

I progressi della ricerca nel campo dei bassi dosaggi. Una nuova speranza per la cura dell'asma allergico

DI ALESSANDRO PERRA



Solo “acqua fresca”?

Recentemente, la prestigiosa rivista scientifica *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* (giugno 2009), indicizzata in *Medline*, ha pubblicato i risultati di un interessante lavoro, condotto dal dipartimento di Morfologia umana dell'Università degli Studi di Milano in collaborazione con il dipartimento scientifico di Guna, sugli effetti di bassi dosaggi di interleuchine nella cura dell'asma allergico, che colpisce il venti per cento della popolazione italiana. Si tratta di risultati straordinari, che aprono una nuova frontiera sulle possibilità di utilizzo clinico di queste molecole biologiche, altrimenti non utilizzabili ad alti dosaggi farmacologici a causa dei gravi effetti collaterali.

IL PECCATO ORIGINALE

Nel caso della malattia allergica, le cellule immunitarie chiamate Th2 (linfociti T *helper 2*) sono iperespresse, cioè lavorano in eccesso rispetto a un'altra famiglia di cellule immunitarie chiamate Th1 (linfociti T *helper 1*). È questa caratteristica alterazione del sistema immunitario dei soggetti allergici la causa profonda della loro malattia. Come si dice in Immunologia, è lo *switch* Th1/Th2 il vero “peccato originale” delle allergie.

Un ruolo predominante nella funzione dei linfociti T *helper* è giocato da particolari molecole biologiche chiamate interleuchine. Esse possono essere considerate alla stregua di messaggeri capaci di infor-

mare le cellule immunitarie e di controllarne la funzione, anche quella dei linfociti Th, veri e propri “direttori d'orchestra” del sistema immunitario, da cui dipende il destino in senso positivo (guarigione) o negativo (malattia) di molte condizioni patologiche, tra cui l'allergia. La possibilità di correggere le alterazioni del sistema immunitario con l'uso delle interleuchine rappresenta oggi uno dei campi di ricerca più affascinanti e innovativi della biologia molecolare applicata alla medicina.

UNA PROCEDURA RIVOLUZIONARIA

Due di queste interleuchine in particolare, IL-12 e Interferone-gamma, hanno la capacità di ridurre la funzione dei linfociti Th2 e la produzione, da parte di questi, di sostanze capaci di innescare la cascata di eventi fisiopatologici che portano alla manifestazione della sintomatologia allergica. Questi percorsi eziopatogenetici sono conosciuti da tempo agli allergologi e agli immunologi ma l'applicazione clinica di queste conoscenze si è da sempre arenata contro lo scoglio degli effetti collaterali che le interleuchine “antiallergiche” IL-12 e Interferone-gamma mostrano quando impiegate ad alti dosaggi, quelli normalmente utilizzati fino ad oggi. Lo studio pubblicato su *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* ha dimostrato, in un modello animale (topi), gli effetti terapeutici di bassissimi dosaggi (Interleuchina-12 4CH e Interferone-gamma 4CH) attivati secondo una parti-

colare tecnica farmaceutica denominata *Sequential kinetic activation* (Ska). I bassi dosaggi hanno mostrato identici effetti degli alti dosaggi nel ridurre le condizioni di iperreattività bronchiale, nel ristabilire i normali livelli di attività dei linfociti Th2, nel ridurre drasticamente la sintomatologia clinica. L'attività antiasmatica dei bassi dosaggi è stata confermata anche dagli esami istologici e dalla conta cellulare nel fluido di lavaggio bronco-alveolare (la conta degli eosinofili è uno dei più importanti indici di laboratorio per la diagnosi di allergia). Anche le Ig-E specifiche, elemento fondamentale della manifestazione allergica, sono state significativamente inibite. L'elemento innovativo dello studio dei ricercatori italiani deriva, da una parte, dalla scoperta della particolare associazione di IL-12 e Interferone-gamma (insieme mostrano effetti superiori rispetto alla somma dei singoli effetti), dall'altra, dal fatto di poter utilizzare tali molecole biologiche a bassi dosaggi grazie alla particolare procedura farmaceutica impiegata nel produrle.

Si è infatti dimostrato che solo le soluzioni a bassi dosaggi di interleuchine preparate secondo il metodo Ska sono terapeuticamente efficaci tanto quanto le alte concentrazioni ma senza gli effetti collaterali di queste ultime.

I bassi dosaggi non attivati secondo le procedure Ska hanno viceversa mostrato un'attività biologica e un effetto terapeutico pari a zero.