

Anti-CD15 e modello multisistemico nelle patologie tiroidee

di Angelo Micozzi
a.micozzi@ismo.it

Nella malattia di Graves è stato osservato, da tempo, un significativo aumento dell'attività immunitaria nei confronti di antigeni glicolipidici (soprattutto gangliosidi). Questo fenomeno acquista una importanza notevole, se consideriamo il ruolo dei gangliosidi nella stimolazione della tiroide [1] e la loro associazione con il recettore del TSH [2], notoriamente coinvolto nella risposta autoimmune della malattia di Graves. I glicolipidi, d'altra parte, sono componenti essenziali delle fibre nervose, non solo sotto l'aspetto strutturale, ma soprattutto per il loro coinvolgimento funzionale.

L'interesse di tali molecole in neuropatologia è strettamente correlato al modello multisistemico endocrino. La tiroide, ad esempio, gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo del sistema nervoso centrale, come è stato recentemente dimostrato da un elegante esperimento su ratti neonati i quali, sottoposti a trattamento inibitorio della tiroide con propylthiouracile, hanno messo in evidenza una anormale citoarchitettura cerebellare. Tale alterazione si associa al netto, quanto transitorio, incremento di un antigene glicolipidico, il CD15 (3-fucosyl-N-acetyl-lactosamina), il quale si localizza sia sulle membrane degli astrociti, sia su quelle dei neuroni ed è considerato, per questo motivo, il sito maggiore di interazione glio-neuronale, nonché il più importante elemento di migrazione cellulare [3].

Anticorpi antigangliosidi, inoltre, sono stati osservati nella tiroidite di Hashimoto associata a neuropatia motoria, con blocco multifocale della conduzione nervosa [4]. Il CD15 è un glicolipide particolare, espresso sulla superficie di linfociti, granulociti, cellule endoteliali, neuroni e cellule tiroidee fetali [5]. Questo ultimo aspetto ha richiamato l'attenzione di numerosi ricercatori sulla possibile correlazione tra CD15 (individuato con anticorpi monoclonali anti-CD15) e carcinoma della tiroide [6], soprattutto la forma midollare ereditaria, per la quale assume un significato predittivo di estremo interesse diagnostico [7] e prognostico (in modo particolare nelle recidive tumorali) [8].

La maturazione e la migrazione delle cellule richiedono opportuni cambiamenti a

livello dei glicolipidi presenti sulle membrane plasmatiche, tanto da condizionare il comportamento delle cellule stesse. Tra i glicolipidi più studiati, sotto questo aspetto, va menzionato il CD15 [9]. Questa molecola venne identificata, inizialmente, come un antigene di gruppo isto-sanguigno legata ad acido sialico, ossia acido neuraminico o suoi derivati, denominata Lewis x (s). Lo sviluppo normale di molti tessuti (in particolare quelli rivestiti da epitelio) è fortemente legato alla presenza di glicolipidi. Ciò avviene anche per lo sviluppo dei tumori, i quali possono esprimersi con diversi cambiamenti nei glicolipidi: incompleta sintesi, modificazione nella struttura e allungamento delle diverse catene. D'altra parte, nei tessuti giunti a maturazione, l'espressione dei distinti glicolipidi è ristretta a specifici tipi cellulari (all'interno di un determinato tessuto, la variazione è in rapporto al grado di maturazione stessa).

Le strutture glicolipidiche associate ai tumori riflettono, spesso, un particolare stadio dello sviluppo cellulare, nel senso che alcune di queste molecole rappresentano veri e propri antigeni oncofetali (normalmente presenti nel periodo embrionario o fetale, ma non nell'organismo ormai giunto a sviluppo completo), tanto da essere utilizzati nella diagnosi del cancro. Recentemente, è stato dimostrato che l'espressione di alcuni glicolipidi è associata alla prognosi del tumore. Tra questi va citato proprio il CD15, la cui funzione essenziale è quella di una molecola di adesione, sia tra cellule normali [10], sia tra cellule trasformate ed endotelio [11]. La espressione aberrante del CD15, inoltre, è stata dimostrata, potenzialmente, su tutti i tipi di tumore, compresi i melanomi [12] e le forme linfoproliferative. Le cellule di Reed-Sternberg, infatti, possono essere identificate dagli anti-CD15, analogamente a quanto si verifica per i rigonfiamenti linfonodali reattivi in corso di infezione da HIV [13].

Di notevole interesse è la dimostrazione della presenza di antigene Lewis x nel contesto dei lipopolisaccaridi di *Helicobacter pylori*, ossia il fattore etiologico maggiormente responsabile di gastriti croniche attive e di tumori gastrici (carcinomi e linfomi) [14]. Il CD15 rappresenta

anche uno dei più importanti siti di legame del batterio. Il sistema immunitario, pertanto, risponde allo stimolo antigenico con la produzione di linfociti anti-CD15, che mostrano un chiaro impegno autoimmune. Allo stesso modo, la coespressione di Lewis x, da parte di *Helicobacter* e tiroide, ci permette di prospettare la possibilità di una reattività crociata tra il batterio e la ghiandola, analogamente a quanto è stato dimostrato tra la citotossina CagAe alcuni costituenti principali della tiroide (perossidasi e tireoglobulina) [15].

Il CD15 è il recettore di altri agenti patogeni. Ad esempio, *Pseudomonas aeruginosa* si lega alla molecola espressa nelle mucine respiratorie umane, mediante le sue componenti flagellari, in modo particolare la proteina cap [16]. Anche alcuni batteri tossinogenici utilizzano l'antigene Lewis x come recettore. Tra questi dobbiamo considerare la Bordetella pertussis [17] e lo *Staphylococcus aureus*, coinvolti in processi patologici svariati, ivi comprese le morti improvvise del lattante. Anche la enterotossina SEB dello staphylococco, inoltre, interagisce con la stessa molecola CD15, espressa dai monociti circolanti [18]. È nota la capacità del *Clostridium difficile* di indurre colite pseudomembranosa nell'uomo. La enterotossina A, prodotta da questo batterio, è responsabile della patologia intestinale, almeno inizialmente, proprio per la sua interazione con i glicolipidi presenti sull'epitelio della mucosa, soprattutto il CD15 [19]. La forma sialilata di tale molecola, inoltre, mostra una significativa somiglianza molecolare con un antigene di superficie dello *Streptococcus pyogenes* [20]. L'antigene mimetico può agire, a sua volta, come un ligando per la famiglia delle selettine (alle quali il CD15 specificatamente si lega) e indurre una risposta immunitaria anti-CD15 sulle cellule ospiti, suggerendo un possibile meccanismo patogenetico nelle infezioni da *Streptococcus pyogenes*.

L'antigene Lewis, come si è visto, è presente in numerosi agenti patogeni, compresi i parassiti maggiori. Lo schistosoma mansoni si sviluppa mediante la formazione di strutture glicolipidiche, tra le quali è stato identificato, recentemente, il CD15 [21]. Un altro aspetto importante,



riguardo il modello multisistemico, è il ruolo del citomegalovirus nella espressione dell'antigene Lewis x sulle cellule endoteliali. Come è noto, il CMV è la maggiore causa di complicazioni nei trapiantati d'organo, tra le quali l'induzione di malattie vascolari [22]. D'altra parte, è stata ben documentata la presenza di un fattore trombogenico tissutale, nel sangue circolante di pazienti con sindrome coronaria acuta. Tale fattore sarebbe veicolato dai leucociti alle piastrine, rendendo queste cellule suscettibili di attivare e propagare lo sviluppo del trombo. Questa osservazione demolisce il dogma originario, secondo il quale l'insulto vascolare e l'esposizione del fattore tissutale sarebbero sufficienti, per se, alla insorgenza della trombosi. Il trasferimento del fattore è indispensabile, invece, al meccanismo patogenetico e dipende, essenzialmente, dalla interazione che si stabilisce tra il fattore trombogenico e la molecola di adesione espressa sui leucociti di trasporto. Tale molecola di adesione è il CD15 [23]. L'interesse omeopatico per i glicolipidi risiede, a nostro avviso, nelle considerazioni di Hahnemann sulle fibre nervose. Nella nota al paragrafo 11 dell'Organon egli afferma: "Le sostanze naturali, che a noi si presentano come medicamenti... possiedono (ognuna un'azione specifica) la

forza di modificare le condizioni dell'organismo con azioni dinamiche (a mezzo delle fibre sensitive) ...una energia curativa specifica... agisce dinamicamente su tutto l'organismo per mezzo delle fibre viventi...". I glicolipidi fanno parte delle strutture nervose e rappresentano, potenzialmente, il piano recettoriale sul quale si legano tutti gli agenti infettivi. Inoltre, lo stesso farmaco omeopatico agisce sulle fibre (paragrafo 272). Gli studi sui glicolipidi possono aprire, pertanto, scenari terapeutici e dottrinali di notevole importanza pratica, recuperando uno degli aspetti fondamentali del lavoro di Hahnemann: la fibra nervosa. Questo elemento, infatti, potrebbe aggiungere fondamentali tasselli nella costruzione di un modello farmacodinamico dell'omeopatia, nel quale la struttura della fibra nervosa si inserisce a pieno titolo.

ILCD15 è un glicolipide molto importante e molto diffuso, il quale si caratterizza per alcune particolarità, molto utili sul piano terapeutico: a) è il recettore di alcuni batteri, peraltro molto diffusi (*Helicobacter pylori*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) e di alcune tossine (*Clostridium difficile*, *bordetella*); b) è una delle molecole sulle quali risponde il sistema immunitario nelle tiroidite autoimmuni;

c) è la molecola di trasporto del fattore trombogenico sui leucociti; d) rappresenta un marcatore importante di molti tumori (potenzialmente tutti, compresi quelli linfoproliferativi).

L'uso dell'anticorpo monoclonale, ossia l'anti-CD15, assume importanza terapeutica, nelle condizioni sopra riportate, in quanto agisce su un piano di similitudine molecolare (immagine interna degli agenti patogeni coinvolti, nei siti di legame sul recettore) e patogenetica (nelle tiroidite autoimmuni, sia di Hashimoto, sia di Graves). Nelle tiroidite è molto importante la correlazione tra agente infettivo innescante e patologia d'organo. IL CD15 può essere considerato il legame etiopatogenetico del processo autoimmune, in quanto rappresenta il recettore di *Helicobacter pylori* e, contemporaneamente, il marcatore dell'autoimmunità tiroidea.

L'anti-CD15 è un farmaco di notevole interesse per questo tipo di patologie, soprattutto per quanto concerne la tiroidite di Hashimoto. Inoltre può essere utilizzato a scopo diagnostico, con le metodiche di biorisonanza, per evidenziare le possibili fasi iniziali di trasformazione neoplastica. L'espressione aberrante del CD15, infatti, si verifica nel momento in cui la cellula sta perdendo la sua differenziazione. ♦

BIBLIOGRAFIA

- Adler G, et al. Incidental presence of antibodies against gangliosides in Graves' disease. *Autoimmunity* 1994; 18(2): 149-52.
- Kielczynski W, et al. Characterization of ganglioside associated with the thyrotrophin receptor. *Glycobiology* 1994 Dec; 4(6): 791-6.
- Sajdel-Sulkowska EM, Koibuchi N. Altered CD15 glycolipid in the developing rat cerebellum following treatment with antithyroid drug, propylthiouracil. *Endocr J* 2000 Jun; 47(3):353-8.
- Toscano A, et al. Multifocal motor neuropathy and asymptomatic Hashimoto's thyroiditis: first report of an association. *Neuromuscul Disord* 2002 Aug; 12(6): 566-8.
- Miettinen M, Karkkainen P. Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumours. Preferential reactivity with malignant tumours. *Virchows Arch* 1996 Nov; 429(4-5): 213-9.
- Gonzales-Campora R, et al. Blood group antigens in differentiated thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1998 Nov; 122(11): 957-65.
- Langle F, et al. CD15 (LeuM1) immunoreactivity: prognostic factor for sporadic and hereditary medullary thyroid cancer? Study Group on Multiple Endocrine Neoplasia of Austria. *World J Surg* 1994 Jul-Aug; 18(4): 583-7.
- Neuhof N, et al. Relationship of CD15 immunoreactivity and prognosis in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118(8): 629-34.
- Grn B, et al. Blood-group-related carbohydrates are expressed in organotypic cultures of human skin and oral mucosa. *APMIS* 1999 Aug; 197(8): 779-90.
- Perez S, et al. Crystal and molecular structure of a histo-blood group antigen involved in cell adhesion: the Lewis x trisaccharide. *Glycobiology* 1996 Jul; 6(5): 537-42.
- Dabelsteen E. Cell surface carbohydrates as prognostic markers in human carcinoma. *J Pathol* 1996 Aug; 179(4): 358-69.
- Ravindranath MH, et al. Ratio of IgG:IgM antibodies to sialyl Lewis(x) and GM3 correlates with tumor growth after immunization with melanoma-cell vaccine with different adjuvants in mice. *Int J Cancer* 1998 Jan 5; 75(1): 117-24.
- Ree HJ, et al. The Lewis X antigen. A new paraffin section marker for Reed-Sternberg cells. *Cancer* 1991 Mar 1(67(5): 1338-46.
- Rasko DA, et al. Lewis antigen expression by *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* Aug 1; 184(3): 315-21.
- Figura N, et al. The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagAis highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *J Physiol Pharmacol* 1999 Dec; 50(5): 817-26.
- Scharfman A, et al. Recognition of Lewis x derivatives on mucina by flagellar components of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 2001 Sep; 69(9): 5243-8.
- Van't Wout J, et al. Role of carbohydrate recognition domains of pertussis toxin in adherence of *bordetella pertussis* to human macrophages. *Infect Immun* 1992 Aug; 60(8): 3303-8.
- Essery SD, et al. Lewis antigen expression on human monocytes and binding of pyrogenic toxins. *Agents Actions* 1994 Mar; 41(1-2): 108-10.
- Tucker KD, Wilkins TD. Toxin A of *Clostridium difficile* binds to the human carbohydrate antigens I, X and Y. *Infect Immun* 1991 Jan; 59(1): 73-8.
- Hirota K, et al. Fosfomycin reduces CD15s-related antigen expression of streptococcus pyogenes. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 May; 42(5): 1083-7.
- Huang HH, et al. Selective expression of different fucosylated epitopes on two distinct sets of *Schistosoma mansoni* cercarial O-glycans: identification of a novel core type and Lewis X structure. *Glycobiology* 2001 May; 11(5): 395-406.
- Cebulla CM, et al. Cytomegalovirus induces sialyl Lewis(x) and Lewis(x) on human endothelial cells. *Transplantation* 2000 Mar 27; 69(6): 1202-9.
- Rauch U, Nemerson Y. Tissue factor, the blood, and the arterial wall. *Trends Cardiovasc Med* 2000 May; 10(4): 139-43.