

CENNI DI IMMUNOFARMACOLOGIA APPLICATA IN DERMATOLOGIA

ANTI CD15

ANTI CD44

ANTI CD15

CHE TRITTICO! CARBOIDRATI–GLICOCALICE–ANTI CD15

CD15S E CD15; 2 forme simili ma con funzioni diverse

L'importanza ANTI CD15 nell'OTITE/DERMATITE da Pseudomonas aeruginosa e, non solo

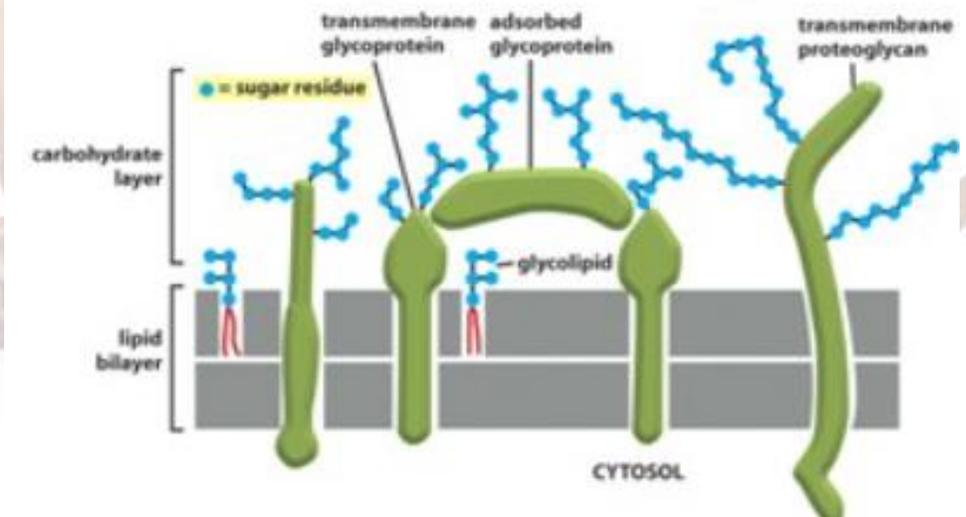
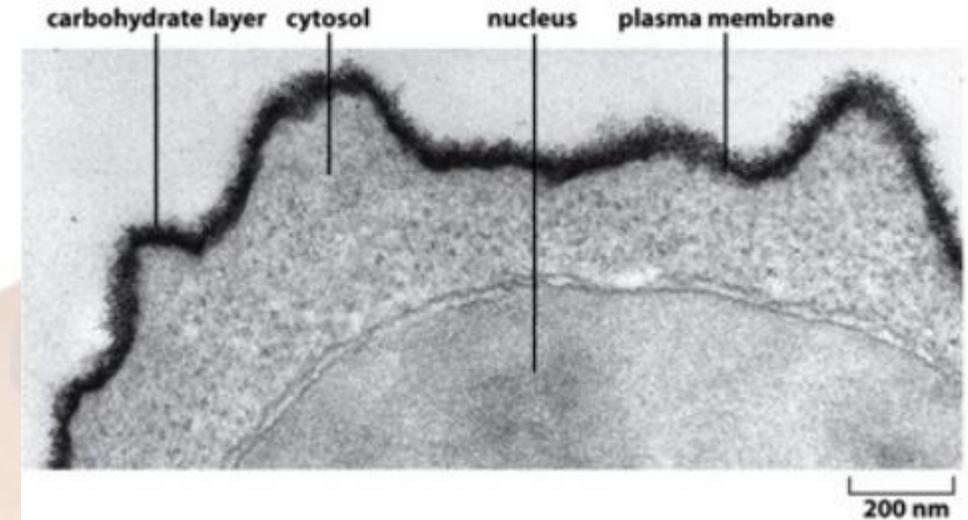
Terapia di medicina integrata nell'OTITE/DERMATITE da Pseudomonas aeruginosa

CD15 –CARBOIDRATI e GLICOCALE-

I carboidrati svolgono un ruolo fondamentale, ad esempio come:

- fonte di energia metabolica,
- componente strutturale delle pareti cellulari e come...
- tramite di riconoscimento cellulare.

Sono presenti in vari coniugati biologici, tra cui glicoproteine, proteoglicani e glicolipidi, formando uno spesso strato sulla superficie cellulare di circa 10-100 Å, chiamato **GLICOCALE**.



MAPPA CONCETTUALE DEI CARBOIDRATI

MONOSACCARIDI

Molecole di piccole dimensioni contenenti 3-7 atomi di carbonio

Possono presentarsi in 2 forme:

1. Lineare
2. Anello

OLIGOSACCARIDI COMPLESSI

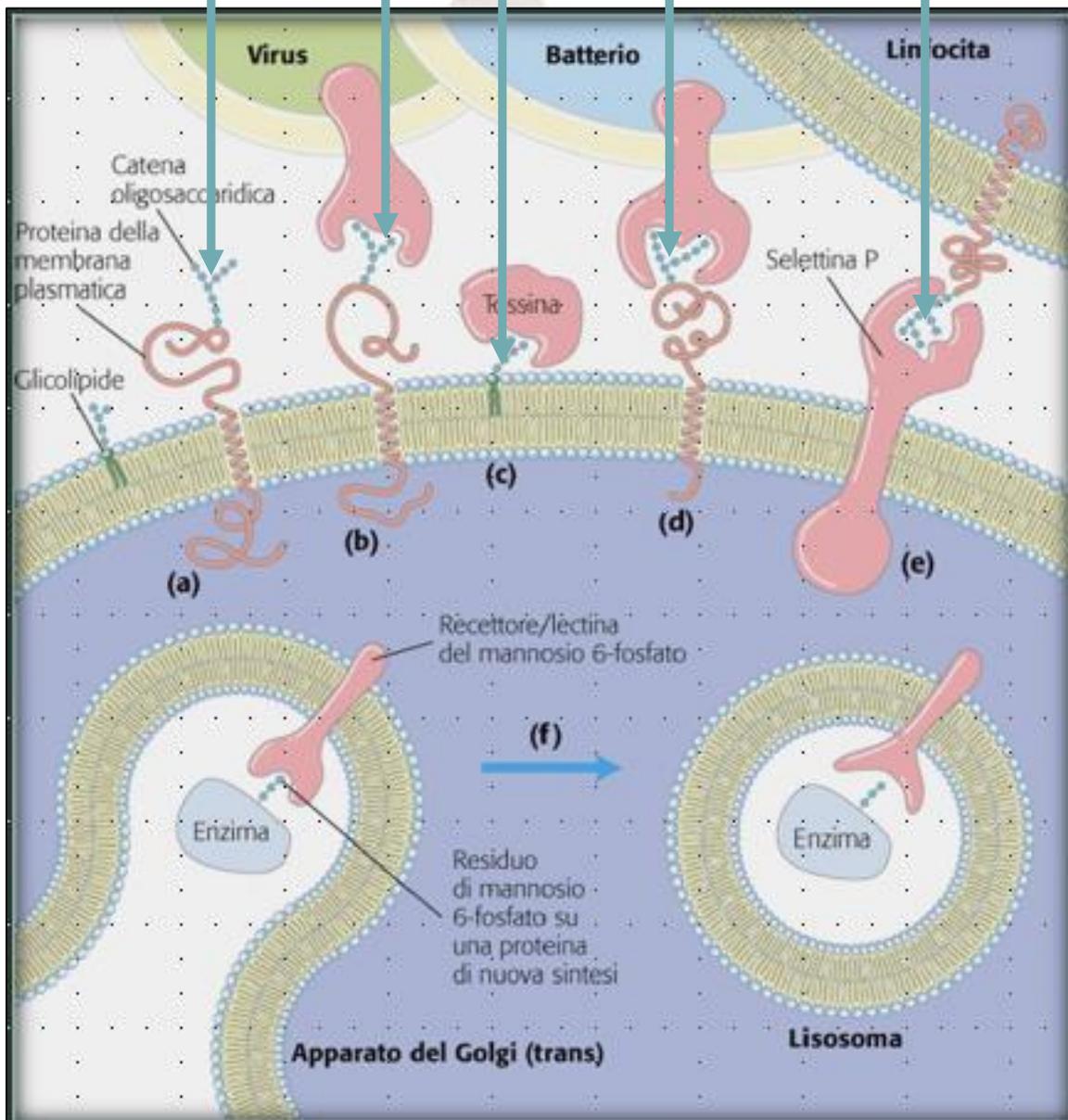
Composti da 3 a 20 monosaccaridi

1. Disaccaridi
2. Trisaccaridi

POLISACCARIDI

Composti da centinaia o migliaia monosaccaridi

OLIGOSACCARIDI COMPLESSI



La loro espressione sulla membrana cellulare a contatto con superficie extracellulare li rende ideali per le interazioni con...

- le cellule vicine e
- altre biomolecole come agenti patogeni; batteri o virus.
- tra cellule dendritiche (quando presentano gli epitopi) e linfociti

ASSEMBLAGGIO DEI CARBOIDRATI

A differenza degli amminoacidi e dei nucleotidi, tipicamente assemblati in modo lineare, i carboidrati possono formare strutture lineari e ramificate con stereo-centri contigui, offrendo una gamma diversificata di strutture.

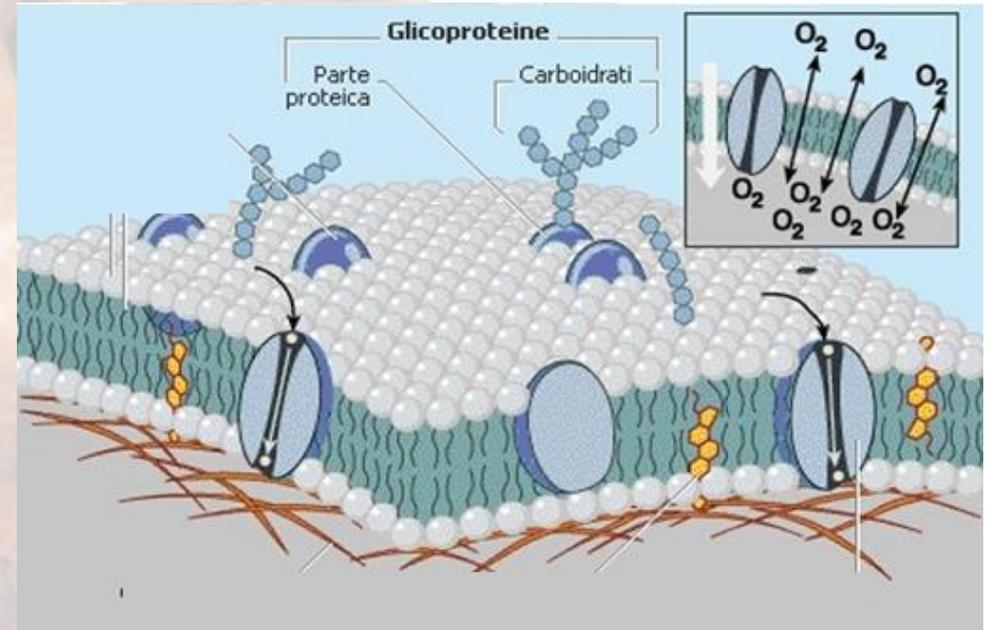
Oltre a variare la stereochimica e la costituzione dei loro legami glicosidici, i monosaccaridi variano nelle dimensioni del loro anello (ad es. furanosio, piranosio) e sono spesso ulteriormente modificati (con acetilazione, solfatazione, metilazione).

GLICOPROTEINE

Sono i carboidrati della membrana cellulare, chimicamente sono degli

- ***oligosaccaridi complessi*** (non + di 15 unità monosaccaridiche) legati covalentemente a
- ***proteine***.

All'interno delle catene oligosaccaridiche un piccolo numero di monosaccaridi, fornisce un alfabeto capace di generare una grande diversità di messaggi



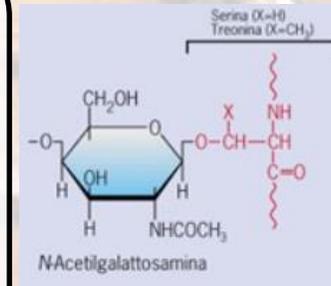
Ciò avviene, quando tipi diversi di monosaccaridi si collegano in siti diversi e in numero diversi e con ramificazione diversa

GLICOPROTEINE –MECCANISMO DI FORMAZIONE-

Nei tessuti sono presenti in 2 classi fondamentali quelle che contengono:

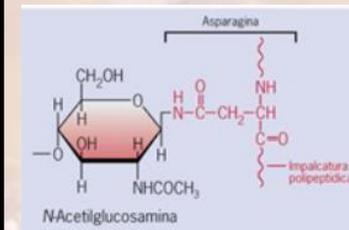
O-LINKED

Monosaccaridi (N-acetil-galattosamina, galattosio o altri particolari zuccheri) collegati mediante legame **O**(richiede ossigeno)-**glicosidico** agli aminoacidi **serina** e **treonina** (apparato di Golgi)



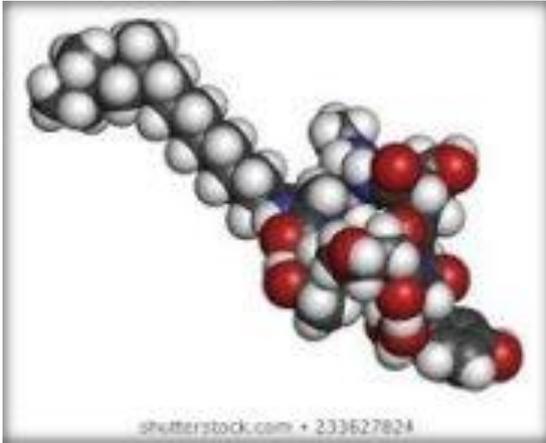
N-LIKED

Monosaccaridi (N-acetil-glucosamina) collegati mediante legame **N**(richiede azoto)-**glicosidico** all'amminoacido **asparagina** (Apparato di Golgi e Reticolo Endoplasmatico)



**DIVERSI
GLICANI**

GLICANI –PROCESSI ENZIMATICI E NON-



Il glicano è poi ulteriormente elaborato attraverso le glicosidasi.

Al glicano può aggiungersi, acetato, solfato, fosfato, o altri gruppi, in varie posizioni.

Le proteine leganti i carboidrati sono classificate in **PROTEINE**:

- **ENZIMATICHE**: glicosidasi, glicosiltrasferasi,
- **NON** enzimatiche: **LECTINE** (proteine segnale) o proteine glicosamino-leganti.

LECITINE

Si trovano principalmente sulla superficie cellulare, ma si possono trovare anche come proteine solubili.

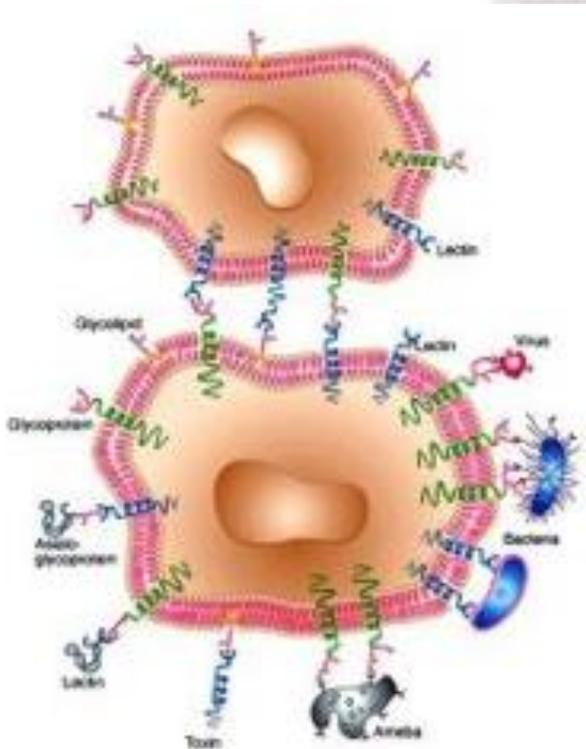
Svolgono un ruolo di primo piano nei processi di riconoscimento dell'ospite, poichè fungono da punto di attacco/interazione tra **CELLULA** e:

Virus e Batteri

Tossine: batteriche o vegetali

Glicoproteine particolari

Un particolare gruppo di Lectine, sono le **GALECTINE** che si legano al β -galactoside, intervenendo nella stimolazione dei linfociti e nell'assemblaggio delle cellule tumorali



FUNZIONI DEI CARBOIDRATI

I carboidrati svolgono un ruolo importante in molti processi biologici, come: la

- **adesione** cellulare (non solo cellule dell'organismo, ma anche con le cellule batteriche), quindi intervengono nel...
- **riconoscimento** da parte dell'ospite dell'agente patogeno, innesco alla...
- **migrazione infiammatoria**, a sua volta preludio alla..
- **attivazione immunitaria**, che in alcuni casi è base di partenza di eventuali
- **metastatizzazione** del cancro.

Ecco perché molte malattie sono state correlate a cambiamenti nella composizione dei glicani della superficie cellulare, per diversa espressione di glicosidasi e glicosiltransferasi, responsabili dell'instaurarsi della patologia.

GLICANI FISIO-PATOLOGICI

Essi si esprimono sulla membrana cellulare durante:

- le diverse fasi dello sviluppo dei tessuti,
- la differenziazione cellulare
- la risposta di tipo infiammatoria

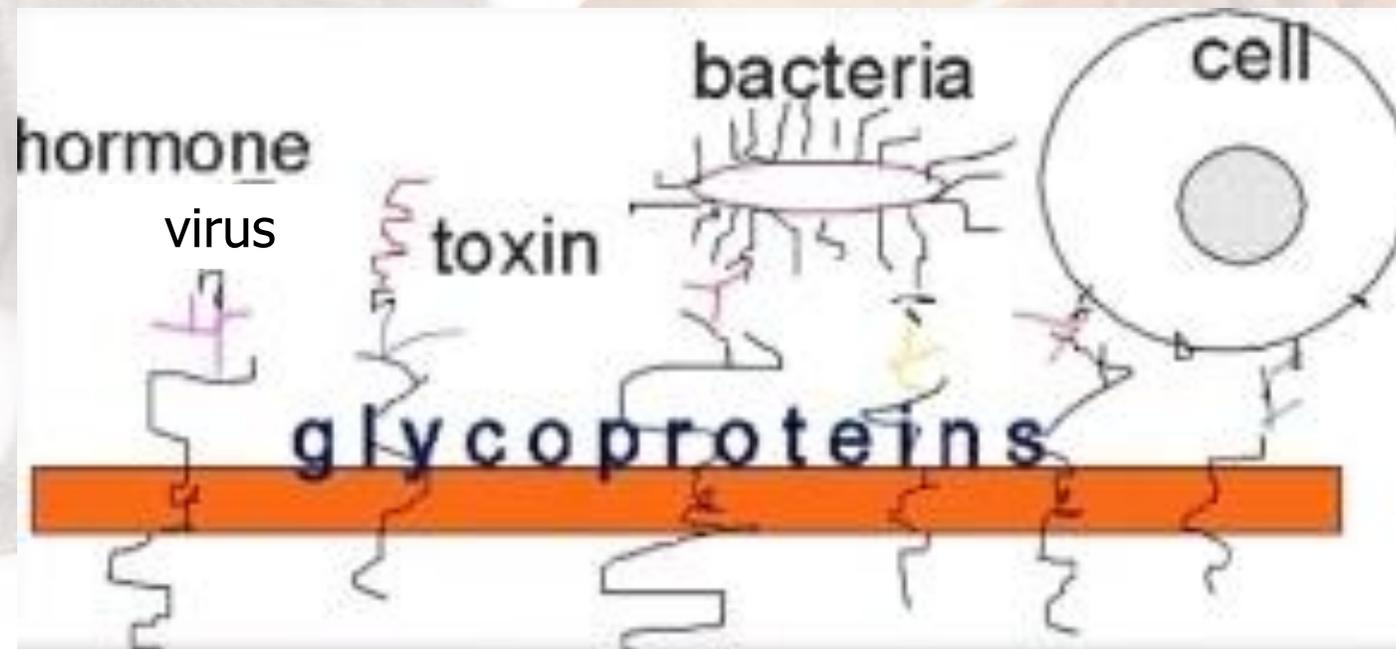
Comunque, anche i glicani normali (non anomali o non aberranti) svolgono un ruolo importante nella progressione della malattia in quanto spesso risultano bersaglio

- dell'**invasione** degli agenti patogeni (virus) e...
- delle **tossine** associate

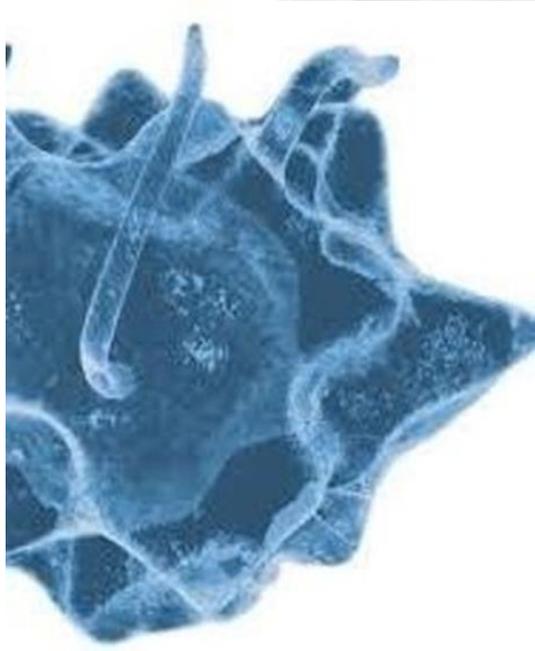
VIRUS, TOSSINE (VEGETALI O BATTERICHE) e CARBOIDRATI

Ad esempio l'influenza aviaria usa l'emoagglutinina, una proteina virale del mantello di rivestimento del virus per legare alcuni zuccheri, rappresentati dagli acidi sialici presenti sulla superficie delle cellule

Molte tossine batteriche e vegetali legano i carboidrati superficiali



CD15



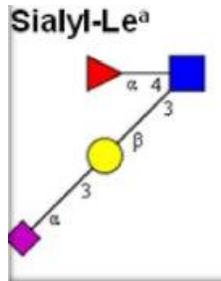
Sulla superficie delle cellule mieloidi si trovano due zuccheri particolarmente importanti, denominati

- **CD15**, noto come antigene **Lewis Y** e il suo analogo sialilato, noto come...
- **CD15_s** o **sialyl-CD15** o **sialyl-Lewis X**.

Il termine Lewis deriva dal nome di una famiglia affetta da un disturbo di incompatibilità dei globuli rossi. Gli studi hanno condotto alla scoperta del Sialil-LewisX. La lettera X lo differenzia dall'antigene Lewis Y e non deve essere interpretata come il numero romano X (dieci).

Queste 2 strutture strettamente correlate tra loro, possiedono funzioni sorprendentemente diverse.

SIALIL-LEWIS X (CD15S) con acido sialico



L'aggiunta di acido sialico (zucchero a 9 atomi di carbonio, il più comune è l'acido N-acetilineuramminico) al CD15, forma un tetrasaccaride, denominato sialil Lewis X (CD15s).

È espresso

- sui granulociti,
- sui monociti,
- sulle cellule dendritiche, in caso di necessità si possono ottenere dai monociti circolanti.

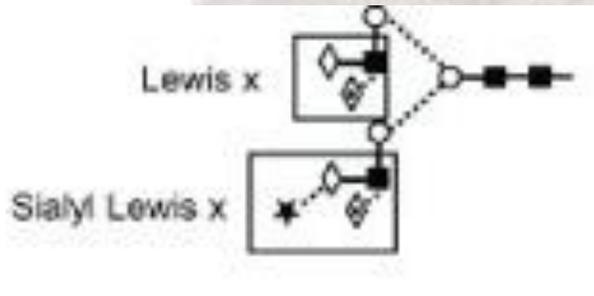
In queste cellule media la loro diapedesi infiammatoria.



I linfociti T e B a riposo non esprimono sialil Lewis X, mentre è presente sui linfociti Th1 attivati (non sui Th2).



CD15/LEWIS X senza acido sialico



È un trisaccaride comune, gioca un ruolo importante:

- nelle **proprietà antigeniche delle superfici cellulari** e..
- nei profili di carboidrati variabili, che si verificano nella maturazione cellulare e nella malignità.

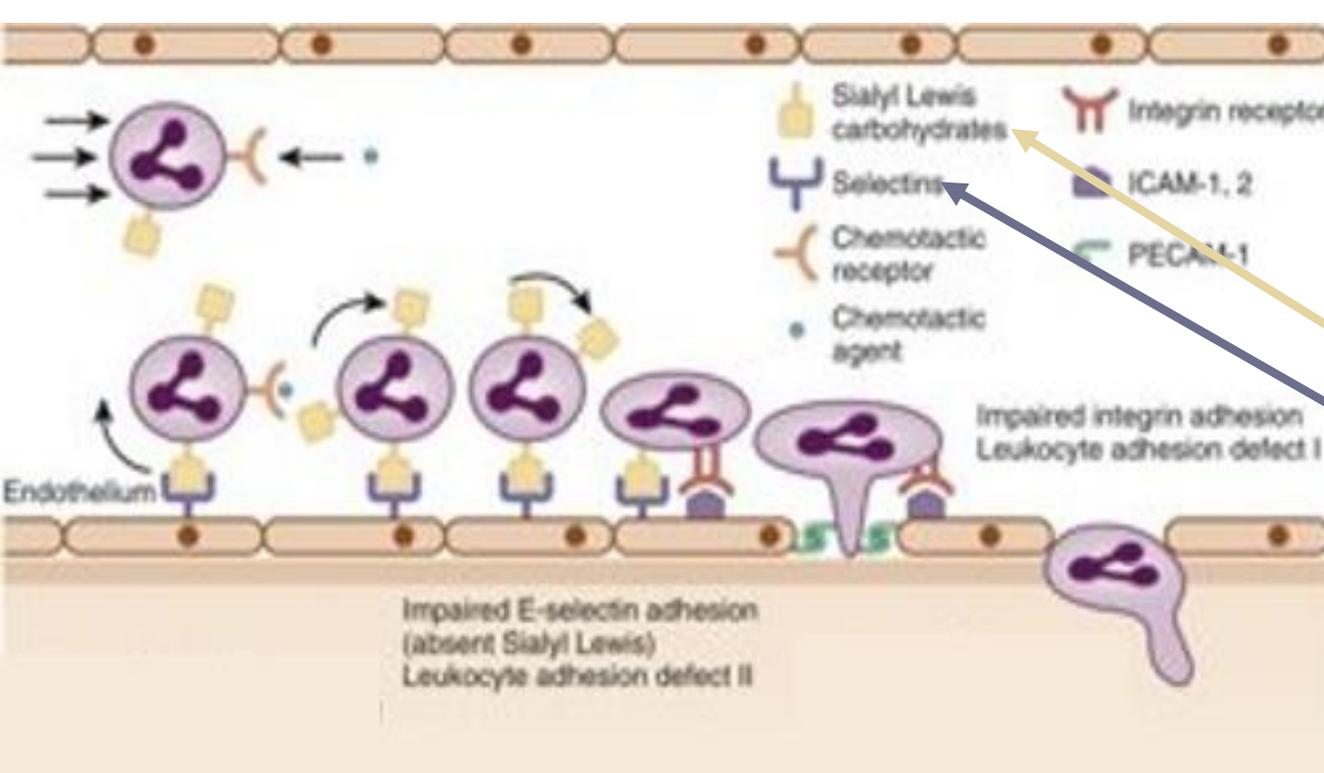
CD15 è noto per svolgere un ruolo vitale nei processi di riconoscimento da cellula a cellula.

da **CD15S** → a **CD15**

I neutrofili usano il legame

- **CD15s**
- **Selectina**

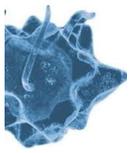
per avviare l'adesione cellulare alle cellule endoteliali, come inizio della risposta infiammatoria.



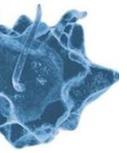
Una volta che i neutrofili sono entrati nei tessuti sub-endoteliali, perdono l'acido sialico (digestione operata da una sialidasi endogena), esprimendo sulla loro superficie il solo CD15, che serve come ligando per la lectina presente sulle cellule dendritiche (DC).

L'accoppiamento neutrofili/cellule dendritiche è essenziale

- per avviare la maturazione delle cellule dendritiche,
- nell'interazione con gli agenti patogeni



CD15 SIGNIFICATO CLINICO



DEFICIT DI ADESIONE LEUCOCITARIA: la sintesi difettosa dell'antigene sialyl Lewis X provoca immunodeficienza (deficit di adesione leucocitaria di tipo 2).

TUMORI DEL SANGUE: media la fagocitosi e la chemiotassi dei neutrofili; la sua mancata espressione si evidenzia in pazienti affetti da: alcune leucemie linfocitiche croniche e acute, leucemie linfoblastiche acute



Leucemie gatto?

METASTASI DEL CANCRO: svolge un ruolo fondamentale nelle metastasi del cancro, facilitando lo stravasamento delle cellule tumorali dal flusso sanguigno

IMMUNITÀ E INFIAMMAZIONE: un ruolo chiave nella risposta infiammatoria e può essere utilizzato per aumentare la risposta dei leucociti alle infezioni.



PSEUDOMONAS AERUGINOSA



Batterio G⁻, presente in tutte le parti del mondo, nel terreno e nell'acqua, può risiedere nell'intestino ma più comunemente sulla cute di umani ed animali.

Può causare varie infezioni, ma la più importante nei cani è l'otite esterna e la dermatite.

La capacità di produrre biofilm e la resistenza intrinseca sono i motivi per cui le patologie dermatologiche da *P. aeruginosa* nei cani possono essere molto gravi e difficili da trattare.

Si lega alle mucine del tratto respiratorio e della cute, attraverso la flagellina su adesine specifiche, in particolar modo la proteina cap,

Il recettore di questa proteina, presente sull'epitelio cutaneo è rappresentato dal CD15s

PYODERMA CAUSED BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA (P.A) INFECTION IN DOGS: 20 CASES 2006 DEC;17:432-9

2
0
C
A
N
I

1° gruppo 7 cani dermatite acuta profonda da P.A.		fluorichinolonici	3-4 settimane
2° gruppo 13 cani con dermatite ad insorgenza lenta da P.A.	1 cane soppresso prima del trattamento		
	3 cani non sono stati condotti al follow up		
	9 cani	1 sulfadiazina d'argento topica	
		6 fluorichinolonici	3-12 settimane
2 cefalessima			

ADOPTED: 19 May 2021

doi: [10.2903/j.efsa.2021.6680](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6680)

ASSESSMENT OF ANIMAL DISEASES CAUSED BY BACTERIA RESISTANT TO ANTIMICROBIALS: DOGS AND CATS EFSA PANEL ON ANIMAL HEALTH AND WELFARE (AHAW),

Valutati i batteri resistenti agli antimicrobici responsabili di malattie trasmissibili che costituiscono una minaccia per la salute del cane e del gatto.

La valutazione è stata eseguita

- attraverso un'ampia revisione della letteratura e composta dal...
- giudizio di esperti.

ADOPTED: 19 May 2021

ASSESSMENT OF ANIMAL DISEASES CAUSED BY BACTERIA RESISTANT TO ANTIMICROBIALS: DOGS AND CATS EFSA PANEL ON ANIMAL HEALTH AND WELFARE (AHAW),

1. **STAPHYLOCOCCUS PSEUDOINTERMEDIUS**
2. Staphylococcus aureus e schleiferi
3. **ESCHERICHIA COLI**
4. Proteus mirabilis
5. Klebsiella spp.
6. Enterobacter spp.
7. **PSEUDOMONAS AERUGINOSA**
8. Clostridium perfringens difficile
9. Enterococcus difficile e faecium

Presentato una certezza maggiore del 90% di resistenza agli antimicrobici presenti nell'UE .

ANTIBIOTICI per PSEUDOMONAS AERUGINOSA

FLUOROCHINOLONI
sono raccomandati

**GENTAMICINA, POLIMIXINA B,
COLISTINA**

ENROFLOXACINA con isolati
intermedi resistenza 77,2%

GENTAMICINA con isolati intermedi
resistenza 41,3%

CIPROFLOXACINA con isolati
intermedi resistenza 7,7%

POLIMIXINA B, COLISTINA
non registrati uso sistemico nei cani

ALLORA...

COME DOVREMMO COMPORTARCI?



TERAPIA MEDICINA INTEGRATA



CIPROFLOXACINA

CANI di taglia	ANTI CD15	
PICCOLA	½ fl. PO MID x 20 gg	Seguendo la numerazione impressa sulle fiale
MEDIA/GRANDE	1 fl. PO MID x 20 gg.	

Preferibilmente lontano dai pasti (1 ora prima o 1 ora dopo)

ENTERO della OTI ANIMA4
1 CPR/10 KG MID

RAZIONALE TERAPEUTICO

**SIMILITUDINE
MOLECOLARE**

Pseudomonas aeruginosa

Streptococcus pyogenes

Salmonella typhimurium

microbiota intestinale produce molecole segnale che intervengono sul sistema immunitario sottocutaneo, sui cheratinociti, sulla rigenerazione cellulare e tissutale

ANTI CD44

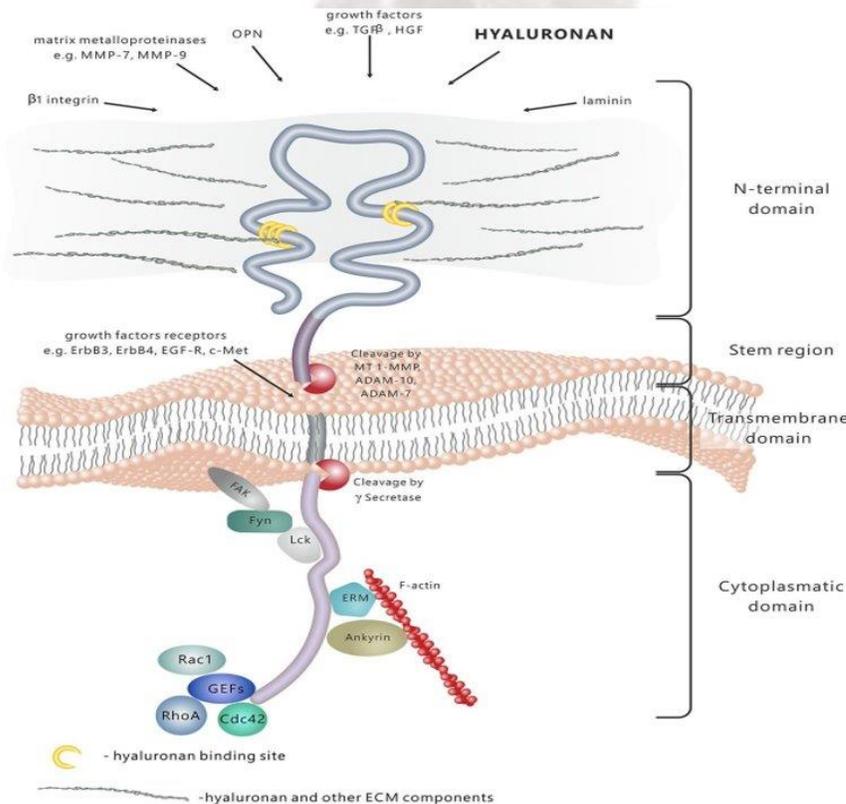
CD44 e ACIDO IALURONICO

CD44; le FUNZIONI BIOLOGICHE

ANTI CD 44; modulatore della risposta Th1/Th2

**ANTI CD44, Terapia di medicina integrata nella:
ALOPECIA SIMMETRICA del GATTO
DERMATITE ATOPICA**

CD44 –acido ialuronico-



Il CD44 è una glicoproteina di membrana, implicata

- nelle interazioni tra cellula e cellula,
- nell'adesione e
- nella migrazione cellulare.

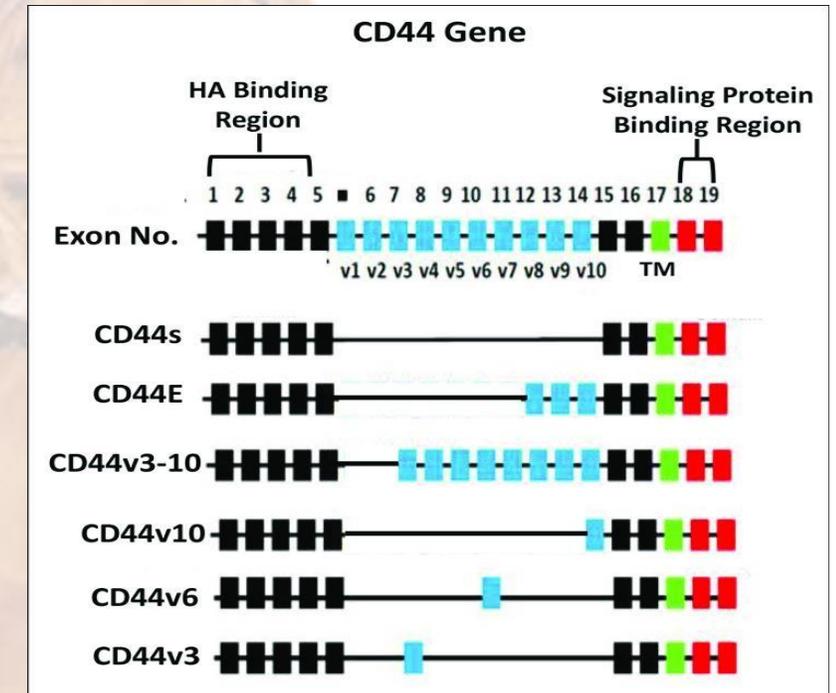
Ciò si verifica grazie al legame con l'**ACIDO IALURONICO** presente nelle membrane basali.

Altri ligandi della molecola, meno importanti, sono: laminina, collagene, la fibronectina, la selectina (CD62E), le metalloproteinasi, la tioredoxina.

CD44 –GENE-

Il CD44 è codificato da un gene situato sul cromosoma 11, è espresso sia nell'organismo adulto, che nelle cellule embrionali.

A tali cellule garantisce la migrazione e la localizzazione nei diversi tessuti competenti



CD44 -FUNZIONI-

Svolge un ruolo nell'aggregazione, chemiotassi e adesione dei leucociti all'endotelio, nello sviluppo dei linfociti T, ed è un marcatore importante dei linfociti B attivati.

Marcatore dei linfociti T $\gamma\delta$ (gamma/delta), che non hanno bisogno del recettore TCR, la loro unione con l'antigene avviene in un luogo differente dalla tasca convenzionale.

Sono linfociti soprattutto residenziali (95%), presenti sulla mucosa respiratoria, enterica e sulla cute. Solo una piccola parte è circolante (5%) e prodotta dal midollo.

Risposta immunitaria più veloce, come nella dermatite da contatto o nelle intolleranze alimentari

CD44 -LINFOCITI TH2-

Il CD44 è una molecola di adesione altamente glicosilata, coinvolta nell'infiltrazione linfocitaria dei tessuti infiammati.

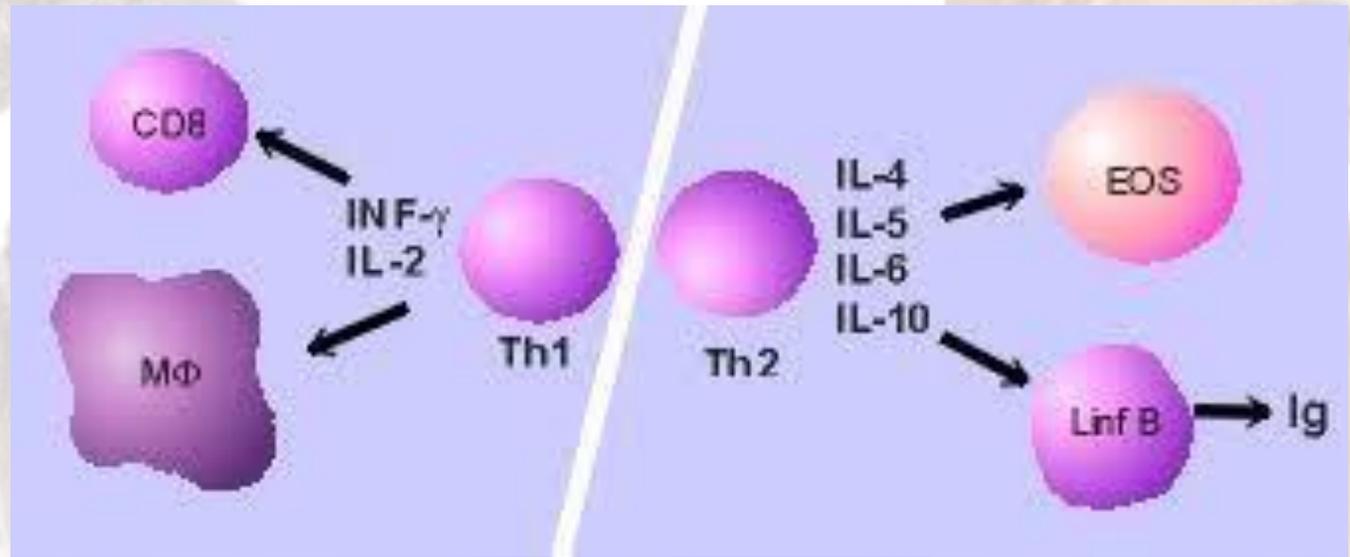
Tali linfociti sono marcati Th2, come dimostrato nei modelli murini di asma acuta.

La presenza di acido sialico nel CD44 gioca un ruolo fondamentale nella genesi di questo fenomeno.

Th2



CD44 TH1/TH2



ANTI-CD44

Ruolo importante nella migrazione dei linfociti nelle malattie autoimmuni e nei fenomeni immuno-mediati di tipo 1.

Effetto protettivo sulle manifestazioni autoimmuni e allergiche, nelle quali risolve il processo infiammatorio indotto dalle cellule dendritiche.

L'effetto protettivo è stato dimostrato con la esacerbazione degli stati allergici cutanei e delle successive fasi di riacutizzazione, somministrando nei topi anticorpi anti CD44

ALOPECIA SIMMETRICA NEL GATTO



Leccamento: prurito (allergie, parassitosi); disturbo psicologico (disordine ossessivo/compulsivo)

Cause infettive/infestive, rare nel gatto

Malattie metaboliche (rare nel gatto): sindrome paraneoplastica, sindrome di Cushing, diabete mellito

Cause immunomediate: alopecia areata, follicolite murale linfocitaria



TERAPIA MEDICINA INTEGRATA ALOPECIA SIMMETRICA DEL GATTO



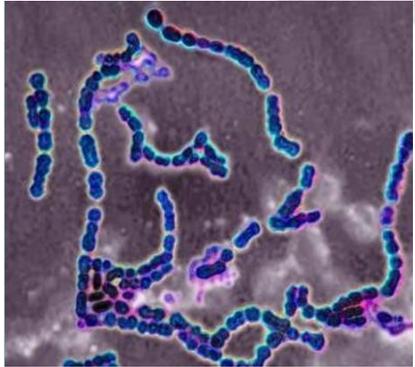
GATTI	ANTI CD44
½ fl. PO MID x 20 gg.	Seguendo la numerazione impressa sulle fiale
Preferibilmente lontano dai pasti (1 ora prima o 1 ora dopo)	

**ENTERO della OTI ANIMA4
1/2 CPR OGNI 5 KG MID**

Ma in immuno-dermatologia l'innescò infettivo può essere rappresentato oltre che dal virus a DNA anche da tanti altri agenti infettivi, tra questi abbiamo considerato in precedenza lo pseudomonas aeruginosa, ora consideriamo...

STREPTOCOCCUS PYOGENES –DERMATITE ATOPICA-

Lo streptococco, germe G+, è uno dei fattori infettivi più diffusi nel cane nel gatto.



Uno dei recettori più importanti dello streptococcus è la molecola di membrana CD44, una proteina in grado di legare acido ialuronico presente nella capsula del batterio, grazie alla quale si lega alle cellule epiteliali della cute.

Ciò induce un movimento delle cellule epiteliali stesse favorendo sia la rottura delle giunzioni intercellulari (cheratinociti) che un riarrangiamento della matrice extracellulare.

Questo fenomeno è la conseguenza della trasduzione del segnale (stimolo esterno) sulla cellula; mediata proprio dalla molecola CD44

TERAPIA MEDICINA INTEGRATA DERMATITE ATOPICA



CANI di taglia	ANTI CD44	
PICCOLA	½ fl. PO MID x 20 gg	Seguendo la numerazione impressa sulle fiale
MEDIA/GRANDE	1 fl. PO MID x 20 gg.	

Preferibilmente lontano dai pasti (1 ora prima o 1 ora dopo)

ENTERO
OTI ANIMA4
1 CPR/10 KG MID

SEALIFE
Ω3
1 CPS/15 KG MID

SE NECESSARIO SCEGLIETE VOI TRA..

OCLACITINIB

PREDNISONE

LOKYVETMAB

CICLOSPORINA

