



DI ARIANNA CAROLINA ROSA
RICERCATORE IN FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

ELISA BENETTI
RICERCATORE IN FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

ROBERTO FANTOZZI
PROFESSORE ORDINARIO DI
FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ
DI TORINO; SOCIETÀ ITALIANA DI
FARMACOLOGIA

Biotecnologia a servizio della medicina

Seconda scelta nel trattamento di patologie immunitarie croniche, hanno ancora prospettive di crescita notevoli. Sono i farmaci biologici la nuova frontiera della ricerca scientifica

I termine farmaci biologici è stato utilizzato a partire dagli anni Ottanta per descrivere proteine farmacologicamente attive, di origine estrattiva o prodotte con tecniche biotecnologiche (farmaci biotecnologici o biofarmaceutici). Questo gruppo di farmaci include:

- ◆ anticorpi monoclonali: preparazioni omogenee di molecole anticorpali prodotte da un singolo clone di linfociti B e caratterizzate tutte dalla stessa specificità antigenica (Köhler, Milstein, 1975). Inizialmente di origine murina, oggi sono anche chimerici (frammento Fc di immunoglobulina umana e dominio legante l'antigene -Fab- murino), umanizzati (frammento Fc umano e porzione Fab umana/murina) o umani (frammento Fc e porzione Fab umani);

- ◆ proteine umane ricombinanti: omologhe alle normali proteine umane o loro frammenti con gli stessi effetti funzionali. In questa classe rientrano le proteine di fusione, molecole che combinano sequenze di proteine diverse, per esempio proteina umana + tossina o proteina recettoriale umana + porzione Fc di immunoglobulina umana (Wilsman et al., 2006);

- ◆ derivati degli acidi nucleici quali gli aptameri, ovvero oligoribonucleotidi complementari alla sequenza aminoacidica della proteina bersaglio, che così legano e inattivano.

Il Prontuario farmaceutico nazionale contiene diversi esponenti di tutte e tre le classi di cui è evidente l'eterogeneità funzionale. La maggior parte degli anticorpi monoclonali (abciximab, adalimu-

FARMACI DI FONDO - DMARD			
Di sintesi	Atc	Biologici	Atc
Antimalarici		Antagonisti di Tnf-alfa	
cloroquina	P01BA01	adalimumab	L04AB04
idrossicloroquina	P01BA02	etanercept	L04AB01
		infliximab	L04AB02
Corticosteroidi		Antagonisti di Il-1	
betametasona	H02AB01	anakinra	L04AC03
cortisone	H02AB10		
deflazacort	H02AB13		
desametasona	H02AB02		
idrocortisone	H02AB09		
metilprednisolone	H02AB04		
prednisone	H02AB07		
triamcinolone	H02AB08		
Immunosoppressori		Antagonisti di Il-6	
<i>Antimetaboliti</i>		tocilizumab*	L04AC07
azatioprina	L04AX01		
metotrexato	L01BA01		
leflunomide	L04AA13		
<i>Inibitori della calcineurina</i>			
ciclosporina	L04AD01		
Derivati dell'acido salicilico		Antagonisti di Cd20	
sulfasalazina	A07EC01	rituximab	L01XC02
Sali d'oro		Antagonisti di Cd80/86	
auranofin	M01CB03	abatacept	L04AA24
aurotiosolfato	M01CB02		
Donatori di gruppi sulfidrici			
penicillamina	M01CC01		

*Approvazione Emea 16 gennaio 2009, non ancora in commercio in Italia

TABELLA 1

mab, bevacizumab, cetuximab, infliximab, natalizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, trastuzumab) trova indicazione d'uso sia in campo oncologico sia immunopatologico.

Tra le proteine ricombinanti vi sono farmaci di interesse per malattie autoimmuni e/o dismetaboliche, coagulopatie, fibrosi cistica, suddivisibili in diverse categorie: antagonisti dell'interleuchina-1 (anakinra), citochine (interferoni, interleuchina-2), enzimi (imiglucerasi, laronidasi), fattori della coagulazione (VII,

VIII, IX), fattori di crescita ematopoietici (eritropoietine, filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim), fibrinolitici e antitrombotici (antitrombina III, alteplasi, reteplase, lepirudina), ormoni (calcitonine, fattori natriuretici, glucagone, gonadotropine, insuline, ossitocina, paratormone e analoghi, quali teriparatide, somatotropina e analoghi, quali laureotide e octreotide), proteine di fusione (abatacept, etanercept).

Tra i derivati degli acidi nucleici, gli aptameri, annoveriamo pegaptanib.



PROFILO FARMACODINAMICO				
Farmaco	Struttura	Bersaglio	Meccanismo	Effetti
Abatacept	Proteina di fusione	Cd80/86	Inibisce l'interazione tra due proteine di superficie: Cd80/86 sulle cellule presentanti l'antigene e Cd28 sui linfociti T	Soppressione dell'attivazione e proliferazione dei linfociti T
Adalimumab	Anticorpo monoclonale umano	Tnf-alfa	Lega selettivamente Tnf-alfa sia solubile sia legato alla membrana, prevenendone l'interazione con i recettori	Neutralizzazione dell'attività di Tnf-alfa
Anakinra	Proteina ricombinante	Recettore per Il-1	Antagonista competitivo del recettore per Il-1	Neutralizzazione dell'attività di Il-1
Etanercept	Proteina di fusione	Tnf-alfa	Lega selettivamente Tnf-alfa solubile prevenendone l'interazione con i recettori	Neutralizzazione dell'attività di Tnf-alfa
Infliximab	Anticorpo monoclonale chimerico	Tnf-alfa	Lega selettivamente Tnf-alfa sia solubile sia legato alla membrana, prevenendone l'interazione con i recettori	Neutralizzazione dell'attività di Tnf-alfa
Rituximab	Anticorpo monoclonale chimerico	Cd20	Lega in modo specifico Cd20 presente sui linfociti pre-B e B maturi	Riduzione delle cellule B circolanti
Tocilizumab	Anticorpo monoclonale umanizzato	Recettore per Il-6	Lega selettivamente il recettore per Il-6 sia solubile sia legato alla membrana, prevenendone l'interazione con il ligando	Neutralizzazione dell'attività di Il-6

TABELLA 2

I farmaci biologici hanno un'elevata specificità per il target molecolare; questa condizione da un lato è reminiscente del concetto di "proiettile magico", postulato per i farmaci da P. Ehrlich alla fine del XIX secolo, dall'altro richiama quello più recente e discusso di *targeted therapy*.

UN MODELLO PATOLOGICO

L'artrite reumatoide costituisce una delle patologie in cui il trattamento con farmaci biologici ha dato i risultati più soddisfacenti, rappresentando un valido strumento terapeutico nel paziente cronico a cui il farmaco biologico può essere somministrato in regime di day hospital. L'artrite reumatoide è una patologia autoimmune, sistemica, cronica e progressiva, che ha come principale bersaglio il tessuto sinoviale. Si manifesta con dolore, rigidità, limitazione dei movimenti e sinoviti simmetriche alle articolazioni mobili (per esempio del ginoc-

chio), cui consegue distruzione della cartilagine, erosioni ossee e, infine, declino funzionale e deformità articolari. Manifestazioni extrarticolari, quali vasculiti, che possono interessare qualsiasi organo e sono responsabili di neuropatie, causano comorbidità a carico del sistema cardiovascolare e nervoso (Brennan, McInnes, 2008).

A livello della cavità sinoviale si riscontra la presenza di linfociti B e T, monociti, macrofagi e fibroblasti responsabili della produzione di citochine, quali *Tumor necrosis factor* (Tnf-alfa), Il-1 e Il-6, centrali nella cascata del danno articolare: attivano osteoclasti e condrociti, portando a un danno irreversibile dei tessuti molli e dell'osso e all'instaurarsi di un feedback di perpetuazione dell'infiammazione.

Gli obiettivi della terapia sono attenuare il dolore, ridurre la flogosi articolare generata dall'attivazione del sistema im-

munitario, al fine di preservare la capacità funzionale e controllare il coinvolgimento sistemico. Se il primo obiettivo si realizza con i Fans, sintomatici e analgesici, gli altri possono essere raggiunti con l'uso dei cosiddetti farmaci di fondo (*Disease-modifying antirheumatic drugs - Dmard*), capaci di agire a livello patogenetico rallentando l'evoluzione della malattia; tuttavia, la remissione non è un obiettivo terapeutico costantemente raggiunto. Sotto il termine Dmard, che comprende farmaci sia di sintesi sia biologici, si raccolgono principi attivi strutturalmente e farmacologicamente diversi, come dimostra un'Atc eterogenea, in assenza di un codice specifico per la patologia (vedi *tabella 1*, pagina precedente). Poiché la patogenesi di questa malattia è legata a una disregolazione del sistema immunitario, ne deriva che la maggior parte dei Dmard siano immunosoppressori e che

tra questi il metotrexato, per efficacia, rapidità d'azione e possibilità di uso prolungato, ne costituisca lo standard di riferimento. I farmaci di fondo biologici, tutti di fascia H e in classe Atc L-Farmaci antineoplastici e immunomodulatori, si differenziano tra loro per profilo farmacodinamico (vedi tabella 2) e farmacocinetico (vedi tabella 3). Rispetto a quelli di sintesi, presentano, oltre a una più rapida insorgenza dell'effetto, una maggiore selettività d'azione nei confronti dei target molecolari centrali nella patogenesi dell'artrite reumatoide.

In questo contesto, il peso funzionale di Tnf-alfa, responsabile dell'accumulo a livello sinoviale dei leucociti, conseguente all'attivazione delle cellule endoteliali e all'amplificazione del segnale delle chemochine, è supportato dal successo terapeutico dei suoi antagonisti e dalla minore efficacia dell'antagonista recettoriale dell'Il-1, anakinra. La mancanza di un beneficio generalizzato ha portato a focalizzare l'attenzione su determinanti immunologici implicati nell'attivazione e nell'interazione tra cellule B e T con l'introduzione in commercio, rispettivamente, di rituximab e abatacept. A questi farmaci si aggiunge tocilizumab, attivo su Il-6, che esercita effetti su maturazione e attivazione delle cellule B e T, sui macrofagi e sull'ematopoiesi nel midollo osseo (vedi tabella 2). Gli eventi avversi gravi, quali infezioni, neoplasie, malattia lupus-simile, patologie demielinizzanti, epatotossicità, anomalie ematologiche e meningite asettica, sono correlabili all'azione immunosoppressiva dei Dmard biologici.

Tutti hanno come controindicazione la presenza di infezioni in atto. In particolare, la terapia con antagonisti di Tnf-alfa è stata associata alla possibile insorgenza di tubercolosi, soprattutto in caso di infezione latente: è necessario uno screening per la tubercolosi prima del trattamento con infliximab, adalimumab, etanercept e abatacept (Olsen et al., 2004). Il ruolo di questi farmaci nell'insorgenza di neoplasie è argomento di discussione; infatti, le segnalazioni spontanee suggeriscono solo una sospetta associazione, oggetto di particolare attenzione da parte delle agenzie regolatorie (BIF XV n. 5, 2008).

PROFILO FARMACOCINETICO				
Farmaco	Modalità di somministrazione	Tmax (h)	Biodisponibilità (%)	Emivita (gg)
Abatacept	Ev; dose carico settimane 0, 2 e 4 + somministrazione mensile	-	100	8-25
Adalimumab	Sc; somministrazione bisettimanale	100	64	14
Anakinra	Sc; somministrazione giornaliera	3-7	95	4-6 h
Etanercept	Sc; somministrazione settimanale o bisettimanale	48	76	3
Infliximab	Ev; dose carico settimane 0, 2 e 6 + somministrazione bimensile	-	100	9
Rituximab	Ev; dose carico settimana 0 + somministrazione bisettimanale	-	100	9-36
Tocilizumab	Ev; somministrazione mensile	-	100	8-14

TABELLA 3

RITUXIMAB: ATTENZIONE PARTICOLARE

Per rituximab, nel novembre 2008, l'Aifa ha emanato una nota informativa importante sulla possibilità di insorgenza di leucoencefalopatia multifocale progressiva, una patologia demielinizzante rara del sistema nervoso centrale che generalmente porta a morte o a disabilità grave, rilevata attraverso il programma di monitoraggio intensivo dell'Aifa. A questi eventi avversi si aggiungono le reazioni al sito d'iniezione, con rash, e quelle relative all'infusione (sindrome simil-influenzale con febbre e brividi spesso accompagnati da ipotensione), i cui sintomi si presentano soprattutto alla prima infusione e tendono successivamente ad attenuarsi. Le reazioni di immunogenicità sono dovute alla struttura proteica del farmaco. Per gli anticorpi monoclonali, si è assistito a una progressiva riduzione della percentuale delle porzioni murine (10-15 per cento in quelli chimerici quali rituximab, 1-5 per cento in quelli umanizzati come tocilizumab e zero per cento in quelli umani, come adalimumab), con una conseguente riduzione

dell'immunogenicità, sebbene questa non possa essere considerata del tutto scomparsa. Il rapporto rischio/beneficio e costo/efficacia dei Dmard biologici si traduce nel loro posizionamento terapeutico come seconda scelta nella terapia di combinazione con Dmard di sintesi, in particolare con il metotrexato. La terapia combinata risulta, in genere, più efficace della monoterapia nel ridurre i sintomi, rallentare il danno articolare, migliorare la qualità della vita, indurre remissione della malattia, senza significative differenze sotto il profilo tossicologico (NICE, 2009).

Bibliografia

1. Brennan, McInnes, *J Clin Invest*, 2008, 118 3537-45
2. Köhler, Milstein, *Nature*, 1975, 256 495-97
3. Olsen et al., *NEJM*, 2004, 350 2167-79
4. Wilsman et al., *Curr Pharm Des*, 2006, 12 989-99