

# I farmaci delle malattie infiammatorie croniche: dall'empirismo alla medicina molecolare

GIULIA GORTANI, ERICA VALENCIC, ALBERTO TOMMASINI, LOREDANA LEPORE

*Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste*

*Un titolo che è un programma. In effetti, questo è il primo di una serie di articoli che affrontano i come e i perché delle scelte terapeutiche attuali nelle diverse malattie infiammatorie croniche e dei diversi meccanismi patogenetici di queste malattie.*

## La patogenesi di una malattia, come chiave di lettura della sua terapia, è possibile?

Le nostre scelte terapeutiche rispetto alle malattie infiammatorie croniche e autoimmuni sono prevalentemente guidate da un criterio clinico-empirico che ha il pregio di offrire una semplificazione operativa di fronte alla complessità delle malattie. D'altra parte, nell'ultimo ventennio, abbiamo assistito a un'enorme mole di studi sul funzionamento del sistema immunitario e sui meccanismi molecolari alla base delle malattie immunomediata. Di pari passo sono cresciute anche le nostre conoscenze sui meccanismi molecolari d'azione dei farmaci attivi sul sistema immune. Per questi motivi, può diventare oggi sensato un tentativo di superare un uso esclusivamente empirico dei farmaci, utilizzando criteri biologici che tengano conto della patogenesi delle malattie e dei meccanismi d'azione dei farmaci. L'argomento ci è sembrato troppo complesso per pensare di esaurirlo, senza un eccesso di superficialità, in un tempo solo.

Nella breve serie di articoli, di cui questo è il primo, descriveremo il meccanismo di azione e i criteri di scelta, teorici e clinici, dei principali farmaci immunosoppressori e antinfiammato-

## THE TREATMENT OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES: FROM EMPIRICISM TO MOLECULAR MEDICINE

*(Medico e Bambino 2007;26:381-385)*

### Key words

*Drug therapy, Immunosuppressants, Inflammatory disorders*

### Summary

*Chronic inflammatory diseases still represent a very dramatic problem in pediatric age. Therapeutic strategies are improving very quickly, but a complete control of disease progression is still a challenge. In a series of articles we try to address a new approach to treat each different situation. We argue that the therapeutic decision could be based not only on the empiric observation, but also on the knowledge of the molecular mechanism involved in the pathogenesis of these disorders. In these articles we try to correlate the specific biological target of different anti-inflammatory and immunosuppressant drugs with their clinical action.*

ri, alla luce delle nuove acquisizioni degli ultimi anni sui meccanismi del danno autoimmune e infiammatorio, sul funzionamento dei farmaci tradizionali e sulla disponibilità dei nuovi farmaci biologici.

### Il principale campo di applicazione delle terapie antinfiammatorie e immunosoppressive: esiste il problema della scelta terapeutica?

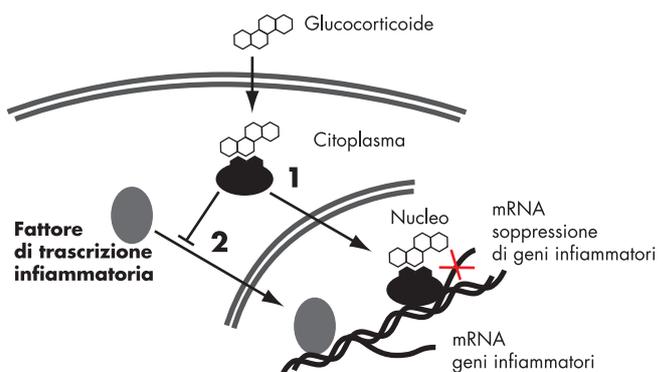
Le malattie infiammatorie croniche (malattie reumatologiche, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, endocrinopatie ed epatopatie autoimmuni, nefropatie croniche) costituiscono la principale indicazione di uti-

lizzo di farmaci antinfiammatori e immunosoppressori in pediatria.

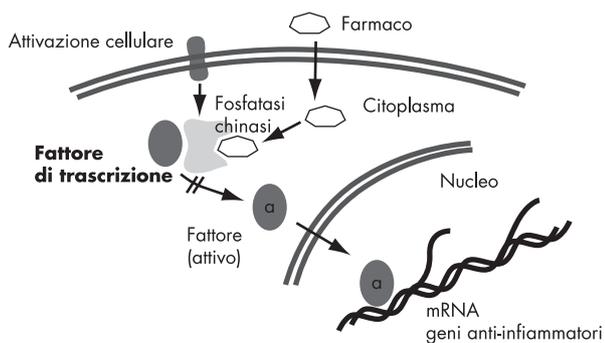
Nel loro insieme queste malattie interessano non più dell'1-2 per 1000 dei bambini; tuttavia la loro importanza è notevole, trattandosi di malattie croniche che possono incidere profondamente sulla crescita e sulla qualità di vita. Tali condizioni, proprio per la loro gravità, comportano terapie prolungate spesso causa di effetti collaterali severi, che vanno a sommarsi ai danni immunomediati propri della malattia stessa.

Per questi motivi la ricerca clinica e di base sono particolarmente attive nella messa a punto di nuovi farmaci.

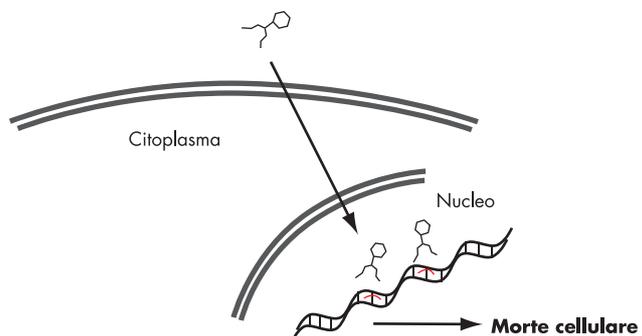
## MECCANISMO DI AZIONE DELLE DIVERSE CLASSI DI FARMACI IMMUNOSSOPPRESIVI SECONDO LA CLASSIFICAZIONE FARMACOLOGICA TRADIZIONALE



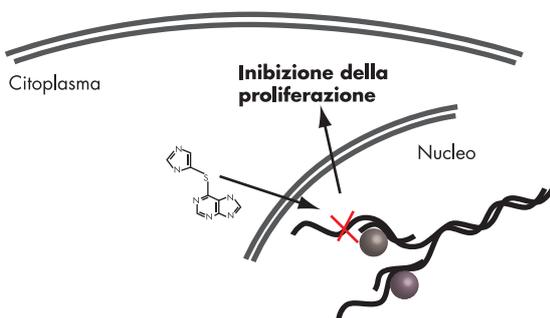
**a. Regolatori dell'espressione genica:** una molecola di glucocorticoide attraversa per diffusione la membrana cellulare e si lega a un recettore citoplasmatico. Il recettore attivato dal glucocorticoide inibisce la trascrizione di geni infiammatori direttamente e indirettamente, bloccando l'attività di fattori di trascrizione pro-infiammatori.



**b. Inibitori di fosfatasi e chinasi:** questi farmaci diffondono attraverso la membrana citoplasmatica, bloccano l'attività di fosfatasi o chinasi coinvolte nella traduzione del segnale di attivazione cellulare. Il risultato è la mancata attivazione dei fattori di trascrizione effettori del programma di attivazione. Questo effetto può essere relativamente specifico per determinati tipi cellulari.



**c. Alchilanti:** il farmaco raggiunge il nucleo cellulare per diffusione. A contatto con il DNA è in grado di provocare legami covalenti tra diversi nucleotidi. L'azione si verifica soprattutto nelle cellule in fase proliferativa, quando la presenza delle lesioni del DNA è causa della morte cellulare per apoptosi.



**d. Inibitori della sintesi delle purine o pirimidine:** questi farmaci inibiscono la sintesi di DNA e quindi la proliferazione cellulare. L'effetto può essere variabile in base alla diversa disponibilità dei substrati metabolici utilizzati nella sintesi del DNA in diversi tipi di cellule.

Figura 1

Purtroppo, dal punto di vista pratico, il vantaggio che si ottiene con farmaci di nuova generazione non è sempre evidente e spesso sono necessari complicati protocolli multicentrici, randomizzati e in doppio cieco per misurare pic-

cole differenze di efficacia, tanto che è stata costituita anche un'organizzazione dedicata alla pianificazione e alla valutazione di trial internazionali in reumatologia pediatrica (PRINTO).

L'utilizzo di trattamenti antinfiam-

matori e immunosoppressivi, in maniera combinata, o con schemi innovativi o complessi, sta tuttavia diventando relativamente frequente anche in pediatria. Nonostante gli entusiasmi che hanno accompagnato la nascita delle

## *I farmaci delle malattie infiammatorie croniche: dall'empirismo alla medicina molecolare*

### **CLASSIFICAZIONE IN USO Farmaci immunosoppressori suddivisi in base al bersaglio molecolare di azione**

<b>Regolatori dell'espressione genica</b>	Glucocorticoidi
<b>Alchilanti</b>	Ciclofosfamide
<b>Inibitori di chinasi e fosfatasi</b>	Ciclosporina A Tacrolimo Rapamicina
<b>Inibitori della sintesi purinica</b>	Azatioprina Metotressato Micofenolato mofetile
<b>Inibitori della sintesi pirimidinica</b>	Leflunomide Metotressato Fludarabina
<b>Altri</b>	Talidomide Colchicina
<b>Farmaci biologici</b>	
Antagonista recettoriale dell'IL-1	Anakinra
Anticorpo anti-CD20 (inibitore dei linfociti B)	Rituximab
Anticorpo anti-TNF-alfa	Infliximab
Recettore chimerico del TNF-alfa	Etanercept
Inibitore della co-stimolazione CD28 dipendente	Abatacept
Anticorpo umano anti-TNF-alfa	Adalimumab
Anticorpo anti-IgE	Omalizumab
Anticorpo anti-recettore dell'IL-6	Tocilizumab

*Alle 5 classi tradizionali si aggiungono un gruppo eterogeneo (individuato come "altri") e i farmaci biologici (tutti a loro volta dotati di una specificità di bersaglio molecolare).*

Tabella I

nuove terapie biologiche, dotate di una teorica naturale biocompatibilità e di un'azione selettiva e mirata, la terapia delle malattie infiammatorie croniche continua a rappresentare una sfida ben lontana dall'essere vinta.

Inoltre, l'evoluzione di questo ambito farmacologico è tale che non sempre è possibile correlare i costi dei nuovi protocolli con la loro effettiva rilevanza clinica e sanitaria. In altre parole non è ancora dimostrato che l'utilizzo precoce di farmaci molto costosi sia in grado di cambiare la storia naturale di malattie potenzialmente molto invalidanti (e quindi alla fine pesanti sia dal punto di vista umano che sanitario).

La riflessione che proponiamo in questo articolo ha dunque l'obiettivo di fornire elementi utili a moderare le scelte terapeutiche in questo campo in cui l'indicazione convenzionale non è più sufficiente e in cui è difficile fare i conti con la disponibilità commerciale di nuove e talvolta costosissime terapie.

L'idea è quella di contribuire a un utilizzo il più possibile consapevole e mirato di questi farmaci, senza tuttavia pretendere di proporre vere e proprie linee guida, che richiederebbero una più complessa valutazione del rapporto costi-benefici.

#### **Antinfiammatori o immunosoppressori?**

Nella terapia delle malattie infiammatorie croniche possono trovare indicazione farmaci dotati di azione antinfiammatoria (cioè con prevalente azione sui mediatori dell'infiammazione come le prostaglandine e le citochine infiammatorie) e immunosoppressiva (cioè con prevalente azione sui linfociti e conseguente produzione di un più o meno marcato difetto nella risposta ai patogeni). Tra gli antinfiammatori è opportuno distinguere i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), caratterizzati da un'azione sia antinfiammatoria che analgesica; i cor-

ticosteroidi, dotati di potente azione antinfiammatoria e moderato potere immunosoppressivo; gli inibitori biologici, dotati di potente e specifica azione antinfiammatoria, lieve effetto immunosoppressivo e nessun effetto analgesico diretto.

In realtà va sottolineato che, essendo l'infiammazione stessa causa di dolore, laddove un farmaco è in grado di ridurre l'infiammazione, risulta anche in grado di lenire il dolore.

Per quanto si ritenga che l'azione dei farmaci antinfiammatori non sia in grado di modificare in modo rilevante il decorso della malattia, che tende a ripresentarsi invariata alla sospensione del trattamento, il loro ruolo nella terapia può essere molto importante. Infatti, la prolungata soppressione dei mediatori infiammatori che si può ottenere con alcuni di questi farmaci può prevenire importanti complicazioni dell'infiammazione, soprattutto durante l'età evolutiva, come il difetto di accrescimento (che accompagna in misura più o meno rilevante tutte le malattie croniche) o come le limitazioni funzionali articolari (nell'artrite idiopatica giovanile). Inoltre, l'effetto analgesico di tutti i FANS può permettere di consentire il movimento e preservare la funzione articolare nelle artriti infiammatorie.

Anche i farmaci prevalentemente immunosoppressori trovano una più o meno ampia indicazione nella terapia delle malattie infiammatorie. Per quanto poco attivi sulle fasi di acuzie dell'attività infiammatoria, questi farmaci hanno un ruolo nel lungo termine, permettendo di risparmiare l'utilizzo di glucocorticoidi (vengono per questo definiti "risparmiatori di steroidi"). Dato che si ritiene che questi farmaci agiscano più a monte nei processi patogenetici che causano le malattie infiammatorie, ci si aspetta che il loro uso possa modificare il decorso della malattia (tanto che in ambito reumatologico questi farmaci vengono spesso indicati come DMARDS o disease modifying antirheumatic drugs).

#### **Una nuova lettura pratica dei farmaci utilizzati nelle malattie infiammatorie**

Storicamente si usa suddividere i

**CHIAVE DI LETTURA PROPOSTA**  
**Farmaci suddivisi in base alla funzione immunologica**  
**sulla quale agiscono**

<b>Approcci mirati a bloccare la produzione di sostanze dannose</b>		Glucocorticoidi FANS Talidomide
<b>Approcci mirati a bloccare l'effetto di sostanze dannose</b>		Anakinra Infliximab Etanercept Adalimumab
<b>Approcci mirati a inibire la funzione delle cellule dell'immunità specifica</b>	<i>Linfociti B</i>	Ciclofosfamide Rituximab* Omalizumab* Micotressato mofetile Metotressato Leflunomide
	<i>Linfociti T</i>	Ciclosporina A* Rapamicina* Tacrolimo* Abatacept* Azatioprina Micotressato mofetile Metotressato Fludarabina Leflunomide Colchicina
<b>Approcci mirati a eliminare cloni linfocitari patogenetici e/o a favorire le cellule responsabili della tolleranza immunologica</b>	<i>Monociti</i>	Trapianto autologo Espansione linfociti regolatori Terapie geniche e cellulari

\*Molti farmaci hanno in realtà effetto su diverse cellule e funzioni e possono perciò trovare posto in diversi raggruppamenti. Per alcuni farmaci, invece, è riconoscibile un bersaglio cellulare e funzionale specifico.

Tabella II

farmaci immunosoppressori in 5 classi principali (Figura 1, Tabella I) sulla base del loro bersaglio molecolare.

Si riconoscono in tal modo: a) farmaci regolatori dell'espressione genica (cortisonici); b) inibitori di chinasi e fosfatasi (come la ciclosporina e il tacrolimo); c) alchilanti (ciclofosfamide); d) inibitori della sintesi purinica (come l'azatioprina e il micotressato mofetile) e inibitori della sintesi pirimidinica (come la leflunomide e il metotressato). A questi si può aggiungere un'ulteriore classe, più eterogenea, che comprende i farmaci "biologici", ottenuti grazie alle tecniche di biologia molecolare (DNA ricombinante), e accomunati dal fatto di essere stati costruiti per imitare o bloccare specifiche molecole (Tabella I).

Purtroppo la conoscenza del bersaglio molecolare (che sia un recettore, un enzima, il DNA) non si traduce in modo semplice nella conoscenza delle

cellule e delle funzioni immunologiche su cui ciascun farmaco è attivo.

Ad esempio, sappiamo che il danno tipico di una malattia come il LES è dovuto alla produzione di anticorpi dannosi. Una delle terapie possibili è costituita dalla ciclofosfamide, che secondo la classificazione sopra citata agisce alchilando (meccanismo d'azione) la molecola del DNA (bersaglio molecolare). La comprensione dell'efficacia di questo farmaco nel LES sarebbe però più chiara considerando la ciclofosfamide come un farmaco in grado di inibire la proliferazione dei linfociti B e quindi di limitare la produzione di anticorpi. Individueremo dunque questo tipo di approccio terapeutico come "patogenetico" (cioè attivo proprio verso il meccanismo considerato come determinante nella patogenesi del quadro clinico).

Nelle patologie infiammatorie croniche, dove l'infiammazione rappre-

senta la più importante espressione della malattia, non riteniamo inoltre utile che la trattazione dei farmaci immunosoppressivi sia scissa da quella degli antinfiammatori. In questa sede cercheremo quindi di proporre una nuova chiave di lettura della terapia delle patologie infiammatorie croniche, con l'obiettivo di mettere in evidenza la funzione immune su cui ogni farmaco prevalentemente agisce (Tabella II). Lo spazio temporale in cui questi farmaci sono comparsi si estende nell'arco di una cinquantina di anni (Tabella III).

Gli approcci possibili al trattamento delle malattie infiammatorie croniche sono pertanto:

1. il blocco della produzione di sostanze dannose: si ottiene con farmaci attivi principalmente sulle cellule responsabili della produzione di citochine ed enzimi infiammatori, cioè su granulociti, monociti e macrofagi. Il blocco di queste cellule può essere funzionale (farmaci che inibiscono la sintesi di mediatori) o completo (farmaci che causano l'eliminazione di queste cellule);

**ANNO DEL PRIMO UTILIZZO**  
**DEI PRINCIPALI FARMACI**  
**IMMUNOSOPPRESSORI**  
**E BIOLOGICI**

Data	Principio attivo
1949	Cortisone
1959	Ciclofosfamide
1959	Azatioprina
1961	Metotressato
1965	Talidomide
1976	Colchicina
1976	Ciclosporina A
1977	Rapamicina ( <i>Sirolimo</i> )
1978	Leflunomide
1980	Fludarabina
1987	Tacrolimo ( <i>Fk506</i> )
1991	Micotressato mofetile
1991	Anakinra ( <i>Kineret</i> )
1994	Rituximab ( <i>Mabthera</i> )
1994	Infliximab ( <i>Remicade</i> )
1995	Etanercept ( <i>Enbrel</i> )
1999	Abatacept ( <i>Orencia</i> )
2001	Omalizumab ( <i>Xolair</i> )
2002	Adalimumab ( <i>Humira</i> )

Tabella III

**MESSAGGI CHIAVE**

□ La terapia delle malattie infiammatorie croniche è storicamente empirica; è tuttavia doveroso che oggi si basi su quella forma di "empirismo scientifico" che ha come base la sperimentazione clinica controllata.

□ Questa stessa terapia deve però anche essere, e lo sarà sempre di più, una terapia basata sulla conoscenza dei meccanismi d'azione, quindi sulla conoscenza molecolare, sia dei farmaci che delle malattie.

□ Questo secondo tipo di approccio permette di aumentare le conoscenze patogenetiche e di confermare le ipotesi di lavoro sulla base dei risultati terapeutici.

□ I farmaci e le procedure attivi nelle malattie infiammatorie croniche possono essere collocati in almeno 4 categorie in base alla funzione immunologica sulla quale agiscono: 1) blocco della produzione di sostanze nocive (corticosteroidi, FANS, talidomide); 2) blocco dell'azione di queste sostanze nocive (inibitori biologici monoclonali); 3) inibizione di specifiche categorie cellulari, B-linfociti (ciclofosfamide, metotressato e altri), T-linfociti (ciclosporina, tacrolimo, azatioprina e altri), monociti (colchicina); 4) eliminazione di cloni patogeni (trapianto autologo) e interventi mirati a favorire la tolleranza immunologica (espansione dei linfociti regolatori, terapie geniche e cellulari).

2. il blocco dell'azione di sostanze dannose: a questo scopo è necessario identificare quali sono per ciascuna

patologia i principali mediatori del danno;

3. l'inibizione della funzione delle cellule dell'immunità specifica: i trattamenti mirati a inibire l'attivazione e/o la proliferazione dei linfociti (B e T) vengono considerati come trattamenti a monte, patogenetici, più vicini alle cause che sostengono la cronicità della malattia. I trattamenti attivi su questo fronte comprendono diversi farmaci immunosoppressori tradizionali e alcuni moderni farmaci biologici;
4. l'eliminazione di cloni linfocitari patogenetici e/o induzione di cellule responsabili della tolleranza immunologica: questi obiettivi possono essere raggiunti per mezzo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche o con futuribili terapie basate sulla modificazione ex vivo di linfociti.

Questa classificazione, benché approssimativa e semplicistica, dato che le azioni di ciascun farmaco sono in realtà più complesse e quasi sempre molteplici, può tuttavia costituire uno strumento utile per un approccio pratico al problema. Tutto questo senza dimenticare ovviamente che, ove possibile, il nostro comportamento terapeutico deve tener conto della medicina basata sull'evidenza. Perciò, nei prossimi articoli, per ogni indicazione all'uso clinico di un farmaco verrà brevemente discussa la base di evidenza per il suo utilizzo, con particolare riferimento alla eventuale disponibilità di

trial controllati, randomizzati in doppio cieco.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Loredana Lepore

e-mail: [leporel@burlo.trieste.it](mailto:leporel@burlo.trieste.it)

**Bibliografia di riferimento**

- Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000;47(2-3):63-83.
- Athreya BH, Lindsley CB. A General Approach to Management of Rheumatic Diseases in Children. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. V ed. Elsevier-Saunders, 2005: 184-203.
- Cope AP, Feldmann M. Emerging approaches for the therapy of autoimmune and chronic inflammatory disease. *Curr Opin Immunol* 2004;16(6):780-6.
- Diasio RB, LoBuglio AF. Drugs used in Immunomodulation. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. IX ed. Mc Graw-Hill, 1996:1289-308.
- Furst ED, Munster T. Agenti antinfiammatori non steroidei; farmaci anti-reumatici in grado di modificare il decorso della malattia. In: *Farmacologia Generale e Clinica*. V ed. italiana. Padova: Piccin, 2003:630-59.
- Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005; 294(13):1671-84.
- Nepom GT. Therapy of autoimmune diseases: clinical trials and new biologics. *Curr Opin Immunol* 2002;14(6):812-5.
- Not T, Buratti E, Berti I, Trevisiol C, Neri E, Tommasini A. Le citochine: da mediatori della flogosi a bersaglio della terapia. *Medico e Bambino* 1998;17(2):103-7.
- Ruperto N, Martini A. International research networks in pediatric rheumatology: the PRINTO perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(5):566-70.
- Suryaprasad AG, Prindiville T. The biology of TNF blockade. *Autoimmun Rev* 2003;2(6): 346-57.