

# Terapia anti-citochinica: stato dell'arte e prospettive future

V. Panichi, S. Paoletti

Dipartimento Medicina Interna, Sezione di Nefrologia, Università di Pisa

## Anti-cytokine therapy: Present status and future perspectives in nephrology

*The increasing understanding of the role of cytokines in chronic inflammatory disease, autoimmunity and neoplastic disease has led to a new generation of therapeutic agents, the anti-cytokine blocking agents. In this article, we review current knowledge of two different available approaches: the use of Thalidomide and the anti-cytokine antibody immune therapy. Thalidomide is an immunomodulatory and antiangiogenic drug; the most pronounced effect of this drug is the inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) production. A few years after its withdrawal from the European and Canadian markets due to severe teratogenic effects, the unexpected activity of Thalidomide in reactive lepromatous leprosy stimulated further study. After some confirmatory placebo-controlled trials, multiple researches are now in progress to evaluate the optimal dose of Thalidomide in several autoimmune and neoplastic diseases. Both passive and active immunization can safely, transiently and effectively be used, as documented by animal experimentation and confirmed by clinical trials. Novel anti-cytokine therapeutic compounds, based on passive antibody immunization, are now available to treat rheumatoid arthritis and have been shown to help in Crohn's disease and in several other autoimmune diseases, and to control neoangiogenesis in cancer patients. The durability of the benefit, safety and pharmacoeconomic issues will determine whether this early success will prove to be a major breakthrough in the treatment of these painful and incurable diseases and eventually of other chronic inflammatory conditions in uremic patients. (G Ital Nefrol 2004; 21: 446-53)*

**KEY WORDS:** Thalidomide, Anti-cytokine immune therapy, MIA syndrome, TNF- $\alpha$

**PAROLE CHIAVE:** Talidomide, Anticorpi anti-citochine, TNF- $\alpha$

## Commento dell'Editore

*L'alterazione dell'equilibrio tra le citochine proinfiammatorie e antinfiammatorie è alla base del processo patogenetico di molte malattie: da quelle infiammatorie alle neoplastiche. In questa rassegna viene discusso il ruolo terapeutico anticitochine di nuovi farmaci e di farmaci rivisitati come la talidomide.*

*In questa rassegna viene illustrato lo stato dell'arte relativo all'utilizzo della terapia anticitochinica in diverse patologie autoimmuni, infiammatorie e neoplastiche; vengono inoltre esposte le evidenze teoriche che potrebbero suggerire l'utilizzo di questa terapia in ambito nefrologico anche se al momento tali evidenze rimangono puramente teoriche.*

La mortalità cardiovascolare dei pazienti uremici è ancora altissima (1) nonostante gli indubbi progressi della terapia dialitica negli ultimi decenni. I fattori di rischio tradizionali quali l'ipertensione, lo scompenso cardiaco, la dislipidemia ed il diabete giocano un ruolo importante nello sviluppo di tale patologia; studi recenti hanno dimostrato come altri fattori di rischio "non tradizionali" vi contribuiscono in modo consistente.

Uno stato di infiammazione cronica documentato da elevati livelli plasmatici di proteina C reattiva (PCR) e di citochine pro-infiammatorie è presente nella maggioranza dei pazienti uremici in dialisi e si associa all'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare. Gli elevati livelli di citochine circolanti possono al tempo stesso causare malnutrizione e una malattia vascolare aterosclerotica progressiva tanto che alcuni autori hanno riunito queste patologie in

una unica sindrome detta MIA (malnutrition, inflammation and atherosclerosis) (2). Le citochine pro-infiammatorie rivestono un ruolo importante nella genesi della Sindrome MIA che può essere responsabile dell'elevato tasso di mortalità cardiovascolare del paziente uremico; pare quindi logico porsi il quesito di valutare l'effetto di una terapia anticitochinica sulla mortalità e morbilità del paziente uremico ed in particolare in quella sottopopolazione di pazienti infiammati e malnutriti.

Nella Tabella I sono riportati gli approcci terapeutici che potrebbero essere utilizzati nel paziente uremico: alcuni di questi, indicati come il presente della terapia, sono già al momento largamente utilizzati, anche se non ancora forse nella totalità dei pazienti. In questa rassegna cercheremo di illustrare il futuro della terapia anti-citochinica in questo settore pur considerando che nonostante le numerose evidenze teoriche, non sono disponibili al momento studi nel paziente uremico su cui valutarne gli effetti e **quindi la possibilità di utilizzare queste molecole nella pratica clinica del paziente uremico appare al momento ancora lontana**. In base ai risultati dei lavori pubblicati in altri campi della medicina, due potrebbero essere gli approcci possibili: l'uso della Talidomide e la cosiddetta immunoterapia specifica anti-citochinica.

## Talidomide

### Cenni storici

La Talidomide è stata introdotta in commercio nel 1956 nella Germania dell'Est come potente ed apparentemente sicuro sedativo ipnotico non-barbiturico. Gli esperimenti sugli animali avevano infatti mostrato che la Talidomide si differenziava dagli altri ipnotici per la sua bassa tossicità acuta. Divenne così molto popolare in Europa ed in Canada tanto che nel 1960 nella sola Germania ne furono vendute oltre 14 tonnellate ed il farmaco poteva essere acquistato anche senza ricetta medica. In seguito fu anche estesamente impiegato nel trattamento della nausea mattutina della gravidanza. Peraltro negli Stati Uniti, la FDA non approvò l'uso clinico della Talidomide per l'insorgenza di tremori alle mani ed ai piedi in pazienti che ne facevano uso per un lungo periodo.

Nel 1961 due ricercatori Mc Bride e Lenz, lavorando separatamente, scoprirono un legame tra il consumo di questo farmaco e la nascita di neonati focomelici (3, 4). Da allora in tutto il mondo circa 10.000 malformazioni fetali sono state imputate al consumo di Talidomide ed il farmaco fu ritirato dal commercio in Europa e nel Canada.

Ma nel 1965 gli inaspettati effetti positivi della Talidomide sui dolorosi noduli sottocutanei della lebbra hanno riaperto le ricerche su questa molecola (5). Dopo diversi studi placebo-controllo nel 1997 la FDA ha concesso l'autorizzazione all'uso della Talidomide nel tratta-

**TABELLA I - TRATTAMENTI ANTI-INTIAMMATORI DA CONSIDERARE NEI PAZIENTI UREMICI CON SINDROME MIA**

Presente	Futuro
Trattare comorbidità	<b>Terapia anti-citochinica attiva e passiva</b>
Scompenso cardiaco	Anticorpi anti TNF- $\alpha$
ACE inibitori	Anticorpi anti recettori solubili TNF- $\alpha$
Cardiopatía ischemica	Antagonisti recettoriali IL-1
Acido acetilsalicilico	Antagonisti recettoriali IL-6
Statine	<b>Talidomide</b>
Antibiotici per infezioni persistenti	Immunonutrizione
Strategia dialitica ottimale	Vitamina E
Membrane biocompatibili	Nuove tecniche dialitiche
Dialisato ultrapuro	
Nutrizione adeguata	

to dell'eritema nodoso della lebbra. Questo ha stimolato nuove ricerche in altre malattie infiammatorie, autoimmuni e neoplastiche.

### Farmacocinetica

La Talidomide è una mistura racemica degli isomeri S- e R+; la solubilità in acqua è scarsa per la sua struttura lipofila. La biodisponibilità dipende dalla dose, dalla contemporanea assunzione di cibo e dalle patologie concomitanti, quali il malassorbimento. Le basse dosi (100 mg) sono assorbite velocemente nel tratto gastroenterico con un picco plasmatico tra le due e le quattro ore ed una emivita tra le 3 e le 14 ore (6). La Talidomide non è significativamente metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450, quindi non ci sono significative interazioni con i farmaci metabolizzati da tale sistema (7). Nell'uomo il 40% del farmaco assunto per via orale è escreto nelle urine in forma di prodotti di idrolisi, mentre solo l'1% vi si ritrova non metabolizzata (8). Non ci sono dati sull'effetto dell'insufficienza renale ed epatica sulla clearance della Talidomide.

### Meccanismo di azione ed effetti collaterali

Il meccanismo di azione, ancora non del tutto chiarito, consiste nell'inibizione della sintesi delle citochine, di effetti immunomodulatori e sulla neoangiogenesi (9).

L'effetto più importante della Talidomide è l'inibizione dell'azione del TNF- $\alpha$  con diversi meccanismi (10). Sono state dimostrate una accelerata degradazione dell'RNAm del TNF- $\alpha$  come pure il legame con la alfa1-glicoproteina acida che possiede attività anti-TNF- $\alpha$ . Oltre a questo la Talidomide sembra in grado di bloccare l'attività dell'NF-

kB, fattore di trascrizione coinvolto nella risposta immune e nella crescita cellulare. La Talidomide è inoltre in grado di bloccare la produzione dell'IL6 e dell'IL12 da parte di linfomonociti isolati mentre sembra stimolare la sintesi di IL2.

La Talidomide è in grado inoltre di indurre una riduzione dei T-linfociti CD4 positivi circolanti, di shiftare la risposta dei T helper da Th1 a Th2 e di inibire la chemiotassi dei granulociti neutrofili; possiede infine una spiccata attività anti-angiogenica perché inibisce i fattori di crescita endoteliali vascolari (VEGF) e fibroblastici (bFGF) (11).

La Talidomide può essere responsabile di effetti collaterali importanti, quali una neuropatia periferica reversibile e dose dipendente, oltre ai ben noti effetti teratogeni fetali. Sono anche frequenti stipsi e sonnolenza mentre più raramente sono state descritte trombosi venose profonde.

## Test di verifica

### 1) Che cosa si intende per Sindrome MIA?

- Una sindrome da bassa dialisi
- Una alta incidenza di morti cardiovascolari improvvise in dialisi
- Una sindrome da malnutrizione proteica
- Una sindrome caratterizzata da malnutrizione, infiammazione e aterosclerosi.
- Una sindrome caratterizzata da elevati livelli di IL6 in dialisi.

### 2) Per quale motivo la FDA non approvò l'uso clinico della Talidomide?

- Alta tossicità acuta
- Effetti teratogeni fetali
- Insorgenza di neuropatia periferica
- Anemia e granulopenia
- Alto costo.

### 3) Dopo quante ore si trova la Tmax della Talidomide?

- Due-quattro
- Tre-sei
- Tre-sedici
- Non è noto
- Una-due.

### 4) Quale effetto della Talidomide è considerato il più importante?

- Inibizione azione del TNF- $\alpha$
- Riduzione CD4 circolanti
- Inibizione chemiotassi neutrofila
- Inibizione neoangiogenesi
- Stimolo eritropoiesi.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

## Applicazioni cliniche

Considerati i numerosi effetti farmacologici della Talidomide non sorprende come questo farmaco sia stato impiegato in numerose condizioni patologiche infiammatorie, autoimmunitarie e neoplastiche (Tab. II).

I risultati più incoraggianti sono stati ottenuti nell'eritema nodoso della lebbra dove due studi controllati in cieco hanno mostrato una maggiore efficacia della Talidomide alla dose di 100 mg al giorno, rispetto all'aspirina, ed hanno anche suggerito la possibilità di ridurre la dose di steroide in terapia di combinazione (12).

Oltre all'eritema nodoso buoni risultati sono stati ottenuti nella malattia di Behcet, nel morbo di Crohn, nella sarcoidosi, nelle ulcere muco-cutanee dell'AIDS mentre risultati meno brillanti sono stati riportati nell'artrite reumatoide (AR) e nelle manifestazioni cutanee del LES (13).

Risultati ancora più interessanti sono stati ottenuti nel trattamento delle malignità ematologiche: il gruppo di Barlogies (14) ha riportato un impressionante percentuale di risposte in pazienti con mieloma multiplo nei quali il trapianto di cellule staminali autologhe era fallito. Altri gruppi hanno confermato questi dati e la Talidomide è ora comunemente utilizzata in combinazione con il desametasone ed i chemioterapici anche nella terapia dei linfomi a basso grado di malignità (15).

Nelle neoplasie non ematologiche ci piace segnalare alcu-

TABELLA II - APPLICAZIONI CLINICHE DELLA TALIDOMIDE

Malattie infiammatorie	Neoplasie ematologiche	Neoplasie non ematologiche
Eritema nodoso della lebbra	Mieloma multiplo	Glioma
Malattia di Behcet	Plasmocitoma	Sarcoma di Kaposi
Morbo di Crohn	Linfoma a basso grado	Carcinoma renale
Artrite reumatoide		Carcinoma prostatico
Sarcoidosi		Melanoma maligno
Ulcere muco-cutanee dell'AIDS		
Lupus eritematoso sistemico		

ni studi in fase II che hanno impiegato alte dosi di Talidomide (200-1200 mg) nel carcinoma renale metastatico; l'alta dose impiegata ha provocato una altissima percentuale di neuropatia periferica e questo ha sconsigliato ulteriori tentativi con dosi così alte (16). Uno studio randomizzato in fase II ha dimostrato come 200 mg di Talidomide sono efficaci nel ridurre significativamente il PSA in un certo numero di pazienti con tumore della prostata non rispondente alla terapia ormonale (13).

La Talidomide è inoltre utilizzata in numerosi studi in fase II per la terapia degli epatomi (17), dei tumori neuroendocrini (18) e del mesotelioma (19); è somministrata in associazione all'irinotecano nella terapia del cancro del colon e si è dimostrata efficace nel ridurre la diarrea indotta da tale terapia (20).

### Prospettive future

Ci sono quindi numerose possibilità di impiego per la Talidomide in pazienti con varie patologie infiammatorie e neoplastiche ma sono ancora necessari ulteriori studi prospettici randomizzati per stabilire il miglior regime terapeutico nelle varie patologie. Nell'uremico cronico la Talidomide è stata unicamente impiegata nel trattamento del prurito non rispondente alle altre terapie con una risposta positiva in oltre il 50% dei pazienti (21). Alcuni aspetti del meccanismo di azione di questa molecola la rendono veramente interessante nel trattamento della malattia cronica infiammatoria del dializzato e sorprende come non siano ancora stati progettati trials clinici a questo scopo. Analoghi della Talidomide, come il CC-5013, con ridotta tossicità sono attualmente in fase I di sperimentazione (13).

## Immunoterapia specifica anti-citochinica

Numerose condizioni patologiche quali neoplasie, infezioni virali e malattie autoimmuni sono associate ad una abnorme produzione di citochine i cui effetti tossici sono responsabili della morbilità associata a tali patologie. La mancanza di un feed-back negativo provoca un accumulo di citochine nel comparto extracellulare, nei tessuti o nel tumore stesso con alterazione del network citochinico ed effetti tossici locali.

Le citochine – la cui secrezione è indotta da diversi stimoli quali prodotti microbici, nucleotidi ed altre citochine – si legano a specifici recettori inducendo una risposta cellulare al termine della quale un feed-back negativo ne blocca l'ulteriore secrezione. Numerosi antagonisti naturali delle citochine, quali recettori antagonisti inattivi (IL-1Ra) o recettori solubili, sono naturalmente presenti ma non sembrano svolgere un ruolo importante durante i processi patologici.

Negli ultimi venti anni la disponibilità di citochine

**TABELLA III - IMMUNOTERAPIA ATTIVA E PASSIVA**

	Attiva	Passiva
Principio attivo o chimerici	Derivati delle citochine	Ac umanizzati
Uso medico	Terapeutico	Terapeutico
Tipo di anticorpi	Policlonali	Monoclonali
Risposta specifica cellulare	Nessuna	Nessuna
Immunità effettiva	Tre-quattro settimane	Immediata
Declino del titolo anticorpale	Tre-sei mesi	Tre settimane
Iniezioni booster	Due-quattro per anno	Una-due al mese
Risposta anti-anticorpale	Nessuna	Dopo ripetute iniezioni
Compliance pazienti	Buona	Variabile
Costo	Basso	Alto

purificate e anticorpi diretti contro di loro ha reso possibile un approccio terapeutico volto al tentativo di bloccare gli effetti nocivi delle citochine attraverso la loro neutralizzazione con anticorpi specifici (22). Questo è possibile attraverso due sistemi: l'**immunizzazione passiva** che consiste nell'infusione di larghe quantità di anticorpi ad alta affinità preparati *in vivo* e l'**immunizzazione attiva**, una sorta di vaccinazione dove gli anticorpi sono prodotti dall'organismo dopo uno stimolo anticorpale (Tab. III). Entrambi questi sistemi sono risultati sicuri ed efficaci sia in modelli animali sperimentali che nell'uomo come confermato da numerosi trials. Questi nuovi composti anti-citochine sono ora disponibili per il trattamento dell'AR, sono di aiuto nel controllo della neoangiogenesi tumorale e sono stati sperimentati con vario successo in un grande numero di patologie autoimmuni, infiammatorie e neoplastiche.

### Immunoterapia passiva

Anticorpi monoclonali sono stati prodotti con varie tecnologie: ibridizzazione, chimerismo da regioni variabili di origine murina e regione costante di provenienza umana o umanizzati (23). Un ulteriore approccio consiste nell'utilizzo di anticorpi umani ottenuti dal soprannatante di culture di cloni di cellule B umane immortalizzate con il virus di Epstein Barr (24). L'immunoterapia passiva è caratterizzata da una breve emivita (circa tre settimane) degli anticorpi infusi e dalla conseguente necessità di infondere alte dosi due o tre volte al mese.

## Immunoterapia attiva

Alti titoli anticorpali sono ottenuti attraverso immunizzazione attiva usando immunogeni capaci di rompere la tolleranza immunologica delle cellule B ma non delle T verso le citochine self (25). Questi immunogeni sono derivati delle citochine chimicamente legati a proteine carrier di vario tipo. Per ottenere una robusta risposta anticorpale della durata di 3-6 mesi sono necessarie da due a quattro iniezioni "priming" ad intervalli settimanali o mensili (26).

## Test di verifica

**1) Gli effetti su quale malattia hanno fatto nuovamente considerare l'utilizzo della Talidomide nella pratica clinica?**

- AIDS
- Morbo di Crohn
- Eritema nodoso della lebbra
- Artrite reumatoide
- Mieloma multiplo.

**2) In quale malattia ematologia la Talidomide ha riportato i migliori risultati?**

- Linfoma ad alto grado di malignità
- Leucemia acuta
- Linfoma a basso grado di malignità
- Mieloma multiplo
- M. di Waldstrom.

**3) Quale effetto collaterale della terapia con irinotecano è stato mitigato dalla contemporanea assunzione di Talidomide?**

- Anemia acuta
- Diarrea
- Stipsi ostinata
- Aritmia cardiaca
- Granulopenia.

**4) In quanto tempo si assiste al declino del titolo anticorpale nell'immunità attiva?**

- Una settimana
- Tre settimane
- Tre-sei mesi
- Anni
- Sei-nove mesi.

**5) Quale è la principale limitazione all'uso della immunizzazione passiva?**

- Rischio di reazioni anafilattoidi
- Il tempo necessario ad ottenere immunità effettiva
- Necessità di infondere alte dosi due-tre volte al mese
- L'insorgenza di risposta specifica cellulare
- L'alto rischio infettivo.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

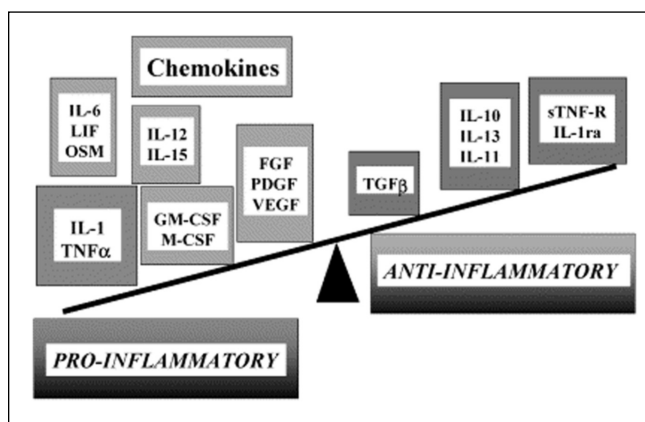


Fig. 1 - Sbilanciamento del sistema delle citochine nell'artrite reumatoide.

## Artrite reumatoide

Il sistema delle citochine è stato estesamente studiato nell'AR grazie alla possibilità di eseguire biopsie tissutali nelle fasi acute della malattia; questo materiale è stato poi analizzato per valutare l'espressione delle citochine con varie metodiche quali l'immunoistologia sul tessuto a fresco, l'ibridizzazione in situ dei prodotti del liquido sinoviale e le colture di cellule della membrana sinoviale in assenza di stimolazione estrinseca (27).

Queste osservazioni, unitamente agli studi nei modelli animali, hanno chiaramente dimostrato come il TNF- $\alpha$  sia all'apice della cascata infiammatoria dell'AR, facendone quindi il bersaglio ideale di una terapia anti-citochinica (28). L'espressione di tutte le altre citochine (a partire da IL1) è up-regolata dal TNF- $\alpha$  che è in grado al tempo stesso di down-regolare la sintesi delle citochine anti-infiammatorie (IL10, IL11 e IL4) (Fig. 1). In un modello spontaneo di artrite nel ratto, anticorpi anti-TNF- $\alpha$  sono stati in grado di prevenire le tipiche lesioni erosive articolari ma gli stessi anticorpi anti-TNF- $\alpha$  sono stati in grado di indurre una marcata riduzione della produzione di IL1 e IL6 in topi iniettati con LPS (29). Questo dato evidenzia che il TNF- $\alpha$  è all'apice della cascata infiammatoria non solo nella sinovia infiammata del paziente con AR, ma anche nella normale risposta infiammatoria sistemica, con possibili fondamentali implicazioni in molte altre condizioni patologiche fra cui l'infiammazione cronica del paziente uremico. Fa molto riflettere infatti vedere come lo squilibrio immunitario proposto per l'AR nella Figura 1 abbia delle impressionanti analogie con quanto descriviamo nei nostri pazienti uremici in dialisi ma forse anche in tanti acuti settici che veniamo chiamati tutti i giorni a dializzare.

Nel 1992 comincia quindi la storia degli anticorpi anti-TNF- $\alpha$  per il trattamento dell'AR con l'utilizzo di Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) un anticorpo chimerico che in uno studio di fase I/II è risultato molto efficace in pazienti con AR in fase attiva non-responder ad altre terapie. Entro una,

due settimane si osservava una riduzione del dolore, della rigidità mattutina con il contemporaneo calo degli indici di flogosi (30). La risposta si prolungava fino a 22 settimane ed una nuova somministrazione era in grado di indurre una nuova risposta. L'efficacia di Infliximab è stata poi confermata in un successivo studio in doppio cieco, randomizzato, placebo-controllo di fase II dove il 79% dei pazienti trattati raggiungevano il beneficio sperato contro solo l'8% dei pazienti in placebo (28). Queste osservazioni positive sono state confermate usando altri diversi agenti bloccanti il TNF- $\alpha$  quali Etanercept e Adalimumab. L'Etanercept si è mostrato particolarmente efficace (31) ed è quindi entrato in commercio come Enbrel<sup>®</sup> ora utilizzato anche in monoterapia senza metotrexate. Sembra interessante rilevare come in alcuni studi la terapia con anti-TNF- $\alpha$  ha prodotto un significativo incidentale miglioramento dell'anemia associata all'AR (28).

Più recentemente la terapia anti-citochinica dell'AR non si è limitata al solo blocco del TNF- $\alpha$  ma anche l'infusione dell'antagonista recettoriale per l'IL1 (IL1-Ra) (Anakinra<sup>®</sup>, bloccante naturale dell'IL1, ha prodotto buoni risultati anche se non così impressionanti come quelli ottenuti dal blocco del TNF- $\alpha$ , facendo intravedere la possibilità di una terapia di combinazione (32).

Infine, la somministrazione di un anticorpo murino contro IL-6 umana si è dimostrata efficace, anche se in tempi più lunghi, nel migliorare i sintomi clinici ed i parametri infiammatori in due studi in aperto (33).

### *Terapia anticitochinica in altre malattie autoimmuni*

Il successo della terapia anti-TNF- $\alpha$  nell'AR riportato nell'ottobre 1992 ha spinto alla progettazione e l'esecuzione di trials clinici in uno svariato numero di altre malattie autoimmuni, a partire dal morbo di Crohn, malattia infiammatoria cronica dove il TNF- $\alpha$  risulta elevato unitamente ad altre citochine. In uno studio iniziale di fase I/II una singola infusione di Infliximab provocava una remissione clinica ed endoscopica nell'80% dei pazienti steroide-resistenti (34) e questa remissione proseguiva in oltre il 40% di questi pazienti. Alla luce dei trials eseguiti nell'AR è stato anche valutato l'effetto di infusioni multiple di Infliximab con il risultato che 51% dei pazienti rimanevano in remissione per tutta la durata dello studio contro solo il 21% dei controlli in placebo (28). Infliximab ha così ottenuto l'approvazione del FDA per l'uso nell'uomo nel 1998. Quasi casualmente, in corso di terapia, si è osservato che le spondiloartropatie associate al Morbo di Crohn miglioravano anch'esse durante il trattamento. Questa interessante osservazione ha dato il razionale a due studi pilota in aperto nei quali Infliximab si è mostrato in grado di migliorare il quadro clinico in pazienti con spondilite anchilosante e artropatia psoriasica; due successivi studi in doppio cieco hanno confermato i risultati preliminari (35).

Studi più recenti sono stati disegnati allo scopo di valutare l'efficacia del blocco del TNF- $\alpha$  in altre malattie quali la granulomatosi di Wegener (36), la malattia di Still (37), la polimiosite (38) e la sclerosi multipla (39). In questi studi soltanto nella sclerosi multipla non sono stati osservati risultati interessanti, forse perché la barriera emato-encefalica non consente il passaggio degli anticorpi anti-TNF- $\alpha$  per le loro grandi dimensioni (oltre 150 kDa).

Nelle malattie infiammatorie croniche il perpetuarsi della flogosi è dovuto allo sbilanciamento con prevalenza delle citochine proinfiammatorie sulle immunoregolatrici. Come già suggerito nell'AR con l'infusione di IL1-Ra, un approccio alternativo in campo di terapia anti-citochinica potrebbe essere non più il blocco del braccio pro-infiammatorio costituito dal TNF- $\alpha$  e dalle altre citochine proinfiammatorie ma l'utilizzo delle citochine immunoregolatrici o stabilizzatrici del processo di flogosi, quali IL4, IL10 e IL11 e IFN- $\beta$ . Girndt (40) ha dimostrato come una riduzione, geneticamente indotta, della produzione di IL10 in una popolazione di dializzati cronici li esponga ad un drammatico aumento della mortalità cardiovascolare. Su queste basi è stata utilizzata l'infusione di IL10 o IL11 che si è dimostrata parzialmente efficace in pazienti affetti da artropatia psoriasica (41); più interessante ancora pare l'utilizzo di IFN- $\beta$ , di cui al momento sono disponibili tre diverse preparazioni, nel ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi nella sclerosi multipla.

### *Controindicazioni alla terapia con Ac anti-citochine*

Dai risultati degli studi clinici pare utile sconsigliare questa terapia nelle donne in gravidanza per il rischio di teratogenicità come pure nei pazienti che presentano condizioni nelle quali la riduzione del livello di citochine può essere pericoloso. Sono inoltre da escludere pazienti con test cutaneo positivo all'immunogeno per il rischio di reazione allergica e quelli che presentano le stesse controindicazioni generiche alla vaccinazione attiva (cachessia, nefropatia e pazienti in trattamento steroideo ed immunosoppressivo).

### **Test di verifica**

#### **1) Perché gli Ac anti-citochine sono stati particolarmente usati nell'AR?**

- Perché è una malattia con gravi fase di acuzie non rispondenti ad altre terapie
- Perché il TNF- $\alpha$  è la citochina scatenante il processo patologico
- Per i buoni risultati ottenuti negli studi su animali
- Perché sono l'approccio meno costoso
- Perché il sistema del TNF- $\alpha$  è down-regolato nell'AR.

**2) Qual è stato il primo anticorpo utilizzato nell'AR?**

- a. Infliximab
- b. Etanercept
- c. Adalimumab
- d. Anakinra
- e. Metotrexate.

**3) Quale casuale osservazione ottenuta con la terapia anti-TNF- $\alpha$  nell'AR potrebbe essere molto interessante per il nefrologo?**

- a. Miglioramento della funzione renale
- b. Minor insorgenza di effetti collaterali
- c. Correzione dell'anemia
- d. Diminuzione dose steroide
- e. Prolungata remissione di malattia.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

## Riassunto

Numerose condizioni patologiche come le neoplasie, le malattie autoimmuni, le malattie infiammatorie croniche fra cui quella che si osserva nel paziente uremico (Sindrome MIA) sono associate ad una abnorme produzione di citochine strettamente correlata alla morbilità e alla mortalità di questi quadri patologici. Da questo emerge come il blocco del sistema delle citochine e principalmente del TNF- $\alpha$  potrebbe avere un effetto importante. Questo articolo esamina gli approcci terapeutici al momento più

utilizzati: la Talidomide e l'immunoterapia specifica anti-citochine.

La Talidomide, ipnotico non barbiturico tristemente noto per i suoi effetti teratogeni fetali possiede importanti azioni immunomodulatorie e antiangiogenetiche; è inoltre un potente inibitore del TNF- $\alpha$ . Gli inaspettati effetti benefici sui dolorosi noduli sottocutanei della lebbra hanno riaperto nel 1965 le ricerche su questa molecola; da allora è stata impiegata con successo in numerose patologie autoimmuni e neoplastiche e gli effetti collaterali si sono limitati ad una neuropatia periferica dose-dipendente e reversibile.

Negli ultimi venti anni la disponibilità di citochine purificate e anticorpi diretti contro di loro ne ha reso possibile la neutralizzazione con anticorpi specifici attraverso due sistemi: l'**immunizzazione passiva** che consiste nell'infusione di larghe quantità di anticorpi ad alta affinità preparati *in vivo* e l'**immunizzazione attiva**, una sorta di vaccinazione dove gli anticorpi sono prodotti dall'organismo dopo uno stimolo anticorpale. Questi nuovi composti anti-citochine sono ora disponibili per il trattamento dell'AR e del Morbo di Crohn, sono attivi nel controllo della neoangiogenesi tumorale e sono stati sperimentati con vario successo in un grande numero di altre patologie autoimmuni, infiammatorie e neoplastiche.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Vincenzo Panichi  
Dipartimento Medicina Interna  
Ospedale S. Chiara  
Via Roma, 67  
56100 Pisa  
e-mail: [vpanichi@med.unipi.it](mailto:vpanichi@med.unipi.it)

## Bibliografia

1. Foley RN, Parfey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S12-19.
2. Stenvinkel P, Hamburger O, Paulter F, Diczfausy U, Wang T, Berglund I. Strong associations between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-911.
3. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961, II, 1358 Case report.
4. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961, I, 45 Case report.
5. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 303-6.
6. Teo SK, Colburn WA, Thomas SD. Single-dose oral pharmacokinetics of three formulations of thalidomide in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1162-8.
7. Teo K, Sabourin PJ, O'Brien K, et al. Metabolism of thalidomide in human microsomes, cloned human cytochrome P-450 isozymes, and Hansen's disease patients. *J Biochem Mol Toxicol*. 2000; 14: 140-7.
8. Schumacher H, Smith RL, Williams RT. The metabolism of thalidomide: The fate of thalidomide and some of its hydrolysis products in various species. *Br J Pharmacol* 1965; 25: 338-51.
9. Amato JR. Thalidomide: an antineoplastic agent. *Curr Oncol Rep* 2002; 4: 56-62.
10. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor - alfa production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 699-703.
11. Eriksson T, Björkman S, Roth B, et al. Enantiomers of thalidomide: Blood distribution and the influence of serum albumin on chiral inversion and hydrolysis. *Chirality* 1998; 10: 223-8.
12. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1965; 6: 303-6.
13. Von Moos R, Stolz R, Cerny T, Gillesen S. Thalidomide: from tragedy to promise. *Swiss Med Wkly*. 2003; 133: 77-87.
14. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: Identification of prognostic factors in a Phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492-4.
15. Strupp C, Germing U, Aivado M, et al. Thalidomide for the treat-

- ment of patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2002; 16: 1-6.
16. Eisen T, Boshoff C, Mak I, et al. Continuous low dose thalidomide: A Phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 812-7.
  17. Lin AY, Brophy N, Fisher GA, et al. Phase II study of thalidomide in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21, 2:, p 97b, Abstract 2002, 38th Annual Meeting, May 18-21 2002, Orlando Florida 96.
  18. Xu Y, Ellison C, Martin E, et al. A phase II study of thalidomide in metastatic neuroendocrine tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21, 2: p 30b, Abstract 1931, 38th Annual Meeting, May 18-21 2002, Orlando FL.
  19. Howe M. Thalidomide for treatment of mesothelioma. *Lancet Oncol* 2001; 2: 253.
  20. Govindarajan R, Heaton KM, Broadwater R, Zeitlin A, Lang NP, Hauer-Jensen M. Effect of thalidomide on gastrointestinal toxic effects of irinotecan. *Lancet* 2000; 356: 566-7.
  21. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994; 97: 270-3.
  22. Zagury D, Gallo RC. Anti-cytokine Ab immune therapy: present status and perspectives. *Drug Discovery Today* 2004; 15: 72-81.
  23. Humphreys DP, Glover DJ. Therapeutic antibody production technologies: molecules, applications, expression and purification. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2001; 4: 172-85.
  24. Reichert JM. Monoclonal antibodies in the clinic. *Nat Biotechnol* 2001; 19: 819-22.
  25. Bizzini B, Achour A. "Kinoids": the basis for anticytokine immunization and their use in HIV infection. *Cell Mol Biol* 1995, 41: 351-6.
  26. Gringeri A. Absence of clinical, virological, and immunological signs of progression in HIV-1-infected patients receiving active anti-interferon-alpha immunization: a 30-month follow-up report. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996, 13 55-67.
  27. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 397-440.
  28. Andreakos EA, BM Foxwell, FM Brennan, RN Maini, M Feldmann. Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: present and future. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2002; 13: 299-313.
  29. Fong Y, Tracey KJ, Moldawer LL, et al. Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1 beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. *J Exp Med* 1989; 170: 1627-33.
  30. Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993; 30: 1443-53.
  31. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93.
  32. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 2196-204.
  33. Wendling D, Racadot E, Wijdenes J. Treatment of severe rheumatoid arthritis by anti-interleukin 6 monoclonal antibody. *J Rheumatol* 1993; 20: 259-62.
  34. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129-35.
  35. Brandt J, Haibel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1346-52.
  36. Stone J, Uhlfelder M, Hellmann D, Crook S, Bedocs N, Hoffman G. Etanercept in Wegener's granulomatosis: a 6 months open-label trial evaluate safety [abstr.]. *Arthritis Rheum* 2000; S43: 404.
  37. Weinblatt ME, Maier AL, Overmann SS, Mease PJ, Fraser PA, Gravalles EM. Etanercept in Still's disease in the adult [abstr.]. *Arthritis Rheum* 2000; S43: 391.
  38. Hengstman G, van den Hoogen F, van Engelen B, et al. Anti-TNF blockade with infliximab (Remicade®) in polymyositis and dermatomyositis [abstr.]. *Arthritis Rheum.* 2000; S43: 193.
  39. Ellman MH, MacDonald PA, Hayes FA. Etanercept as treatment for diffuse scleroderma: a pilot study [abstr.]. *Arthritis Rheum* 2000; S43: S193.
  40. Girndt M, Kaul H, Sester U, Ulrich C, Sester M, Georg T, Kohler H. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int* 2002; 62: 949-55.
  41. Asadullah K, Docke WD, Ebeling M, et al. Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a Phase II trial. *Arch Dermatol* 1999; 135: 187-92.