

1000 GRADINI PER IL FUTURO DEI BAMBINI

14-17 Settembre 2017
NH Laguna Palace - Venezia

L'immunità a piccole dosi

Gianni Bona, Silvia Savastio

Clinica Pediatrica
Dipartimento di Scienze della Salute
Università del Piemonte Orientale
Novara

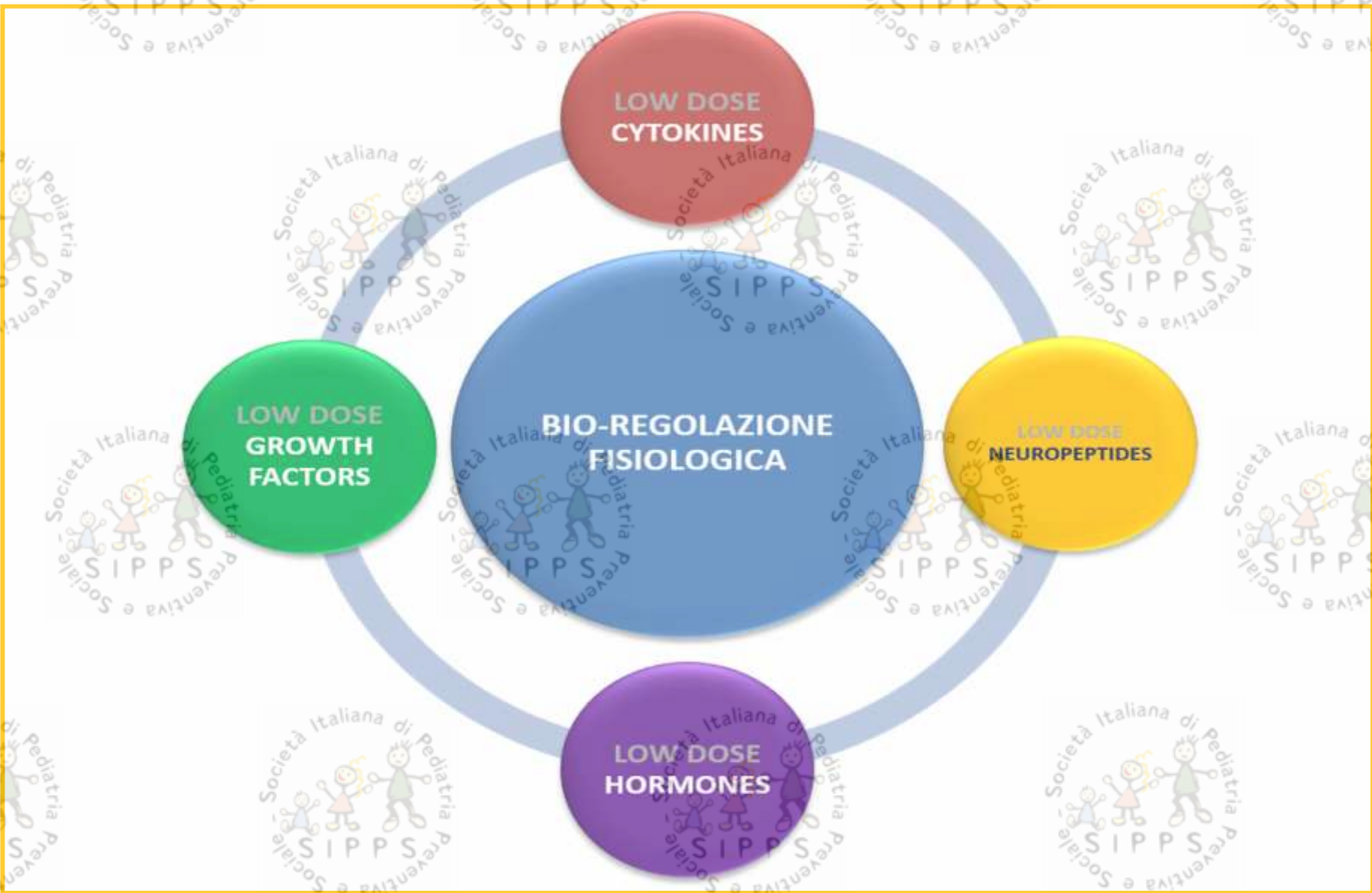




***Medicina
convenzionale***

***Complementary
Alternative
Medicine***

LOW DOSE MEDICINE



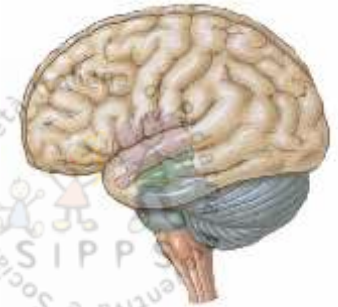
Sistemi di controllo **OMEOSTATICO**

P
N

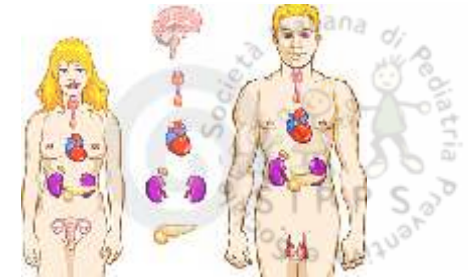
E

I

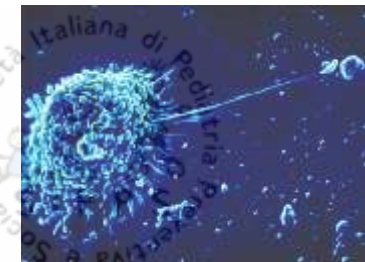
SISTEMA NERVOSO CENTRALE
&
SISTEMA NERVOSO AUTONOMO



SISTEMA ENDOCRINO



SISTEMA
IMMUNITARIO



Ader, R., Psychoneuroimmunology, IV edition, vol. 1 e 2, Academic Press, Amsterdam 2007.
It is the classical text on the matter, published for the first time in 1981.



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Autoimmunity Reviews 7 (2007) 23–29

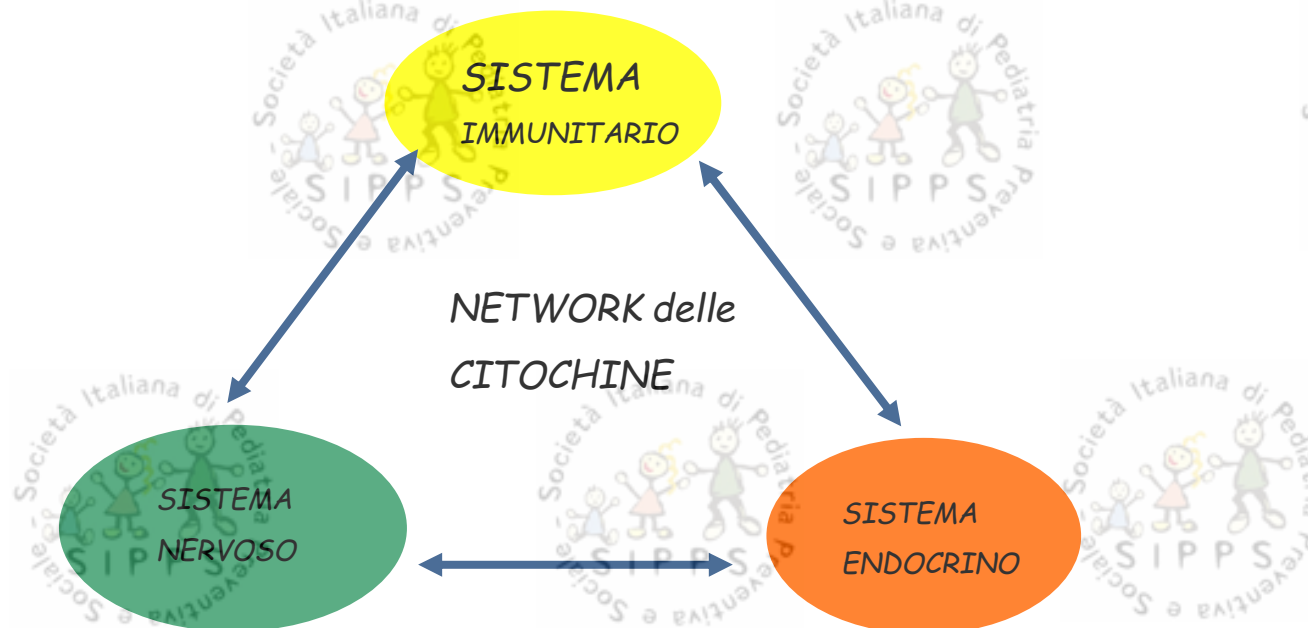


Conversation galante: How the immune and the neuroendocrine systems talk to each other

Gabriele Di Comite, Maria Grazia Sabbadini, Angelo Corti,
Patrizia Rovere-Querini, Angelo A. Manfredi*

II. San Raffaele Scientific Institute & Università Vita-Salute San Raffaele, via Olgettina 58, 20132 Milano, Italy

Available online 28 March 2007



Uso clinico delle Low Dose Cytokines

THE IMMUNE SYSTEM

Th1

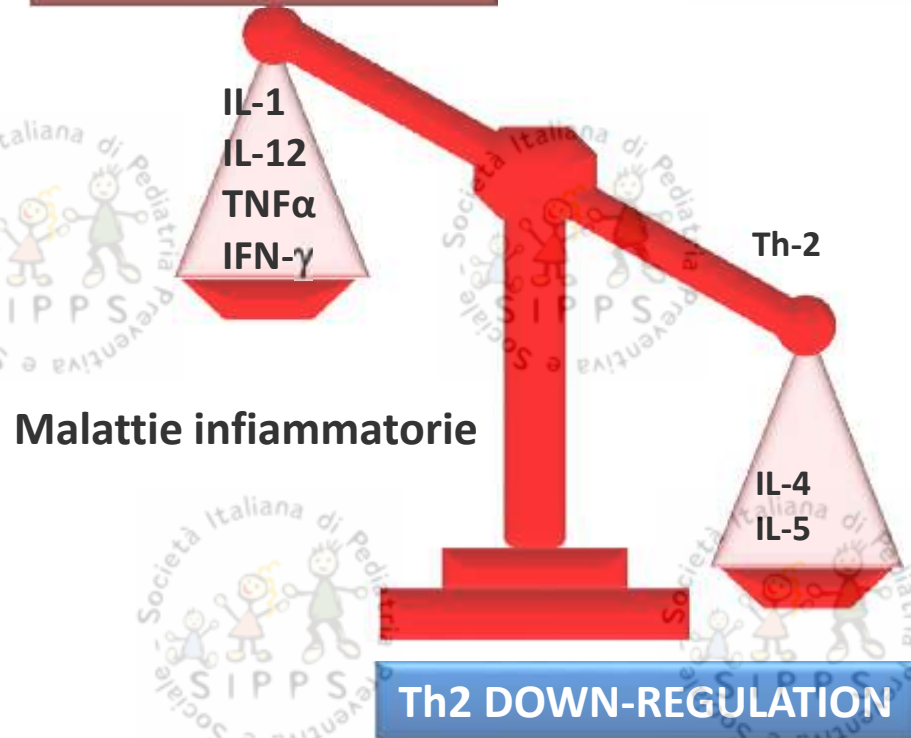
Th2



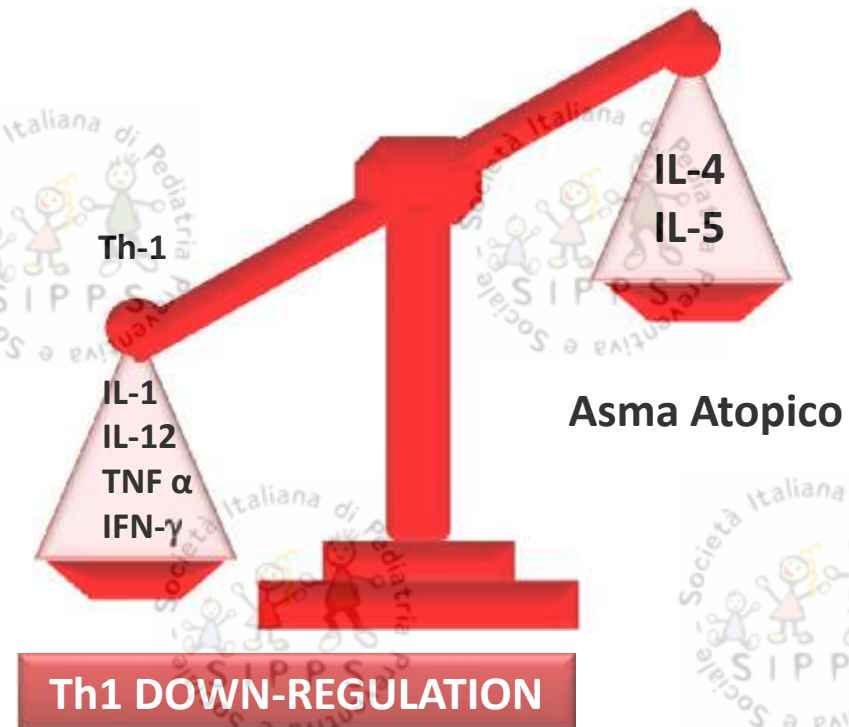
Th-1/Th-2 BALANCE

Th1 UP-REGULATION

Th2 UP-REGULATION



Malattie infiammatorie



Asma Atopico

Patologie **infiammatorie** **sopra**regolazione piatto Th1 della bilancia; la terapia dovrà consistere nell'“aumentare” il peso del piatto Th2 per riequilibrare

Patologie **allergiche** **sopra**regolazione Th2; la terapia dovrà consistere nell'aumentare il peso del piatto Th1 per riequilibrare la bilancia

*Quanto “low” deve
essere una
low dose per
essere efficace (...e
sicura)?*

DEFINIZIONI

$$g \text{ (gram)} = 1$$

$$10^{-1} = 0.1$$

$$10^{-2} = 0.01$$

$$mg \text{ (milligram)} = 10^{-3} = 0.001$$

$$\mu g \text{ (microgram)} = 10^{-6} = 0.000001$$

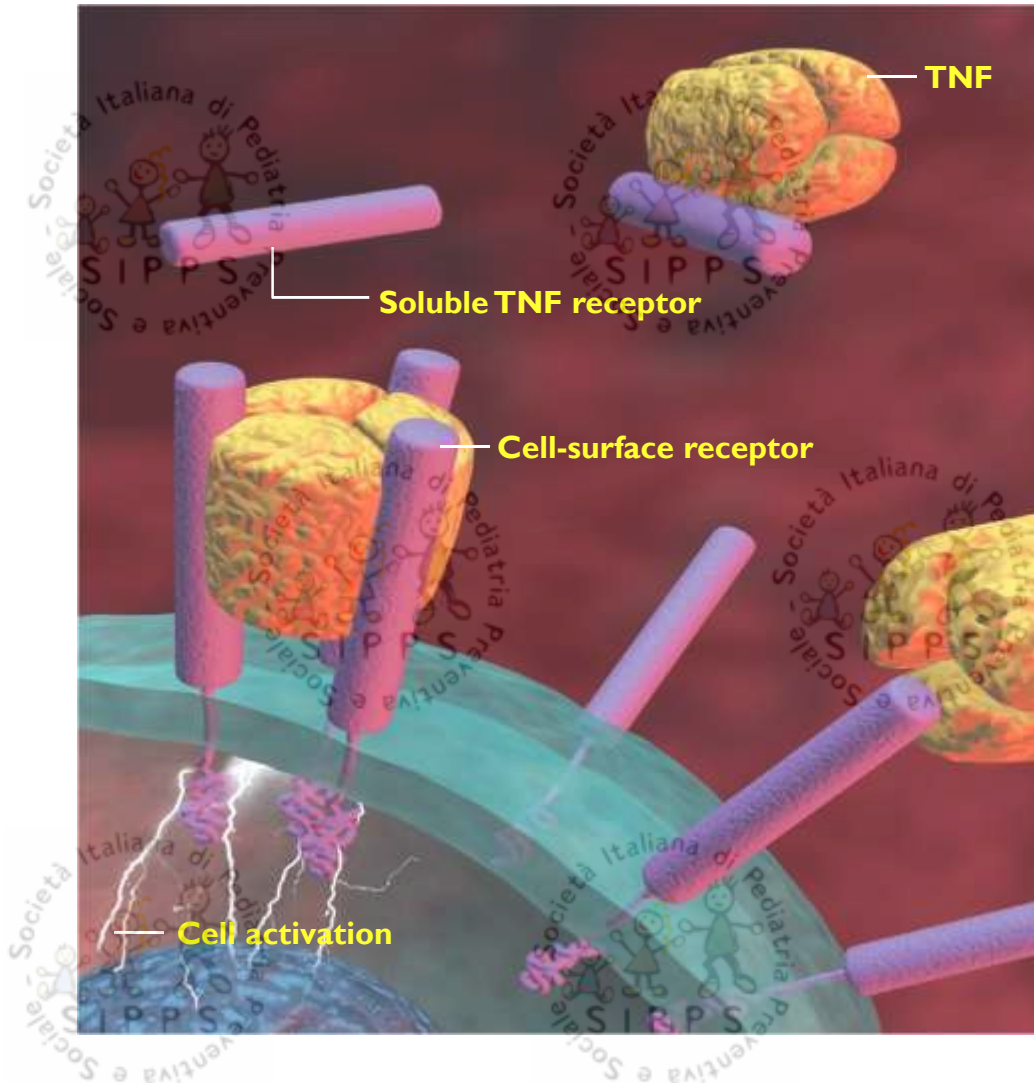
$$ng \text{ (nanogram)} = 10^{-9} = 0.000000001$$

$$pg \text{ (picogram)} = 10^{-12} = 0.0000000000001$$

$$fg \text{ (femtogram)} = 10^{-15} = 0.000000000000001$$

I RECETTORI TRANS-MEMBRANA

Up- and Down-Regulation



vesicle

SOLO le concentrazioni fisiologiche sono in grado di attivare o riattivare i recettori di membrana e, di conseguenza, stimolare la fisiologica/biologica funzione della cellula bersaglio

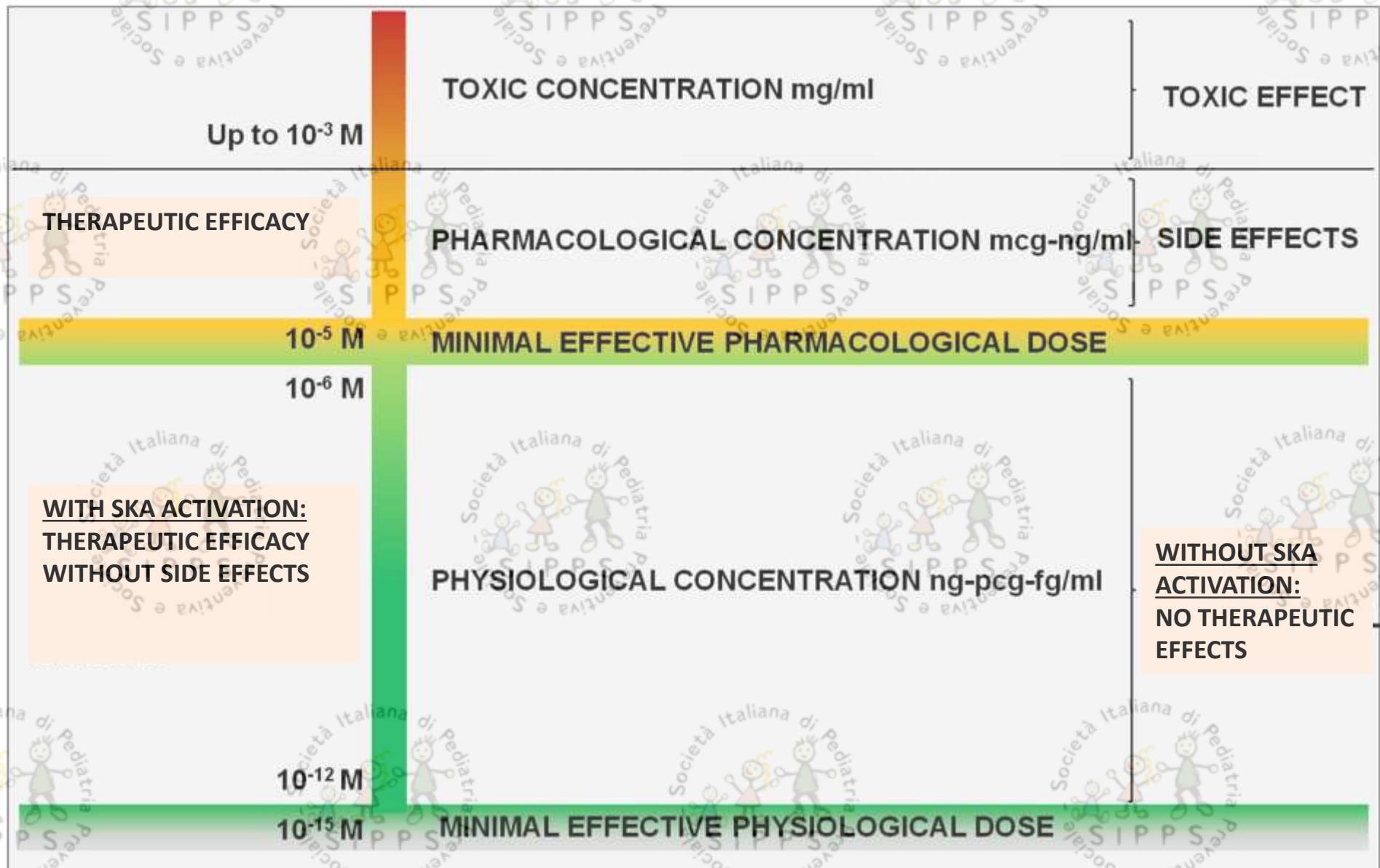
receptor

normal

To compensate for decreased levels of a neurotransmitter like serotonin, the brain increases the number of receptors for that specific neurotransmitter

upregulation

EFFETTI DI DIFFERENTI CONCENTRAZIONI DI CITOCHINE



**Medicina
Fisiologica di
Regolazione**

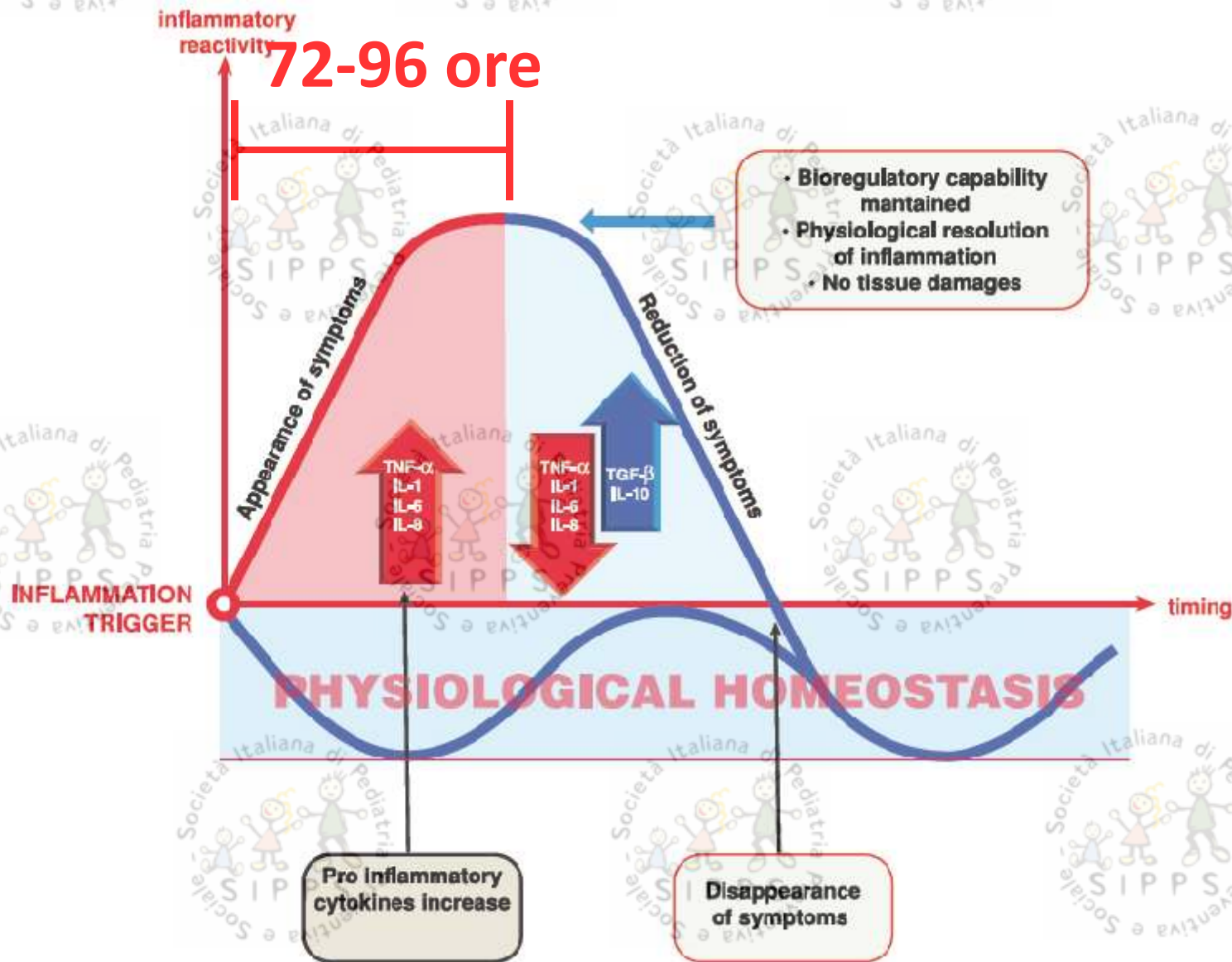
Queste **"messenger molecules"** sono attivate secondo una particolare tecnologia farmaceutica standardizzata, nota con il nome di



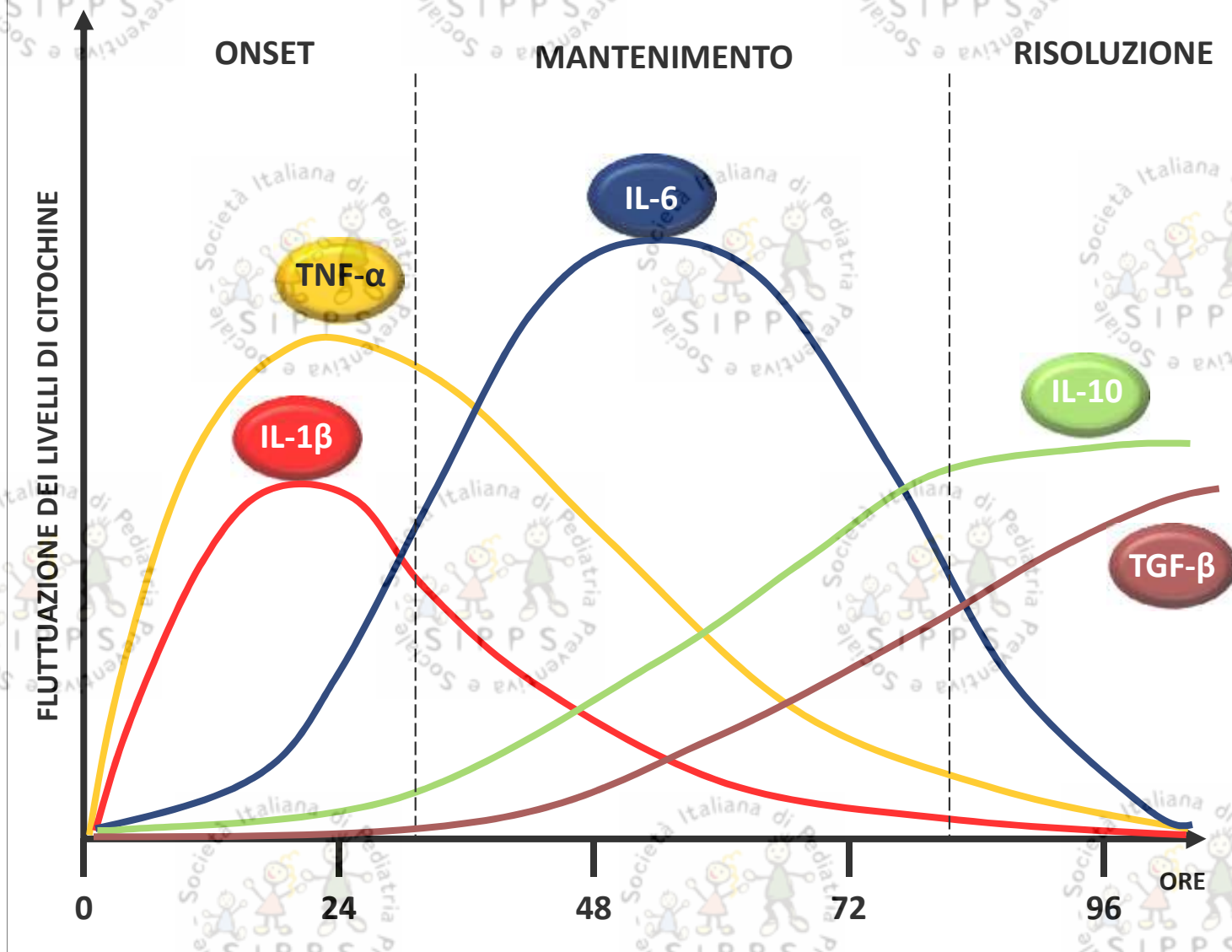
Evidenze sperimentali e cliniche hanno suggerito che queste **"messenger molecules"** in concentrazioni low dose possono essere attive sui sistemi biologici e sono in grado di modulare le funzioni della cellula bersaglio in maniera fisiologica.

CRONOBIOLOGIA dell'infiammazione

Trend fisiologico



CRONOBIOLOGIA DELL'INFIAMMAZIONE FISIOLOGICA



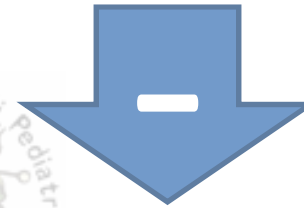
Petersen AM¹, Pedersen BK. The anti-Inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Apr;98(4):1154-62

FARMACI CHE BLOCCANO GLI EFFETTI DI INTERLEUCHINA-1

FANS

CORTISONICI

ASA

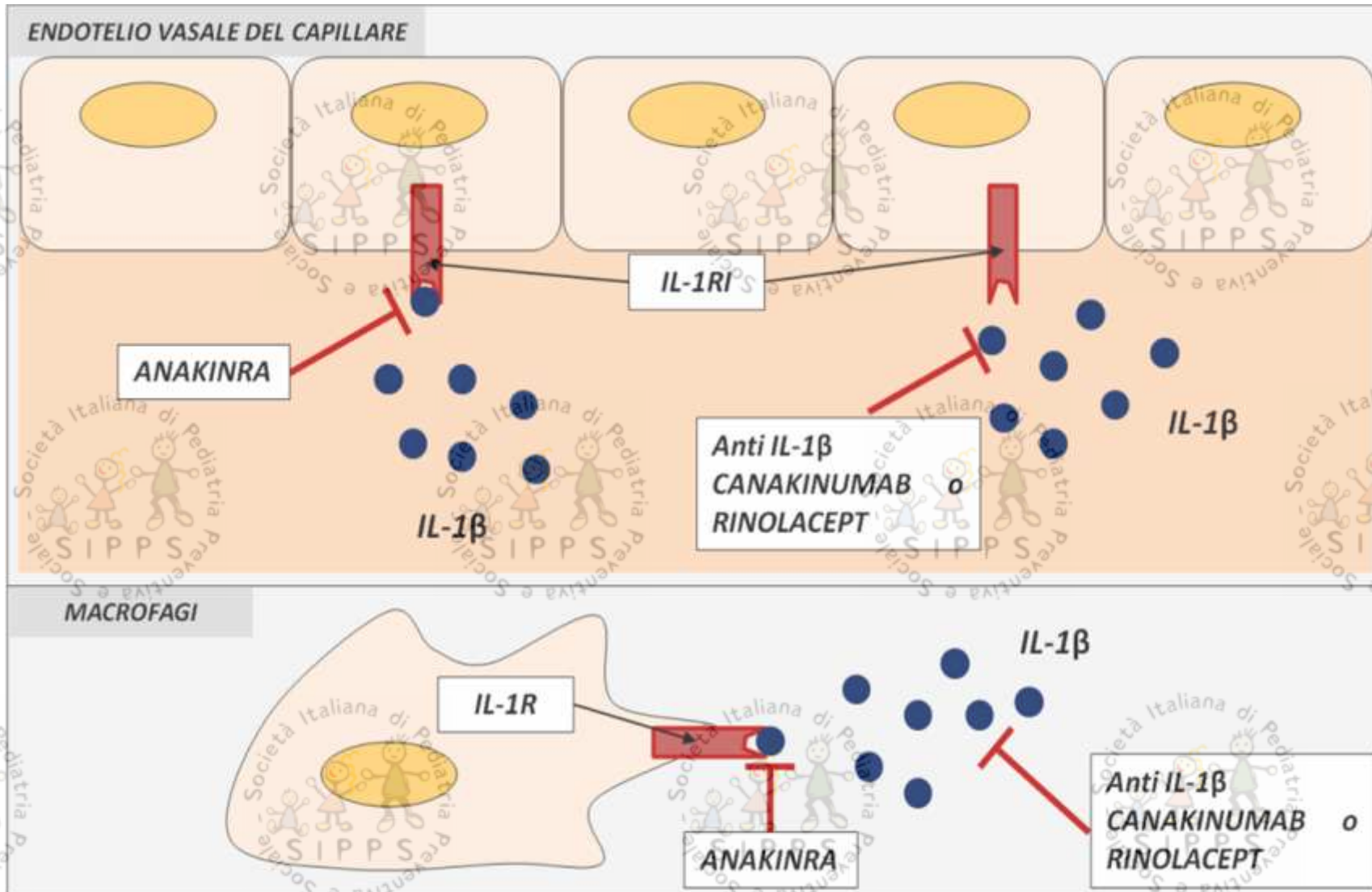


COX₂

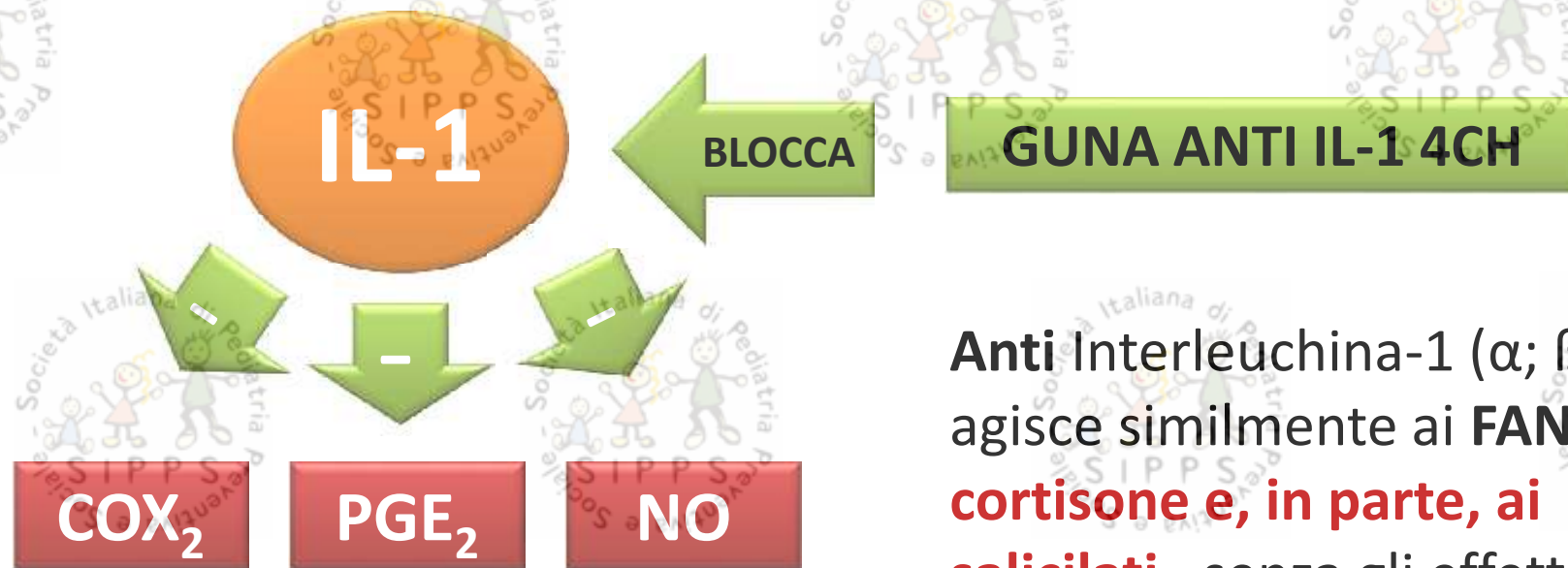
PGE₂

NO

FARMACI "BIOLOGICI" CHE BLOCCANO GLI EFFETTI DI INTERLEUCHINA-1

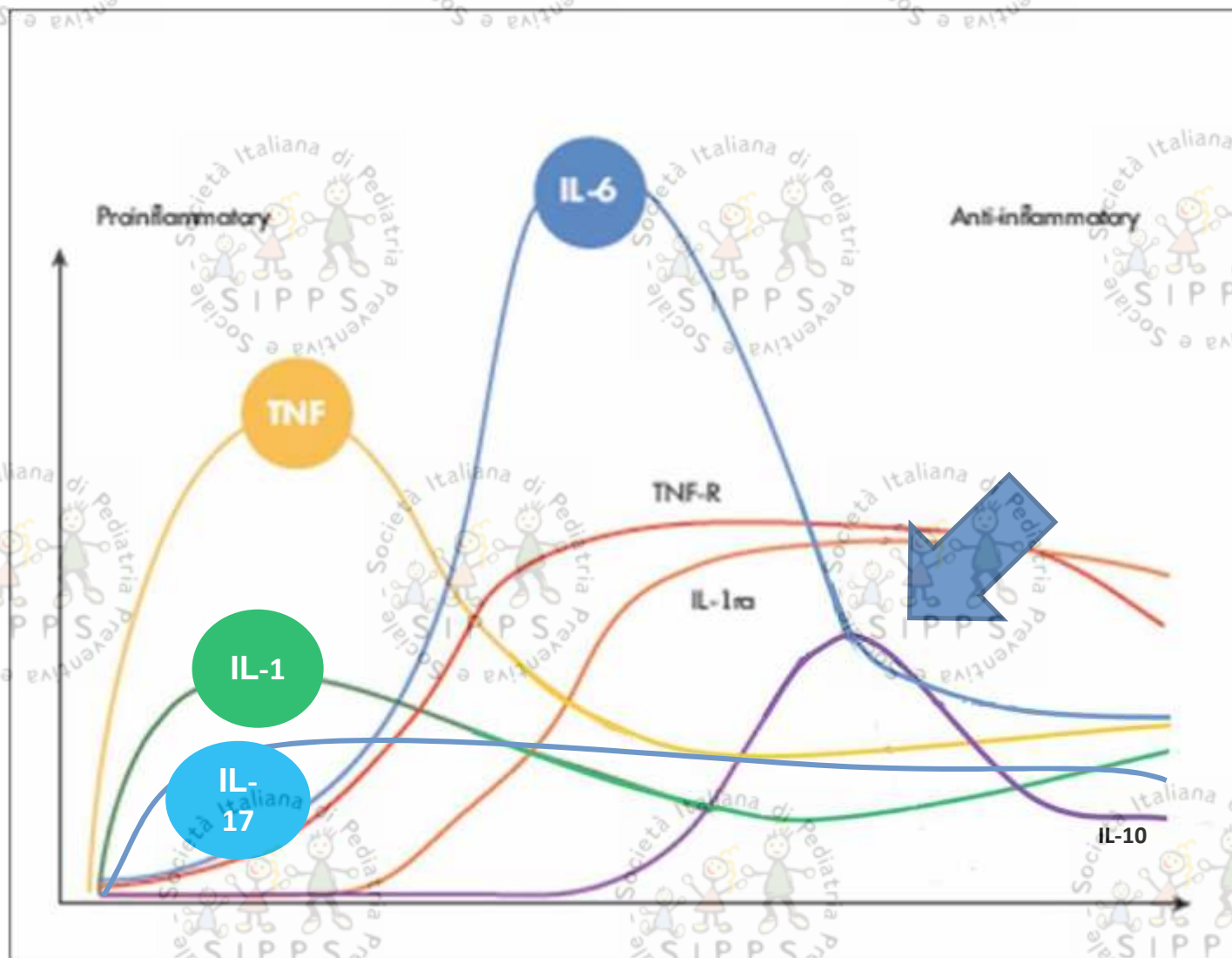


Anticorpo Guna Anti Interleukins -1 (α and β) Low dose SKA Antibody o Arnica comp. -Heel nella gestione dell'inflammazione



Anti Interleuchina-1 (α ; β) agisce similmente ai **FANS**, al **cortisone** e, in parte, ai **salicilati**, senza gli effetti collaterali tipici di questi farmaci allopatici.

CRONOBIOLOGIA DELLE PRINCIPALI CITOCHINE PROINFIAMMATORIE IN PRESENZA DI **LOW GRADE CHRONIC INFLAMMATION**



Petersen AM¹, Pedersen BK. The anti-Inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Apr;98(4):1154-62
Modificata a fini didattici (vedi freccia).

IL-10 COME ANTINFIAMMATORIO PER PATOLOGIE CRONICHE

PubMed

Display Settings: Abstract

Ann Med. 1995 Oct;27(5):537-41.

Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin 10.

de Vries JE.

informa
healthcare ACCESS
FULL TEXT

Display Settings: Abstract

informa
healthcare ACCESS
FULL TEXT

Expert Opin Biol Ther. 2003 Aug;3(5):725-31.

Interleukin-10-based therapy for inflammatory bowel disease.

Braat H¹, Peppelenbosch MP, Hommes DW.

Display Settings: Abstract

Cell Press

Cancer Cell. 2011 Dec 13;20(6):781-96. doi: 10.1016/j.ccr.2011.11.003.

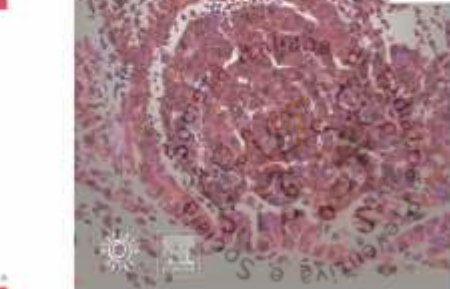
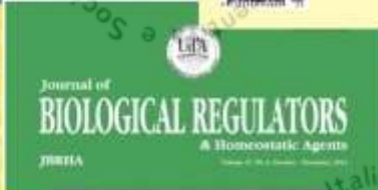
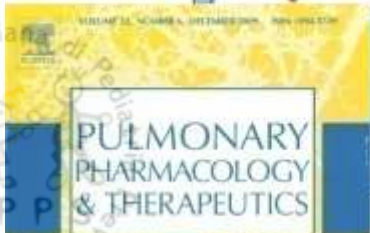
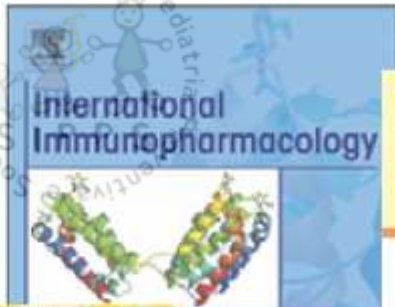
IL-10 elicits IFN γ -dependent tumor immune surveillance.

Mumm JB¹, Emmerich J, Zhang X, Chan I, Wu L, Mauze S, Blaisdell S, Basham B, Dai J, Grein J, Sheppard C, Hong K, Cutler C, Turner S, LaFace D, Kleinschek M, Judo M, Avanoğlu G, Langowski J, Gu D, Paporello B, Murphy E, Sriram V, Naravula S, Desai B, Medicherla S, Seghezzi W, McClanahan T, Cannon-Carlson S, Beebe AM, Off M.

Braat H. et al. Interleukin-10-based therapy for inflammatory bowel disease. Expert Opin Biol Ther.

de Vries JE. Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin 10. Ann Med. 1995 Oct;27(5):537-41.

John B. Mumm et al. IL-10 Elicits IFN γ -Dependent Tumor Immune Surveillance Cancer Cell 2011





Low Dose Interleukin-10 and Anti-IL-1 Antibody in Modulating Intestinal Inflammation

Fioranelli M^{1*} and Roccia MG²

¹University B.I.S. Group of Institutions, Punjab Technical University, Punjab, India

²Marcconi University, Rome, Italy

JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS & HOMEOSTATIC AGENTS

Vol. 29, no:1 (S), 37-45 (2015)

PSYCHO-NEURO-ENDOCRINE-IMMUNOLOGY AND LOW DOSE CYTOKINES THERAPY: PRINCIPLES AND EVIDENCES FOR AN INNOVATIVE MEDICAL APPROACH IN ACUTE AND CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES

T. LOTTI^{1,2,3}, J. HERCOGOVA⁴, U. WOLLINA⁵, A.A. CHOKOEVA⁶, Z. ZARRAB⁷,
S. GIANFALDONI⁸, M.G. ROCCIA⁹, M. FIORANELLI¹⁰ and G. TCHERNEV⁶



Psycho-neuro-endocrine-immunology and low dose cytokines therapy: principles and evidences for an innovative medical approach in acute and chronic inflammatory diseases.

Lotti T, et al. J Biol Regul Homeost Agents. 2015 Jan-Mar.

Authors

Lotti T¹, Hercogova J², Wollina U³, Chokoeva AA⁴, Zarrab Z⁵, Gianfaldoni S⁶, Roccia MG⁷, Fioranelli M⁸, Tchernev G⁴.

PUBLISHED PAPERS

Year	Authors	Journal	Research type	Title	Tested Molecules
2009	Cariboldi S. et al.	Pulmonary Pharmacology & Therapeutics	In vivo basic research	Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma.	IL-12 IFN- γ
2012	D'Amico T. et al.	Journal of Cancer Therapy	Ex vivo basic research	Low Dose of IL-12 stimulates T Cell response in cultures of PBMCs derived from Non Small Cell Lung Cancer Patients.	IL-12
2013	Cardani D. et al.	Gastroenterology Research	In vivo basic research	Oral administration of Interleukin-10 and Anti-IL-1 Antibody ameliorates experimental intestinal inflammation.	IL-10 u-IL-1
2014	Radice E. et al.	International Immunopharmacology	Ex vivo basic research	Low-doses of sequential-kinetic-activated interferon-gamma enhance the ex vivo cytotoxicity of peripheral blood natural killer cells from patients with early-stage colorectal cancer. A preliminary study.	IFN- γ
2014	Roberti ML. et al.	Journal of Biological Regulatory & Homeostatic Agents	Clinical Trial	Immunomodulating treatment with low dose Interleukin-4, Interleukin-10 and Interleukin-11 in Psoriasis Vulgaris.	IL-4 IL-10 IL-11
2015	Luchetti P.	Minerva Medica Oftalmologica	Clinical Trial	Increasing of visual function in patients with retinal atrophy treated with drugs of Low Dose Medicine. Monocentric retrospective observational study.	NT3 NT4 NGF
2015	Barygina V. et al.	Journal of Dermatological Science	In vitro Basic research	Treatment with low-dose cytokines reduces oxidative-mediated injury in perilesional keratinocytes from vitiligo skin.	IL-1 IL-10 b-FGF β -endorphin

LAVORI ON GOING

Anno	PPS Autori	Rivista	Tipo di studio	Titolo	Farmaci sperimentari
2016	Matucci M. et al.		Studio clinico pilota	Valutazione dell'efficacia di low dose SKA di Anti IL-1 e IL-10 nell'osteoartriosi sintomatica precoce	Anti IL-1 IL-10
2016	De Cicco F. et al.		Ricerca di base in vivo ed in vitro	Efficacia di citochine ed ormoni low dose SKA nel trattamento dell'Endometriosi in un modello animale e su colture cellulari	Anti IL-1 IL-10 Progesterone
2016	Marseglia G.I. et al.		Ricerca di base ex vivo in vitro	Valutazione degli effetti di Citomix su PBMC (<i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i>) di 15 volontari adulti sani e su un'ugual numero di AMCs (<i>Adenoidal Mononuclear Cells</i>) di pazienti pediatrici sottoposti ad adenoidectomia.	Citomix
2016	Matucci Cerinic M. et al.		Clinical Trial	Evaluation of the efficacy of low dose anti IL-1 and IL-10 ska in the early stage symptomatic hand and knee osteoarthritis and of low dose anti il-1 in the chronic gout	Anti IL-1 IL-10

CITOMIX

- VACCINIUM VITIS
- ANANASSA SATIVA
- CENTELLA ASIATICA

- VASA LYMPHATICA SUIS
- MEDULLA OSSIS SUIS
- THYMULINE



AZIONE ANTISETTICA
(*Vaccinium vitis*),
ANTINFIAMMATORIA
(*Ananassa sativa*),
DI STIMOLAZIONE DEL SRE
(*Centella asiatica*)

**STIMOLAZIONE DEI TESSUTI
IMMUNOCOMPETENTI**

**INNESCO DELLA
RISPOSTA
IMMUNITARIA**

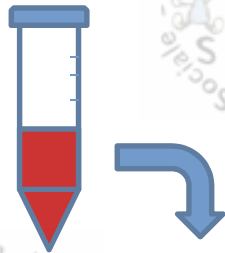
- GCSF
- IL1-beta
- INF -gamma
- IL-6

- IL-4
- IL-2

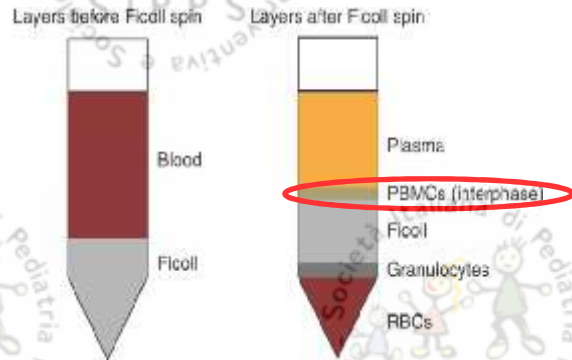
**PROLIFERAZIONE DEI
B E BOOSTING DELLE
APC (IL4);
STIMOLAZIONE DEI T,
B, NK (IL2)**

ATTIVITA' IMMUNOMODULANTE DI CITOMIX

Prelievo di sangue da adulti sani
15 volontari



Isolamento cellule



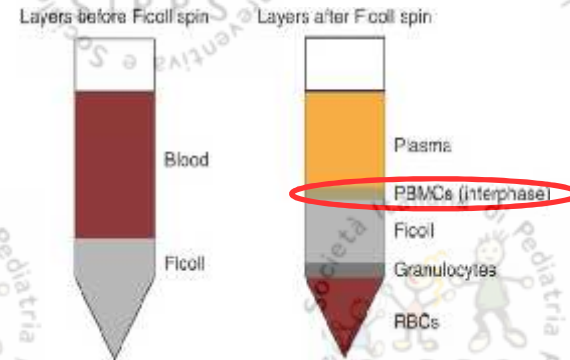
PBMC

Adenoidi di soggetti pediatrici con infezioni ricorrenti
15 soggetti



Schiacciamento meccanico

Isolamento cellule



AMC



SCOPO

Valutare l'attività immunomodulante "in vitro" di CITOMIX

- PBMC di soggetti volontari adulti sani
- AMCs (*Adenoidal Mononuclear Cells*) di pazienti pediatriche.

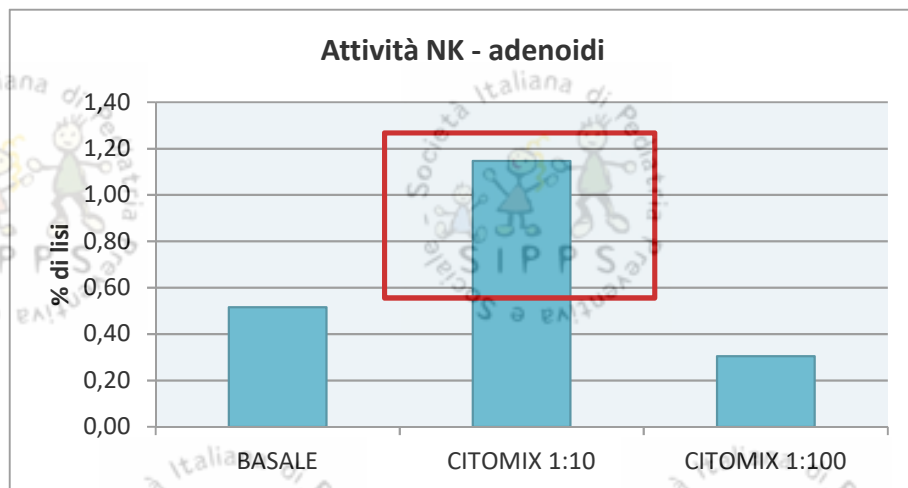
Parametri immunologici:

- attività NK
- capacità proliferativa di alcune sottopopolazioni linfocitarie (T e B)
- produzione di citochine e immunoglobuline.

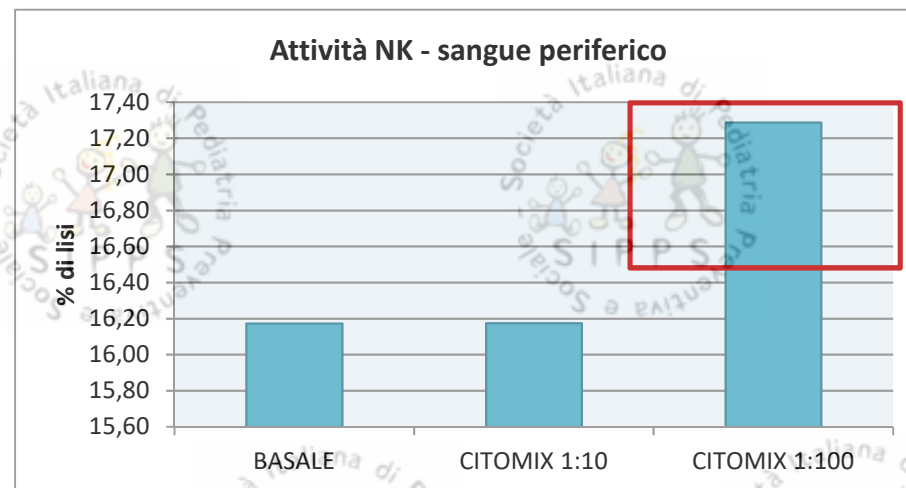


Courtesy from Prof. G.L. Marseglia

Valutazione dell'attività citotossica Natural Killer (NK)



AMC	BASALE	CITOMIX 1:10	CITOMIX 1:100
Rapporto 1:100	0,52	1,15	0,30

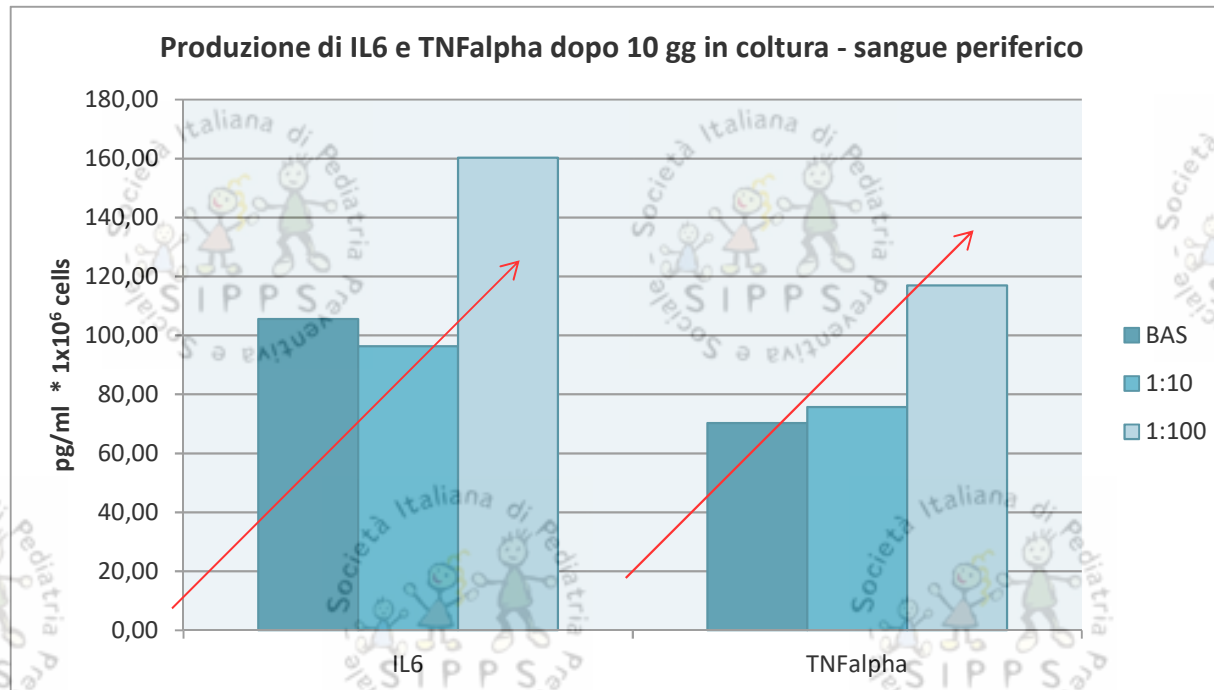


PBMC	BASALE	CITOMIX 1:10	CITOMIX 1:100
Rapporto 1:100	16,172	16,174	17,287

- Elevata variabilità inter- ed intraindividuale
- Aumento dell'attività NK con citomix 1:10 nei linfociti da adenoidi, per poi tornare a livelli basali con la concentrazione 1:100
- Aumento dell'attività NK rispetto al basale con citomix 1:100 nei linfociti da sangue periferico

Courtesy from Prof. G.L. Marseglia

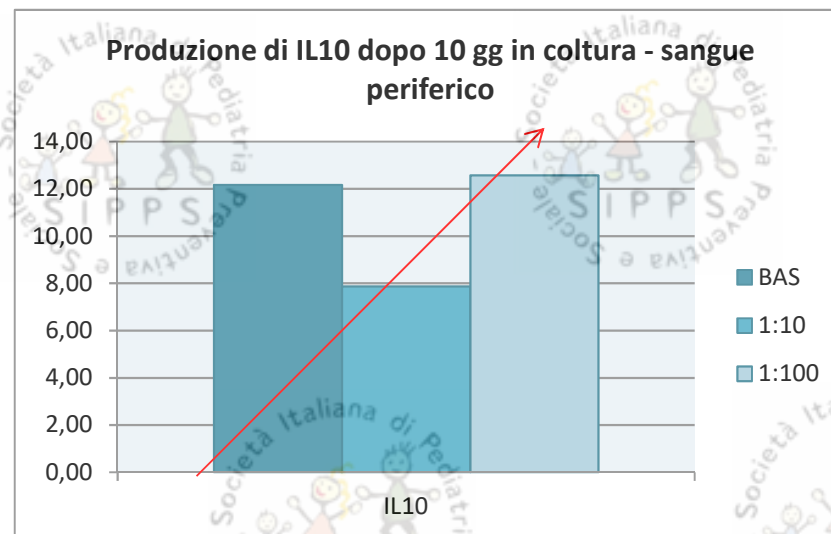
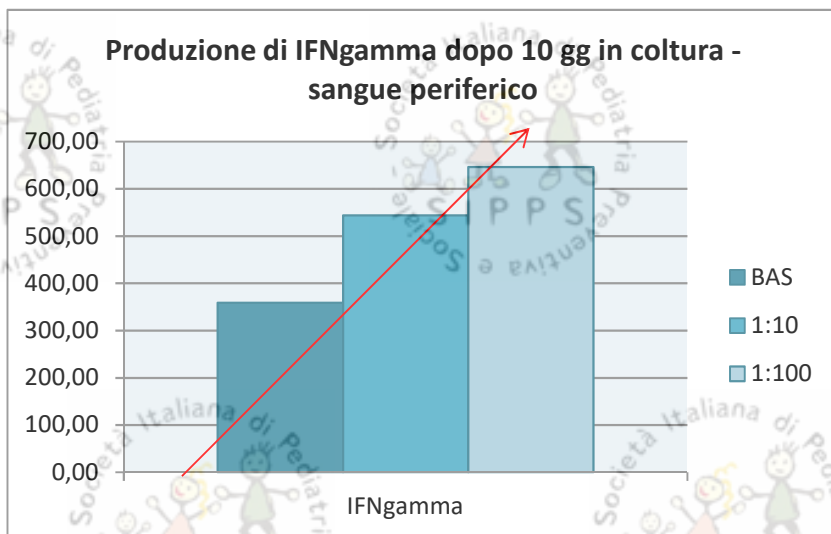
Valutazione della produzione di citochine – sangue periferico



PBMC	IL6	TNFalpha
BAS	105.57	70.33
1:10	96.36	75.70
1:100	160.24	117.00

Courtesy from Prof. G.L. Marseglia

Valutazione della produzione di citochine – sangue periferico

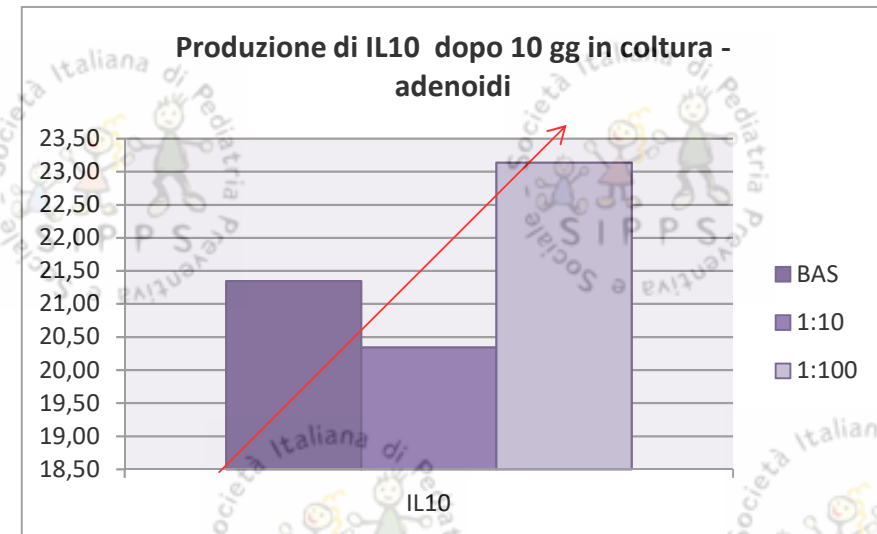
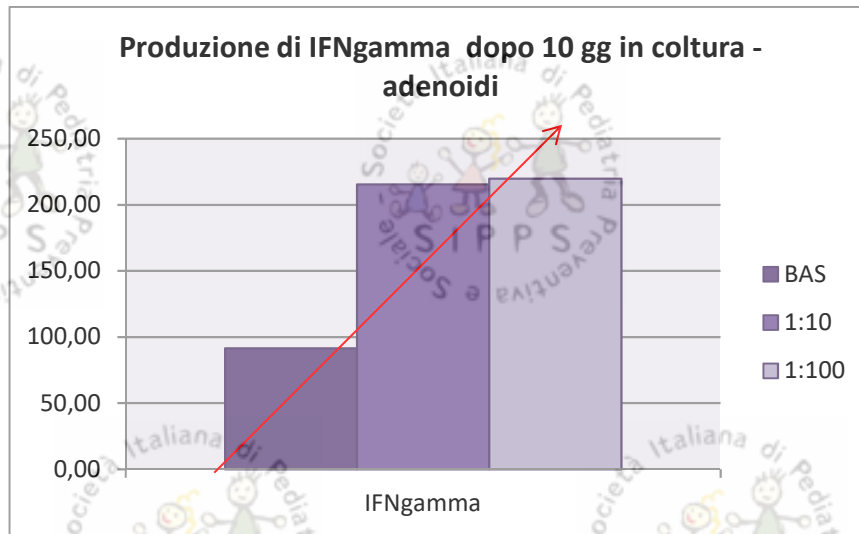


PBMC	IFNgamma	IL10
BAS	358.89	12.17
1:10	544.19	7.87
1:100	646.44	12.58

Aumento di IFNgamma e di IL10 con la concentrazione 1:100 di citomix

Courtesy from Prof. G.L. Marseglia

Valutazione della produzione di citochine - adenoidi



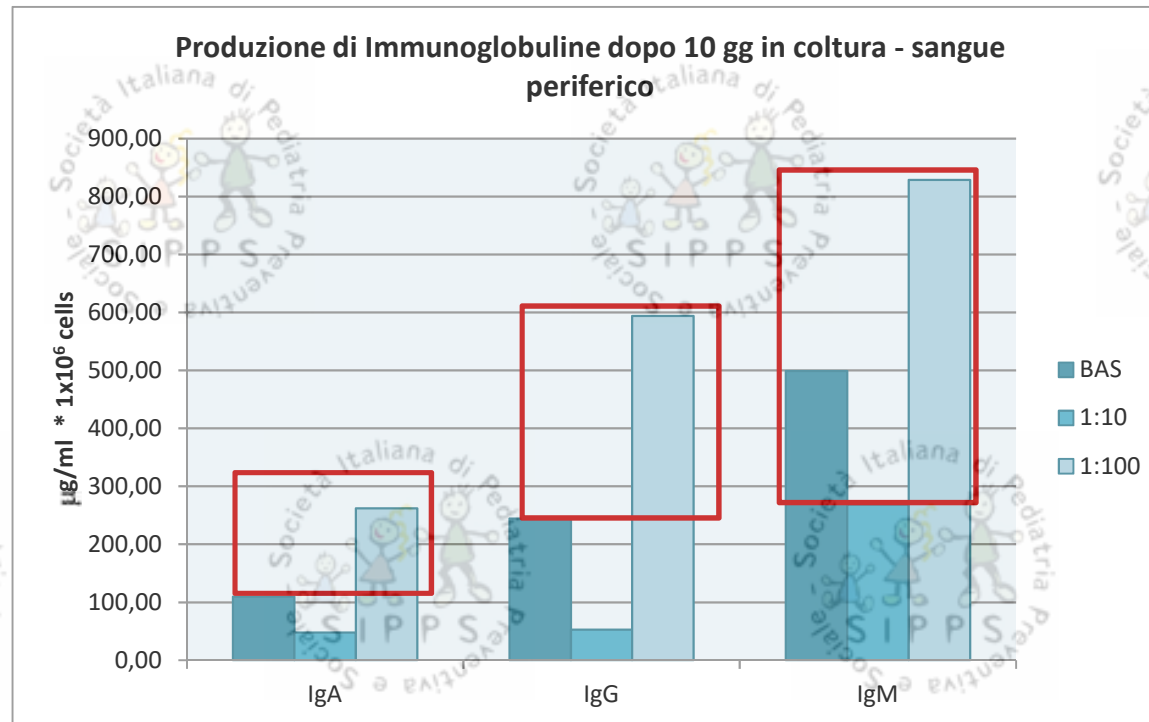
ADENOIDI	IFNgamma	IL10
BAS	91.59	21.34
1:10	215.42	20.34
1:100	219.81	23.14

CITOCHINE REGOLATORIE

Aumento di IFNgamma e di IL10 con la concentrazione 1:100 di citomix

Courtesy from Prof. G.L. Marseglia

Valutazione della produzione di immunoglobuline – Sangue periferico



PBMC	IgA	IgG	IgM
PBMC	IgA	IgG	IgM
BAS	109.76	244.19	498.82
1:10	48.10	52.94	268.84
1:100	262.18	594.14	828.83

Courtesy from Prof. G.L. Marseglia

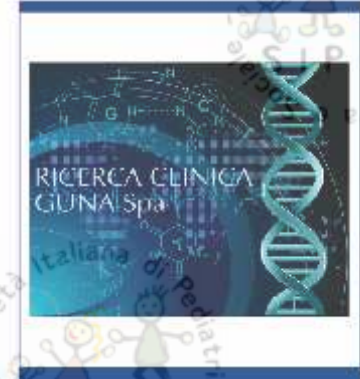


Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

CITOMIX

Clinical study

Prof. G. Marseglia
Clinica Pediatrica
Università degli Studi di Pavia



Clinical trial multicentrico (26 Pediatri di libera scelta della provincia di Pavia), randomizzato, a 2 gruppi paralleli.

TRATTAMENTI

➤ **Gruppo A** costituito da 61 soggetti sarà trattato con OM 85 (Broncho Vaxom BB) alla posologia di 1 cps al dì per 10 giorni al mese per 3 mesi consecutivi.

➤ **Gruppo B** costituito da 61 soggetti sarà trattato con CITOMIX alla posologia di 5 granuli al giorno per 3 mesi consecutivi.



Take home message

- ✓ *Una malattia è la conseguenza di mutate concentrazioni di messenger molecolari*
- ✓ *L' utilizzo di citochine, fattori di crescita, neuropeptidi rappresenta uno dei campi di ricerca più affascinanti e innovativi della Biologia Molecolare applicata alla Medicina*
- ✓ *La Medicina Fisiologica di Regolazione vuole riportare in uno stato di benessere mediante l' utilizzo delle stesse molecole biologiche (neuropeptidi, ormoni, citochine) presenti nell' organismo e a bassi dosaggi per evitare effetti collaterali*