

8° WEBINAR -ONCOLOGIA-

Il cancro è una parola, non una sentenza. Analizziamo come la medicina integrata veterinaria, possa essere di sostegno alla medicina convenzionale.



Filippo Pilati D.V.M

Ambulatorio veterinario «OFFICINA VETERINARIA OLISTICA», Via Don Giovanni Fornasini 43AB, Bologna Tel.: 051355066; Cell.: 3356484063



Manuele Cascioli D.V.M

Ambulatorio veterinario "MEDICINA BIOLOGICA", Via Lorenzo Vidaschi 14e, Roma Tel.: 06 55268796; Cell.: 3516773190



Delia Zuanelli Ponzio D.V.M

Ambulatorio veterinario "MARCO SIMONE", Via Anticoli Corrado, Guidonia Roma Tel.: 0774 368907; Cell.: 3356767477

A stage with three spotlights illuminating a podium. The text is displayed on three stacked rectangular boxes with white borders.

IMMUNOFARMACOLOGIA IN ONCOLOGIA

ANTI CD14 06 LM

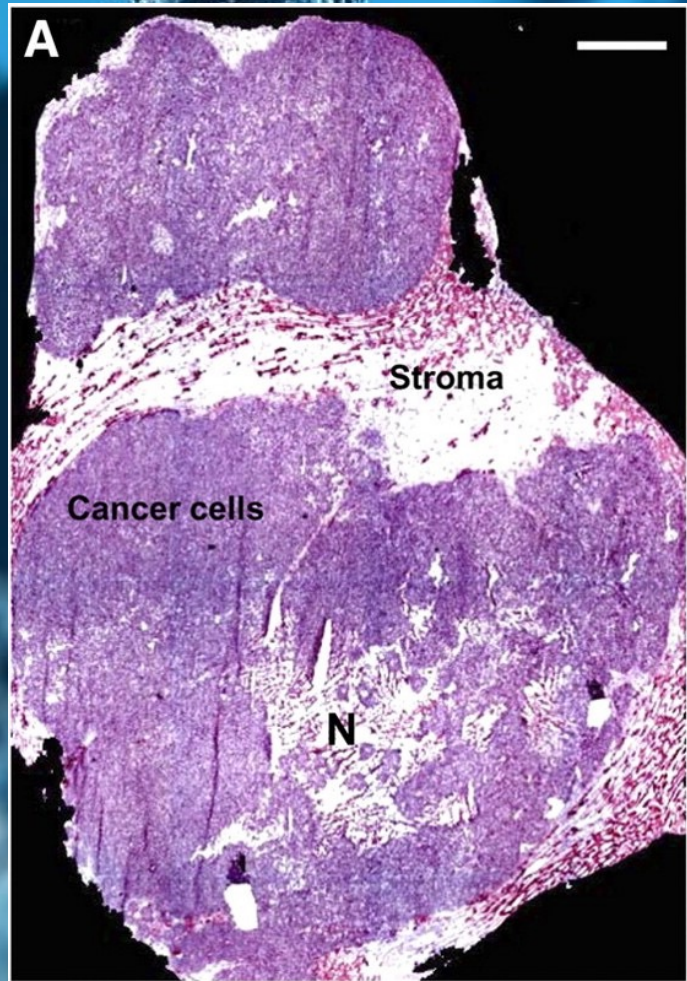
ANTI CD43 06 LM

The background features three spotlights at the top, casting light onto a dark stage. In the foreground, a white, cylindrical podium is visible. The text is presented in two white, rounded rectangular boxes.

IMMUNOFARMACOLOGIA IN ONCOLOGIA

CONSIDERAZIONI GENERALI

MICROAMBIENTE TUMORALE E IMMUNOLOGIA



Attualmente dalla passata visione tumori centrica, la ricerca oncologica si è indirizzata al **MICROAMBIENTE TUMORALE** (TME), che colloca le **CELLULE TUMORALI** all'interno di una rete di **CELLULE STROMALI**, contenenti:

1. Infiltrati Granulocitari
2. Infiltrati Leucocitari: Linfociti TREG e Linfociti BREG
3. Cellule Vascolari
4. Cellule Infiammatorie
5. Matrice Extracellulare

Difatti, si stima che ca. l'80% dei tumori siano **carcinomi**, tumori del **tessuto epiteliale**, il componente chiave nel mantenimento del tessuto epiteliale è lo **STROMA**

MICROAMBIENTE TUMORALE E IMMUNOLOGIA

Le cellule tumorali comunicherebbero con il loro ambiente scambiando **MOLECOLE SOLUBILI** con lo stroma in modo PARACRINO e non autocrino

Oltre le cellule stromali, anche cellule infiammatorie, citochine e chemochine sono presenti nel TME

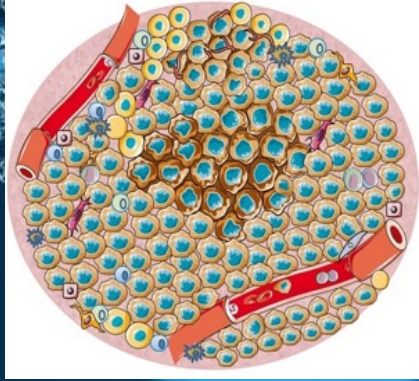
La popolazione di cellule tumorali, modifica questo microambiente con la...

La **PROMOZIONE** dell'ANGIOGENESI, reclutamento dei vasi sanguinei per ottenere l'apporto continuo di nutrienti

Il **CAMBIAMENTI METABOLICI**, che consentono a loro di crescere quando i vasi sanguinei sono lontani e non vi è alcun apporto di O₂ (ipossia)

Il **RIMODELLAMENTO** della ECM, attraverso la secrezione da parte della cellula tumorale di Metalloproteasi, capaci di degradarla

MICROAMBIENTE TUMORALE E IMMUNOLOGIA



- Il **TUMORE** è in grado di inviare segnali che possono modificare il microambiente circostante
- Il **MICROAMBIENTE TUMORALE** a sua volta continua a cambiare, creando un ambiente ospitale per la malattia

Si tratta a tutti gli effetti di un **DIALOGO** non di un monologo

Difatti recenti studi clinici e preclinici iniziano a svelare...

- le **perturbazioni immunitarie sistemiche** che si verificano durante lo sviluppo del tumore,
- il **contributo cruciale delle cellule immunitarie periferiche** alla risposta immunitaria antitumorale.

ALTERAZIONI EMATOPOIETICHE

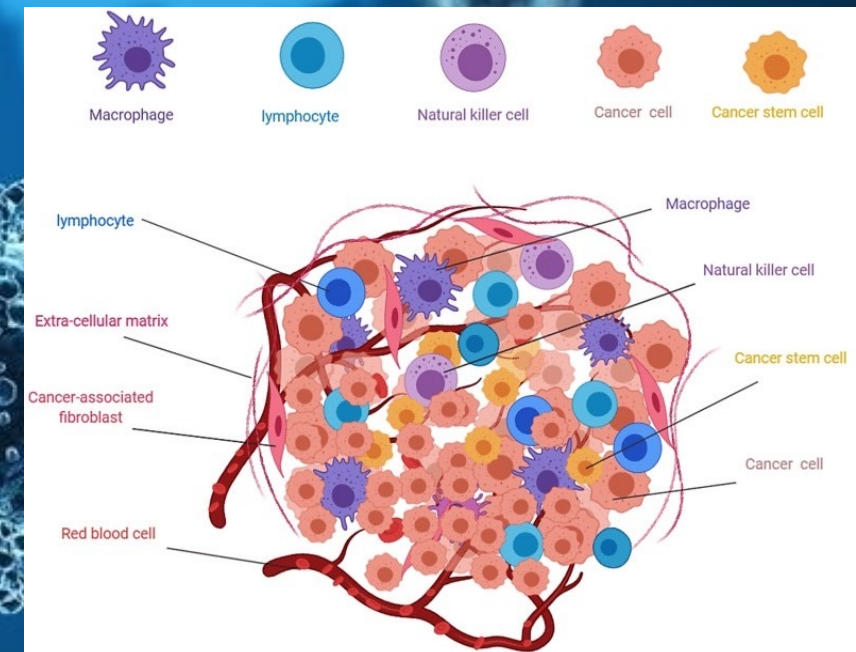
Molti tumori umani e modelli murini di cancro provocano un'ampia alterazione dell'ematopoiesi.

Il midollo osseo, il sangue, la milza e il linfonodo drenante formano una rete immunologica in costante comunicazione durante lo sviluppo del tumore.

Le cellule staminali e progenitrici ematopoietiche sono mobilitate nella proliferazione e nella differenziazione verso i lignaggi

- Granulocitico Neutrofili
- Monocitico e Dendritico
- Linfocitario: Treg, Breg, Natural Killer

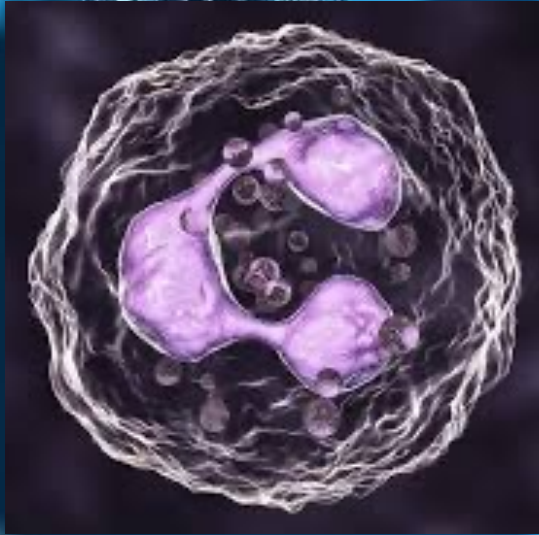
Tutti queste classi cellulari rimangono sempre cellule immature. Immaturità sempre accompagnata da un espansione periferica



MICROAMBIENTE TUMORALE

ALTERAZIONI EMATOPOIETICHE

**GRANULOCITI
NEUTROFILI**



Una meta-analisi completa su oltre 40.000 pazienti ha rilevato frequenze elevate di neutrofili nel sangue (neutrofilia), misurate dal rapporto neutrofili/linfociti, responsabile di una prognosi sfavorevole nei pazienti affetti da:

- mesotelioma,
- colangiocarcinoma,
- carcinoma: pancreatico, colon-retto, gastroesofageo, polmonare, epatocellulare

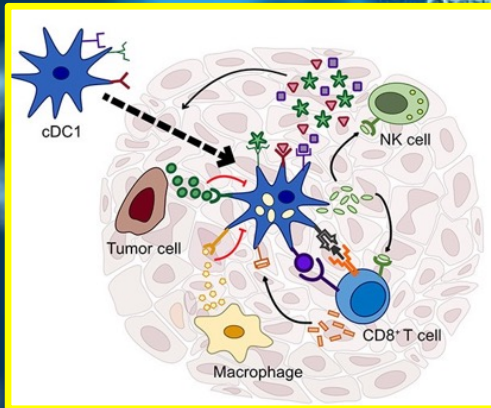
Nel contesto dell'aumento della neutrofilia i ricercatori dello IOR (Istituto Oncologico Romagnolo) e del VIMM (fondazione di ricerca biomedica avanzata) hanno identificato un sottogruppo di neutrofili che possono persistere a lungo nel microambiente tumorale, e in grado di bloccare in modo importante, attraverso una azione immunosoppressiva il sistema di difesa antitumorale.

MICROAMBIENTE TUMORALE

ALTERAZIONI EMATOPOIETICHE

CELLULE DENDRITICHE

Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), prodotto dal tumore, inibisce la maturazione dei precursori delle cellule dendritiche, producendo così delle cellule dendritiche ABERRANTI



La mancata maturazione della cellula dendritica, è importante poiché la cellula dendritica matura svolge un peculiare ruolo nella differenziazione e proliferazione delle cellule CD8+ e CD4+, in molti contesti, compreso il cancro.

Le frequenze delle sottopopolazioni di cellule dendritiche, che risultano diminuite nel sangue periferico dei tumori dell'ovaio e della prostata, della mammella, del polmone e del rene e nel melanoma.

MICROAMBIENTE TUMORALE

ALTERAZIONI EMATOPOIETICHE

**INFILTRATI
LINFOCITARI**

Nell'organismo ospite, il tumore produce i **NEO**ntigeni (antigeni immunogeni) capaci di scatenare da parte del vivente delle **risposte ANTINEOPLASTICHE**, sottoforma di...

Produzione cellule T CD8+ generanti una risposta **CITOTOSSICA**
-SORVEGLIANZA IMMUNITARIA-

Cellule T-REG

TUMORE

Cellule B-REG

Nel paziente neoplastico, parametri come: numero elevato di cellule Treg, basso rapporto tra cellule T CD8+/Treg (a favore delle Treg), sono associati a prognosi sfavorevole.

MICROAMBIENTE TUMORALE

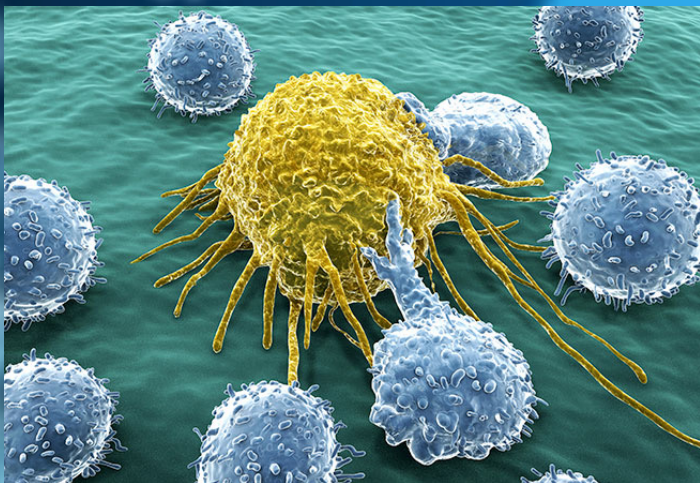
ALTERAZIONI EMATOPOIETICHE

NATURAL KILLER



Le NK sono un'altra componente importante dell'immunità anti-tumorale, capace di:

- aggredire direttamente le cellule tumorali e
- influenzare il comportamento anti-tumorigenico di altre cellule immunitarie.

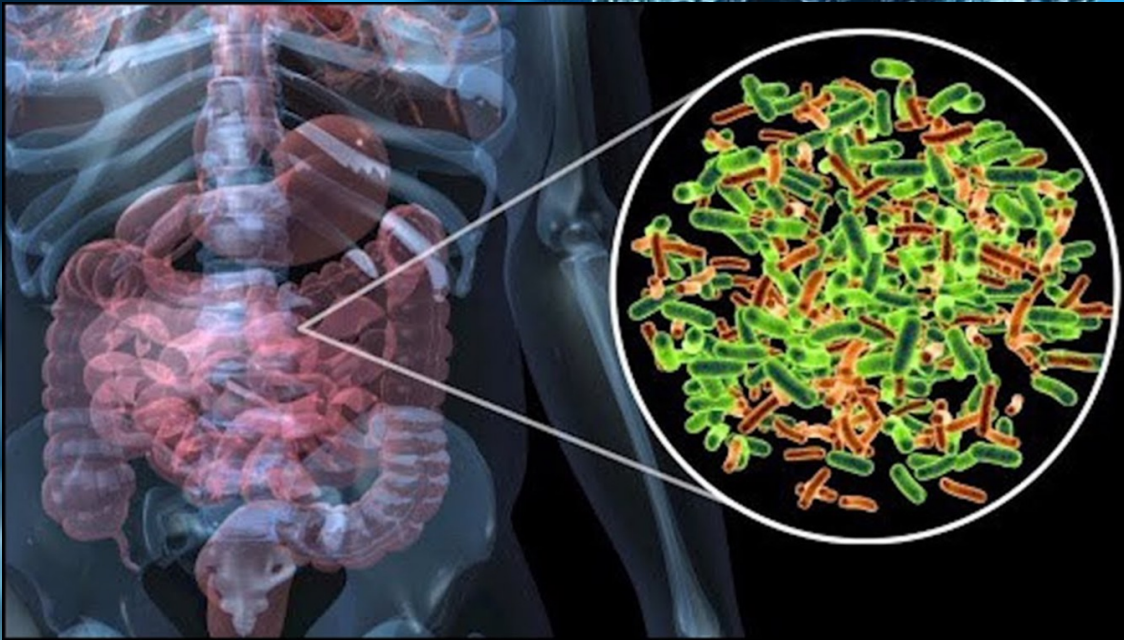


Le NK periferiche nei tumori al seno presentano fenotipi alterati, per:

- **DIMINUITA** espressione dei recettori **attivanti** (NKp30, NKG2D, DNAM-1 e CD16) e da
- **AUMENTATA** espressione del recettore **inibitorio** NKG2A.

MICROBIOTA INTESTINALE

Tra i fattori ambientali, il microbiota intestinale è considerato importante per molti tumori, incluso proprio quello colo-rettale. Interagendo strettamente con le cellule dell'ospite, la flora batterica può influenzare la formazione di un tumore, attraverso una varietà di meccanismi.



L'attività e la composizione del microbioma influenzano l'organizzazione del sistema immunitario

Uno studio ha identificato una miscela di 11 ceppi di batteri commensali, capaci di aumentare le risposte immunitarie antitumorali attraverso la maggiore espressione delle risposte operate dalle cellule dendritiche.

MICROBIOTA INTESTINALE

Un'altro studio effettuato dalle Università di Würzburg e di Marburg ha dimostrato per la prima volta che due sostanze prodotte dal metabolismo dei batteri intestinali sono in grado di potenziare la capacità di alcune cellule immunitarie di uccidere le cellule tumorali

I ricercatori tedeschi hanno osservato che

1. pentanoato e

2. **BUTIRRATO**,

due molecole che appartengono alla classe degli acidi grassi a catena corta (SCFA), rendono più letali i linfociti T citotossici



Il **BUTIRRATO** è presente nell'ENTERO oti anima4 nella forma sodio butirrato micro-incapsulato, che gli consente di arrivare al Colon (Cancro colon retto) in maniera quasi del tutto **IMMODIFICATA**

LE 2 FACCE DELL'INFIAMMAZIONE

Negli ultimi 20 anni, il contributo del sistema immunitario e dell'INFIAMMAZIONE, allo sviluppo, alla progressione e alla terapia del cancro, ha acquisito un enorme interesse

INFIAMMAZIONE FISIOLÓGICA

PERTURBAZIONE INIZIALE

lesioni o infezioni sull'**epitelio**, producono l'attivazione delle cellule mieloidi, quindi citochine infiammatorie, attivazione della immunità innata/adattativa **STERILIZZANTE**.

Attivazione e proliferazione cellule epiteliali, chiusura disfunzione della barriera e riparazione.

Eliminazione dell'insulto iniziale

RESTITUTIO AD INTEGRUM

INFIAMMAZIONE PATOLOGICA

PERTURBAZIONE INIZIALE

Lesione **ONCOGENA** sull'epitelio, l'infiammazione e la proliferazione guidata dalle citochine, non produrranno la chiusura della barriera e ciò faciliterà il tumore.

immunità **STERILIZZANTE** non determinerà

Eliminazione dell'insulto iniziale

NESSUNA restitutio ad integrum

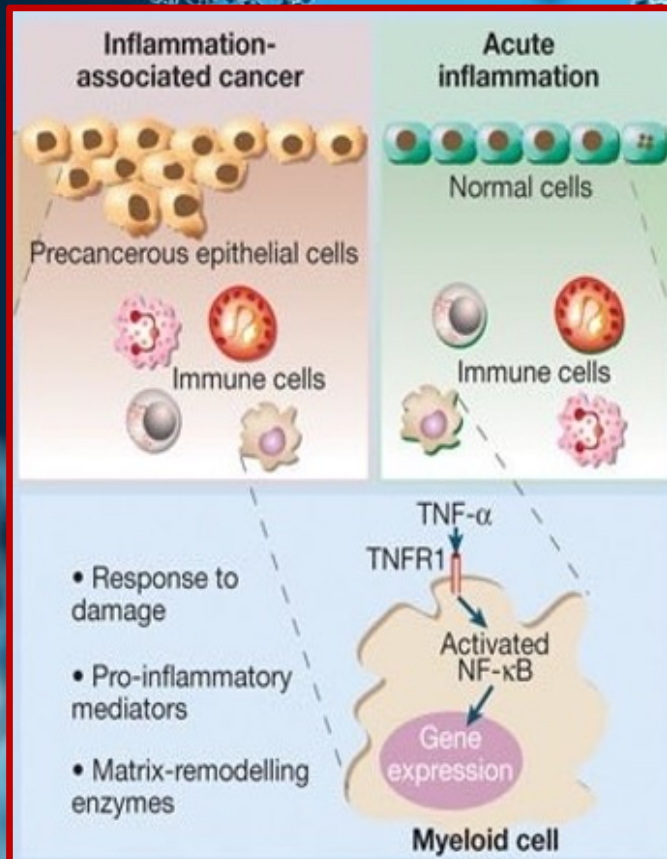
FLOGOSI PRE-CANCEROSA

Numerosi studi hanno dimostrato che la flogosi cronica favorisce la genesi del tumore, la progressione e la metastatizzazione

D'altra parte, anche il tumore stesso può scatenare una risposta infiammatoria creando processi infiammatori e tumorali interconnessi.

Il 15-20% dei cancri sono preceduti da

- infezione/infiammazione cronica o da un fenomeno di
- autoimmunità nello stesso tessuto o organo.



PATOLOGIE CHE AUMENTANO IL RISCHIO DI NEOPLASIE

MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI (IBD)

Cancro all'**INTESTINO**

EPATITE CRONICA

Cancro al **FEGATO**

GASTRITE DA HELICOBACTER

Cancro allo **STOMACO**

SEGNALI TUMORIGENICI

L'infiammazione, indipendentemente dal fatto che si verifichi nel

- contesto di una malattia infiammatoria cronica o alla...
- comparsa di un'infiammazione tumorale,

In entrambi i casi ha un grande impatto sulla composizione del TME e in particolare sulla plasticità delle cellule tumorali e stromali

L'infiammazione pro-tumorigenica promuove il cancro:

Bloccando l'immunità antitumorale

Modellando la TME verso uno stato più favorevole al tumore

Esercitando segnali e funzioni diretti sulla promozione del tumore sulle...

- cellule epiteliali, o direttamente sulle
- cellule tumorali, incentivando la crescita e la metastatizzazione



ANTI CD14

ANTI CD43



CRITERIO DI SCELTA



COLLOQUIO TELEFONICO tra BATMAN e OBELIX...



Ciao BATMAN, Formulatore degli anti cd
Mio Maestro in immunofarmacologia

Ciao OBELIX (il sottoscritto)



Ho un problema, ho diversi anti CD, tutti rivolti all'Oncologia
Anti CD: 14, 43, 44, CD62e. Non riesco a scegliere quello adatto

Nei ha scordato uno



Hai ragione, scusami Anti CD82, come faccio a scegliere,
uno piuttosto che un altro?

Devi studiare il quadro clinico e la
sua anamnesi, soprattutto remota

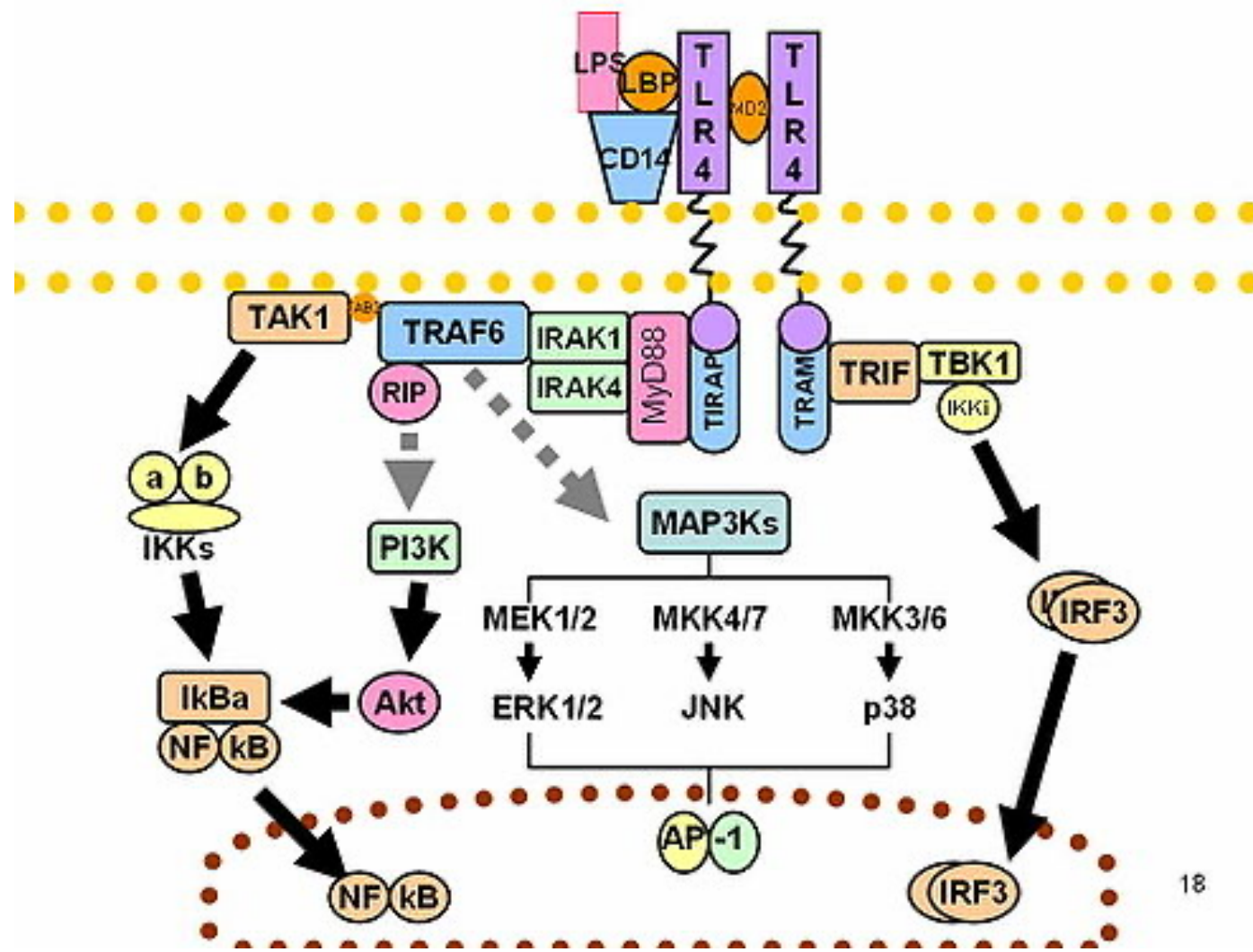


Scusami non ho capito, in questo momento mi
sento Verdone nella frase «in che senso?»

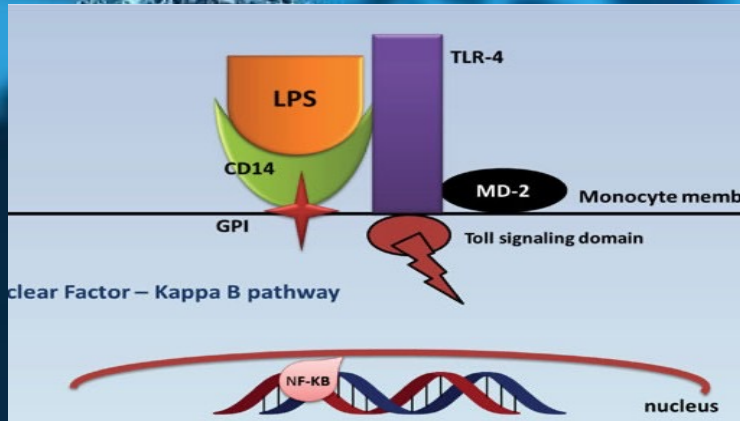
Ogni Anti CD, presenta diversi tipi di similitudini: Sintomatologica, Molecolare, Patogenetica, Strutturale. Ognuna di queste ti fornisce delle chiavi interpretative, che rappresenteranno il mezzo di discriminazione tra i diversi ANTI CD



ANTI CD14



LA MOLECOLA DI MEMBRANA CD14



Possiede un peso molecolare compreso tra 48 e 60 kDa e non è omologo a nessun'altra proteina.

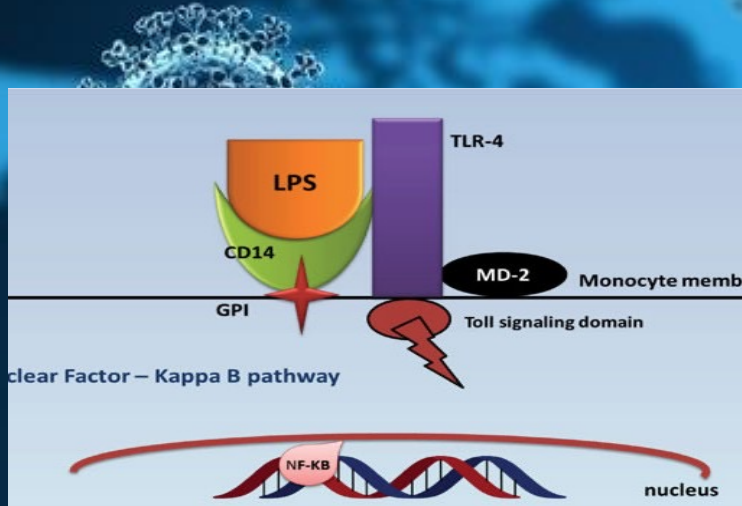
Può esistere come:

- proteina solubile o come...
- recettore legato alla membrana tramite glicosilfosfatidilinositolo

Il CD14 non è in grado di trasmettere direttamente un segnale intracellulare. Il recettore toll-like (TLR) 4 funge da co-recettore transmembrana che attiva la cascata intracellulare di eventi dopo il legame ai LPS attuato dal recettore CD14

I TLR dei **MAMMIFERI** fanno parte del sistema immunitario innato che, contrariamente alle risposte immunitarie acquisite, riconoscono e rispondono all'invasione microbica senza una precedente esposizione.

LA MOLECOLA DI MEMBRANA CD14



È considerato il più importante tra i recettori di ricognizione

Interviene nell'immunità innata, operando il riconoscimento del materiale estraneo (LPS e/o NEOantigene).

Il riconoscimento è svolto dalle cellule mieloidi, principalmente cellule dendritiche, monociti/macrofagi, ma anche neutrofili, ben prima della risposta adattativa dei linfociti.

La molecola CD14, il recettore toll like e in questo caso il NEOantigene, formano un trimero responsabile della trasduzione del segnale responsabile dell'attivazione della proteina citoplasmatica NFkB, che attivata all'interno della cellula (di qualsiasi cellula, epiteliale, linfocita) genera la codificazione delle proteine

Il riconoscimento di tale meccanismo impedire l'attivazione del fattore NF-kB, inibendo la trasduzione di segnale sul legame TLR/CD14, ha permesso di utilizzare il farmaco, con esperimenti clinici in fase I, su pazienti critici settici, in reparti di terapia intensiva, con ottimi risultati.

Ulevitch RJ. New therapeutic targets revealed through investigations of innate immunity. Crit Care Med 2001 Jul;

ANTI-CD14

Simile di LPS e LTA

Simile di Toll-like receptor 4

Simile molecolare di batteri Gram⁺ e Gram⁻

Forte indicazione clinica per le flogosi acute

Uso della potenza 06 e 030LM in cps o gtt

Uso delle fiale potenziata liquide 06-018-030LM

ANTI-CD14

"RUOLO NELLA FLOGOSI PRECANCEROSA"

L'azione farmacologica degli anticorpi monoclonali anti-CD14 è conosciuta dal 1996, con i primi esperimenti condotti sui **PRIMATI**, che evidenziarono il ruolo protettivo, in caso di shock indotto dalla somministrazione di LPS.

Infatti, il pre-trattamento con anti-CD14, seguito dalla infusione venosa di endotossina (375 microgr/kg/h per 8 ore), impediva l'aumento delle citochine infiammatorie responsabili dello shock (TNF, IL-1, IL-6, IL-8)

SPERIMENTAZIONE PURA –EFFETTO ANTINFIAMMATORIO

Nel 2001, compare il primo lavoro su volontari umani. Esperimento su 16 individui sani, vennero somministrati 4 ng/kg di LPS, preceduti (2 ore prima) dalla infusione venosa di anti-CD14 (1 mg/kg) o placebo (!). I risultati furono eclatanti, per la totale mancanza di sintomi infiammatori nei soggetti trattati.

Verbon A, et al. IC14, an anti-CD14 antibody, inhibits endotoxin-mediated symptoms and inflammatory responses in humans. J Immunol 2001 Mar 1; (166(5): 3599-605.

ANTI-CD14 "RUOLO NELLA METASTATIZZAZIONE"



Mutant p53 Reprograms TNF Signaling in Cancer Cells through Interaction with the Tumor Suppressor DAB2IP. Molecular Cell. 1.12.2014.

Da un lato il tumore scatena il processo infiammatorio dall'altro lato è proprio il contesto infiammatorio ad...

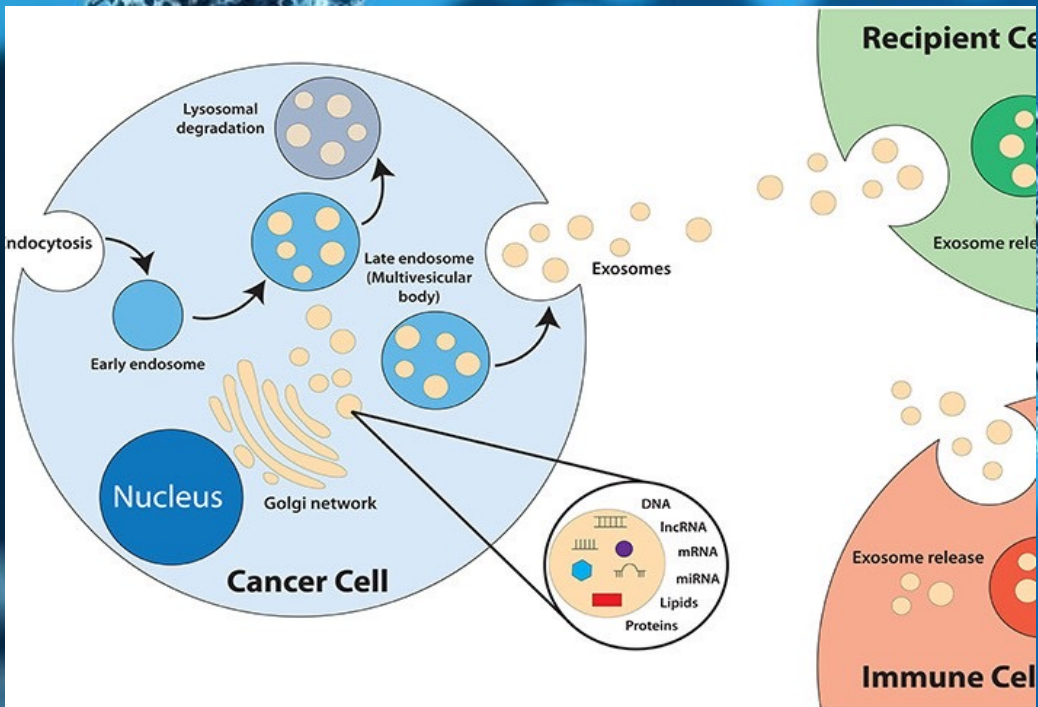
- Alimentare l'aggressività del tumore e la conseguente...
- Disseminazione delle metastasi

La metastatizzazione è un processo complesso governato dall'**INTERAZIONE** tra:

- più tipi di cellule e il...
- microambiente tumorale, in questo particolare contesto il cancro
 1. Rilascia direttamente dei fattori pro-oncogeni, oppure forza le...
 2. Cellule costituenti a produrli

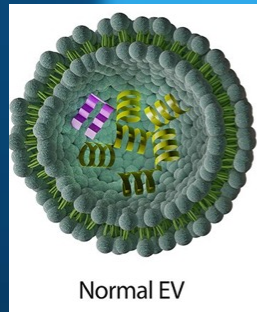
Un simile comportamento pone le cellule tumorali in condizioni favorevoli, per la loro disseminazione e diffusione in altri siti/organismi.

TEV TUMOR-DERIVED EXTRACELLULAR VESICLES



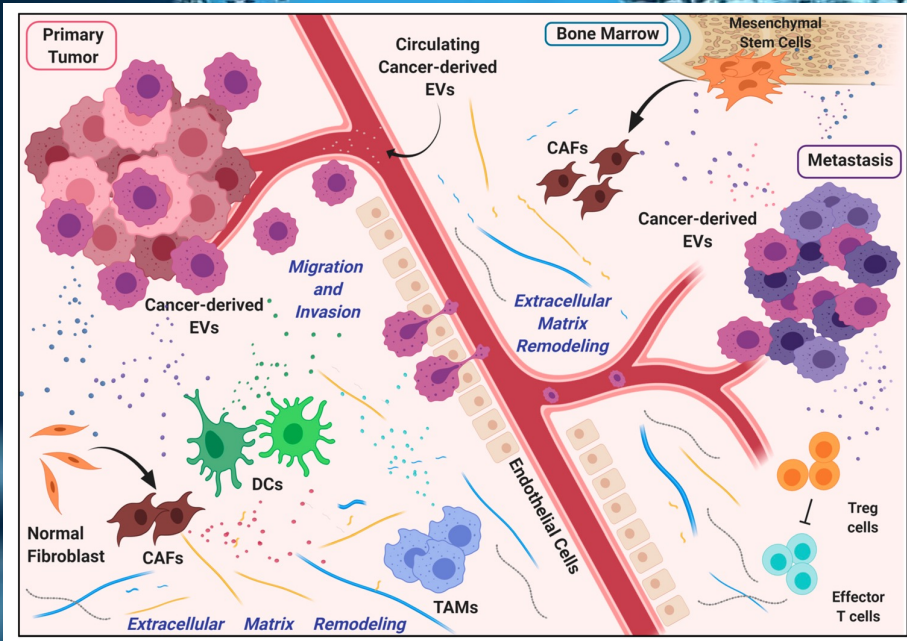
Le vescicole extracellulari di origine tumorale (TEV) sono una popolazione eterogenea legate alla membrana, rilasciate attivamente da diversi tumori.

L'insieme di proteine (recettori, citochine, chemochine, etc.) e acidi nucleici (cioè mRNA, miR, etc.), che le TEV possono contenere e trasferire ad altre cellule sono considerate come mezzi utili alla sopravvivenza e alla proliferazione del tumore.



COMUNICAZIONE TEV

La capacità dei tumori di ingannare il sistema immunitario, è il risultato di una rete molto complessa di interazioni reciproche e continue, attraverso le TEV.



Con questa forma di comunicazione intercellulare, le cellule tumorali modificano le cellule immunitarie, sia:

- direttamente, trasferendo diversi fattori (recettori, proteine, acidi nucleici, etc.), mediante le TEV, sia
- indirettamente, costringendo le cellule circostanti a rilasciare le rispettive EVs con un carico appropriato, che integra l'ulteriore progressione del tumore.

Questi scambi EVs/TEVs sembrano svolgere un ruolo centrale nella metastasi del cancro, ossia la fase finale dello sviluppo tumorale, che si rivela troppo spesso terminale.

COLLOQUIO TELEFONICO tra BATMAN e OBELIX...



Ciao BATMAN, Formulatore degli anti cd
Mio Maestro in immunofarmacologia

Ciao OBELIX (il sottoscritto)



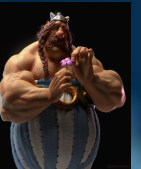
Ho un problema, ho diversi anti CD, tutti rivolti all'Oncologia
Anti CD: 14, 43, 44, CD62e. Non riesco a scegliere quello adatto

Nei ha scordato uno



Hai ragione, scusami Anti CD82, come faccio a scegliere,
uno piuttosto che un altro?

Devi studiare il quadro clinico e la
sua anamnesi, soprattutto remota



Scusami non ho capito, in questo momento mi
sento Verdone nella frase «in che senso?»

Ogni Anti CD, presenta diversi tipi di similitudini: Sintomatologica, Molecolare, Patogenetica, Strutturale. Ognuna di queste ti fornisce delle chiavi interpretative, che rappresenteranno il mezzo di discriminazione tra i diversi ANTI CD





ANTI CD14

ONCOLOGIA	È il primo ANTI CD + Anti CD? sec. similitudine + Entero	sempre fiale potenziata, in primis le 06LM
ORTOPEDIA	Anti CD14 + BioAR e Zoti (preferibilmente SC)	BioAr e Zoti li somministro OS o SC
OMEAGOPUNTURA	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia domiciliare: Anti Cd14 gocce + omotox + Flexis A e Flexis C • Trattamenti omeoagopunturali: solo omotox 	Trattamenti omeoagopunturali nella struttura Terapia a casa attuata dal proprietario
ODONTOIATRIA	Cane: Anti CD14 06LM fiale potenziata+ anti CD? sec. criterio di similitudine +Vitamine singole + Focus (omotox)	Anti CD14 presenta similitudine nei confronti del Porphyromonas gingivalis
NEFROLOGIA	Anti CD14 (gcc)+ Anti CD?specifici + omotox	Nel gatto abbino sempre Vit.D
EPATOLOGIA	Anti CD14 (gcc) + Anti CD?specifici + omotox + Epatodep	
GASTROENTEROLOGIA	Anti CD14 (gcc) +Anti CD?specifici + omotox + Entero	
ALTRE SPECIALITÀ	Stati infiammatori generalizzati e localizzati, preferibilmente le gocce	

A dark stage with three spotlights at the top, each casting a beam of light onto a circular platform below. The text 'ANTI CD43' is centered on the platform.

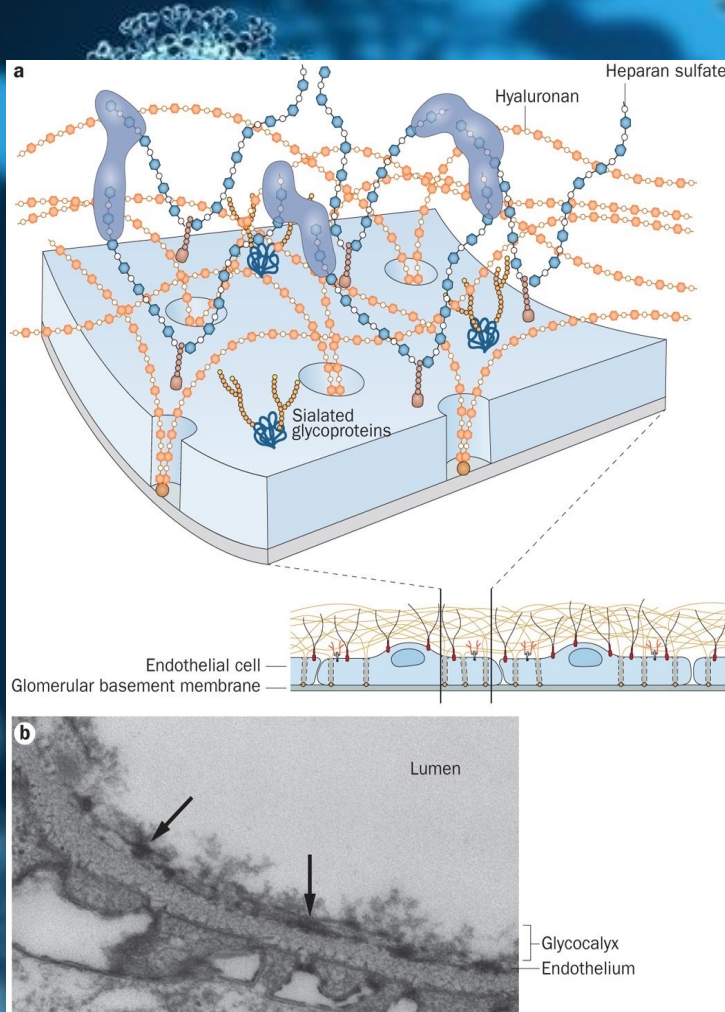
ANTI CD43

ANTI-CD43 e SIGLEC-7

**SEGNALE INIBITORIO
nell'ATTIVAZIONE ANTI-TUMORALE dei LINFOCITI T**



GLICOCALICE



I carboidrati svolgono un ruolo fondamentale,

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

Sono presenti come...

- **glicoproteine,**
- **proteoglicani**
- **glicolipidi,**

Essi vanno a costituire, una unità funzionale rappresentata da uno spesso strato sulla superficie cellulare di ca. 10-100 Å, chiamato **GLICOCALICE.**

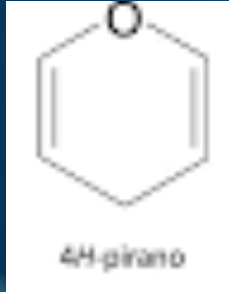
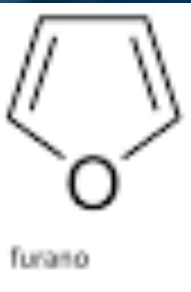
Tutte le cellule eucariote sono circondate dal glicocalice.

GLICOCALICE

"GENESI delle GLICOPROTEINE" ASSEMBLAGGIO DEI CARBOIDRATI

Le glicoproteine sono **OLIGOSACCARIDI COMPLESSI**, composti da 3-20 monosaccaridi

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



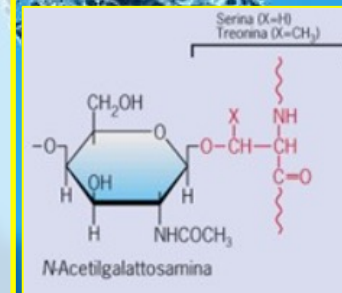
I monosaccaridi oltre a variare la...

- stereochimica e la costituzione dei loro legami glicosidici, variano nelle...
- dimensioni del loro anello [ad es. furano (furanosio), pirano (piranosio)] e spesso ulteriormente
- modificati da processi di: acetilazione, solfatazione, metilazione.

GLICOPROTEINE –MECCANISMO DI FORMAZIONE-

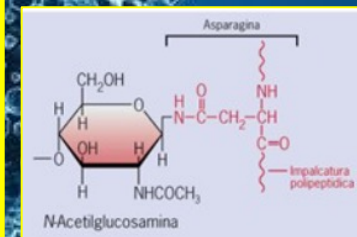
O-LINKED

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



N-LIKED

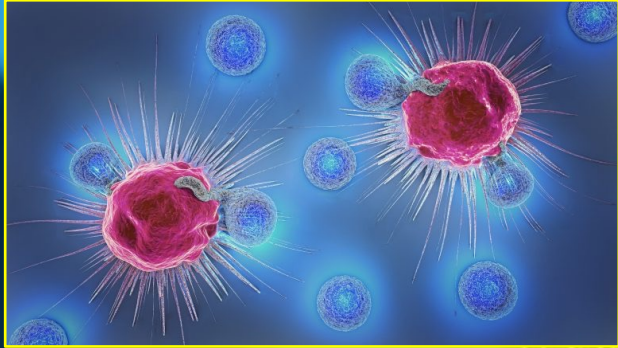
Monosaccaridi (N-acetil-glucosamina) collegati mediante legame **N**(richiede azoto)-**glicosidico** all'AMMINOACIDO **asparagina** (Apparato di Golgi e Reticolo Endoplasmatico)



**DIVERSI
GLICANI**



GLICOSILAZIONE EUCARIOTICA



Prove cumulative su diversi organismi hanno dimostrato che i **cambiamenti nella glicosilazione** accompagnano l'acquisizione di caratteristiche cellulari e biomolecolari necessarie per la crescita e progressione del tumore

La miriade di microalterazioni della glicosilazione descritte nel cancro include

- la sintesi incompleta e l'espressione di strutture glicaniche troncate,
- l'aumentata espressione di glicani ramificati complessi, e
- l'apposizione di fucosio sul 2° monosaccaride della catena, la "core fucosylation".
- **l'espressione de novo di glicani con acido sialico**

ACIDI SIALICI

Gli acidi sialici presentano una spina dorsale di 8-9 atomi di carbonio (palline rosse).

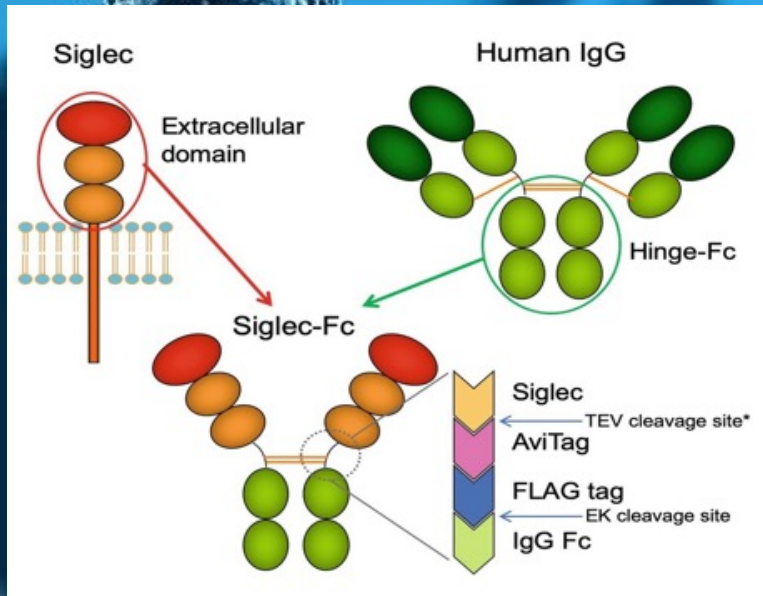
Le forme più comuni sono

- l'acido N-acetilneuraminico (Neu5Ac) e
- l'acido N-glicolilneuraminico (Neu5Gc).

Trovandosi nella parte distale dell'estremità non riducente di un glicano, questi α -chetoacidi giocano un ruolo speciale in molti processi **FISIOLOGICI**.

PROCESSI NEOPLASTICI, alcune cellule tumorali presentano sulla loro superficie delle strutture (i glicani sialilati) capaci di “confondere” un'importante classe di proteine, dette SIGLECs (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins), macromolecole che dovrebbero funzionare come modulatori del sistema immunitario

SIGLECS

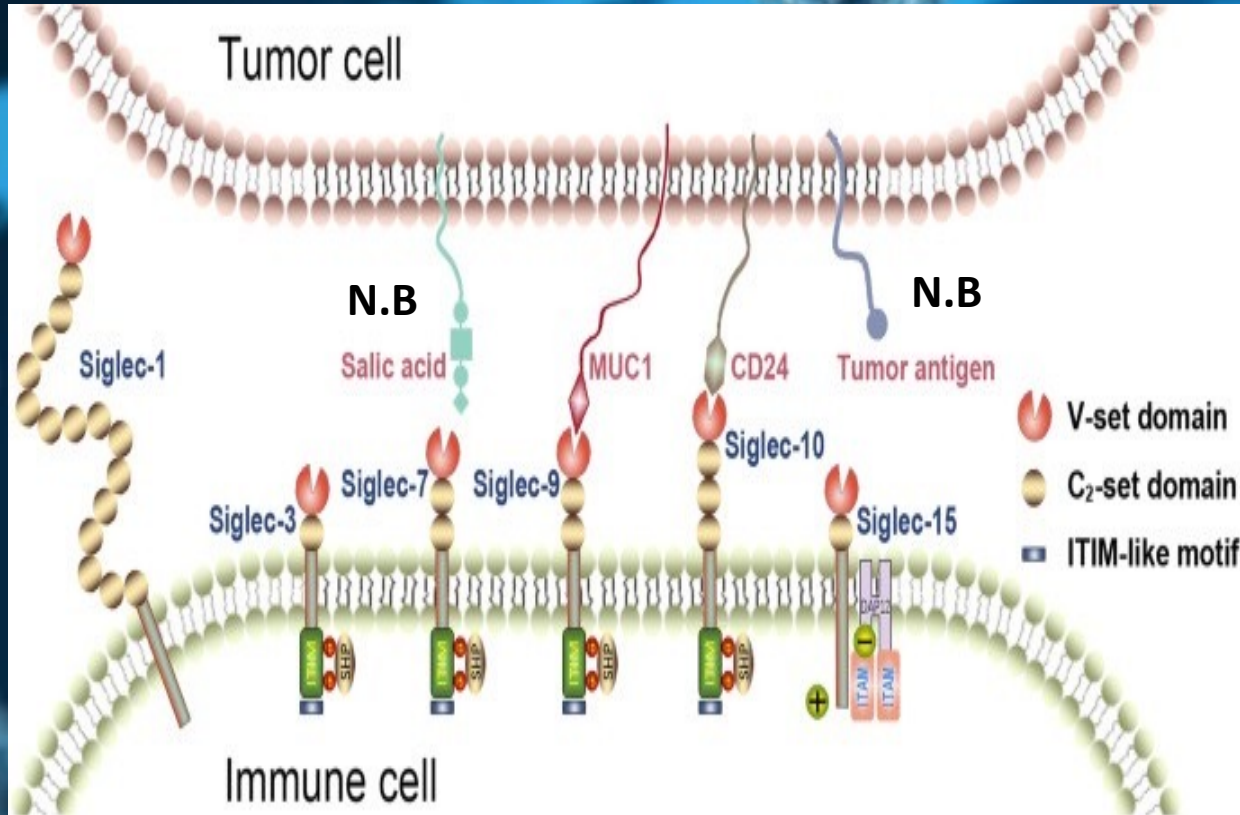


Si trovano sulle **CELLULE IMMUNITARIE** le quali sono dotate di proteine-recettore leganti i glicani, capaci di ottenere informazioni integrate nella rete di segnalazione delle risposte innate e adattative.

Alcune di queste proteine, denominate **SIGLECS** (Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins), riconoscono i glicani contenenti acido sialico, intervenendo su importanti funzioni immunoregolatorie.

La comprensione delle specificità di legame Siglecs offre l'opportunità di strategie terapeutiche inedite in varie patologie, come autoimmunità, infiammazione, cancro e malattia di Alzheimer, soprattutto nella demenza senile di tipo Alzheimer, quindi anche nel deficit cognitivo del cane anziano.

STRUTTURA E FUNZIONI



Le **SIGLECS** sono proteine transmembrana, appartenenti alla famiglia delle lectine di tipo I, con terminazione NH3 all'esterno mentre la terminazione COO è orientata nel citosol.

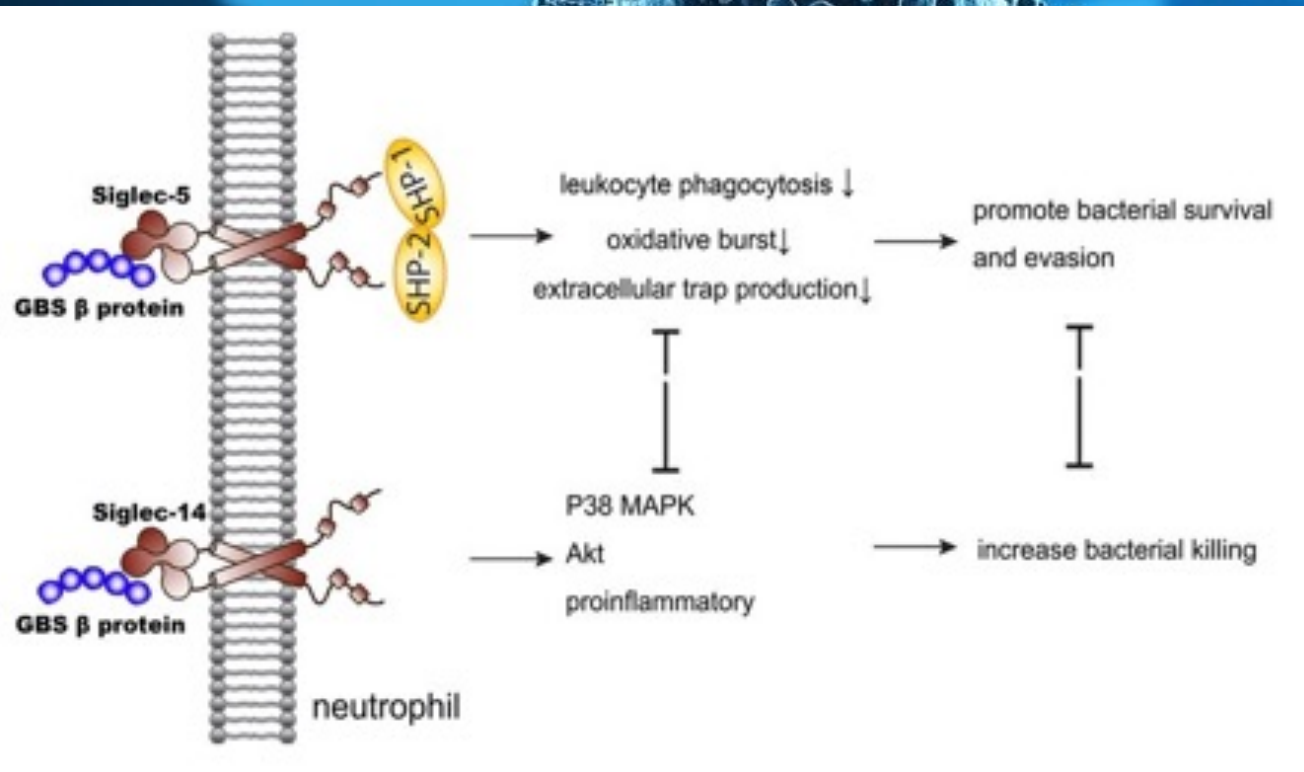
Fino ad oggi sono state identificate nei **MAMMIFERI** 14 diversi SIGLECS, che forniscono una serie di funzioni diverse basate sulle interazioni recettore-ligando della superficie cellulare.

Le Siglecs, contenendo un dominio immunoglobulinico N-terminale di tipo V (**dominio Ig**), sono collocate nell'ambito della superfamiglia delle immunoglobuline

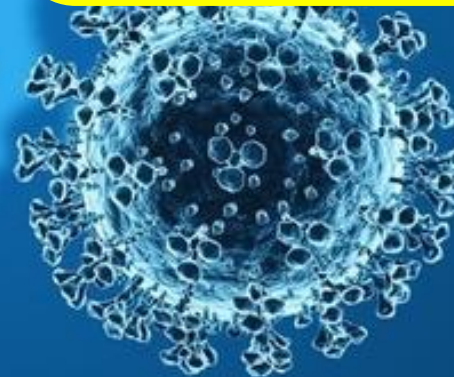
I domini Ig-like hanno molteplici ruoli, tra cui quello recettoriale per l'acido sialico presente su altre cellule o agenti patogeni.

OMEOSTASI IMMUNOLOGICA

Nel corso degli anni, è stato dimostrato che l'asse acido sialico-Siglecs partecipa all'omeostasi immunologica e che qualsiasi squilibrio può scatenare diverse patologie, come: malattie autoimmuni o cancro.



Per questo motivo, sono state sviluppate diverse terapie associate a Siglecs, basate soprattutto sull'uso di anticorpi monoclonali.



TERAPIE ANTI-TUMORALI "il POTERE dell'ACIDO SIALICO"

Nelle **CELLULE IMMUNITARIE INFILTRANTI IL TUMORE** (microambiente tumorale), l'**ACIDO SIALICO**, presente in esse, stimola recettori Siglecs con proprietà immunomodulatorie, cioè capaci di innescare messaggi che influenzano le altre cellule immunitarie in modo da dissuaderle dal riconoscere il tumore come entità estranea all'organismo

Quindi il tumore passa inosservato, riuscendo ad utilizzare le stesse cellule del corpo per bloccare l'innescamento delle complesse azioni e reazioni di cui è capace il sistema immunitario.



L'intento della comunità scientifica, capitanata da **Carolyn R. Bertozzi** (professoressa di Stanford e vincitrice del premio Nobel per la chimica nel 2022) è quello di ***impedire il blocco delle interazioni tra ligando e recettore***, ciò potrebbe generare profonde risposte anti-tumorali sistemiche

DE-SIALINIZZAZIONE



Base di partenza, studio pubblicato su Science Translational Medicine ha dimostrato la relazione tra acido sialico e resistenza del tumore all'immunoterapia. Iniettando nei topi cellule tumorali modificate incapaci di produrre acido sialico, si è dimostrato l'efficacia dell'immunoterapia.

Creata una proteina di fusione: metà enzima e metà anticorpo capace di riconoscere molecole espresse solo dalle cellule tumorali, e inoculato nei topi con tumore indotto.

EFFETTI OTTENUTI:

1. Inibizione della crescita del tumore e prolungamento della vita dei topi se associata all'immunoterapia
2. Diminuzione dei residui di acido sialico, e anche una...
3. Variazione nelle cellule immunitarie dell'ospite, i macrofagi infiltrati nel tumore cessano di esprimere molecole immunosoppressive in favore di effettori anti-tumorali.

SIGLEC-7 e CD43

In un interessante lavoro di profilazione, con la tecnologia di screening genomico CRISPR, è stata individuata una promettente Siglec, la **SIGLEC-7** nota per inibire l'attività delle cellule immunitarie primarie e la sua espressione sui linfociti infiltranti il tumore.

Attraverso questo approccio, è stato osservato che la specifica glicofoma della glicoproteina di tipo mucinico CD43 è il ligando predominante per Siglec-7, sulla superficie delle cellule neoplastiche.

Ulteriori studi biochimici e immunologici hanno identificato uno specifico dominio glicopeptidico all'estremità N di CD43, che forma un motivo di legame molto specifico e affine con Siglec-7.

Uno studio, pur essendo stato condotto su cellule leucemiche e linfomatose, ha permesso di allargare la sua osservazione anche ad altre forme tumorali.

CD43 o SIALOFORINA o LEUCOSIALINA

Anche chiamata sialoforina o leucosialina, è una glicoproteina che, nell'organismo esercita molteplici funzioni, ad esempio

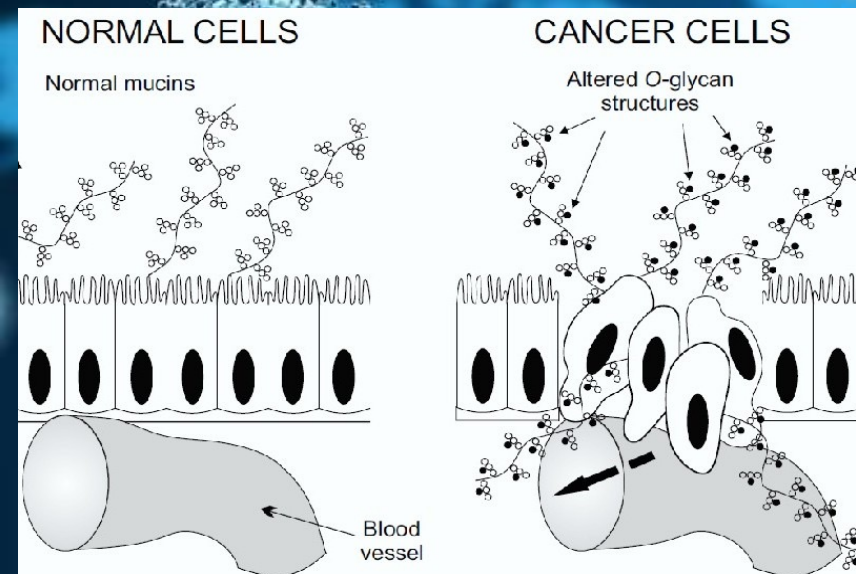
LINFOCITI la notevole espressione sulla loro superficie denota la cruciale funzione nella **maturazione** e **attivazione** degli stessi. È anche presente su...

macrofagi, cellule presentanti antigeni (soprattutto cellule dendritiche), cellule muscolari lisce, epiteli in generale ed endotelio, nei linfonodi e nelle tonsille

CD43 è una molecola altamente glicosilata di 381 residui, con un carboidrato legato in posizione O2 ogni tre aminoacidi presenti sulla sua porzione extracellulare.

Esistono 2 isoforme, di 115 e 130 Kda, le quali esprimono differenti ramificazioni sialilate

RUOLO CD43 e EVASIONE IMMUNOLOGICA



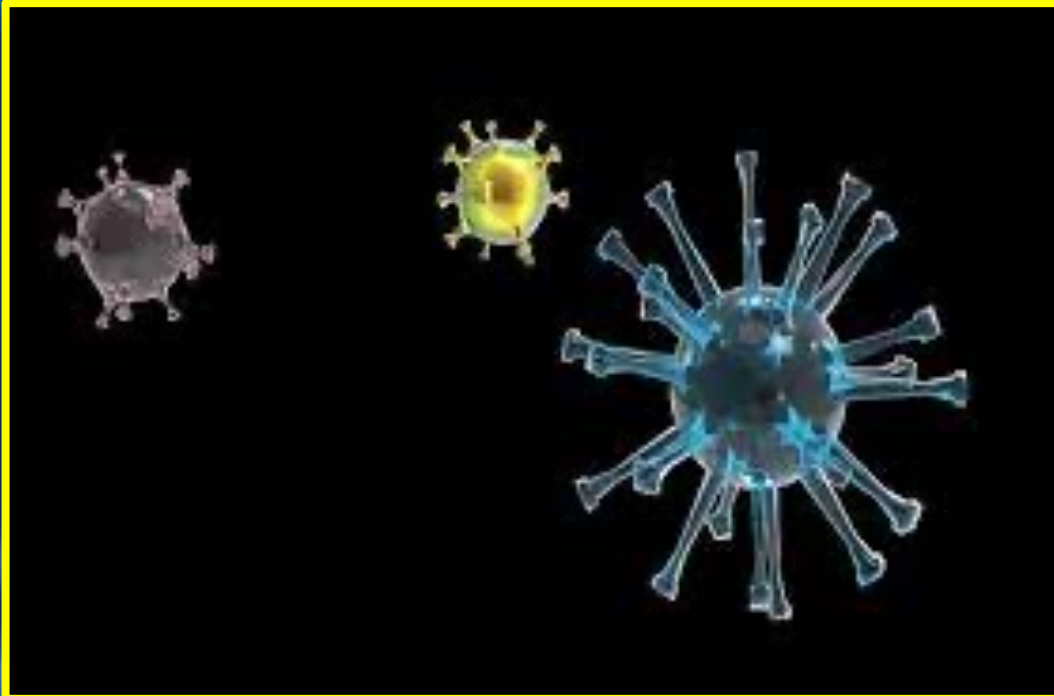
Dall'analisi della sua struttura capiamo che la glicoproteina CD43, sia un membro tipico della crescente famiglia di **MUCINE DI SUPERFICIE**, molecole che giocano un ruolo importante: nella

- interazione cellula-cellula,
- progressione tumorale e nella
- metastatizzazione.

Un numero crescente di rapporti scientifici attuati sulle diverse forme di carcinoma hanno evidenziato in queste neoplasie l'associazione tra l'espressione aberrante delle glicofornie di CD43 e i diversi tipi di carcinoma.

In questo contesto, è stato postulato che la forma estesa delle mucine di superficie può contribuire alla crescita e alla diffusione del tumore, mascherando i determinanti antigenici sulle cellule tumorali e impedendo il riconoscimento immunitario, da parte delle SIGLEC-7.

EVASIONE IMMUNOLOGICA



Forma estesa di zuccheri di superficie contribuisce alla diffusione del tumore, andando a **MASCHERARE** quelli che sono i **DETERMINANTI ANTIGENICI TUMORALI**, impedendo così il riconoscimento da parte dei linfociti T citotossici,

La trasfezione di diverse linee cellulari tumorali con espisialina, un'altra tipica mucina, diminuisce l'adesione cellulare come avviene dopo la trasfezione CD 4 nelle cellule HeLa

FUGA DALLE CELLULE T CITOTOSSICHE

Il CD43 è un recettore di attivazione cellulare **INDIPENDENTE DAL TCR** dei linfociti T, il suo segnale porta più facilmente alla proliferazione. Difatti la...

Rimozione dell'espressione di CD43 dalle cellule bersaglio, mediante il targeting genico in vitro, **AUMENTA L'ATTIVITÀ CITOLITICA DELLE CELLULE T EFFETTRICI** allo-specifiche.

Da queste prove, è concepibile che l'espressione di CD43 nelle cellule neoplastiche possa contribuire ai meccanismi di fuga immunologica del tumore.

ANTI CD43 o AT1413

La terapia mirata del cancro con anticorpi monoclonali ha avuto successo per diversi tipi di tumore, ma è limitata dalla disponibilità di obiettivi anticorpali adatti.

Gli anticorpi che interagiscono con CD43 possono avere un potenziale terapeutico su: carcinomi, leucemie, linfomi e anche sulla sindrome mielodisplastica.

CD43s è riconosciuto dall'anticorpo monoclonale denominato AT1413, ottenuto da un paziente leucemico ad alto rischio, che ha superato con successo la leucemia dopo il trapianto allogenico di cellule staminali.

AT1413 lega anche ad alcune cellule tumorali non ematopoietiche, in particolare il melanoma, riconoscendo lo stesso bersaglio CD43 presente sulle cellule della leucemia mieloide acuta.

ANTI CD43 ◦ AT1413

AT1413 ha indotto una **CITOTOSSICITÀ CELLULARE ANTICORPO-DIPENDENTE** contro campioni di **MELANOMA** derivati da pazienti coltivati a breve termine

Per studiare i loro effetti in vivo, sono stati innestati in topi che ospitano un sistema immunitario umano con la linea cellulare di melanoma A375.

Il trattamento con AT1413 ha ridotto significativamente la crescita del tumore in questi topi

I dati sopra menzionati indicano un ampio potenziale terapeutico di anticorpi anti-CD43, che include forme linfo-proliferative e tumori, pur avendo origine da tessuti CD43-negativi.

COLLOQUIO TELEFONICO tra BATMAN e OBELIX...



Ciao BATMAN, Formulatore degli anti cd
Mio Maestro in immunofarmacologia

Ciao OBELIX (il sottoscritto)



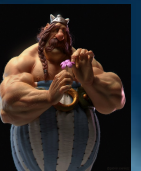
Ho un problema, ho diversi anti CD, tutti rivolti all'Oncologia
Anti CD: 14, 43, 44, CD62e. Non riesco a scegliere quello adatto

Nei ha scordato uno



Hai ragione, scusami Anti CD82, come faccio a scegliere,
uno piuttosto che un altro?

Devi studiare il quadro clinico e la
sua anamnesi, soprattutto remota



Scusami non ho capito, in questo momento mi
sento Verdone nella frase «in che senso?»

Ogni Anti CD, presenta diversi tipi di similitudini: Sintomatologica, Molecolare, Patogenetica, Strutturale. Ognuna di queste ti fornisce delle chiavi interpretative, che rappresenteranno sia il mezzo di discriminazione tra i diversi ANTI CD, che altre patologie che l'anti CD può curare/modulare



ANTI CD43 06LM 018LM, RAZIONALE TERAPEUTICO

1. **LINFOMI**; sono le neoplasie linfoproliferative più comuni negli animali domestici
2. **LEUCEMIE MIELOIDI ACUTE**; sono state distinte 9 differenti forme di AML. Tra gli animali domestici sono state osservate con maggior frequenza nel gatto.
3. **LEUCEMIE MIELOIDI CRONICHE**, sono presenti in diverse forme, raramente riscontrabili in medicina veterinaria
4. **LEUCEMIE LINFOIDI ACUTE**; il 5-10% delle neoplasie emopoietiche del CN e GT
5. **LEUCEMIE LINFOIDI CRONICHE**; neoplasie linfoproliferative meno frequenti rispetto ai linfomi e generalmente con prognosi migliore.
6. **SINDROMI MIELODISPLASICHE.**
7. **CARCINOMI del COLON RETTO**
8. **MELANOMI ORALI nel CANE**





ANTI CD43 06LM, 018LM RAZIONALE TERAPEUTICO



SIMILITUDINE MOLECOLARE

Virus Influenzale A

Ma che cosa c'entra con la veterinaria?

Mycobacterium tuberculosis

Possibile nel gatto. Ma poco frequente

SIMILITUDINE PATOGENETICA

Dermatiti eczematose

Piastrinopenia e MPV basso

Possibile nel gatto. Ma poco frequente



ANTI CD43 06LM, 018LM RAZIONALE TERAPEUTICO "SINDROME DI WISKOTT-ALDRICH"



Remember!

RICORDIAMOCI SEMPRE che il CD43 è un cluster of differentiation e come tutti i marcatori cellulari, sono **PRESENTI IN TUTTI I MAMMIFERI** (cane e gatti compresi)

Causata dalla **MANCANZA EREDITARIA** del **CD43**, si caratterizza per una ridotta funzionalità dei linfociti T e delle piastrine. È una rara malattia genetica correlata al cromosoma X, per mutazione del gene WAS, che porta alla formazione di una particolare proteina la WASp.

Il risultato clinico consiste in una **IMMUNODEFICIENZA PRIMARIA**,



APPLICAZIONI IN VETERINARIA



IMMUNODEFICIENZA PRIMARIA



ANTI CD43 06LM, 018LM RAZIONALE TERAPEUTICO SIMILITUDINE MOLECOLARE



APPLICAZIONI IN VETERINARIA MALATTIE DA **IMMUNODEFICIENZA**

Malattie da immunodeficienza

PRIMARIE

Malattie da immunodeficienza

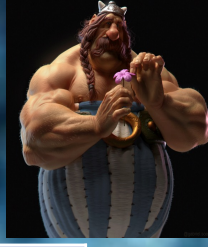
SECONDARIE



ANTI CD43 06LM, 018LM RAZIONALE TERAPEUTICO SIMILITUDINE MOLECOLARE-MALATTIE DA IMMUNODEFICIENZA

MALATTIE DA IMMUNODEFICIENZA	PATOLOGIE	NOTE
PRIMARIE	ALTERAZIONI CELLULE MIELOIDI	
	Anomalie ereditarie fagocitosi CN & GT	
	<ul style="list-style-type: none"> Deficienza di adesione leucocitaria CANE 	minore aderenza soprattutto dei neutrofili all'endotelio. Non riescono ad uscire dai vasi e giungere nel sito di flogosi.
	<ul style="list-style-type: none"> Ematopoiesi ciclica del Collie grigio 	manifestano ciclicamente forme infiammatorie da batteri opportunisti associate a neutropenia, linfopenia, e a coagulopatie

FIALE POTENZIATE -06 LM – 018 LM		
GT e CN PICCOLA taglia	CN MEDIA taglia	CN GRANDE taglia
1/4 fl. (0.5 ml) MID	3/4 fl. (0.5 ml) MID	1 fl. (0.5 ml) MID
Diluita in 2 ml di H ₂ O calda	Diluita in 3 ml di H ₂ O calda	Diluita in 3 ml di H ₂ O calda
Preferibilmente lontano dai pasti, 1 ora prima o 1 ora dopo		



ANTI CD43 06LM, 018LM RAZIONALE TERAPEUTICO

Similitudine
MOLECOLARE

VIRUS INFLUENZALE A

Mycobacterium tuberculosis

Possibile nel gatto. Ma poco frequente

Il virus influenzale A (**ORTOMIXOVIRIDAE**) esercita la sua azione patogena legandosi ad uno specifico recettore il CD43. L'anticorpo monoclonale Anti CD43 blocca l'adesione del virus influenzale al corrispondente recettore, espresso sulla superficie dei neutrofili

Notevole somiglianza molecolare del CD43 con i siti di legame del virus influenzale A. In omeopatia è possibile utilizzare il criterio di similitudine molecolare nell'induzione di condizioni patogenetiche e sintomatologiche simili a quelle dell'influenza

APPLICAZIONI IN VETERINARIA: **CD43 e ORTHOMIXOVIRIDAE**

INFEZIONI da VIRUS INFLUENZALI nel CANE e nel GATTO



ANTI CD43 06LM, 018LM RAZIONALE TERAPEUTICO

SIMILITUDINE MOLECOLARE-INFEZIONI DA VIRUS INFLUENZALE CN & GT-

La famiglia **ORTHOMYXOVIRIDAE** comprende i generi:

- Influenzavirus A, B, C,;
- Thogotovirus,
- Quaranjavirus
- Isavirus

Il nome deriva dal greco **myxa**, che significa **muco**, e **orthos**, significa **corretto**. Il nome aveva lo scopo di distinguere gli orthomyxovirus dai paramyxovirus. **Influenza** è la forma italiana del latino, da influenza, "influenza", usata perché si credeva che le epidemie fossero causate da influenze astrologiche o occulte.



ANTI CD43 06LM, 018LM RAZIONALE TERAPEUTICO

SIMILITUDINE MOLECOLARE-INFEZIONI DA VIRUS INFLUENZALE CN & GT-

Durante l'ultimo decennio le segnalazioni di infezioni da virus dell'influenza A nei cani e nei gatti hanno attirato una notevole attenzione da parte dei veterinari e degli scienziati nel campo della virologia e dell'epidemiologia.

La trasmissione del virus dell'influenza (sottotipo H3N8 dai cavalli ai cani), è stata accompagnata da gravi segni clinici, inoltre è stato dimostrato che l'infezione si trasmette ad altre popolazioni di cani da compagnia (Stati Uniti)

Sperimentalmente l'infezione potrebbe trasmettersi anche da gatti malati a gatti sani

	GT e CN PICCOLA taglia	CN MEDIA taglia	CN GRANDE taglia
FIALE POTENZIATE	1/4 fl. (0.5 ml) MID	3/4 fl. (0.5 ml) MID	1 fl. (0.5 ml) MID
06 LM	Diluita in 2 ml di H ₂ O calda	Diluita in 3 ml di H ₂ O calda	Diluita in 3 ml di H ₂ O calda
018 LM	Preferibilmente lontano dai pasti, 1 ora prima o 1 ora dopo		



ANTI CD43 06LM, 018LM RAZIONALE TERAPEUTICO SIMILITUDINE MOLECOLARE-TROMBOCITOPENIA-



È una patologia caratterizzata da una carenza di piastrine nel sangue (piastrinopenia o trombocitopenia) in assenza di altre patologie associate.

Il sistema immunitario produce la distruzione prematura delle piastrine circolanti e/o attaccare i megacarioblasti del midollo osseo, mediante 2 meccanismi:

- 1) produzione di auto-anticorpi diretti contro le glicoproteine di superficie delle piastrine e conseguente fagocitosi da parte dei macrofagi;
- 2) l'azione cellulo-mediata linfociti T citotossici contro i megacariociti del midollo

	GT e CN PICCOLA taglia	CN MEDIA taglia	CN GRANDE taglia
FIALE POTENZIATE 06 LM 018 LM	1/4 fl. (0.5 ml) MID	3/4 fl. (0.5 ml) MID	1 fl. (0.5 ml) MID
	Diluita in 2 ml di H ₂ O calda	Diluita in 3 ml di H ₂ O calda	Diluita in 3 ml di H ₂ O calda
Preferibilmente lontano dai pasti, 1 ora prima o 1 ora dopo			



ANTI CD43 06LM, 018LM RAZIONALE TERAPEUTICO SIMILITUDINE PATOGENETICO-**Dermopatie ECZEMATOSE-**

DERMATITE ATOPICA malattia cronica, di origine genetica, ereditaria, pruriginosa, recidivante, caratterizzata da tipiche manifestazioni cliniche e spesso, ma non sempre, associata alla produzione di IgE nei confronti di allergeni.

Molte anomalie del sistema immunitario, riscontrate in medicina umana, sono state descritte in cani con DA: squilibrio nella popolazione di linfociti e delle citochine, aberrante risposta cellulo-mediata, maggiore capacità di rilascio d'istamina e minore risposta a stimoli beta adrenergici.

	GT e CN PICCOLA taglia	CN MEDIA taglia	CN GRANDE taglia
FIALE POTENZIATE 06 LM 018 LM	1/4 fl. (0.5 ml) MID	3/4 fl. (0.5 ml) MID	1 fl. (0.5 ml) MID
	Diluita in 2 ml di H ₂ O calda	Diluita in 3 ml di H ₂ O calda	Diluita in 3 ml di H ₂ O calda
	Preferibilmente lontano dai pasti, 1 ora prima o 1 ora dopo		



ANTI CD43

ONCOLOGIA	Leucemia mieloide Leucemia linfoide Linfomi Carcinomi Melanomi Sindrome mielodisplasica	sempre fiale potenziate, seguendo la numerazione impressa sulle fiale, preferibilmente lontano dai pasti (1 ora prima o 1 ora dopo). <ul style="list-style-type: none">• Si inizia con le 06LM e poi...• Si ripete il ciclo con le 018 LM• Non ho esperienza con le 030LM
IMMUNOLOGIA	Patologie ereditarie leucocitarie CN & GT	
	Deficienza di adesione leucocitaria CN	
	Ematopoiesi ciclica del Collie grigio	
EMATOLOGIA	Piastrinopenia con MPV bassa	
DERMATOLOGIA	Dermatite atopica	
MICROBIOLOGIA	Mycobacterium tubercolare	



DELIA ZUANELLI

