

Appendice 10

Le Terapie Oncologiche alla luce del Principio di Massima Ordinalità

Introduzione

La finalità di questa Appendice non è certo quella di affrontare il tema in oggetto in tutta la sua vastità, quanto piuttosto quello di “*aprire un finestra*” su questo campo di studi, per mostrare quali possibili contributi potrebbero ottenersi dalla adozione in questo contesto del *Principio di Massima Ordinalità* e, in particolare, dalla *Soluzione Esplicita* della *Interazione Proteina-Proteina* (v. Appendice 8).

D'altra parte è ben nota l'estrema rilevanza del tema a livello mondiale. Basti pensare che al 52° Congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), tenutosi a Chicago (Giugno 2016), vi hanno preso parte oltre 25.000 specialisti di tutto il mondo. E questo per significare quando il problema sia particolarmente sentito. Al riguardo si potrebbe semplicemente aggiungere che solo in Italia vengono diagnosticati circa 1000 tumori ogni giorno.

Il tema verrà allora affrontato a partire dalla *Soluzione Esplicita* del Problema dell'Interazione Proteina-Proteina (v. Appendice 8), in quanto tale *Soluzione “Emergente”* è in grado di mostrare i suoi numerosi ed ampi *Riflessi di Natura Ordinale* anche in altri ambiti, apparentemente molto lontani dal contesto originario.

Infatti, come già anticipato nella parte finale dell'Appendice 8, le stesse modalità di Soluzione al Problema dell'Interazione Proteina-Proteina possono essere adottate anche nel caso in cui una Proteina venga sostituita da *un altro qualsivoglia* Composto Biologico. Come pure è possibile adottare la stessa modalità di Soluzione anche nel caso in cui le Proteine siano *entrambe* sostituite da *due qualsivoglia* Composti Biologici distinti fra loro. E questo perché:

- i) una volta noto il Procedimento di “Soluzione Esplicita Emergente” del Problema della Interazione Proteina-Proteina (dettagliatamente esposto in Appendice 8);
- ii) è possibile adottare, in tal caso, lo *stesso* Procedimento Risolutivo per esaminare i casi appena richiamati;
- iii) e questo perché il corrispondente Modello Matematico di Interazione può sempre essere formalmente rappresentato per mezzo dello stesso Simulatore Ordinale (denominato EQS, *Emerging Quality Simulator*), il quale è in grado di fornire la Soluzione del Problema in esame e fornire anche molte altre informazioni al riguardo (come ad esempio l'efficienza del Processo di Interazione), per di più operando direttamente su un semplice PC.

In questa Appendice considereremo allora tre soli Esempi Ostensivi, che però dovrebbero apparire già sufficienti per fornire una chiara indicazione circa le possibili applicazioni del Metodo nell'ambito delle Terapie Oncologiche.

Gli Esempi che verranno considerati sono essenzialmente i seguenti:

- a) La “*Rigenerazione*” della Proteina P53;
- b) Il “*silenziamento*” (ovvero la “*marginalizzazione*”) della Proteina Gas6 rispetto alla Proteina Axl;
- c) Le *immunoterapie* in ambito oncologico

1. La “*Rigenerazione*” della Proteina P53

Da diversi anni la Proteina P53 è al centro del dibattito in campo oncologico per la sua influenza sull'insorgenza e il successivo sviluppo dei tumori, in particolare per il possibile “ruolo delle sue alterazioni circa l'insorgenza dei tumori”.

1.1. Proprietà della Proteina P53

La P53 è una Proteina dell'organismo umano composta da 393 Amminoacidi in cui possono essere distinte tre regioni che hanno funzioni diverse: una che attiva ulteriori fattori di trascrizione; una centrale che si lega al DNA genomico e una responsabile del legame con altre tre molecole della P53.

La funzione di *primaria importanza* svolta dalla Proteina P53 è il mantenimento dell'integrità genomica ma, se questa viene mutata, attiva anche altri meccanismi che vanno dalla *resistenza ai trattamenti chemioterapici*, all'instabilità genomica fino all'*aumento delle metastasi*.

La proteina P53 nella sua forma “originaria” (cioè “non mutata”) può arrestare la crescita cellulare non solo in seguito al danno al DNA, ma anche quando si instaurano dei processi proliferativi aberranti *sopprimendo la crescita dei tumori* e spingendo verso la morte cellulare le cellule che si duplicano in modo anomalo.

E' stato però anche mostrato che è possibile far interagire *piccole molecole* direttamente con la P53 "mutata", al fine di *cambiare la conformazione della proteina* (così come essa in quel momento si presenta) e *ristabilire così le sue funzioni onco-soppressive*.

1.2 Struttura molecolare della P53

La Proteina P53 (il cui nome è dovuto al suo peso molecolare di 53 kDa) è una molecola "flessibile" composta di *quattro catene identiche*, ognuna delle quali è costituita da 393 Amminoacidi (Fig. 1). Supponiamo allora che si voglia ottenere la "rigenerazione" della Proteina P53 facendola interagire con un opportuna molecola, appropriatamente selezionata a tale scopo e che, per comodità, possiamo denominare Mol1.

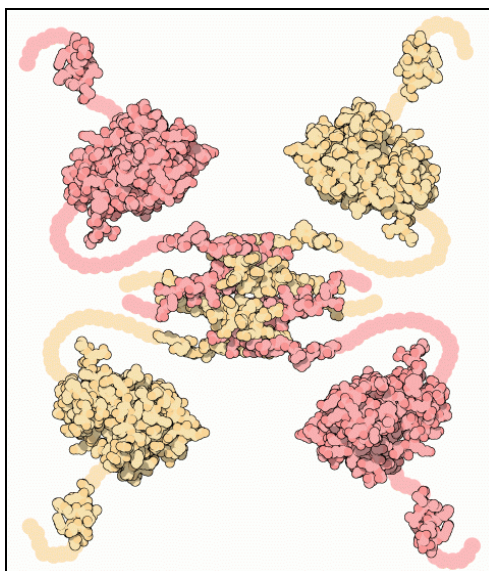


Fig. 1 - La P53 con le 4 catene polipeptidiche che la costituiscono (Wikipedia)

Supponiamo inoltre, a titolo esemplificativo, che tale processo di rigenerazione si possa ottenere per interazione della molecola Mol1 con un delle 4 catene polipeptidiche, p. es. con quella rappresentata in alto a destra in Fig. 1. Il Procedimento Generale per ottenere una Interazione Ordinale fra questi due Composti è quello già illustrato in relazione al Processo di Interazione Proteina-Proteina alla luce del P. d. M. Ordinalità (v. Giannatoni 2015, integralmente riproposto in Appendice 8). Un Procedimento che, come sappiamo, conduce sempre ad una *Soluzione Esplicita "Emergente"*, che può essere ottenuta attraverso un appropriato Simulatore (EQS), il quale è in grado di fornire tale Soluzione nell'arco di pochi secondi, direttamente su un Personal Computer.

Il primo passo consiste ovviamente nel "Riconfigurare" la catena polipeptidica selezionata, che per comodità denominiamo Composto-1, costituita pertanto da $N1 = 393$ Amminoacidi.

A tal fine, come illustrato al Riferimento citato, è sufficiente assegnare, come input al Simulatore:

i) tre parametri fondamentali $(\Sigma_{12}, \Phi_{12}, \Theta_{12})_{N1}$ che definiscono, in coordinate polari, le posizioni reciproche di due qualsivoglia Amminoacidi della catena polipeptidica prescelta, e che verranno convenzionalmente denominati "12";

ii) assegnare quindi sei parametri fondamentali (appropriatamente selezionati) che caratterizzano il corrispondente Spazio di Relazione della catena polipeptidica selezionata $(\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3, \psi_1, \psi_2, \psi_3)_{N1}$.

Sulla base di questi valori è possibile allora ottenere la Riconfigurazione Ordinale della catena polipeptidica selezionata così come già illustrato, per esempio, nel caso dell'Albumina (ib.), che è una Proteina costituita da 585 Amminoacidi".

A riguardo della Riconfigurazione così ottenuta vi è comunque da osservare quanto già evidenziato nei Processi di Riconfigurazione precedentemente esaminati (p. es. l'Exon Skipping in Appendice 9), e cioè:

a) qualora si riscontrasse una qualche leggera differenza "topologica" in tale Processo di Riconfigurazione, questa differenza non sarebbe tanto da riferirsi al Processo di Riconfigurazione in quanto tale, il quale, per sua natura, è a carattere Ordinale (e non-funzionale);

b) quanto piuttosto al fatto che le cosiddette “strutture flessibili” (come la P53) non offrono una facile riproduzione ai raggi X. Per cui già le condizioni di partenza (per la loro Riconfigurazione Ordinale) non sono del tutto “ben definite” come sarebbe auspicabile;

c) è ben noto infatti che le *molecole flessibili* sono difficili da studiare con la cristallografia a raggi X perché non formano cristalli ordinati e, anche se cristallizzano, le immagini sperimentali sono spesso “indistinte”. Per questo motivo la P53 viene abitualmente studiata *per parti* (come del resto facciamo anche noi);

d) ma da qui si origina anche la particolare Rilevanza di un’analisi fondata sulla sua Struttura Ordinale, perché questa prescinde dai metodi di misurazione “funzionali” caratteristici della sua configurazione ottenuta con la cristallografia a raggi X.

Il passo successivo sarà ovviamente quello della Riconfigurazione Ordinale della Molecola Mol1, selezionata come prima molecola da esaminare ai fini della interazione.

Anche in questo caso verrà adottato un procedimento del tutto analogo al precedente:

i) si assegneranno pertanto i valori $(\Sigma_{12}, \Phi_{12}, \Theta_{12})_{N_2}$ caratteristici della coppia di riferimento “12” relativa alla Molecola Mol1;

ii) e così pure i sei parametri $(\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3, \psi_1, \psi_2, \psi_3)_{N_2}$ che caratterizzano il suo corrispondente Spazio di Relazione.

Questi parametri, ovviamente, vanno appropriatamente scelti al fine di ottenere la più rispondente Riconfigurazione Topologica Ordinale della molecola Mol1 considerata, così come essa risulta “Strutturalmente” già nota sin dalla fase della sua selezione iniziale.

A questo punto si può procedere all’esame della Inter-Relazione Ordinale fra la Proteina P53 e la Molecola Mol1 selezionata.

A tal fine, tenuto conto che il numero di Amminoacidi della catena Polipeptidica ($N_1 = 393$) è generalmente superiore al numero di componenti N_2 costitutivi della Molecola Mol1, si può ragionevolmente supporre che il Composto Finale sarà caratterizzato dagli stessi i parametri della Catena Polipeptidica considerata, proprio perché quest’ultima è composta da un più elevato numero di elementi costitutivi.

Il Composto Finale sarà pertanto, caratterizzato dai valori della coppia di riferimento “12” corrispondenti a $(\Sigma_{12}, \Phi_{12}, \Theta_{12})_{N_3} = (\Sigma_{12}, \Phi_{12}, \Theta_{12})_{N_1}$, come pure il suo Spazio di Relazione risulterà caratterizzato dai parametri $(\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3, \psi_1, \psi_2, \psi_3)_{N_3} = (\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3, \psi_1, \psi_2, \psi_3)_{N_1}$.

Sulla base di queste assunzioni il Simulatore EQS è in grado di descrivere l’Interazione Ordinale fra i due Composti considerati, e si potrà così ottenere la Configurazione “Topologica” del Composto Finale, costituito, in questo caso, $N_3 = N_1 + N_2$ elementi.

1.3 Valutazione dell’Affinità fra la Proteina P53 e la Molecola Mol1

Così come avviene nel caso del Processo di Interazione Proteina-Proteina (v. Appendice 8), in cui *ciascuna* Proteina è modellizzata alla luce del P. d. M. Ordinalità come un Sistema “Auto-Organizzante” di *Natura Ordinale*, così pure in questa Interazione, sia la P53 che la molecola Mol1 saranno caratterizzate, ciascuna, da una *propria e specifica capacità auto-organizzativa*, la cui attività può essere fedelmente rappresentata dal *Lavoro Virtuale associato*. Il quale, se espresso in termini di coordinate polari, assume la forma (v. cap. 6, par. 2)

$$\tilde{L}_{12} = \sum_{j=2}^N \{(\tilde{\rho}_{1j}) + (\tilde{\rho}_{1j} \tilde{\varphi}_{1j}) + (\tilde{\rho}_{1j} \tilde{g}_{1j})\} \quad (1)$$

dove il pedice “12” sta ad indicare una *generica coppia di enti assunta come riferimento* per la descrizione di ciascun Sistema in termini di Relazioni d’Armonia, mentre i “pedici” $1j$ indicano le coppie di elementi successivamente considerate nella sommatoria.

Nel caso dell’Interazione da noi considerata, se esiste una qualche affinità fra i due Composti Inter-Agenti, il Composto Finale generalmente presenta un “Lavoro Virtuale” L_3 che “eccede” la somma degli altri due “Lavori Virtuali” (L_1 e L_2) corrispondenti, rispettivamente, ai due Composti Interagenti.

Di conseguenza, il rapporto fra:

- tale “eccedenza” di “Lavoro Virtuale”

$$\delta L = \{L_3 - (L_1 + L_2)\} \quad (2)$$

- e la somma dei “Lavori Virtuali” dei Composti Interagenti ($L_1 + L_2$)

- vale a dire il rapporto

$$\delta L / (L_1 + L_2) \quad (3)$$

può essere assunto come “misura” della reciproca *Affinità* tra i Composti Interagenti, ovvero, come già anticipato (ib.), come “misura” della loro *reciproca propensione elettiva* a realizzare un *composto stabile*. Infatti, quanto più tale rapporto è elevato, tanto più è elevata la *reciproca affinità* tra i due composti interagenti e, conseguentemente, la loro tendenza a realizzare un composto finale *particolarmente stabile*. Questo procedimento di valutazione, svolto con riferimento alla Molecola denominata Mol1, può ovviamente ripetersi più volte, con riferimento anche ad altre molecole (Mol2, Mol3, Mol4, etc.), cioè tutte quelle previamente selezionate come potenzialmente idonee a realizzare la ricercata Rigenerazione della Proteina la P53. Tanto per fare un esempio. Supponiamo che siano state individuate 10 molecole potenzialmente idonee per tale finalità.

Il procedimento precedentemente descritto con riferimento alla molecola Mol1, una volta ripetuto per tutte e 10 le molecole disponibili, condurrà (in generale) a *10 valori distinti* del rapporto (3), e cioè uno per ciascuna Molecola considerata. Sarà allora possibile stabilire una “gerarchia” fra tutte le Molecole potenzialmente atte alla Rigenerazione della Proteina P53, e si potrà pertanto scegliere quella che, fra di esse, risulta potenzialmente più favorevole, *senza dover iniziare una sistematica e correlativa sperimentazione di tutte le Molecole considerate*.

Anzi, si può fare anche di più. Infatti, qualora risultasse che il rapporto (3) relativo alla Molecola potenzialmente più “favorita” non fosse ritenuto sufficientemente elevato, il metodo adottato è in grado di suggerire anche qualche leggera modifica da apportare alla Molecola considerata al fine di *accrescerne ulteriormente l’Affinità* con la Proteina P53.

Sul particolare modo di procedere a tale scopo, rinviamo all’Appendice 8, dove si mostra infatti come tale incremento di Affinità può essere ottenuto, per esempio, attraverso l’introduzione di una leggera “chiralità”. In questo caso, ovviamente, nella “migliore” Molecola selezionata.

2. Il Processo di “Silenziamiento” nella Interazione fra le Proteine Gas6 e Axl

E’ questo un Processo scoperto presso l’Università di Stanford e il cui studio è stato pubblicato su *Nature Chemical Biology*. Esso consiste sostanzialmente nella realizzazione in laboratorio di una Proteina che può definirsi “sospia” della Proteina Axl naturale, e tale da essere in grado di fermare la diffusione delle metastasi

Infatti la Proteina “sospia” è molto simile alla Proteina Axl, che è la Proteina naturalmente presente sulla superficie delle cellule tumorali. Questa agisce come una sorta di “adesivo”, in quanto pesca nel sangue altri frammenti proteici, come ad esempio le Proteine Gas6, permettendo in tal modo al tumore di diffondersi dall’organo originario ad altri organi.

Come precedentemente anticipato, alcuni Scienziati dell’Università di Stanford hanno sviluppato la “copia bioingegnerizzata” della Proteina Axl, con la principale finalità di “bloccare” il meccanismo di diffusione delle metastasi, e cioè la diffusione del tumore ad altre sedi dell’organismo. Il che, in molti casi, rappresenta la causa principale della mortalità per i tumori normalmente più diffusi.

La scoperta ovviamente appare molto promettente. La Proteina “copia”, infatti, infusa nel sangue di roditori ammalati di tumori mammari ed ovarici, ha ridotto rispettivamente del 78% e del 90% la circolazione di metastasi, rispetto al gruppo di roditori di controllo.

In tal caso la Proteina “copia” agisce come se fosse (per così dire) una sorta di “esca”, proprio perché il processo che porta alle metastasi si basa su un *accoppiamento tra Proteine*: da una parte la Proteina Axl, che accompagna le cellule malate, dall’altra la Proteina Gas6, che costituisce la Proteina circolante (e che consente il trasferimento).

Quando le due Proteine “si incrociano”, inizia il pericoloso viaggio delle cellule tumorali.

I ricercatori hanno allora pensato di *anticipare* l’insorgere di questo meccanismo con un “inganno”: una Proteina creata in laboratorio, “travestita” da Axl, in grado quindi di intercettare la Gas6, così da non permettere che questa aderisca alle cellule tumorali.

Con questo stratagemma la diffusione delle cellule malate si riduce drasticamente, fino al 90% nel caso dei tumori del seno.

La sperimentazione sembra suggerire che si tratti di un metodo efficace e non tossico, e pertanto potrebbe rivelarsi un’alternativa alla chemioterapia, sempre che gli studi condotti sugli esseri umani saranno definitivamente in grado di confermare la buona prova già ottenuta nei topi.

2.1 Il Processo di “Silenziamento” della Gas6 alla luce del P. d. M. Ordinalità

Il Processo che possiamo definire di “silenziamento” della Proteina Gas6 ha inizio con l’analisi del Processo di Interazione fra la Proteina Gas6 e la Proteina Axl, inizialmente considerata nella sua forma “non-modificata”.

Questa analisi è finalizzata a valutare infatti il loro reciproco grado di *Affinità* in condizioni “abituali”. E questo perché, a seguito della “modifica” della Proteina Axl, ci si attende che tale livello di *Affinità* nel Processo di Interazione tra la Proteina Gas6 e la Axl “modificata” risulti ben maggiore del valore precedente (cioè rispetto a quello in condizioni abituali).

Il Processo di Interazione fra la Proteina Gas6 e la Proteina Axl, nella sua forma “non-modificata”, considerato alla luce del P. d. M. Ordinalità, può essere descritto con le stesse modalità di carattere generale precedentemente illustrate nelle Esempio Ostensivo in Appendice 8, comunque valide nel caso di Interazione Proteina-Proteina. Infatti il *contributo innovativo* di tale Processo di Interazione consiste nel fatto che, se descritto alla luce del P. d. M. Ordinalità, è possibile ottenere la *Soluzione Esplicita “Emergente”* dal Processo stesso in termini Ordinali, e quindi fornire una valutazione “*ex ante*”, cioè largamente “in anticipo” rispetto all’esito dei corrispondenti test sperimentali.

L’unica differenza che ora diviene particolarmente importante può facilmente riconoscersi dalla Fig. 1.

Questa, infatti, mostra chiaramente che entrambe le due Proteine vanno ora considerate non più soltanto nella sola struttura Primarie e Secondaria, ma anche con la loro *Struttura Terziaria e Quaternaria*.

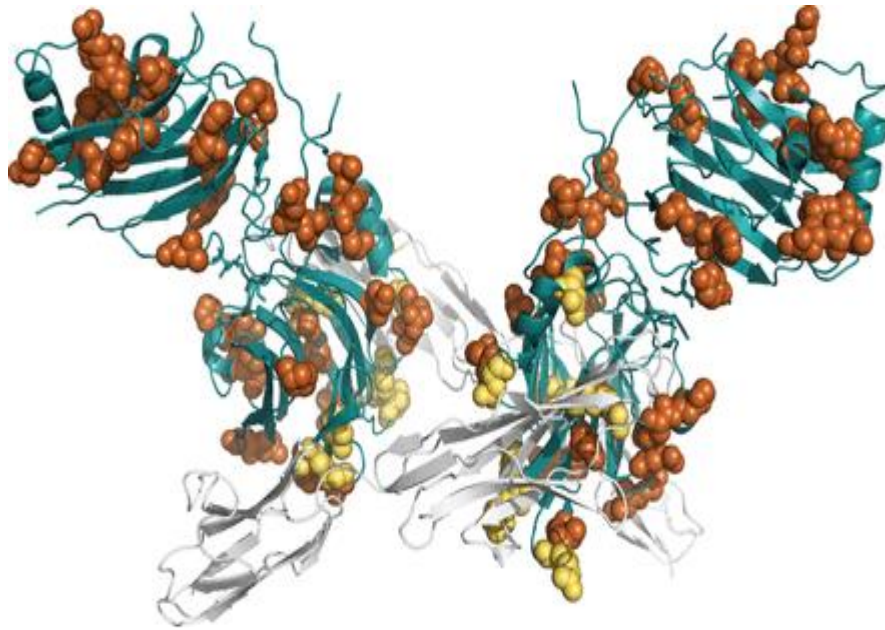


Figura 1. Visualizzazione tridimensionale della Gas6 in forma di complesso con la Axl (Wikipedia)

Ciò è avvalorato anche dal fatto che la Proteina Gas6 è costituita da 721 Amminoacidi (con peso molecolare pari a 79677 Da), e presenta una struttura *Quaternaria* del tipo *Heterodimer and heterotetramer with AXL* (ib.)

La Proteina Axl, a sua volta, è costituita da 894 Amminoacidi, con peso molecolare di 104 kDa.

Ciò vuol dire che la loro *Riconfigurazione Topologica* e, conseguentemente, la loro *Interazione Ordinale*, non potrà più essere semplicemente analizzata con la versione del Simulatore EQS finora adottata (v. cap. 6 e Appendice 8), in quanto il P. d. M. Ordinalità che descrive l’ “Auto-Organizzazione” delle singole Proteine ora in esame, ma anche l’ “Auto-Organizzazione” del Composto Finale, andrà formulato sulla base delle pertinenti *Generatività Specifiche* che, in questo caso, assumeranno la struttura in forma di Esponenzializzazione, così come precedentemente illustrata al cap. 6 (Eq. (6.11)), che per comodità qui riportiamo

$$(\tilde{d}/\tilde{d}t)_v = \tilde{E} xp_1^{\{\tilde{N}_1/\tilde{N}_1\}} \uparrow \tilde{E} xp_2^{\{\tilde{N}_2/\tilde{N}_2\}} \uparrow \tilde{E} xp_3^{\{\tilde{N}_3/\tilde{N}_3\}} (\tilde{d}/\tilde{d}t) \quad (6.11).$$

La struttura della (6.11) si presenterà ovviamente distinta, nei suoi caratteri essenziali, per quanto riguarda la rappresentazione della *Generatività Specifica* della Gas6 rispetto alla *Generatività Specifica* della Axl. A tal riguardo, ma anche a chiarimento di quanto sopra anticipato, possiamo riprendere le considerazioni già svolte, al cap. 6, proprio con riferimento alla Eq. (6.11).

In questo caso, infatti, tenuto conto che ci riferiamo esplicitamente a delle Proteine, possiamo facilmente riconoscere che nella struttura formale della Eq. (6.11):

i) la notazione $\tilde{E}xp_1^{\{\tilde{N}_1/\tilde{N}_1\}}$ sta esplicitamente ad indicare la *Generatività Specifica* di una Proteina composta di N_1 Amminoacidi;

ii) mentre la notazione $\tilde{E}xp_2^{\{\tilde{N}_2/\tilde{N}_2\}}$, in quanto tale, sta ad indicare la *Generatività Specifica* di un singolo Amminoacido, composto da N_2 elementi, considerato comunque come parte “costitutiva” della Proteina intesa come “*Unum*”;

iii) allo stesso modo si può procedere per quanto riguarda la rappresentazione delle *Generatività Specifiche* che danno origine alle *Strutture Terziarie* e *Quaternarie* di ciascuna delle Proteine in oggetto. Tale rappresentazione, come del resto già sappiamo, è in grado di dare origine ad una “*Struttura Armonica*” Ordinale, articolata in forma di *Matrioske* e sub-*Matrioske*.

Ciò consente di evidenziare (ancora una volta) che, quando una data *Generatività Specifica*, strutturata nella forma dell’ Eq. (6.11), viene introdotta tanto nella Prima che nella Seconda Relazione Fondamentale del P. d. M. Ordinalità, la Soluzione Generale del Problema (ovvero la *Struttura Ordinale* della Proteina)

sarà rappresentata da una *Matrioska Fondamentale* di Ordinalità $\{\tilde{N}_1/\tilde{N}_1\}$, i cui elementi saranno costituiti da sub-*Matrioske* di Ordinalità $\{\tilde{N}_2/\tilde{N}_2\}$, le quali, a loro volta, saranno costituite da ulteriori sub-*Matrioske*, rispettivamente di Ordinalità $\{\tilde{N}_3/\tilde{N}_3\}$ ed $\{\tilde{N}_4/\tilde{N}_4\}$.

Pertanto la Soluzione Generale del P. d. M. Ordinalità assumerà ora una forma che è del tutto analoga a quella a noi già nota, e cioè nella forma di “singola” *Matrioska Ordinale*, con la sola differenza che:

- le Relazioni d’Armonia, che inizialmente verranno scritte per singola *Matrioska* o sub-*Matrioska*
- potranno poi essere sempre ricondotte ad un’Unica Rappresentazione, che fa riferimento alla sola coppia di riferimento fondamentale “12” (v. in proposito il procedimento generale illustrato in Appendice 7 per la Soluzione Esplicita dell’Equazione di Riccati a Feed-Back Ordinale).

In tal modo sarà sempre possibile valutare i corrispondenti Lavori Virtuali associati a ciascuna Proteina, per poter così effettuare, corrispondentemente, le *valutazioni di Affinità* fra le varie Proteine di volta in volta considerate (cioè in forma “modificata” oppure no), sulla base delle stesse Relazioni (2) e (3) precedentemente illustrate.

Cosicché il Processo di “silenzamento” della Proteina Gas6, per mezzo di una Proteina Axl “modificata”, può articolarsi nelle seguenti fasi:

i) Riconfigurare sia la Gas6 che la Axl “non-modificata” sulla base delle rispettive *Generatività Specifiche*, strutturate (così come in precedenza illustrato) sulla base della Forma ad Esponenzializzazione della Eq. (6.11);

ii) una volta noti i corrispondenti Spazi di Relazione delle due Proteine, si può procedere alla attribuzione dello Spazio di Relazione al Composto Finale;

iii) tale Spazio di Relazione generalmente coinciderà con quello della Proteina a maggior numero di Amminoacidi;

iv) in ogni caso, un possibile “riscontro” della validità di questa assunzione iniziale può sempre ottenersi facilmente sulla base della corrispondente *variazione* dei Lavori Virtuali (verso un Max. o un min.);

ii) a questo punto si può valutare il *livello di Affinità* fra le due Proteine (sulla base della precedente Relazione (3)), che può essere assunta come termine di riferimento fondamentale;

iii) si procede quindi con la Riconfigurazione, sempre in termini Ordinali, della Proteina Axl “modificata”, cioè in perfetta aderenza alle corrispondenti “modifiche” ad essa apportate, e cioè esattamente quelle ritenute come le più appropriate;

iv) a questo punto si può considerare l’Interazione Ordinale fra la Proteina Gas6 “originaria” e la Axl “modificata”, per poter valutare così il loro *nuovo livello* di Affinità e, soprattutto, poter riscontrare se tale livello di Affinità risulta *ben maggiore* di quello corrispondente alle condizioni “abituati”;

v) se poi questo nuovo livello di Affinità non dovesse essere riconosciuto del tutto soddisfacente, si può sempre ripetere l'analisi del Processo di Interazione, considerando ovviamente sempre la Proteina Gas6 *inalterata*, ma assumendo questa volta, come *nuovo input* del Processo Interattivo, una Proteina Axl "diversamente modificata" (rispetto al caso precedente), al fine di accrescere maggiormente il reciproco livello di Affinità e, conseguentemente, la Stabilità Ordinale del Composto Finale.

A tal proposito è opportuno aggiungere che:

a) come già illustrato nel caso della Insulina Levemir (v. Appendice 8), il livello di Affinità può essere accresciuto (tra l'altro) attraverso una modifica della "chiralità" della proteina Axl "modificata";

b) ciò non toglie che, data la sostanziale facilità dell'analisi del Processo di Interazione condotto alla luce del P. d. M. Ordinalità, si può sempre valutare anche l'opportunità di adottare *un altro tipo* di Proteina, "diversa" dalla Axl, piuttosto che circoscrivere l'analisi alla sola Axl "opportunitamente modificata".

Un 'opzione, questa, che potrebbe anche condurre (almeno potenzialmente) a risultati maggiormente soddisfacenti rispetto al caso della sola "modifica" della Axl.

3. Le terapie a bersaglio molecolare o *immuno-target* terapie

Le terapie a bersaglio molecolare, o *immuno-target* terapie, si distinguono nettamente dalla chemioterapia. Proprio per questo, ma soprattutto in considerazione della crescente importanza che stanno assumendo, se ne riporta qui, per completezza, una sintetica panoramica (cfr. Wikipedia).

Il limite maggiore della chemioterapia è infatti la *mancaza di specificità*: questo vuol dire che, a causa del suo meccanismo d'azione, colpisce tutte le cellule che si riproducono velocemente, sia quelle neoplastiche (effetto desiderato) che quelle normali (effetto indesiderato).

Le terapie a bersaglio molecolare, invece, sono delle *terapie mirate*: loro azione, infatti, è diretta in modo specifico contro un 'bersaglio' *presente soltanto nelle cellule tumorali*, o comunque con una maggiore espressione in queste rispetto alle cellule normali.

In generale, il *bersaglio* è un *recettore* presente sulla *superficie* o all'*interno* della cellula tumorale. In entrambi i casi si tratta di componenti indispensabili per la crescita della cellula, che risultano bloccati, e pertanto non possono più svolgere la loro azione.

In alcuni casi, invece, il farmaco è non diretto contro il recettore, ma *contro la molecola che vi si lega per attivarlo (ligando)*.

La stragrande maggioranza dei farmaci che agiscono attraverso il legame a specifici recettori fanno parte di due diversi gruppi:

a) *anticorpi* che si legano alla parte esterna del recettore (e sono disponibili in formulazioni per infusione endovenosa, oppure, più recentemente, per iniezione sottocutanea);

b) *molecole* che sono in grado di entrare all'interno delle cellule e agire sulla parte interna del recettore (e queste sono disponibili sotto forma di compresse o capsule).

Questi farmaci, proprio per l'azione più specifica nei confronti delle cellule tumorali, consentono generalmente di *limitarne gli effetti collaterali* rispetto a quanto avviene invece con la chemioterapia, con un notevole miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da tumore.

Ciononostante, questi farmaci "a bersaglio", pur nella loro azione "mirata", non sono del tutto privi di effetti collaterali. Possono infatti dare origine a reazioni di tipo allergico, a manifestazioni cutanee, a diarrea ed altri disturbi (come, ad esempio, ipertensione arteriosa, alterazioni della funzione cardiaca, iperglicemia, alterazioni della funzione tiroidea, alterazioni della cute, polmoniti non infettive, etc.). Tutti effetti che, come vedremo più oltre, possono essere potenzialmente ridotti o perfino del tutto eliminati sulla base delle *Immuno-terapie di Natura Ordinale*, perché queste sono in grado di condurre ad Interazioni (con il "bersaglio" selezionato) che sono caratterizzate dalla *massima Affinità*, proprio perché l'Interazione è concepita in conformità al Principio di Massima Ordinalità.

Tuttavia, cioè nonostante le limitazioni "residuali" appena ricordate, le terapie a bersaglio molecolare rappresentano un importante passo avanti nella cura dei tumori. Tant'è vero che la ricerca clinica è ormai quasi esclusivamente orientata in questa direzione. E ciò soprattutto perché i continui progressi in questo campo sono principalmente riferibili alla scoperta di *nuovi bersagli immunoterapici*, ma anche alla scoperta di *nuove molecole*, che possono essere utilizzate anche *in combinazione fra loro*.

L'associazione di *due o più* farmaci immunoterapici rappresenta infatti *la grande innovazione*, che, in un futuro non troppo lontano, potrà contribuire a massimizzare l'efficacia di queste molecole, ma anche ad una sempre maggiore *personalizzazione della terapia*.

Prima di illustrare le possibilità offerte in tal senso dalle *immuno-terapie di Natura Ordinale*, ricordiamo sinteticamente le principali tipologie di tumori che già ora beneficiano della immuno-target terapia. Le principali tipologie sono: il melanoma, il mesotelioma, il tumore del polmone e della mammella e, per la prima volta, anche i linfomi.

3.1 Le Immuno-target terapie di *Natura Ordinale*

Queste terapie possono fornire un *significativo contributo* allo sviluppo delle terapie attualmente già in atto, in quanto, adottando anche in questo caso la metodologia di “previsione” illustrata per lo studio della Interazione Proteina-Proteina (v. Appendice 8 e precedente par. 1.3):

- i) a partire dalla conoscenza della “struttura topologica” iniziale del bersaglio e quella del farmaco selezionato (aspetti questi generalmente ben noti agli Studiosi del settore);
- ii) il Simulatore EQS (descritto in Appendice 8) è in grado di pervenire alla Soluzione Esplicita del Processo di Interazione, e fornire così la “struttura topologica” del Composto Finale della Interazione studiata;
- iii) ciò consente, sulla base della valutazione dei corrispondenti Lavori Virtuali (v. par. 1.3), di pervenire alla determinazione della *efficienza* di Interazione, attraverso la corrispondente *Affinità* fra i due Composti Biologici (e correlativa *Stabilità* del Composto Finale).

Tale procedimento può consentire allora di individuare, “*ex ante*”, qual è *il farmaco* che consente di ottenere la *più elevata efficienza* di Interazione, ben prima cioè di iniziare le debite sperimentazioni dello stesso.

La metodologia di valutazione appena ricordata può essere adottata anche per la ricerca del Processo di Interazione Ottimale nel caso di *due (o più) molecole in combinazione fra loro*. E questo semplicemente perché la Procedura illustrata può essere ripetuta sequenzialmente tante volte quanti sono i farmaci oggetto di indagine e di valutazione.

In questo caso, però, si offre la possibilità di un *contributo migliorativo “Extra”*. Infatti, se si considera il caso più semplice di due soli farmaci adottati in sequenza:

- i) l’analisi della Interazione tra il primo farmaco e il bersaglio condurrà ad un primo *valore* della efficienza (Affinità) relativo a questo tipo di Processo;
- ii) l’analisi della Interazione tra il secondo farmaco e il Composto Finale, che si origina dalla precedente Interazione, condurrà ad un secondo *valore* della efficienza (Affinità) del nuovo Processo considerato;
- iii) in tal caso, dalla appropriata scelta dei Farmaci 1 e 2 (considerati in sequenza) si può pervenire ad una “*efficienza complessiva*” che può risultare *anche più elevata* di quella stimata sulla sola base dei due Processi interattivi considerati fra loro non solo come “distinti”, ma anche concettualmente “separati”.

E questo perché, come abitualmente avviene nella studio dei Sistemi in un Conteso Ordinale, “*Il Tutto è ben più che la somma delle parti*”.

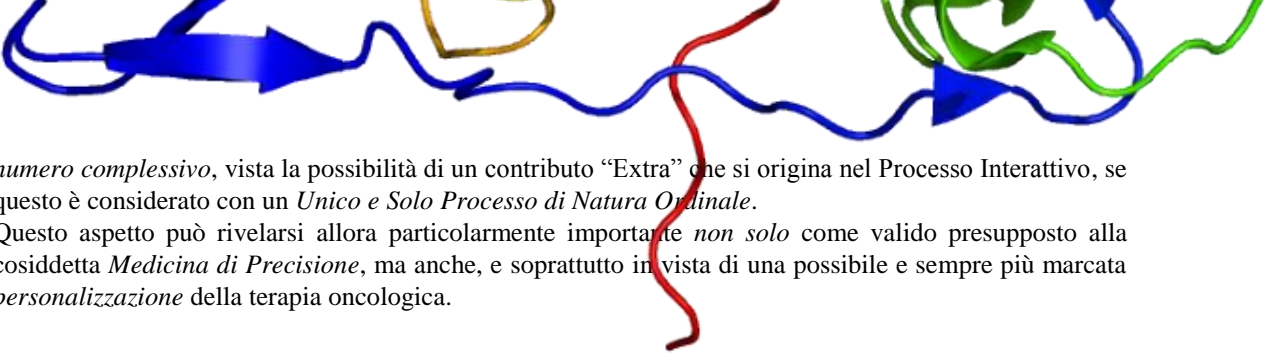
Si ha così che l’*efficienza ottimale* della terapia può essere ottenuta non solo adottando i “singoli” farmaci potenzialmente più appropriati, ma anche *in numero tale* da conseguire quella *Efficienza “Extra”* corrispondente al Processo di Interazione Complessivo, inteso come un *Unico e Solo Processo Ordinale*.

4. Conclusioni

Questo sintetico panorama circa le Terapie Oncologiche Ordinali vuole sostanzialmente evidenziare quali possibili i “vantaggi” potrebbero originarsi nella adozione del *Principio di Massima Ordinalità* e, in particolare, sulla base della Soluzione Esplicita del Processo di Interazione fra due (o più Composti Biologici). E ciò non solo nel caso di Interazione Proteina-Proteina (come precedentemente ricordato), ma anche nel caso di Processo di Interazione nel campo delle Terapie Oncologiche, come quelle attualmente oggetto di studio, di analisi e valutazione secondo le metodologie più tradizionali.

In particolare:

- i) Nel caso della Proteina P53** si avrebbe infatti la possibilità di ottenere facilmente una “gerarchia” fra tutte le Molecole potenzialmente atte alla Rigenerazione della Proteina stessa, potendo così scegliere quella potenzialmente più favorevole, *senza dover iniziare una sistematica e correlativa sperimentazione di tutte le Molecole considerate*. Senza contare che la più idonea potrebbe anche essere ulteriormente ottimizzata attraverso leggere modifiche suggerite dalla stessa Metodologia Ordinale adottata;
- ii) La Metodologia dell’Università di Stanford**, invece, risulterebbe “potenzialmente trasponibile” ad una vasta gamma di tumori, ciascuno dei quali, in linea di principio, richiederebbe solo l’adozione di *specifica* Proteina, di volta in volta diversificata in relazione alla tipologia del tumore in considerazione;
- iii) Nel caso delle Immuno-target terapie**, infine, la metodologica considerata consentirebbe:
 - a) non solo di selezionare, nel caso di una singola interazione “farmaco-bersaglio”, qual è il farmaco più appropriato (tra i vari potenzialmente idonei allo scopo) sulla base della *massima efficienza* di Interazione;
 - b) ma di pervenire anche alla *efficienza ottimale della terapia*, conseguibile con l’adozione di “più farmaci”, opportunamente selezionati non solo per la loro specifica tipologia, ma anche *per il loro*



*numero complessivo, vista la possibilità di un contributo “Extra” che si origina nel Processo Interattivo, se questo è considerato con un *Unico e Solo Processo di Natura Ordinale*.*

Questo aspetto può rivelarsi allora particolarmente importante *non solo* come valido presupposto alla cosiddetta *Medicina di Precisione*, ma anche, e soprattutto in vista di una possibile e sempre più marcata *personalizzazione* della terapia oncologica.