiti simultaneamente (i.e. mandati in espansione) mantenendo la probabilità di errori (come le manifestazioni autoimmuni) sotto una determinata soglia? Come variano queste proprietà man mano che il sistema invecchia?

Rispondere a questa nuova classe di domande si traduce anche in concreti scenari di funzionamento per la rete linfocitaria, come schematizzato nel diagramma di fase mostrato in Figura 4: da questa pittura capiamo bene perché, affinché il sistema funzioni correttamente, il numero di linfociti coordinatori deve essere maggiore di quello degli effettori (ed è ben noto sperimentalmente che nei soggetti affetti da H.I.V. -il virus che uccide i linfociti helper- tale vincolo nel tempo viene meno -fenomeno noto come *inversione della formula leucocitaria*- e, conseguentemente, nella transizione all'AIDS patologie autoimmuni divengono consuetudini); oppure perché le espansioni clonali non devono essere troppo intense e prolungate (i.e. linfocitosi), e come mai in caso contrario queste possono comportare autoimmunità transiente o permanente (ciò che è sperimentalmente ben rappresentato nei soggetti affetti da A.L.P.S. -autoimmune lymphoproliferative syndrome- dove tale correlazione diventa purtroppo lapalissiana).

Speriamo e crediamo di poter presto rispondere anche a molte altre domande (più "pratiche"), che si frastagliano nitide all'orizzonte, quali ad esempio: possiamo riprogrammare la rete per farle notare antigeni che da sola non riesce a vedere? (come alcuni tumori in grado di eludere l'immunosorveglianza), possiamo fondere naturalmente questo approccio teorico con le moderne tecniche sperimentali dell'anticorpo monoclonale e del virus-vettore? Se queste ricerche (pubbliche) continueranno ad essere finanziate speriamo di poter presto rispondere.

#### ASPETTI FUNZIONALI DEL SISTEMA IMMUNITARIO: DIFFERENZE CON LE RETI NEURALI

Poiché quanto esposto in precedenza accomuna -a livello modellistico e forse comportamentale- sistema nervoso ed immunitario, è bene anche riportare differenze importanti (sempre da questa prospettiva funzionale) tra queste reti. In primis, nelle reti neurali un grafo esiste realmente (ed è possibile analizzarlo anche staticamente, e.g. mediante analisi al microscopio come nei pionieristici lavori di Cajal), mentre le reti linfocitarie sono intrinsecamente dinamiche ed una foto al sistema (qualora possibile) non sarebbe in grado di rilevarle. Resa quantitativa, tale osservazione sancisce una cruciale differenza topologica tra i due sistemi (che si traduce in una parimenti netta diversità funzionale nel modo in cui i due sistemi processano l'informazione): la connettività a cui lavorano le loro reti è profondamente diversa. Mentre



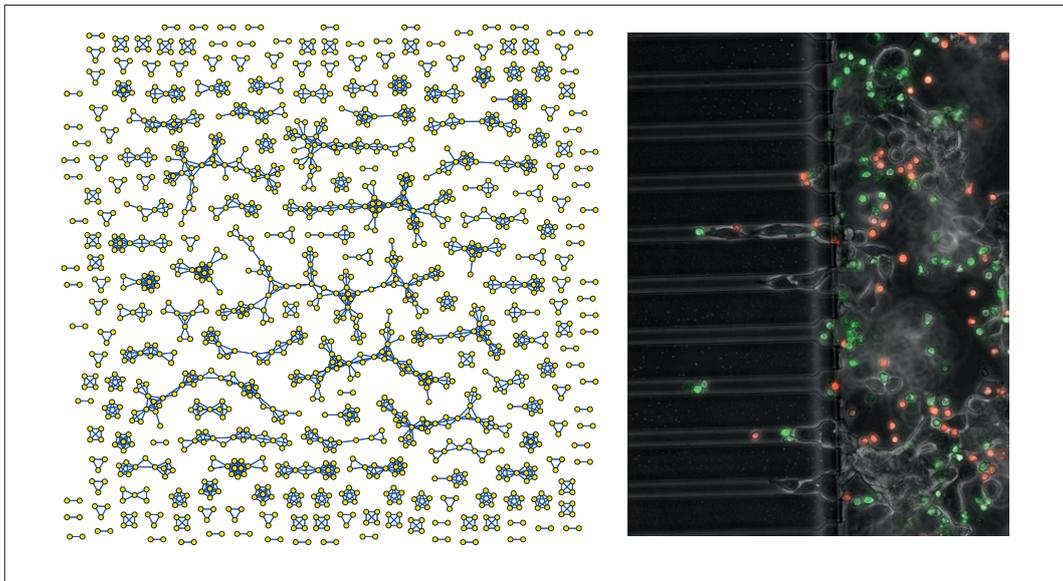
**Figura 4:** Uno dei tanti possibili diagrammi di fase della rete immunitaria. La regione di funzionamento corretto della rete è quella racchiusa nella *sezione di uovo colorata*: sugli assi troviamo  $\alpha$ , cioè il rapporto tra il numero di linfociti effettori e quelli coordinatori, per il quale dovrebbe essere sempre  $\alpha < 1$  affinché la rete non esca dall'uovo, che ne rappresenta la regione di corretto funzionamento (e finisce in una patologica fase di *spin-glass puro*); l'asse  $k_0$  tiene conto del numero di linfociti in esubero prodotti dalle varie espansioni clonali simultaneamente attive, il quale non dovrebbe superare mai la soglia data dall'intersezione del bordo dell'uovo con l'asse poiché superata tale soglia, al richiamo corretto si associa sistematicamente anche una percentuale di errori -e.g. manifestazioni autoimmuni- (poiché la rete è finita in una patologica fase di *random field* nel gergo della Meccanica Statistica), e  $1/\beta$ , il livello di rumore -che persistentemente affligge la rete come sancito dal Secondo Principio della Termodinamica- (il quale, se troppo alto, proietta la rete in una patologica situazione di *paramagnet*).

la rete neurale è altamente connessa, ed un neurone dialoga con decine o centinaia di migliaia di altri neuroni tramite invio di segnali elettrici -i quali si propagano veloci e lontano mediante cavi amplificati (i.e. via i nodi di Ranvier) ed isolati (grazie alla guaina mielinica), all'interno della rete linfocitaria i dialoghi rappresentano ciò che è chiamata *chemical specificity*, avvengono cioè a cortissimo raggio (per esempio mediante diffusione di citochine) e ad alto livello di rumore: questa differenza strutturale si traduce in una fondamentale differenza funzionale: processazione seriale ad alto contenuto informativo (reti di neuroni) vs processazione parallela a basso contenuto informativo (reti di linfociti).

Per comprendere come la rete neurale sia un processatore d'informazione prevalentemente seriale -ed operante ad alto contenuto di informazione, mentre la rete immunitaria sia un processatore d'informazione altamente parallelo -che opera a basso contenuto d'informazione, assumiamo per un attimo di avere  $N$  neuroni che gestiscono  $P$  memorie, per esempio  $P$  immagini (con  $P$  dello stesso ordine di grandezza di  $N$ ) nella rete neurale e, parimenti, di avere  $N$  linfociti coordinatori che gestiscano  $P$  (sempre confrontabile con  $N$ ) linfociti effettori nella rete linfocitaria: la conseguenza di questa diversità strutturale tra le due reti fa sì che la prima abbia  $N$  neuroni estensivamente connessi che lavorano in completa sinergia per portare a termine un singolo compito (i.e., il richiamo di una memoria precedentemente immagazzinata) ad alto contenuto informativo (per esempio il riconoscimento di un'immagine tra le  $P$  possibili), mentre la seconda, l'immunitaria, dispone gli  $N$  cloni linfocitari coordinatori e i  $P$  cloni linfocitari

effettori in un grafo bipartito, nel quale questi cloni vengono ulteriormente spaccettati in piccoli gruppi (clusters o cliques) quasi indipendenti (come mostrato in Figura 5), in maniera tale da operare a basso contenuto di informazione ma, parimenti, di permettere la simultanea esecuzione di molteplici compiti in parallelo (che si traduce nel permettere a più cloni B o T-killer di espandersi contemporaneamente e preservare quindi il corpo nel caso -piuttosto comune- di infezioni multiple): come abbiamo visto infatti, il ruolo delle citochine è fondamentalmente di promuovere o inibire l'espansione clonale, quindi i loro messaggi possono essere compressi in picchissimi bits; non è il controllo distribuito a necessitare di *alta risoluzione* nella risposta adattativa, ma è invece la parte di *pattern recognition* operata dai BCR e TCR ad avere questa esigenza (proprio come richiesto per il riconoscimento di un'immagine nella controparte neurale): è interessante notare che scienziati di fama mondiale, quali Mehran Kardar al MIT o William Bialek e Curtis Callan a Princeton -tutti con un passato storico nella Meccanica Statistica e nella Fisica Teorica in generale- si stanno occupando in tempi recenti proprio di studiare questa risoluzione dei BCR e TCR, iniziando con lo stimare concretamente le proprietà (i.e. la *completezza*) del repertorio di risposta clonale nei mammiferi (ed il lettore interessato può trovare ulteriori informazioni in [9,10]), ma entrare nei dettagli del riconoscimento antigenico in funzione della completezza del repertorio espresso esula dalle aspettative della presente esposizione.

Speriamo in un futuro breve di poter raccontare ulterio-



**Figura 5:** Sinistra: un esempio di una rete linfocitaria realistica (che, da una prospettiva di Teoria dei Grafi, appare *sottopercolata*), dove una *componente connessa macroscopica* è assente, in favore di un insieme di tanti piccoli gruppi (*cliques*) di pochi cloni separati debolmente interagenti. Destra: una fotografia (di una parte) della rete linfocitaria (in rosso la branca effettrice, in verde quella coordinatrice) estrapolata da un nostro esperimento di dinamica linfocitaria su tecnologia LabOnChip [8].

ri sviluppi di questa affascinante branca della scienza, dove molte discipline sinergicamente collaborano per cercare di comprendere la miriade di meravigliosi meccanismi che permettono il fenomeno della vita e del suo preservarsi.

#### BIBLIOGRAFIA

[1] M.A. Nowak, R.M. May, *Virus Dynamics: mathematical principles of immunology and virology*, Oxford University Press (2000) & A.S. Perelson, G. Weisbuch, *Immunology for physicists*, Rev. Mod. Phys. 69.4:1219 (1997).

[2] G. Parisi, *Infinite number of order parameters for spin-glasses*, Phys. Rev. Lett. 43:1754, (1979), & G. Parisi, M. Mezard, M.A. Virasoro, *Spin glass theory and beyond*, World Sci. Publ. (1985), & F. Guerra, *Broken replica symmetry bounds in the mean field spin glass model*, Comm. Math. Phys. 233:1, (2003).

[3] J.J. Hopfield, *Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities*, Proc. Natl. Acad. Sc. 79:2554, (1982) & D.J. Amit, H. Gutfreund, H. Sompolinsky, *Spin-glass models of neural networks*, Phys. Rev. A 32:1007, (1985) & D. Hebb, *The organization of Behavior: A neuropsychological theory*, Cambr. Press (1949).

[4] E. Agliari, A. Barra, A. Galluzzi, F. Guerra, D. Tantari, F. Tavani, *Retrieval capabilities of hierarchical networks: From Dyson to Hopfield*, Phys. Rev. Lett. 114:028103 (2015) & P. Sollich, D. Tantari, A. Annibale, A. Barra, *Extensive parallel processing on scale-free networks*, Phys. Rev. Lett. 113:028192 (2014) & E. Agliari, A. Barra, A. Galluzzi, F. Moauro, F. Guerra, *Multitasking associative networks*, Phys. Rev. Lett. 109:268101 (2012).

[5] E. Agliari, A. Annibale, A. Barra, A.C.C. Coolen, D. Tantari, *Immune networks: Multitasking capabilities close to saturation*, J. Phys. A 46:415003 (2013) & E. Agliari,

A. Annibale, A. Barra, A.C.C. Coolen, D. Tantari, *Immune networks: Multitasking capabilities at medium load*, J. Phys. A 46:335 (2013).

[6] C. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. Shlomchik, *Immunobiology*, Garland Science Publ., New York, (2005).

[7] E. Agliari, A. Barra, G. Del Ferraro, F. Guerra, D. Tantari, *Anergy in self-directed B cells form a statistical mechanics perspective*, J. Theor. Biol. 375:21 (2015) & E. Agliari, A. Barra, F. Guerra, F. Moauro, *A thermodynamical perspective on immune capabilities*, J. Theor. Biol. 267:48 (2011).

[8] E. Agliari, M. Altavilla, A. Barra, L. Dello Schiavo, E. Katz, *Notes on stochastic (bio)-logical gates: computing with allosteric cooperativity*, Nature Sci. Rep. 5:9415, (2015) & E. Agliari, A. Barra, et al., *Cancer driven dynamics of immune cells in a microfluidic environment*, Nature Sci. Rep. 4:6639, (2014) & E. Agliari, A. Barra, R. Burioni, A. Di Biasio, G. Uguzzoni, *Collective Behaviours: from biochemical kinetics to electronic circuits*, Nature Sci. Rep. 3:3458 (2013).

[9] T. Mora, A.M. Walczak, W. Bialek, C.G. Callan, *Maximum entropy models for antibody diversity*, Proc. Natl. Acad. Sc. 107:5405, (2010), & A. Murugan, T. Mora, A.M. Walczak, C.G. Callan, *Statistical inference of the generation probability of T-cell receptors from sequence repertoires*, Proc. Natl. Acad. Sc. Early Edition Sept. 17 (2012).

[10] A. Kosmrlj, A.K. Chakraborty, M. Kardar, E.I. Shakhnovich, *Thymic selection of T-cell receptors as an extreme value problem*, Phys. Rev. Lett. 103:068103, (2009) & A. Kosmrlj, A.K. Jha, E.S. Huseby, M. Kardar, A.K. Chakraborty, *How the thymus designs antigen-specific and self-tolerant T cell receptor sequences*, Proc. Natl. Acad. Sc. 105:16671, (2008).