

Sulle alte diluizioni: cenni di farmacodinamica del rimedio omeopatico

RIASSUNTO

Questo lavoro costituisce una rassegna delle attuali teorie riguardanti la farmacodinamica del medicinale omeopatico. È necessario partire dall'idea che la patologia rappresenti una conseguenza della perturbazione di sistemi molecolari e bioelettrodinamici nell'organismo: le HD potrebbero trasportare un'informazione in grado di spostare lo squilibrio globale del paziente verso un nuovo "attrattore dinamico" più prossimo allo stato di salute. È auspicabile un progressivo approfondimento in futuro di questi temi.

PAROLE CHIAVE

Omeopatia, omeodinamica, meccanismo d'azione del rimedio omeopatico, ricerca in omeopatia

SUMMARY

This work constitutes a review of the present theories regarding the homeodynamics of homeopathic remedies. It is necessary to start from the idea that the pathology represents a consequence of the perturbation of molecular systems in the organism: HD might carry an information able to move the global imbalance of the patient toward a new "dynamic attractor" nearer to the state of health. A progressive widening of these themes is desirable in future.

KEY WORDS

Homeopathy, homeodynamic, mechanism of action of homeopathic remedy, homeopathic research.

INTRODUZIONE

In questo articolo proponiamo una panoramica di recenti rassegne tecnicamente molto impegnative riguardanti le ipotesi sul meccanismo d'azione a livello biologico dei rimedi omeopatici.

Lo studio farmacocinetico dei preparati in alte diluizioni (HD) è difficile per la carenza di metodi di analisi aventi una sensibilità sufficiente. Sono invece in aumento le evidenze sperimentali riguardanti la loro farmacodinamica.

Il concetto di farmacodinamica si affianca bene all'intuizione di Hahnemann di spiegare l'effetto dei farmaci non tanto come un fatto "quantitativo", dipendente dalle "dosi" di materia, quanto come una positiva interazione con le energie

It is only by their dynamic action on the vital force that remedies are able to re-establish and do actually re-establish health and vital harmony. (Organon, § 16)

dell'organismo. Nel paragrafo 22 dell'Organon, afferma: *Quando la forza vitale, per cause perniciose, ammalata, può esprimere le sue perturbazioni unicamente con disturbi di buon andamento della vita dell'organismo e con sensazioni dolorose: così chiede aiuto al medico intelligente. Se detto aiuto non viene, la forza vitale cerca di salvarsi acutizzando i dolori e precipuamente con violente scariche, costì quello che costì, sia pure i maggiori sacrifici od anche la distruzione della vita. La forza vitale perturbata patologicamente possiede per guarire qualità così poco esemplari, che tutte le alterazioni ed i sintomi da essa determinati nello stato dell'organismo costituiscono la malattia stessa.*

Anche se i medicinali omeopatici comprendono un ampio intervallo di diluizioni (in genere si tende a trascurare il fatto che quelli in basse diluizioni contengono notevoli dosi di principi attivi), è chiaro che le HD (che si trovano oltre la costante di Avogadro-Loschmidt) rappresentano l'aspetto più difficile e controverso della materia. Lo studio dei meccanismi d'azione delle HD richiede l'identificazione di un possibile trasferimento di informazione "non-molecolare" o "meta-molecolare".

EVIDENZE DI LABORATORIO

Evidenze sperimentali generate in laboratorio hanno identificato un numero significativo di molecole e cellule bersaglio del farmaco omeopatico, e gli effetti farmacodinamici dei rimedi omeopatici sono stati dimostrati da studi di laboratorio condotti in vitro o su modelli animali. È stato dimostrato che loro bersagli dell'azione comprendono sistema immunitario

1. BEATRICE ANDREOLI
Medico Chirurgo, Omeopata

2. PAOLO BELLAVITE
Medico Chirurgo, Ematologo, professore di Patologia generale

e meccanismo dell'infiammazione. E' stata studiata anche la capacità delle HD di modulare l'espressione genica nell'uomo e in organismi unicellulari: i risultati - cui ha contribuito in modo determinante il gruppo veronese comprendente Paolo Bellavite, Marta Marzotto, Clara Bonafini e Debora Oliosio - sostengono l'ipotesi che il farmaco omeopatico possa attivare o disattivare alcuni geni rilevanti, iniziando una cascata di attivazioni in grado di correggere l'espressione errata che aveva generato il processo patologico. Con la tecnica del microarray si è mostrato come il medicinale omeopatico abbia un'azione nel modulare l'espressione genica.

L'espressione genica potrebbe essere letta come un sistema dinamico "critico", vicino alla transizione di fase tra ordine e caos, estremamente sensibile a condizioni iniziali e minime perturbazioni. I networks dedicati all'espressione genica potrebbero divenire bersaglio del messaggio trasportato dalle HD: farmaci ad alte diluizioni potrebbero essere considerati una soluzione complessa dotata di strutture nanoparticolate in grado di trasmettere informazioni farmacologiche a fluidi biologici e sistemi cellulari critici per mezzo di processi di risonanza. L'effetto potrebbe essere mediato dal sistema dinamico intracellulare presente nell'acqua nelle cellule viventi. L'esistenza di bersagli specifici cellulari e molecolari non significa che l'effetto del preparato omeopatico possa essere spiegato solo sulla base di interazioni locali. L'azione dell'omeopatia si esplica in sistemi complessi, con caratteristiche specifiche: si parla di "sistemi non-lineari".

In biologia, il trasferimento di informazione non dipende solo dalla dose della molecola-segnales ma anche dal "modo" in cui il segnale è ricevuto dalle molecole bersaglio, essendo l'informazione non solo quantitativa ma anche spazio-temporale. Per poter creare una base scientifica a supporto dell'omeopatia è necessario adottare un approccio maggiormente non-locale. Un possibile modello riguarda il ruolo di interazioni oscillatorie EM rappresentanti impulsi regolatori oppure - nel caso di un processo patologico - deregolatori.

INTERAZIONI A LIVELLO RECETTORIALE

In generale, il "potere biologico" di un medicinale dipende dall'affinità tra molecola e sito di legame e dalla risposta del sistema da guarire/trattare. Per le HD, che contengono una dose molto bassa della sostanza attiva, si implica l'esistenza di meccanismi di amplificazione a qualche livello nella trasmissione/traduzione del segnale.

In generale, recettori per molecole segnale o per altri tipi di messaggi (luce, segnali EM, potenziali d'azione) sono estremamente plastici e le cellule possono aumentare o diminuire il numero dei recettori specifici e modificare l'affinità per molecole segnale; la responsività è controllata a vari livelli

nella cellula e la sensibilità a stimoli esterni si modifica durante il decorso della patologia. Tutti i meccanismi coinvolti sono suscettibili a modulazioni farmacologiche oltre che da regimi dietetici. Molecole extracellulari o perfino un segnale molecolare o campi EM estremamente bassi possono attivare o regolare una serie di reazioni a catena che conducono all'attivazione o "downgrading" di una specifica funzione cellulare relativa ad un particolare segnale. In questo modello, l'interazione tra un rimedio omeopatico e la superficie cellulare produce una cascata di reazioni biochimiche nella cellula e questi eventi possono essere enormemente amplificati a livello recettoriale e post-recettoriale, fino alla modificazione dell'espressione genica.

Nel trasferimento dell'informazione e nell'amplificazione del segnale è coinvolto il fenomeno della "risonanza". La risonanza richiede un sistema fisico in grado di effettuare una transizione tra due o più stati (oscillazione) e di essere perturbato da uno stimolo dato da un "rumore" a-periodico e un segnale periodico più debole.

Il potenziale di membrana è una sorta di "rumore EM" generato dalla vibrazione continua di cariche e legami tra molecole e dalla fluttuazione nella dinamica dei canali ionici. Le proteine di membrana interagiscono anche con molecole e clusters di acqua, sicché esiste l'ipotesi che gli effetti biologici delle HD possano essere mediati dalla trasmissione di energia EM (ed informazione) attraverso l'acqua, in particolare dal trasferimento di protoni lungo la catena di molecole di acqua. Gli ioni possono diffondere più velocemente se queste molecole presentano una conformazione geometrica favorevole; inoltre, soluzioni altamente diluite e successe presentano un'aumentata conduttività elettrica.

"DINAMICA" DEI SISTEMI BIOLOGICI

Un sistema biologico si potrebbe rappresentare in modo schematico come una rete dinamica dotata di vari "nodi", nella quale sono possibili un'attività basale oppure un'iperattivazione (se un segnale stimolante prevale su uno inibente) o una desensibilizzazione (in caso di processo inverso). Una desensibilizzazione "omologa" può essere determinata da un trattamento primario ad alte dosi. Queste reti sono dinamiche e i vari nodi possono essere influenzati sia da segnali interni che da stimoli esterni. La tendenza della rete sarà quella di "rilassarsi" nella configurazione stabile che richiede il minor dispendio energetico; anche in questa conformazione, tuttavia, rimane una "memoria associativa", che diventa una proprietà globale della rete, definita come la maggiore suscettibilità del nodo che ha subito precedentemente un processo di attivazione (o disattivazione).

Nei sistemi biologici è presente un continuo flusso di ener-

gia, il quale, se arrestato in determinati distretti corporei, potrebbe determinare un danno biologico, inteso come l'alterazione della funzionalità di una parte dell'organismo immediata o ritardata. Ogni individuo presenta geni e/o sistemi di geni con una "performance" inferiore a quella considerata come perfetta, ed è intesa come "patologia" non solo una condizione che porta ad un'espressione sintomatologica, ma qualsiasi alterazione del sistema che determini un peggioramento di una sua funzione.

La patologia ha eziopatogenesi interna (genetica) o ambientale, ma nella maggior parte dei casi multifattoriale. Essa ha esordio con l'attivazione di un "nodo", che determina a cascata modificazioni nella funzionalità degli altri nodi ad esso collegati in una reazione che porta il sistema a conformarsi in uno stato "patologico" e "lontano dall'equilibrio", che richiede un grande dispendio energetico. La guarigione avviene quando la rete nuovamente si "rilassa" e torna ad uno stato energetico vantaggioso; a questo punto, i nodi interessati dal processo mantengono una memoria associativa per cui un'ipotetica reazione successiva allo stesso patogeno si può attuare con un minore allontanamento dall'equilibrio e un conseguente minor rischio di malattia.

Reazioni come quelle descritte sono sempre presenti e si possono considerare fisiologiche o parafisiologiche, essendo l'organismo umano un sistema biologico aperto e in continua perturbazione. Tuttavia, è possibile che si giunga all'innesco di un processo patologico vero e proprio quando la reazione allo stimolo dannoso è grave o sproporzionata. Se la reazione presenta un'intensità eccessiva e risulta essa stessa dannosa, si parla di "malattia acuta". Il fatto che un'oscillazione possa determinare questo evento dipende dal fatto che il sistema nel suo insieme si trovava già in condizioni di disordine organizzativo, condizione che precede l'innesco del fatto acuto: la patologia avviene in quanto sussistono già condizioni - spesso transitorie - di squilibrio nelle comunicazioni omeodinamiche generali. Tale squilibrio determina l'errore nell'interpretazione di uno stimolo altrimenti volto a reazioni adattative e riparative dell'organismo. Un sistema con un disordine cronico di questo tipo presenta un alto consumo di energia ed è molto più suscettibile ad ulteriori stimoli dannosi.

Nelle malattie croniche le reazioni omeodinamiche locali, che sono innescate da un fattore dannoso e che avrebbero lo scopo di portare ad un riadattamento del sistema, conducono ad una condizione di adattamento "errato" e causa di un dispendio energetico maggiore e di una riparazione non completa del danno iniziale. Il "rilassamento" del sistema avviene in una condizione "semi-stabile" ma non ottimale (fisiologica), nel contesto di un cosiddetto "bacino di

attrazione" anomalo. Questa nuova condizione determina la comparsa di sintomi cronici e risulta irreversibile spontaneamente, poiché ha bisogno di uno stimolo proveniente dall'esterno per poter guadagnare la "spinta" per rientrare all'interno di un equilibrio fisiologico e stabile (figura 1).

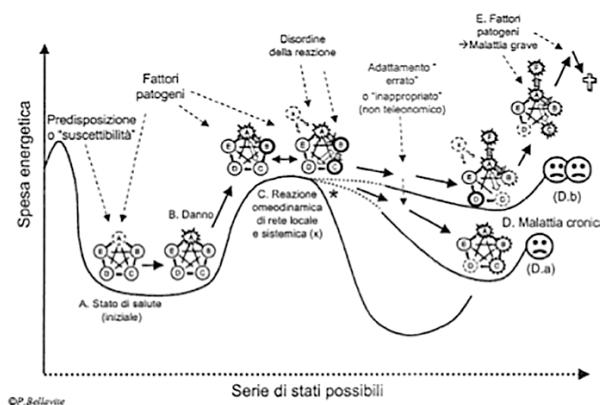


Fig. 1. Dinamiche di reazioni e di patologia cronica

L'ESSENZA DELLA FARMACODINAMICA OMEOPATICA

Già nelle prime ipotesi formulate dal gruppo di Bellavite, anche in collaborazione con Andrea Signorini, era presente l'idea che la desensibilizzazione omologa si potesse conciliare con una ipersensibilità "eterologa" (verso segnali diversi capaci di riattivare lo stesso sistema di compenso che era stato bloccato dalla malattia). Se si trova il modo di evocare tali sensibilità eterologhe, è possibile "sbloccare" un sistema cronicamente disordinato e riprendere il flusso di informazioni capaci di far "rilassare" il sistema in oggetto verso una situazione omeodinamica migliore, più teleonomica (un passo verso la "vera" guarigione).

Il medicinale omeopatico potrebbe apportare al sistema in condizioni patologiche l'"energia" necessaria per il ritorno allo stato di salute iniziale. Tale teoria potrebbe, almeno parzialmente, giustificare anche il cosiddetto "aggravamento omeopatico", ossia il transitorio esacerbarsi dei sintomi nel paziente all'inizio di un trattamento, cui segue un miglioramento duraturo.

Secondo la teoria omeopatica classica, il rimedio "unico" in grado di portare alla regolazione un organismo malato è quella stessa sostanza che è in grado di produrre sintomi simili in un organismo sano. La farmacopea omeopatica è stata sviluppata attraverso sperimentazioni di centinaia di sostanze in individui sani ("proving") per estrapolare il loro effetto specifico e globale.

La caratteristica "similitudine terapeutica" nell'azione farma-

cologica del medicinale omeopatico si potrebbe basare sostanzialmente sul fenomeno diffuso dell'inversione degli effetti biologici, che dipende da: (a) dose utilizzata e assorbita, (b) posologia, (c) stato fisiologico del sistema/organismo che assume la sostanza. Una combinazione data da uno o più di questi fattori, assieme alla scienza della complessità, genera una teoria consistente dell'effetto omeopatico del "simile".

La capacità delle HD di modificare il comportamento in cellule, animali e persone può essere ascritto all'alta sensibilità dei bersagli coinvolti e all'esistenza di svariati punti di biforcazione nella dinamica del processo patologico. Un allontanamento dalla condizione di equilibrio, attraverso queste biforcazioni, a livello sia molecolare che cellulare, conduce alla progressione della malattia.

Ci sarebbe da distinguere tra "malattie" acute e croniche, distinzione molto importante perché la malattia acuta è spesso un "eccesso" di reazione, mentre la cronicità è un "disordine" e quindi le azioni terapeutiche ricercate con il "simile" sono concettualmente molto diverse. Tale argomento, trattato in altri lavori del gruppo di Bellavite ivi compreso il libro "La complessità in medicina" (Tecniche Nuove, Milano 2009), esula dallo spazio concesso da questa breve rassegna.

FISICA E BIOFISICA

Il trasferimento di informazione farmacologica da un rimedio a bassa e media potenza al sistema biologico può avvenire per mezzo di interazioni molecolari. Le HD, però, probabilmente usano vie "meta-molecolari" per la trasmissione del segnale. Per cercare di spiegare l'azione delle HD è necessario integrare biofisica, biologia molecolare e biologia dei sistemi. Il paradigma bioelettromagnetico emergente rivaluta un tipo di comunicazione a lungo raggio, non solo inter-molecolare ma anche ad un livello sopra-molecolare, di organizzazione dei sistemi biologici.

Le cellule sono capaci di individuare e rispondere a deboli campi elettrici e magnetici, potenzialmente per mezzo di legami tra glicoproteine e canali ionici. Evidenze sperimentali mostrano come l'informazione biologica in grado di modulare comportamenti e risposte cellulari possa essere trasferita con segnali elettrici, suggerendo l'esistenza di una natura EM precedentemente sconosciuta per il segnale molecolare. Questo segnale viene "memorizzato" e poi trasportato dall'acqua e permette la trasmissione in vivo della specifica informazione molecolare tra due biomolecole funzionali.

L'esistenza di nanodomini nell'acqua è stata introdotta per spiegare l'effetto delle HD in omeopatia. Simulazioni mostrano che questi nanodomini, che hanno lunga durata, possono interagire con i loro bersagli convertendoli in forma attiva. Un modello così semplice omette molte delle

complessità proprie dell'organismo vivente, ma tocca gli elementi essenziali dell'azione del rimedio omeopatico.

Secondo la teoria elettrodinamica dei campi, quando l'energia contenuta nel campo EM di un dominio di coerenza diviene uguale a (i.e. risona con) l'energia di attivazione di una specifica molecola non acquosa, il dominio di coerenza rilascia la propria energia per compiere una specifica reazione. La patologia può essere allora intesa non solo come anormalità funzionale o molecolare-strutturale, ma anche come perturbazione di un'intera rete di comunicazione EM, basata su interazioni a lungo raggio tra elementi che oscillano a frequenze specifiche coerenti e quindi in grado di risonare. Il processo patologico comprende un'alterazione della coerenza, che può essere ricondotta ad uno stato di equilibrio per mezzo di un cambio di frequenza imposto dalla risonanza con un diverso oscillatore. Il rimedio omeopatico potrebbe agire come tale, poiché contenente elementi oscillanti in fase (coerenti) e capaci di trasmettere queste frequenze di oscillazione sia a fluidi biologici che a strutture complesse "metastabili" e caratterizzate da una risposta non lineare, per mezzo di un processo di risonanza. La risonanza si instaura tra le frequenze proprie del medicinale e gli oscillatori presenti nell'organismo vivente alterato dal processo patologico.

TEORIA DEL SIMILE E ORMESI

L'efficacia di un farmaco si considera intuitivamente maggiore quante più molecole della sostanza raggiungono il proprio bersaglio d'azione. Tuttavia, la curva dose-risposta è spesso non-lineare e può assumere perfino un andamento paradossale. Esiste una manifestazione frequente che riguarda gli effetti delle basse dosi molecolari, le quali sembrano avere effetti opposti rispetto alle alte dosi, come si vede nella cosiddetta "ormesi". In generale, l'ormesi è una reazione dose-risposta con andamento bifasico, per cui molti sistemi biologici presentano risposte opposte a differenti dosi di svariati stimoli. Effetti farmacologici acuti e cronici ottenuti in vivo spesso sono opposti: il fenomeno si può verificare utilizzando sia farmaci convenzionali che omeopatici.

Il fenomeno dell'ormesi potrebbe fornire una struttura per l'interpretazione degli effetti omeopatici, perlomeno limitatamente alle basse diluizioni. Effetti inversi o "paradossi" di una sostanza biologicamente attiva su specifici bersagli si possono osservare spesso al variare delle concentrazioni o delle dosi del composto. Questi effetti, già descritti in passato per mezzo della "Legge di Arndt-Schulz" possono essere dimostrati da una curva dose-risposta "ad U invertita". Il fenomeno dell'ormesi è stato acquisito solo recentemente dalla tossicologia e oggi il fenomeno è ben conosciuto e

spiegato a livello molecolare ed immunologico. Il termine “postconditioning hormesis” descrive il fenomeno secondo cui stimoli ridotti esercitano un effetto benefico quando applicati a cellule/organismi che hanno subito precedentemente uno stress severamente dannoso. Ad esempio, un leggero stress ipossico fornito dopo un infarto del miocardio può determinare una riduzione del danno cellulare, determinati peptidi batterici hanno un effetto inibitorio sull’adesione leucocitaria se usati in basse dosi e FANS hanno un effetto sulle piastrine umane che è inibitorio se usati in basse dosi e stimolatorio se usati in alte dosi.

Nonostante l’inversione degli effetti sia osservata spesso al variare delle dosi, o delle diluizioni/dinamizzazioni in omeopatia, è importante sottolineare che non si tratta di una regola generale ed esistono sostanze il cui effetto non varia. “Ormesi” è solo il nome dato ad un fenomeno apparentemente paradossale e che si applica a dosi “molecolari”, e non costituisce di per sé alcuna teoria esplicativa dell’omeopatia.

BIOLOGIA DEI SISTEMI

Nei sistemi dinamici lontani dall’equilibrio termico, minime variazioni nelle condizioni interne o esterne possono avere un ruolo decisivo per la conseguente evoluzione del sistema stesso. Questi sistemi sono aperti all’acquisizione di informazioni, energia e materia a vari livelli e interagiscono con altri sistemi. L’interazione dinamica e il feedback reciproco tra sistemi crea sincronizzazione e risonanza. Nel tempo, dette interazioni portano alla creazione di una memoria nei sistemi omeodinamici.

L’espressione genica potrebbe essere letta come un sistema dinamico “critico”, vicino alla transizione di fase tra ordine e caos, estremamente sensibili a condizioni iniziali e minime perturbazioni. I networks dedicati all’espressione genica potrebbero divenire bersaglio del messaggio trasportato dalle HD: farmaci ad alte diluizioni potrebbero essere considerati una soluzione complessa dotata di strutture nanoparticolate in grado di trasmettere informazioni farmacologiche a fluidi biologici e sistemi cellulari critici per mezzo di processi di risonanza. L’effetto potrebbe essere mediato dal sistema dinamico intracellulare presente nell’acqua nelle cellule viventi. Un’ipotesi in fase di valutazione è che il rimedio omeopatico, contenendo piccole quantità della sostanza di partenza oppure la sua informazione impressa alla soluzione per mezzo delle diluizioni e succussioni caratteristiche, possieda un alto “contenuto informativo” diretto ad un bersaglio specifico. Questa informazione, agendo su un sistema in condizioni di sensibilità critiche, sarebbe in grado di condizionarlo agendo come un “catalizzatore di ordine” o “pace-maker” esogeno, capace di modificare particolari recettori,

enzimi o networks genetici e reindirizzare l’equilibrio verso un attrattore fisiologico, allontanandolo da quello patologico. La “similitudine” è ciò che permette l’interazione tra informazione trasportata dal rimedio e targets endogeni che hanno perduto la propria capacità regolatrice a seguito di adattamento patologico o “miasmi”. La reazione omeodinamica viene innescata poiché il segnale veicolato agisce a livello di biforcazioni critiche, traslando lo squilibrio globale del malato verso un nuovo attrattore dinamico, più vicino allo stato di salute.

Nelle patologie acute la regolazione omeopatica limita l’eccesso controproducente delle reazioni acute dell’organismo, mentre nelle patologie croniche essa “sblocca” adattamenti patologici reindirizzando l’organismo verso risposte corrette. Parlare di “terapia di regolazione del sistema” anziché di “omeopatia” potrebbe riflettere meglio l’integrazione tra questo antico sistema medico e le teorie ed evidenze scientifiche più moderne. La creazione di un modello sperimentale riproducibile per lo studio dell’omeodinamica del farmaco omeopatico potrebbe rivelarsi difficile per varie cause, tra cui l’instabilità delle soluzioni, la sensibilità dei sistemi utilizzati e i metodi di diluizione e dinamizzazione.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

L’azione farmacodinamica del medicinale omeopatico comprende l’osservazione che la patologia rappresenta una conseguenza della perturbazione di sistemi molecolari e bioelettrodinamici, che reagendo e/o adattandosi alla nuova condizione portano a guarigione o a progressione della patologia stessa. In tutto questo, le HD potrebbero trasportare un’informazione per mezzo di passaggi in cui le interazioni EM ed i water-clusters associati a proteine e DNA avrebbero un ruolo preponderante.

Un rimedio selezionato sulla base del principio di similitudine si potrebbe descrivere come un sistema regolatore specifico che possiede un segnale capace di attivare una reazione omeodinamica, la quale sposta lo squilibrio globale del paziente verso un nuovo stato dinamico più prossimo allo stato di salute. Informazioni riguardanti la frequenza, sotto forma di domini di coerenza o nanoparticelle, potrebbero essere impresse nella soluzione acquosa tramite le successioni effettuate per la preparazione del medicinale omeopatico, andando a determinare la cosiddetta “potenza” delle HD.

È auspicabile un futuro sviluppo nella ricerca in questo campo e una delle maggiori sfide è costituita dalla creazione di un modello affidabile capace di fornire risultati consistenti nonché riproducibili.

BILIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Witt CM, Bluth M, Albrecht H, Weissuhh TE, Baumgartner S, Willich SN. The in vitro evidence for an effect of high homeopathic potencies e a systematic review of the literature. *Complement Ther Med* 2007; 15: 128e138
2. Harrer B. Replication of an experiment on extremely dilute thyroxine and highland amphibians. *Homeopathy* 2013; 102: 25e30
3. Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, Ortolani R. Immunology an homeopathy. 2. Cells of the immune system and inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3: 13e24
4. Oberbaum M, Weisman Z, Kalinkovich A, Bentwich Z. Healing chronic wounds performed on mouse ears using silica (SiO₂) as a homeopathic remedy. *Pharmacological study of homeopathic high dilutions*. In: Bastide M (ed). *Signals Images*. Dordrecht: Kluwer, 1997, p. 191e199
5. Paul A, Das S, Das J, Samadder A, Khuda-Bukhsh AR. Cytotoxicity and apoptotic signalling cascade induced by chelidoninloaded PLGA nanoparticles in HepG2 cells in vitro and bioavailability of nano-chelidonine in mice in vivo. *Toxicol Lett* 2013; 222: 10e22
6. Saha SK, Khuda-Bukhsh AR. Molecular approaches towards development of purified natural products and their structurally known derivatives as efficient anti-cancer drugs: current trends. *Eur J Pharmacol* 2013; 714: 239e248
7. de Oliveira CC, de Oliveira SM, Goes VM, Probst CM, Krieger MA, Buchi DF. Gene expression profiling of macrophages following mice treatment with an immunomodulator medication. *J Cell Biochem* 2008; 104: 1364e1377
8. Bigagli E, Luceri C, Bernardini S, Dei A, Dolara P. Extremely low copper concentrations affect gene expression profiles of human prostate epithelial cell lines. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 214e219
9. Bellavite P, Marzotto M, Oliosio D, et al. Cellular and transcriptional responses of SH-SY5Y human neurocytes following in vitro exposure to Gelsemium sempervirens. *Int J High Dilution Res* 2012; 11: 144e146
10. Callard R, George AJ, Stark J. Cytokines, chaos, and complexity. *Immunity* 1999; 11: 507e513
11. Higgins JP. Nonlinear systems in medicine. *Yale J Biol Med* 2002; 75: 247e260 7Torres JL, Ruiz G. Stochastic resonance and the homeopathic effect. *Br Homeopath J* 1996; 85: 134e140
12. Schwartz GE, Russek LG, Bell IR, Riley D. Plausibility of homeopathy and conventional chemical therapy: the systemic memory resonance hypothesis. *Med Hypotheses* 2000; 54: 634e637
13. Wiesenfeld K, Moss F. Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature* 1995; 373: 33e36
14. Yu H, Wang J, Liu C, Deng B, Wei X. Stochastic resonance on a modular neuronal network of small-world subnetworks with a sub threshold pacemaker. *Chaos* 2011; 21: 047502
15. Freier E, Wolf S, Gerwert K. Proton transfer via a transient linear water-molecule chain in a membrane protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 11435e11439
16. Holt JK. Methods for probing water at the nanoscale. *Microfluid Nanofluid* 2008; 5: 425e442
17. Elia V, Napoli E, Niccoli M, Nonatelli L, Ramaglia A, Ventimiglia E. New physico-chemical properties of extremely diluted aqueous solutions. A calorimetric and conductivity study at 25 C. *JThermal Anal Calorim* 2004; 331e342
18. Bellavite P, Signorini A. Pathology, complex systems and resonance. In: Schulte J, Endler PC (eds). *Fundamental Research in Ultra-high Dilution and Homeopathy*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Acad. Publ., 1998, p. 105e116
19. Bellavite P. *La complessità in medicina. Fondamenti di un approccio sistemico e dinamico alla salute, alla malattia e alle terapie integrate*. Milano: Tecniche Nuove, 2009
20. Ho MW, Popp FA, Warnke U. *Bioelectrodynamics and biocommunication*. Singapore: World Scientific, 1994
21. Meyl K. DNA and cell resonance: magnetic waves enable cell communication. *DNA Cell Biol* 2012; 31: 422e426
22. Smith CW. Quanta and coherence effects in water and living systems. *J Altern Complement Med* 2004; 10: 69e78.
23. Benveniste J, Guillonnet D. QED and digital biology. *Riv Biol* 2004; 97: 169e172
24. Czerlinski G, Ypma T. The targets of information-carrying nanodomains. *J Nanosci Nanotechnol* 2012; 12: 2239e2247
25. Szolnoki Z. A dynamically changing intracellular water network serves as a universal regulator of the cell: the water-governed cycle. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 331e334
26. Wei D, Wilson WD, Neidle S. Small-molecule binding to the DNA minor groove is mediated by a conserved water cluster. *J Am Chem Soc* 2013; 135: 1369e1377.
27. Marchettini N, Del GE, Voikov V, Tiezzi E. Water: a medium where dissipative structures are produced by a coherent dynamics. *JTheor Biol* 2010; 265: 511e516
28. Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Pitari G, Conforti A. Immunology and homeopathy. 5. The rationale of the 'Simile'. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007; 4: 149e163
29. Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, Signorini A, Ortolani R, Conforti A. Scientific reappraisal of the "Principle of Similarity". *Med Hypotheses* 1997; 49: 203e212
30. Andrioli G, Lussignoli S, Gaino S, Benoni G, Bellavite P. Study on paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation* 1997; 21: 519e530
31. Yun AJ. The intellectual lineage of paradoxical pharmacology strategy. *Med Hypotheses* 2005; 65: 815
32. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy* 2005; 94: 265e266
33. Wiegant FA, Souren JEM, Van Wijk R. Stimulation of survival capacity in heat shocked cells by subsequent exposure to minute amounts of chemical stressors; role of similarity in hsp-inducing effects. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 460e470
34. Van Wijk R, Wiegant FA. Postconditioning hormesis and the similia principle. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3: 1128e1138
35. Schulz H. *Über die Theorie der Arzneimittelwirkung*. Virchow's Archiv 1877; 108: 423e434
36. Martius F. *Das Arndt-Schulz Grundgesetz*. Muench Med Wochenschr 1923; 70: 1005e1006
37. Boyd LJ. *A study of the simile in medicine*. Philadelphia: Boericke and Tafel, 1936
38. Bellavite P, Carletto A, Biasi D, et al. Studies of skin-window exudate human neutrophils: complex patterns of adherence to serum-coated surfaces in dependence on FMLP doses. *Inflammation* 1994; 18: 575e587
39. Bellavite P, Chirumbolo S, Lippi G, Andrioli G, Bonazzi L, Ferro I. Dual effects of formylpeptides on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils. *Cell Biochem Funct* 1993; 11: 231e239
40. Chirumbolo S, Conforti A, Lussignoli S, Metelmann H, Bellavite P. Effects of Podophyllum peltatum compounds in various preparations dilutions on human neutrophil functions in vitro. *Br Homeopath J* 1997; 86: 16e26
41. Davenas E, Poitevin B, Benveniste J. Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *Eur J Pharmacol* 1987; 135: 313e319
42. Conforti A, Signorini A, Bellavite P. Effects of high dilutions of histamin and other natural compounds on acute inflammation in rats. In: Borneroni C (ed). *Omeomed*, Vol 92. Bologna: Editrice Compositori, 1993, p. 163e169
43. Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, et al. Specific and long-lasting suppression of rat adjuvant arthritis by low-dose Mycobacterium butyricum. *Eur J Pharmacol* 1997; 324: 241e247
44. Hostanska K, Rostock M, Melzer J, Baumgartner S, Saller R. A homeopathic remedy from arnica, marigold, St. John inverted question marks wort and comfrey accelerates in vitro wound scratch closure of NIH 3T3 fibroblasts. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 100
45. Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 273e276
46. Song LZ, Schwartz GE, Russek LG. Heart-focused attention and heart-brain synchronization: energetic and physiological mechanisms. *Altern Ther Health Med* 1998; 4: 44e52
47. Ramo P, Kesseli J, Yli-Harja O. Perturbation avalanches and criticality in gene regulatory networks. *JTheor Biol* 2006; 242: 164e170
48. Balleza E, varez-Buylla ER, Chaos A, Kauffman S, Shmulevich I, Aldana M. Critical dynamics in genetic regulatory networks: examples from four kingdoms. *PLoS ONE* 2008; 3: e2456
49. Schubert C, Lambert M, Nelesen RA, Bardwell W, Choi JB, Dimsdale JE. Effects of stress on heart rate complexity e a comparison between short-term and chronic stress. *Biol Psychol* 2009; 80: 325e332
50. QiY, Watts AL, Kim JW, Robinson PA. Firing patterns in a conductance-based neuron model: bifurcation, phase diagram, and chaos. *Biol Cybern* 2013; 107: 15e24
51. Mathur M. The concept of miasm e evolution and present day perspective. *Homeopathy* 2009; 98: 177e180
52. Milgrom LR. Patient-practitioner-remedy (PPR) entanglement. Part 6. Miasms revisited: non-linear quantum theory as a model for the homeopathic process. *Homeopathy* 2004; 93: 154e158
53. Bellavite P, Pettigrew A. Miasms and modern pathology. *Homeopathy* 2004; 93: 65e66
54. Bellavite P, Marzotto M, Oliosio D, Moratti E, Conforti A (2014) High-dilution effects revisited. 2. Pharmacodynamic mechanisms. *Homeopathy* 103: 22-43 DOI: 10.1016/j.homp.2013.08.00
55. Andreoli B, Marzotto M, Oliosio D, Bonafini C, Bellavite P. Aggiornamenti sulle alte diluizioni. *Aspetti fisico-chimici sulle "strane" proprietà dell'acqua*. *Medicina Naturale*, Ottobre 2015:48-44
56. Bellavite, P. (2003) *Modelli di sistemi dinamici, studio dei sintomi e "ragioni" dell'omeopatia*. Seminario Scientifico F.I.A.M.O. – Roma 12 ottobre 2003, pagg 54-83
57. Bellavite, P., Conforti, A. (2002) *Ricerca scientifica sui medicinali omeopatici e ipotesi sulle loro modalità d'azione (seconda parte)*. *Anipiro News (Milano)* 1(2): 5-7