



Seconda Università degli Studi di Napoli  
Dipartimento di Medicina Sperimentale

# Evidenze cliniche dell'uso terapeutico dell'acqua coerente: psoriasi e acqua informata. •Le nuove prospettive farmacologiche

Maria Antonietta Tufano

# PSORIASI



## MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA

### PREDISPOSIZIONE GENETICA

Mediata da FATTORI IMMUNOLOGICI

Associata a RISPOSTA CITOCHINICA Th1

Caratterizzata da

- ❖ Alterata proliferazione e differenziazione dei cheratinociti
- ❖ Infiltrazione epidermica e dermica di linfociti Th1 attivati

Accompagnata da ALTERAZIONI VASCOLARI



# FATTORI TRIGGER

Fattori in grado di scatenare la patologia e/o una recidiva o perpetuare o esacerbare una psoriasi preesistente

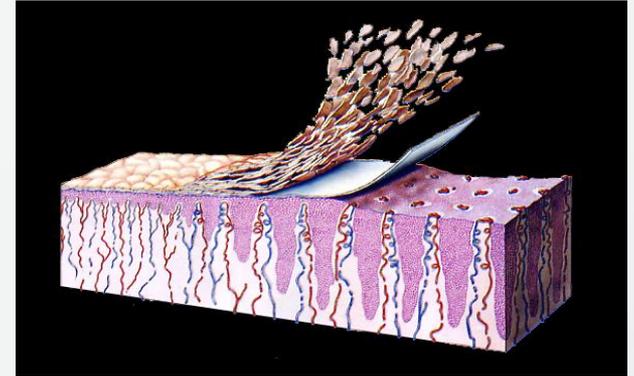
**Infezioni:** E' ben nota l'importanza delle infezioni streptococciche nello scatenare la psoriasi di tipo guttato o eruttivo, specie nell'infanzia, che compare 1-2 settimane dopo l'episodio tonsillitico. Recenti studi hanno assegnato un ruolo importante agli antigeni streptococcici anche nel mantenimento della psoriasi volgare in placche poiché agirebbero da superantigeni, contribuendo a mantenere attivo il complesso meccanismo immunologico attualmente considerato essenziale nella malattia.

**Farmaci:** Sali di litio, FANS , antimalarici di sintesi,  $\beta$ -bloccanti, penicillina, cimetidina, IFN, captopril,  $\beta$ -lattamici, tetraciclina, sulfamidici, morfina, terfenadina, clonidina, trozadone, vit.B12

**Fattori endocrini e metabolici:** Pubertà, menopausa, post-partum, periodo premestruale, ipocalcemia.

**Dieta, alcool e fumo**

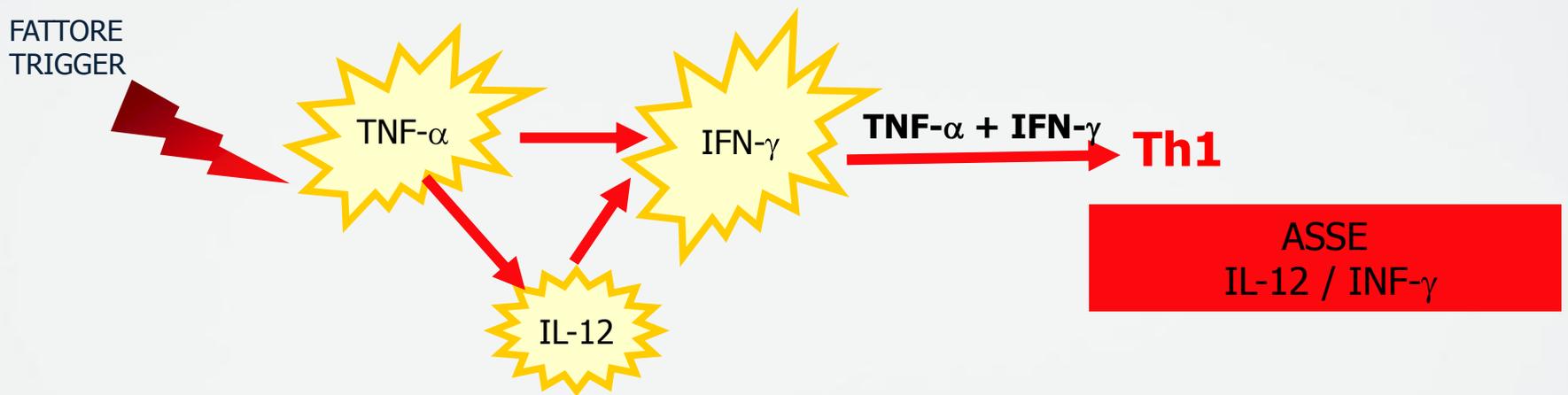
**Stress**



**Fattori fisici:** dermoabrasione, interventi di terapia fisica dermatologica (laser) iniezioni intradermiche e sottocutanee, tatuaggi, vaccinazioni, punture d'insetto, ustioni etc.

**Fattori chimici:** ustioni chimiche, contatto professionale, casuale o iatrogeno, con sostanze chimiche irritanti.

**Dermatosi infiammatorie:** infezioni da virus varicella-zoster, pityriasis rosea, dermatiti allergiche da contatto etc..



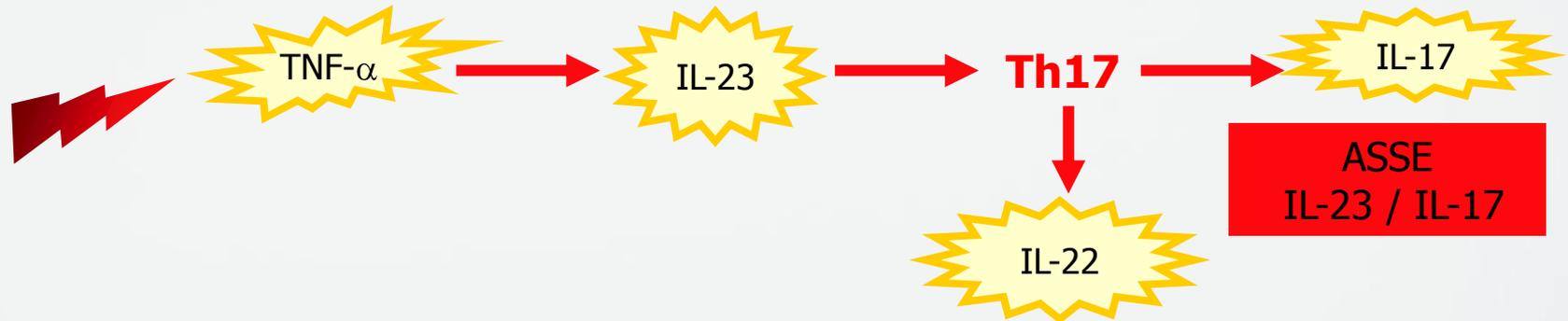
L'attivazione delle cellule T porta alla produzione di TNF- $\alpha$ , una citochina multipotente, che interviene negli eventi iniziali della risposta immune innata.

TNF- $\alpha$  attiva la produzione di citochine proinfiammatorie, quali IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-18 e IL-23

**Il ruolo chiave di TNF- $\alpha$  ed IFN- $\gamma$  è confermato da EVIDENZE CLINICHE:**

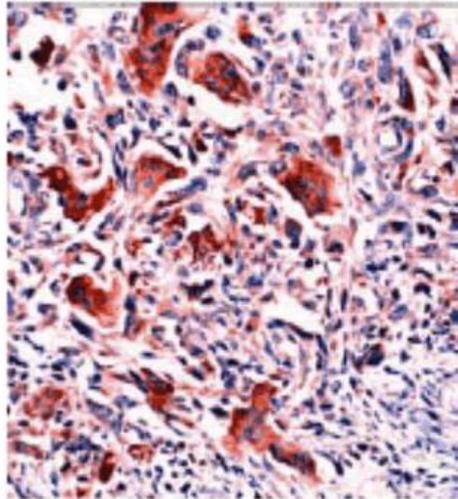
- I livelli di IFN- $\gamma$  nella cute psoriasica sono almeno 10 volte superiori rispetto alla cute sana.
- I livelli di TNF- $\alpha$ , nel paziente psoriasico, sono correlati alla severità della malattia.
- Agenti biologici anti-TNF- $\alpha$  riducono i livelli di citochine proinfiammatorie e quindi di infiltrato leucocitario

FATTORE  
TRIGGER



**Th17: sottopopolazione di cellule Th, con un ruolo nella immunopatogenesi della psoriasi, attivata da IL-23**

- ✓ IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , e IL-17 attivano sinergicamente i cheratinociti a produrre notevoli quantità di citochine proinfiammatorie e chemochine che amplificano l'infiltrato leucocitario
- ✓ IL-22 promuove iperproliferazione di cheratinociti



Human breast ca. stained with  
Anti-Osteopontin antibody

**OSTEOPONTINA** è una fosfoglicoproteina prodotta da diversi tipi cellulari (osteoblasti, macrofagi, cellule dendritiche, cellule epiteliali, linfociti T)

- ✓ Aumentata nelle patologie infiammatorie, autoimmuni e neoplastiche (Crohn, obesità, tumori.)
- ✓ Coinvolta nel reclutamento dei macrofagi, nella regolazione delle citochine infiammatorie e delle cellule dendritiche, polarizza in senso Th1 la risposta immunitaria

# TERAPIA

*“La cura della psoriasi è contemporaneamente un’arte ed una scienza”*

*(Braun Falco)*

## ✓ **TERAPIA TOPICA**

CORTICOSTEROIDI

CHERATOLITICI

ANALOGHI E DERIVATI DELLA VITAMINA D3

RETINOIDI

## ✓ **TERAPIA SISTEMICA**

AGENTI CITOSTATICI

DERIVATI DELLA VITAMINA A O RETINOIDI

CICLOSPORINA

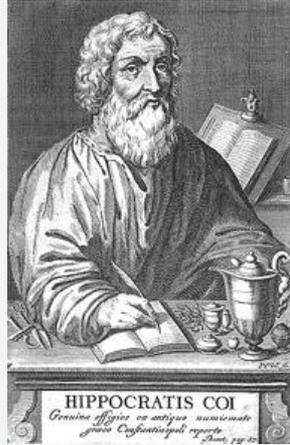
CORTICOSTEROIDI

## ✓ **FOTOTERAPIA**

## ✓ **FARMACI BIOLOGICI**



## Un po' di storia....



Ippocrate (460 a. C.)  
classificò 200 specie  
di piante  
medicamentose e ne  
descrisse l'azione  
farmacologica



Le virtù terapeutiche delle acque  
decantate da Plinio il Vecchio



*"Item in Stabiano quae Dimidia vocatur calculis  
medetur"*

*Naturalis Historia*

Br J Dermatol. 2002 Oct;147(4):863-9.

## Immunomodulatory effects of peptide T on human keratinocyte cells.

Tufano MA<sup>1</sup>, Greco R, Paoletti I, Donnarumma G, Canozo N, Baroni A.

Experimental Dermatology 2005; 14: 854-859  
Blackwell Munksgaard - Printed in Singapore

Copyright © Blackwell Munksgaard 2005  
EXPERIMENTAL DERMATOLOGY  
ISSN 0966-6705

## Immunomodulatory effects of a set of amygdalin analogues on human keratinocyte cells

Baroni A, Paoletti I, Greco R, Satriano RA, Ruocco E, Tufano MA, Perez JJ. Immunomodulatory effects of a set of amygdalin analogues on human keratinocyte cells. Exp Dermatol 2005; 14: 854-859. © Blackwell Munksgaard, 2005

A. Baroni<sup>1</sup>, I. Paoletti<sup>2</sup>, R. Greco<sup>2</sup>, R.A. Satriano<sup>1</sup>, E. Ruocco<sup>1</sup>, M.A. Tufano<sup>2</sup> and J.J. Perez<sup>2</sup>

Inflammation, Vol. 36, No. 6, December 2013 (© 2013)  
DOI: 10.1007/s10753-013-9670-7

## Amygdalin Analogues Inhibit IFN- $\gamma$ Signalling and Reduce the Inflammatory Response in Human Epidermal Keratinocytes

Iole Paoletti,<sup>3</sup> Vincenza De Gregorio,<sup>3</sup> Adone Baroni,<sup>1</sup> Maria Antonietta Tufano,<sup>3,4</sup> Giovanna Donnarumma,<sup>3</sup> and Juan Jesus Perez<sup>2</sup>

ORIGINAL ARTICLE 2008 Blackwell Munksgaard • Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine 24, 237-243

## 5-Aminolaevulinic acid and photodynamic therapy reduce HSV-1 replication in HaCat cells through an apoptosis-independent mechanism

Fabrizio Ayala<sup>1</sup>, Elena Grimaldi<sup>2</sup>, Brunella Perfetto<sup>2</sup>, Maria Donnarumma<sup>2</sup>, Anna De Filippis<sup>2</sup>, Giovanna Donnarumma<sup>2</sup> & Maria Antonietta Tufano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Cancer Institute of Naples "G. Pascale", Naples, Italy, and <sup>2</sup>Department of Experimental Medicine, Microbiology and Clinical Microbiology Section, Faculty of Medicine and Surgery, Second University of Naples, Naples, Italy

Cell Stress & Chaperones (2006) 10 (3), 197-203  
© Cell Stress Society International 2005  
Article no. csc. 2005.CSC-101R

## Ectoine from halophilic microorganisms induces the expression of hsp70 and hsp70B' in human keratinocytes modulating the proinflammatory response

Elisabetta Buommino,<sup>1</sup> Chiara Schiraldi,<sup>2</sup> Adone Baroni,<sup>3</sup> Iole Paoletti,<sup>1</sup> Monica Lamberti,<sup>4</sup> Mario De Rosa,<sup>2</sup> and Maria Antonietta Tufano<sup>1</sup>

## Effects of AV119, a natural sugar from avocado, on *Malassezia furfur* invasiveness and on the expression of HBD-2 and cytokines in human keratinocytes

Giovanna Donnarumma<sup>1</sup>, Elisabetta Buommino<sup>1</sup>, Adone Baroni<sup>2</sup>, Lucia Auricchio<sup>1</sup>, Anna De Filippis<sup>1</sup>, Valentina Cozza<sup>3</sup>, Philippe Msika<sup>4</sup>, Nathalie Piccardi<sup>4</sup>, Maria Antonietta Tufano<sup>1</sup>

Arch Dermatol Res (2012) 304:619–625  
DOI 10.1007/s00403-012-1237-1

ORIGINAL PAPER

### Patented natural avocado sugar modulates the HBD-2 and HBD-3 expression in human keratinocytes through Toll-like receptor-2 and ERK/MAPK activation

Iole Paoletti · Elisabetta Buommino · Alessandra Fusco · Caroline Baudouin · Philippe Msika · Maria Antonietta Tufano · Adone Baroni · Giovanna Donnarumma



*Inflammation*, Vol. 34, No. 6, December 2011 (© 2010)  
DOI: 10.1007/s10753-010-9264-6

### AV119, a Natural Sugar from *Avocado gratissima*, Modulates the LPS-Induced Proinflammatory Response in Human Keratinocytes

Giovanna Donnarumma,<sup>1</sup> Iole Paoletti,<sup>1</sup> Elisabetta Buommino,<sup>1</sup> Alessandra Fusco,<sup>1</sup> Caroline Baudouin,<sup>2</sup> Philippe Msika,<sup>2</sup> Maria Antonietta Tufano,<sup>4,5</sup> and Adone Baroni<sup>3</sup>

*Inflammation*, Vol. 36, No. 1, February 2012 (© 2012)  
DOI: 10.1007/s10753-012-9516-8

### Polydatin, A Natural Precursor of Resveratrol, Induces $\beta$ -Defensin Production and Reduces Inflammatory Response

Giampietro Ravagnan,<sup>1</sup> Anna De Filippis,<sup>2</sup> Maria Carteni,<sup>3</sup> Salvatore De Maria,<sup>1</sup> Valentina Cozza,<sup>4</sup> Marcella Petrazzuolo,<sup>2</sup> Maria Antonietta Tufano,<sup>2,5</sup> and Giovanna Donnarumma<sup>2</sup>



Invest New Drugs (2009) 27:412–418  
DOI 10.1007/s10637-008-9188-2

PRECLINICAL STUDIES

## Artemisinin reduces human melanoma cell migration by down-regulating $\alpha$ V $\beta$ 3 integrin and reducing metalloproteinase 2 production

Elisabetta Buommino · Adone Baroni ·  
Nunzia Canozo · Marcella Petrazzuolo ·  
Rosario Nicoletti · Antonio Vozza ·  
Maria Antonietta Tufano



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Free Radical Biology & Medicine 38 (2005) 908–919



[www.elsevier.com/locate/free-radbiomed](http://www.elsevier.com/locate/free-radbiomed)

Original Contribution

## Hydroxytyrosol, a natural antioxidant from olive oil, prevents protein damage induced by long-wave ultraviolet radiation in melanoma cells

Stefania D'Angelo<sup>a</sup>, Diego Ingrosso<sup>a,\*</sup>, Valentina Migliardi<sup>a</sup>, Alvara Sorrentino<sup>a</sup>,  
Giovanna Donnarumma<sup>b</sup>, Adone Baroni<sup>c</sup>, Lucia Masella<sup>a</sup>, Maria Antonietta Tufano<sup>b</sup>,  
Marcello Zappia<sup>a</sup>, Patrizia Galletti<sup>a</sup>

*Cell Prolif.* 2009, **42**, 541–553

doi: 10.1111/j.1365-2184.2009.00609.x

## 3-*O*-methylfunicone, a metabolite of *Penicillium pinophilum*, inhibits proliferation of human melanoma cells by causing G<sub>2</sub> + M arrest and inducing apoptosis

A. Baroni<sup>\*</sup>, A. De Luca<sup>†</sup>, A. De Filippis<sup>‡</sup>, M. Petrazzuolo<sup>‡</sup>, L. Manente<sup>†</sup>, R. Nicoletti<sup>§</sup>, M. A. Tufano<sup>‡</sup> and E. Buommino<sup>‡</sup>

*British Journal of Dermatology* 2003; **148**: 424–433.

## Cutaneous Biology

### Early vitronectin receptor downregulation in a melanoma cell line during all-*trans* retinoic acid-induced apoptosis

A. BARONI, I. PAOLETTI,<sup>\*</sup> I. SILVESTRI,<sup>†</sup> E. BUOMMINO<sup>\*</sup> AND M. V. CARRIERO<sup>†</sup>

Departments of Dermatology and <sup>\*</sup>Experimental Medicine, Section of Microbiology, II University of Naples, Naples, Italy

<sup>†</sup>Experimental Oncology, National Cancer Institute, Naples, Italy

*Current Topics in Medicinal Chemistry 2014, In Press*

**Evaluation of a method based on coherence in aqueous systems and resonance-based isotherapeutic remedy in the treatment of chronic psoriasis vulgaris.**

Del Giudice Emilio, De Filippis Anna, Del Giudice Nicola, Del Giudice Marta, d'Elia Immacolata, Iride Lorenza, Menghi Ennio, Tedeschi Alberto, Cozza Valentina, Baroni Adone and Tufano Maria Antonietta



Seconda Università degli Studi di Napoli  
Dipartimento di Medicina Sperimentale

**Evidenze cliniche dell'uso terapeutico dell'acqua  
coerente: psoriasi e acqua informata.  
•Le basi scientifiche sperimentali della ricerca**

**Anna De Filippis**



29 October  
World Psoriasis Day  
**2004 - 2014**

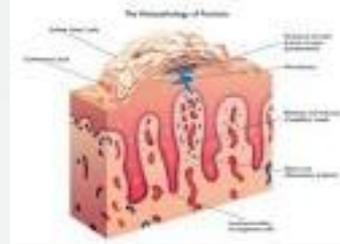
**Ten years  
of building  
worldwide  
unity for all  
people with  
psoriasis.**



L' ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITA'  
HA INSERITO LA PSORIASI NELL'AGENDA DELLA  
SALUTE GLOBALE



# CITOCCHINE COINVOLTE NELLA PATOGENESI DELLA PSORIASI



- ✓ **TNF- $\alpha$** : citochina pro-infiammatoria, prodotta dalle cellule T attivate, dai cheratinociti e dalle cellule dendritiche; gioca un ruolo nella patogenesi nell'"automantenimento" della psoriasi
- ✓ **IL-17** agisce sinergicamente con IFN- $\gamma$  aumentando il rilascio e la produzione di alcune citochine
- ✓ **IL-23** induce una risposta immune di tipo Th1 aumentando la produzione e la secrezione di IFN- $\gamma$
- ✓ **Osteopontina** potenziale citochina infiammatoria, prodotta da linfociti T.



Arch Dermatol Res (2009) 301:397–404  
DOI 10.1007/s00403-009-0939-5

ORIGINAL PAPER

## **Osteopontin: a new emerging role in psoriasis**

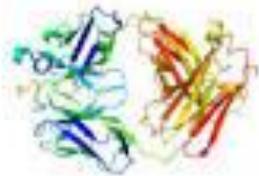
**Elisabetta Buommino · Maria Antonietta Tufano ·  
Nicola Balato · Nunzia Canozo · Maria Donnarumma ·  
Lucia Gallo · Anna Balato · Fabio Ayala**

Arch Dermatol Res (2012) 304:481–485  
DOI 10.1007/s00403-012-1251-3

SHORT COMMUNICATION

## **Modification of osteopontin and MMP-9 levels in patients with psoriasis on anti-TNF- $\alpha$ therapy**

**E. Buommino · A. De Filippis · F. Gaudiello ·  
A. Balato · N. Balato · M. A. Tufano ·  
Fabio Ayala**



# SCHEMA SPERIMENTALE

20 PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI CRONICA VOLGARE

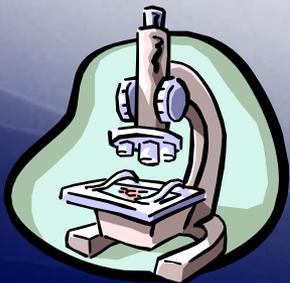


## PRELIEVI EMATICI

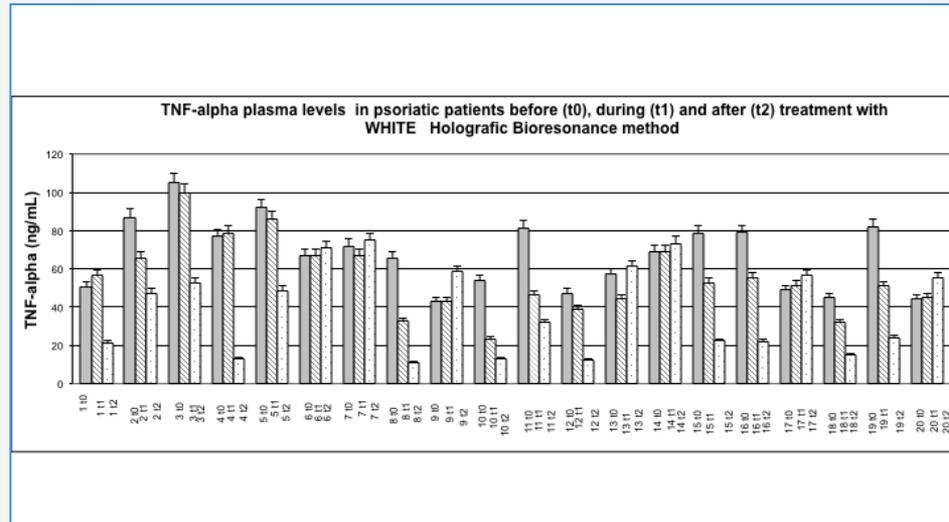
- ❖ T0 (PRIMA DEL TRATTAMENTO CON ACQUA INFORMATA E CON WASH OUT DA TERAPIE)
- ❖ T1 (DOPO 6 MESI DI TRATTAMENTO)
- ❖ T2 (DOPO 12 MESI DI TRATTAMENTO)

DOSAGGI ELISA SU PLASMA PER VALUTARE IL RILASCIO DI TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23, OPN

- ISOLAMENTO DI PBMC MEDIANTE FICOLL
- RT-PCR PER TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23, OPN

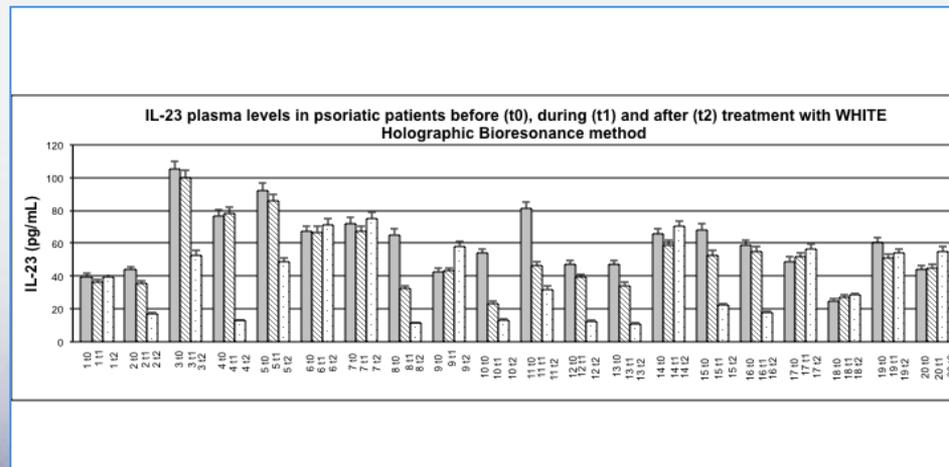


# LIVELLI PLASMATICI DI TNF- $\alpha$ E IL-23 IN PAZIENTI PSORIASICI TRATTATI CON IL METODO WHITE



AFTER 48 WEEKS

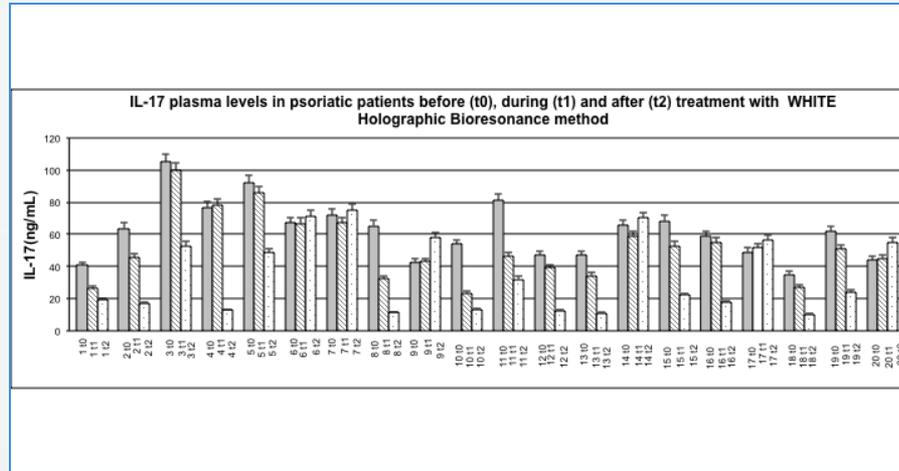
31%



47%

T1 (16 weeks of treatment):  
lieve riduzione delle citochine proinfiammatorie

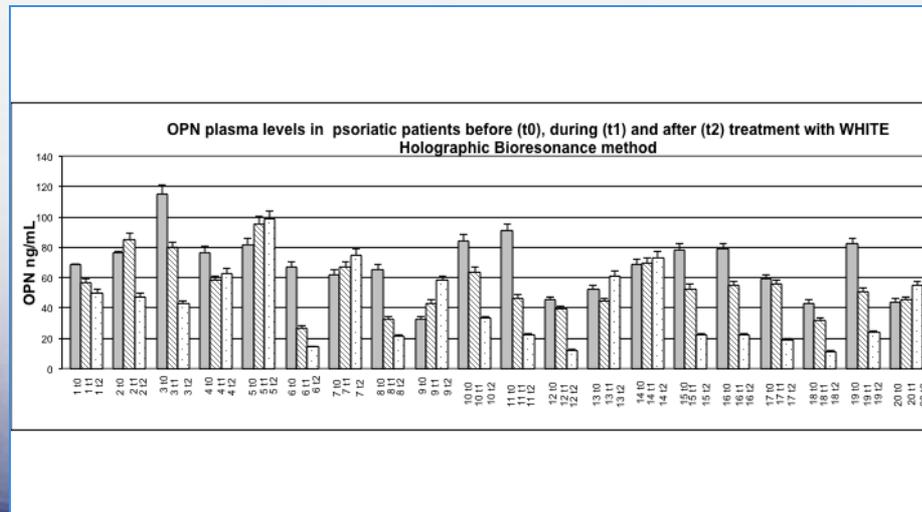
# LIVELLI PLASMATICI DI IL-17 E OSTEOPONTINA IN PAZIENTI PSORIASICI TRATTATI CON IL METODO WHITE



AFTER 48 WEEKS

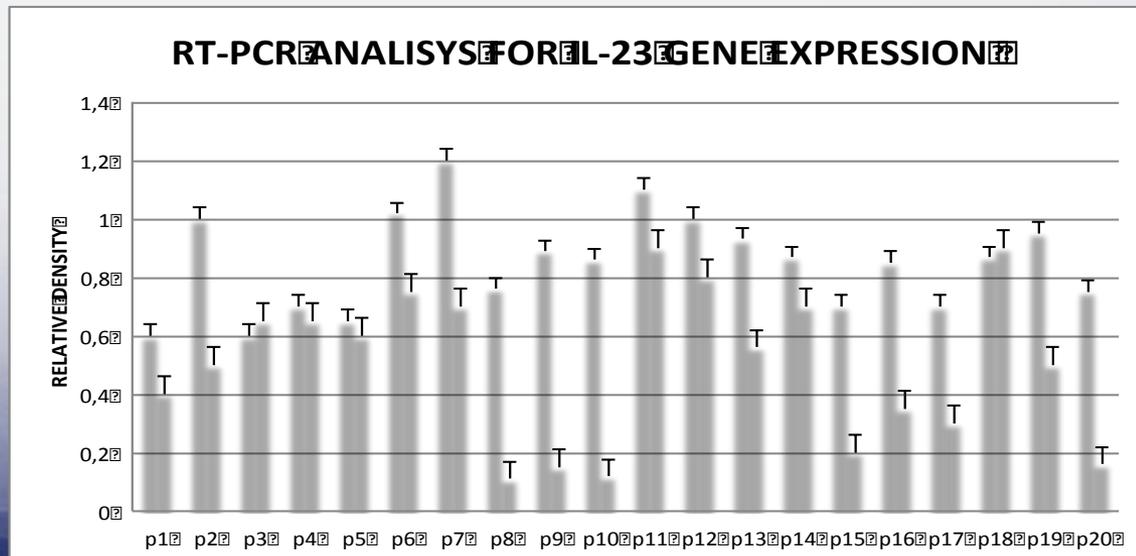
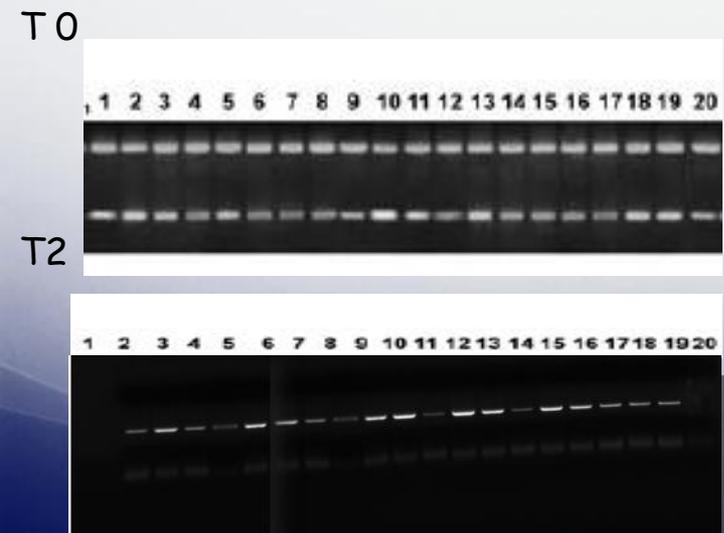
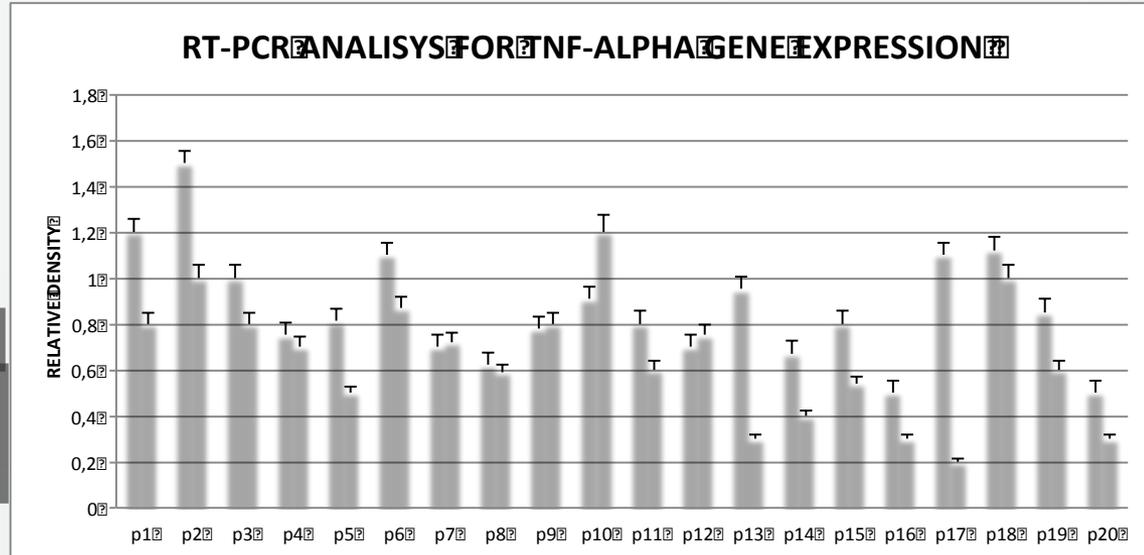
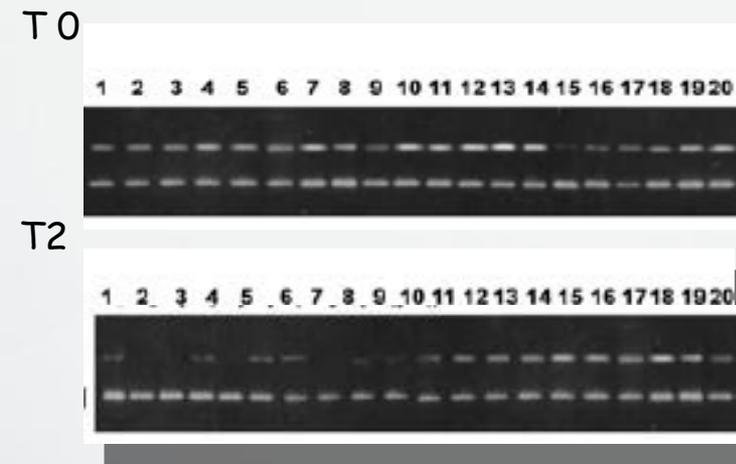


28%

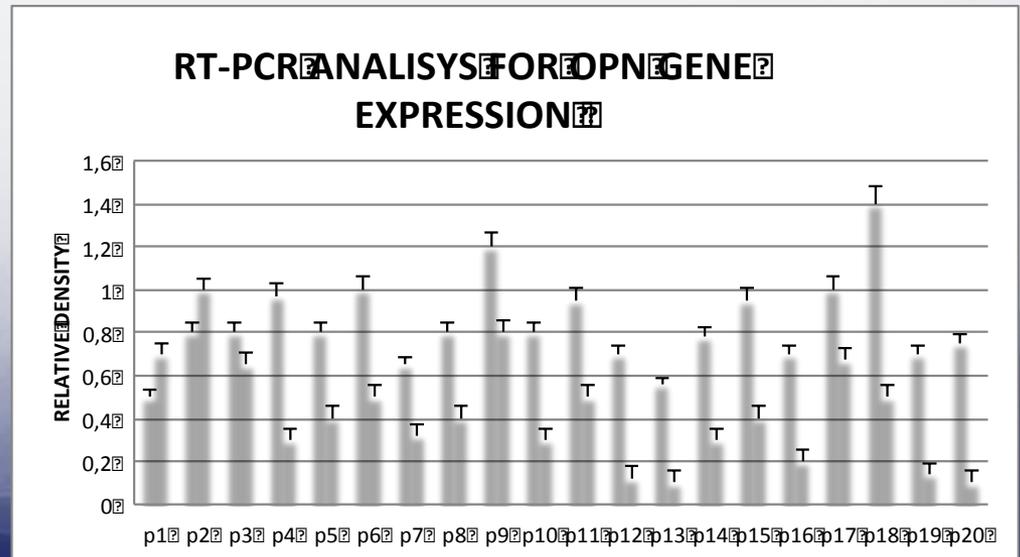
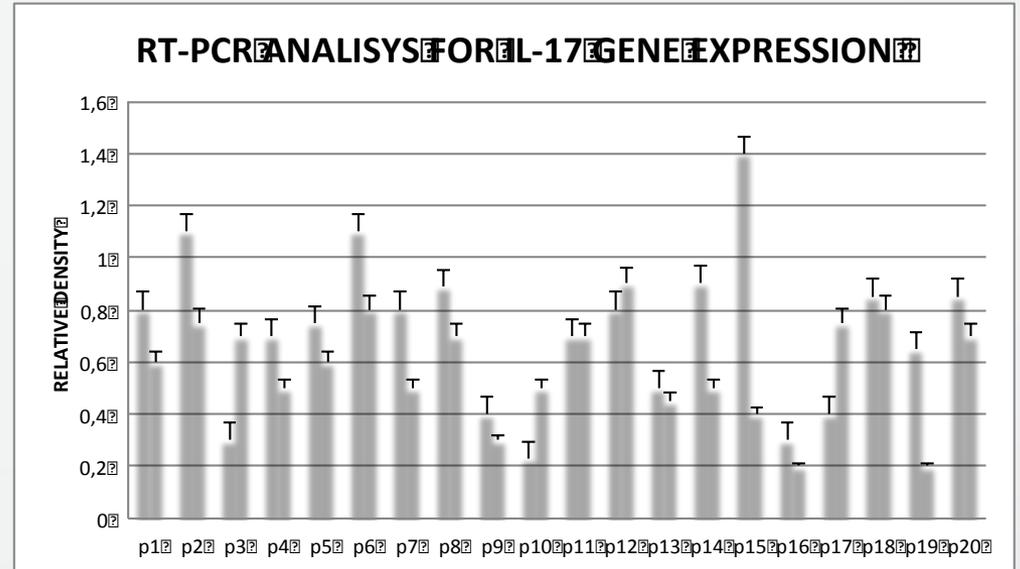
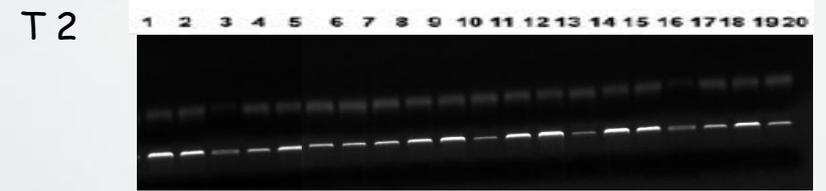
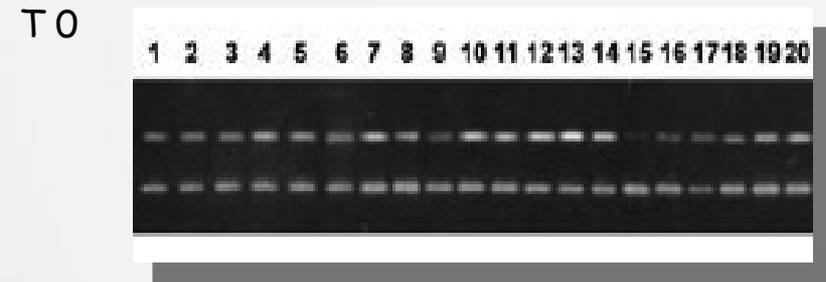


39%

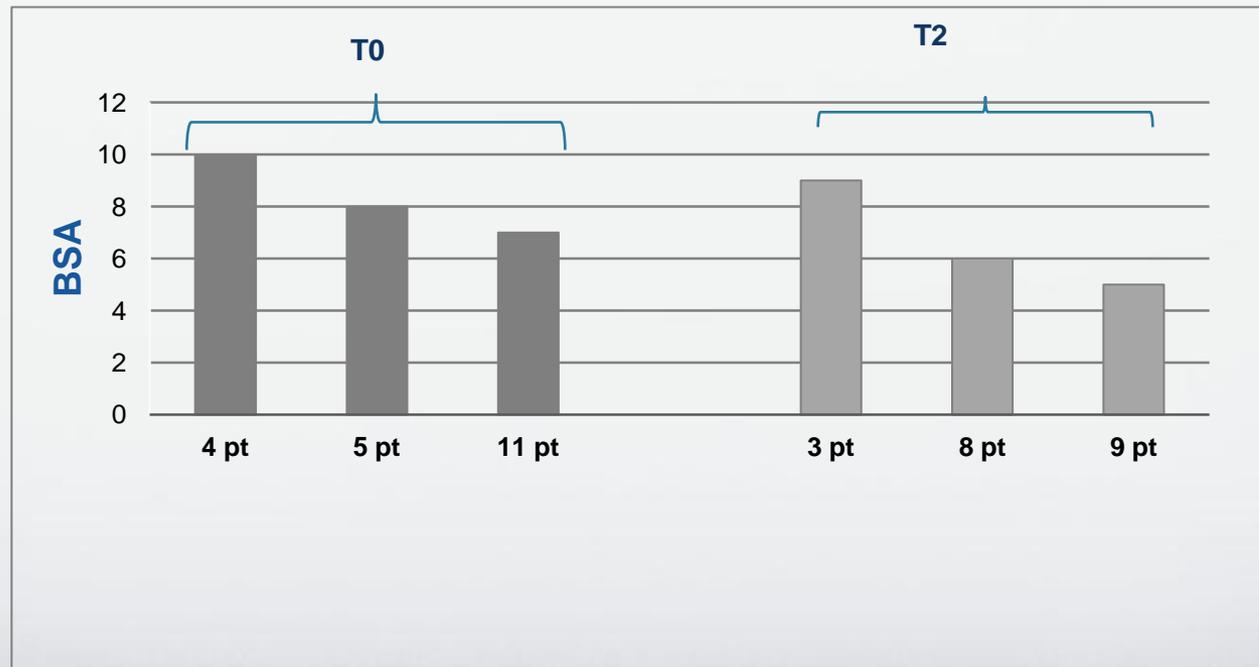
# LIVELLI DI ESPRESSIONE GENICA DI TNF- $\alpha$ E IL-23 VALUTATI MEDIANTE RT-PCR SU PBMC DI PAZIENTI PSORIASICI TRATTATI CON WHITE



# LIVELLI DI ESPRESSIONE GENICA DI IL-17 E OPN VALUTATI MEDIANTE RT-PCR SU PBMC DI PAZIENTI PSORIASICI TRATTATI CON WHITE

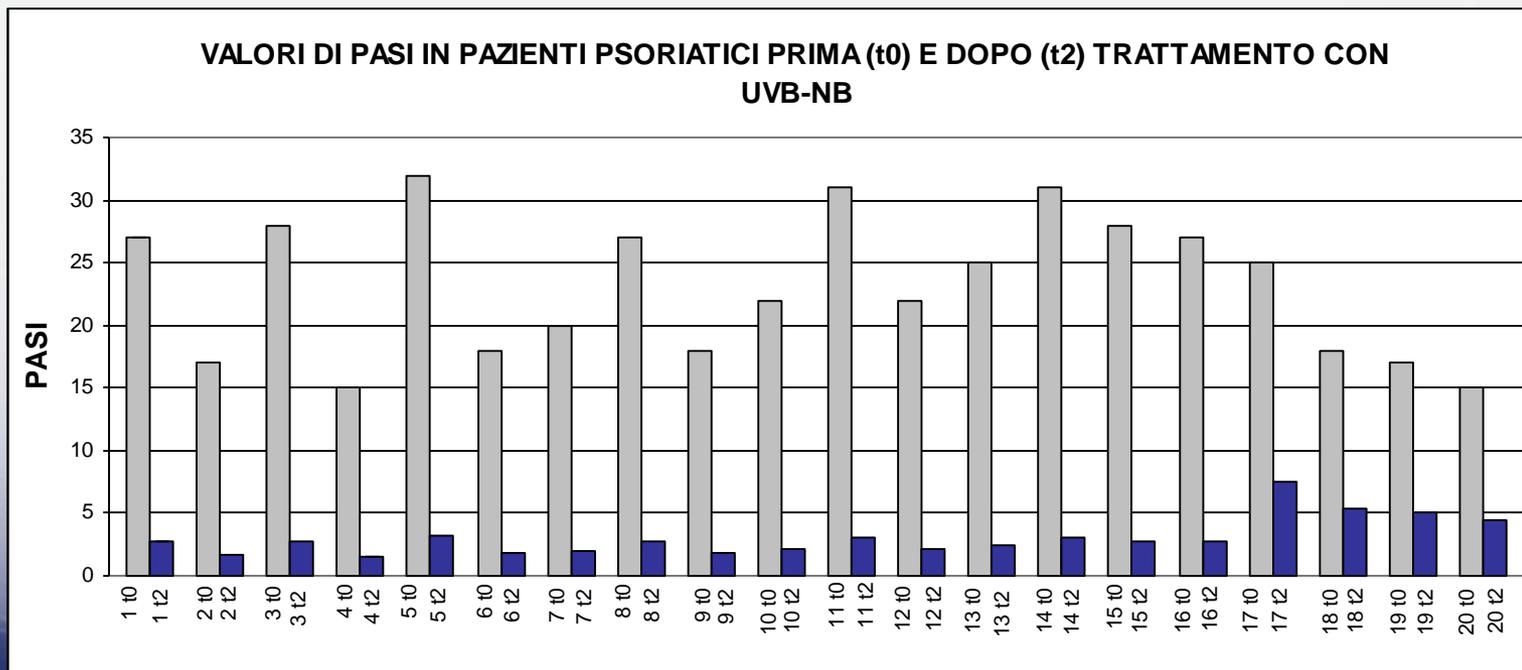


# EFFETTO DEL METODO WHITE SUL BSA (body surface area)



# RIDUZIONE DEI LIVELLI PLASMATICI DI CITOCHINE IN PAZIENTI PSORIASICI TRATTATI CON UVB A BANDA STRETTA (304-314 nm)

TNF- $\alpha$  → 45%  
IL-23 → 52%  
IL-17 → 32%  
OPN → 51%





*Current Topics in Medicinal Chemistry 2014, In Press*

**Evaluation of a method based on coherence in aqueous systems and resonance-based isotherapeutic remedy in the treatment of chronic psoriasis vulgaris.**

Del Giudice Emilio, De Filippis Anna, Del Giudice Nicola, Del Giudice Marta, d'Elia Immacolata, Iride Lorenza, Menghi Ennio, Tedeschi Alberto, Cozza Valentina, Baroni Adone and Tufano Maria Antonietta



# CONCLUSIONI



- ✓ RIDUZIONE DEI LIVELLI PLASMATICI E DELL'ESPRESSIONE GENICA DI CITOCHINE NOTORIAMENTE COINVOLTE NELLA PATOGENESI DELLA PSORIASI
- ✓ RISULTATI PARAGONABILI A QUELLI OTTENUTI CON IL TRATTAMENTO CON UVB A BANDA STRETTA
- ✓ MIGLIORAMENTO DEL PASI E DEL BENESSERE PSICOFISICO DEI PAZIENTI TRATTATI
- ✓ EFFICACIA, SICUREZZA, TOLLERABILITA'

## MIGLIORAMENTO DELLA STORIA NATURALE DELLA MALATTIA

Secondo l'OMS "La salute è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non semplicemente l'assenza di malattia e di infermità"

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

