

Effetti pro ed anti-neoplastici dei principali farmaci immunosoppressori usati nella pratica clinica trapiantologica

B. Infante¹, G. Stallone¹, A. Schena², A. Maiorano², L. Gesualdo¹, F.P. Schena², G. Grandaliano²

¹Dipartimento di Scienze Biomediche – S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Foggia

²Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organo – S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Bari

Pro and anti-neoplastic effects of immunosuppressive drug in renal transplantation

The increased efficiency of immunosuppressive drugs obtained in the last few years has significantly reduced the incidence of acute rejection, prolonging transplant survival rates. The inevitable trade-off was however an increased rate of post-transplant infections and malignancies. Furthermore, this problem might get more and more serious in the next future due to the increasing incidence of cancer in immunosuppressed transplant recipients; the introduction of new immunosuppressive strategies is expected to extend significantly allograft survival. The inclusion of older recipients in transplant programs will also likely increase this problem. Thus, cancer may represent a serious cause of morbidity and mortality in patients otherwise successfully treated by organ transplantation. Nevertheless, effective approaches to deal with malignancies in immunosuppressed patients are still far from the clinical arena. Therefore, once cancer occurs in a transplant recipient, clinicians only have two options: to reduce or withdraw the immunosuppression eventually causing acute or chronic allograft rejection, or to continue the standard immunosuppressive therapy while beginning specific therapy for the malignancy. Several clinical studies suggest that the use of immunosuppressive drugs may result in increased cancer incidence, in transplant as well as autoimmune disease patients. This clinical observation is supported by experimental data showing that these drugs enhance cancer cell growth characteristics and inhibit DNA repair mechanisms, clearly suggesting that the increased incidence of neoplastic disease in patients treated with several immunosuppressive drugs is at least partially independent of their immunosuppressive action.

In this scenario it is of particular interest the fact that some immunosuppressive drugs have both an anti-rejection and anti-neoplastic activity. In this review we focus our attention on this potential dual role of immunosuppressive therapy in the development of neoplasia in transplanted patients. (G Ital Nefrol 2006; 23: 389-95)

KEY WORDS: Immunosuppressive drugs, Organ Transplant, Cancer

PAROLE CHIAVE: Terapia immunosoppressiva, Trapianto d’organo, Neoplasia

Introduzione

L’aumentata efficacia della terapia immunosoppressiva ottenuta negli ultimi anni in campo trapiantologico, ed in particolar modo nel trapianto di rene, ha drasticamente ridotto l’incidenza degli episodi di rigetto acuto e ha aumentato la sopravvivenza sia dell’organo trapiantato che del paziente. L’inevitabile *trade-off* di questo traguardo è stato l’aumento dell’incidenza di infezioni e neoplasie post-trapianto (1). L’aumento della vita media del trapianto, insieme con l’uso crescente di organi provenienti da donatori anziani in riceventi con età anagrafica sempre più

elevata, potrebbe far crescere questo problema in maniera esponenziale nel prossimo futuro. Pertanto, la patologia neoplastica, che già occupa un posto di primo piano tra le cause di mortalità e morbilità nei pazienti portatori di trapianto d’organo, potrebbe rappresentare la principale sfida del futuro in campo trapiantologico.

I pazienti con trapianto di rene sono esposti ad una maggiore incidenza di neoplasie rispetto alla popolazione generale, a parità di età e fattori di rischio (1). Secondo il registro Australiano e Neozelandese questo riscontro vale per tutte le neoplasie, sebbene l’incidenza di alcune neoplasie tra le più frequenti nella popolazione generale non risulta aumentata

nei pazienti portatori di trapianto renale, come nel caso del carcinoma della mammella, o lo è solo lievemente, ma non significativamente, come nel caso del carcinoma del polmone, della prostata e del colon (2). A questa regola fanno eccezione i tumori cutanei (prevalentemente carcinomi squamocellulari), che mostrano un'incidenza nei pazienti trapiantati da 4 a 21 volte superiore a quella nella popolazione generale (1). Gli studi epidemiologici indicano, invece, che neoplasie meno frequenti nella popolazione generale presentano un'incidenza particolarmente elevata nei pazienti trapiantati. Infatti, nel periodo post-trapianto, vi è incidenza aumentata rispetto alla popolazione generale di 28-49 volte per le patologie linfoproliferative (raggruppati nella denominazione di *post-transplant lymphoproliferative disease*, PTLD); di 29 volte per i carcinomi labiali, di 400-500 volte per il sarcoma di Kaposi, di 100 volte per i carcinomi vulvari e anali, di 20-38 volte per i carcinomi epatocellulari, di 14-16 volte per il carcinoma della cervice e, infine, lievi aumenti dell'incidenza dei sarcomi (ad esclusione del sarcoma di Kaposi) e dei carcinomi renali *in situ* (1,2). L'incidenza dei tumori aumenta con la durata del *follow-up* post-trapianto. Uno studio australiano condotto su 6596 pazienti mostra che, a 24 anni dall'intervento, la probabilità di sviluppare un tumore maligno dopo il trapianto renale da donatore cadavere è del 66% per le neoplasie cutanee, del 27% per un tumore maligno non cutaneo e del 72% per un qualsiasi tipo di tumore (3).

L'impatto della immunosoppressione sulla comparsa delle neoplasie, è documentata dal confronto tra pazienti trapiantati di rene e pazienti in lista di attesa per trapianto di rene. Da questa analisi emerge che il trapianto, pur riducendo il rischio globale di mortalità del paziente, aumenta significativamente la probabilità di decesso per neoplasia, in particolar modo nei pazienti anziani (3). È chiaro che l'intensa immunosoppressione, necessaria per limitare la risposta immune contro l'organo trapiantato, limita la capacità dell'organismo di eliminare le cellule trasformate in senso neoplastico (4, 5). Inoltre, le ridotte difese immunitarie possono facilitare l'ingresso e l'espansione nell'organismo di *virus* a forte potenziale oncogeno, come l'EBV, legato all'insorgenza di una parte significativa delle PTLD, o i *papillomavirus*, che svolgono un chiaro ruolo patogenetico nei carcinomi della cervice uterina e della vulva (4, 5).

La notevole riduzione della risposta immunitaria nei pazienti trapiantati non è ritenuta da molti sufficiente da sola a spiegare completamente il fenomeno dell'aumentata incidenza post-trapianto della patologia neoplastica. Tra i fattori corresponsabili è stato anche suggerito un ruolo per la stimolazione antigenica cronica, dovuta agli antigeni estranei presenti negli organi trapiantati ed alle infezioni ricorrenti. Questa condizione, caratteristica dei pazienti trapiantati, può, infatti, indurre una stimolazione eccessiva del sistema immunitario, già depresso, "distraendolo" ulteriormente dalla sorveglianza nei confronti delle cellule neoplastiche (4, 5). In alternativa, è possibile che i meccanismi di *feedback* alla base della normale regolazione del sistema

immunitario, alterati dalla terapia immunosoppressiva, non riescano ad esercitare il controllo richiesto sull'espansione clonale, alla base della risposta immune agli alloantigeni e consentano, quindi, una proliferazione linfoide incontrollata e l'insorgenza di particolari forme di patologie linfoproliferative (4, 5). Va, infine, considerato anche il diretto potenziale oncogeno dei farmaci immunosoppressivi. Infatti, è noto che alcuni di questi farmaci possono danneggiare direttamente il DNA, potenziando gli effetti di altri fattori cancerogeni, come i raggi ultravioletti della luce solare (4, 5). Studi recenti suggeriscono, comunque, che non tutti i farmaci immunosoppressivi promuovono l'insorgenza di neoplasie nei pazienti trapiantati ed alcuni di essi presentano proprietà potenzialmente antineoplastiche.

In questa revisione focalizzeremo l'attenzione sulle proprietà pro ed anti-neoplastiche dei principali farmaci immunosoppressivi comunemente usati nella pratica clinica trapiantologica.

Test di verifica

1) L'incidenza di neoplasie "de novo" è aumentata nei pazienti portatori di trapianto d'organo?

- a. Sì
- b. No
- c. Solo nei pazienti con trapianto di fegato
- d. Solo nei pazienti anziani
- e. Solo in alcune regioni geografiche.

2) I tumori maligni più frequenti nella popolazione generale mostrano un incremento fra i pazienti trapiantati?

- a. Sì
- b. No
- c. No, ad eccezione dei tumori cutanei
- d. Sì, solo nei pazienti con trapianto di rene
- e. Sì, ma solo nei soggetti anziani.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Anticorpi monoclonali e policlonali

Gli anticorpi diretti contro diversi epitopi di membrana dei linfociti attivati rivestono un ruolo di primo piano nella terapia di induzione nell'immediato post-trapianto e nel trattamento del rigetto acuto severo resistente alla terapia steroidea (6). Tre di questi agenti biologici sono comunemente usati in campo trapiantologico: gli anticorpi monoclonali anti-CD3, che riconoscono il *T cell receptor*, gli anticorpi policlonali anti-timociti (ATG) che riconoscono più antigeni di superficie, e gli anticorpi monoclonali chi-

merici o umanizzati anti-CD25, rivolti contro la sub-unità alfa del recettore per l'interleuchina 2 (6). Tutti questi agenti biologici inducono una profonda depressione della risposta immunologica ed è quindi possibile che influenzino l'incidenza di neoplasie. In effetti, recentemente, il gruppo del *Collaborative Transplant Study* ha riportato che l'uso come terapia di induzione sia degli anticorpi anti-CD3 sia degli ATG, ma non degli anti-CD25, è correlata con un aumento notevole dell'incidenza di linfomi, in particolar modo nel primo anno post-trapianto (7).

Inibitori della calcineurina

L'introduzione della ciclosporina A nella terapia immunosoppressiva dei trapianti nella prima metà degli anni ottanta ha migliorato in maniera significativa l'outcome a breve e lungo termine dei trapianti di organo (8). Tale miglioramento è da attribuire al potente effetto immunosoppressore di questo farmaco, basato su due principali effetti molecolari: l'inibizione dell'espressione genica e della conseguente produzione di Interleuchina-2 (IL-2) e l'induzione della produzione di *Transforming growth factor* (TGF) β_1 , un potente inibitore della proliferazione dei linfociti T indotta dall'IL-2 (9, 10). Sfortunatamente, lo sviluppo di neoplasie con un inconsueto fenotipo aggressivo è stato posto in relazione all'immunosoppressione con ciclosporina (11, 12).

Hojo et al. (14) hanno dimostrato un'azione diretta del farmaco sul fenotipo delle cellule neoplastiche. Infatti, quando esposte *in vitro* al farmaco tali cellule aumentano la velocità di proliferazione e di migrazione. Gli stessi Autori hanno suggerito che questo effetto potrebbe essere mediato dall'aumentata espressione di TGF- β_1 . Guba et al. hanno osservato, in topi affetti da adenocarcinoma del colon, un effetto cancerogeno della ciclosporina non correlato né all'azione immunosoppressiva, né alla modulazione da parte del farmaco del fenotipo delle cellule neoplastiche. Nel loro lavoro questi autori dimostrano, infatti, che la ciclosporina presenta un potente effetto angiogenico che promuove la crescita della neoplasia inducendone una migliore vascolarizzazione. Questo effetto sembra essere correlato con un'aumentata espressione del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), uno dei più potenti fattori angiogenici, promossa dalla somministrazione di ciclosporina (15). Questa osservazione è stata confermata anche da Shihab et al., nei ratti trattati con ciclosporina (16).

Questo effetto, dimostrato *in vitro* ed in modelli sperimentali animali sui meccanismi di regolazione dell'angiogenesi, può riconoscere un suo riscontro clinico nell'aumentata incidenza del sarcoma di Kaposi nei pazienti trattati cronicamente con ciclosporina (17). Questa neoplasia è, infatti, un sarcoma di origine vascolare e nel suo sviluppo il VEGF gioca un ruolo patogenetico di primo piano. I pazienti sottoposti a trapianto d'organo presentano un rischio di sviluppa-

re un sarcoma di Kaposi 224 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (18-21). La mediana di intervallo tra il trapianto e la diagnosi di sarcoma di Kaposi è compresa tra i 29 e i 31 mesi (20). L'intervallo di tempo che intercorre tra il trapianto e l'insorgenza della malattia si riduce a circa 12 mesi nei trapiantati trattati con ciclosporina (17).

Oltre al VEGF, tra gli innumerevoli fattori di crescita e citochine che giocano un ruolo importante nella comparsa e successiva crescita delle neoplasie post-trapianto, un posto di rilievo è occupato dall'IL-6. Questa citochina pro-infiammatoria svolge un ruolo chiave nella patogenesi di numerose neoplasie ematologiche (22). D'altro canto, i pazienti trattati con ciclosporina presentano un'elevata incidenza di PTLD (23). In linea con questa osservazione clinica, Tanner et al. hanno dimostrato che i pazienti trapiantati in terapia con ciclosporina presentano un significativo aumento dell'espressione dell'IL-6 e che la ciclosporina è in grado di indurre un ulteriore aumento nell'espressione genica dell'IL-6 nei linfomonociti infettati con EBV (22).

Herman et al. (24) hanno suggerito un ulteriore meccanismo potenzialmente alla base dell'effetto "cancerogeno" della ciclosporina. Questi Autori hanno, infatti, dimostrato che una più alta incidenza di neoplasie in pazienti portatori di trapianto renale in trattamento con ciclosporina è causata dall'inibizione da parte di questo farmaco dei meccanismi molecolari alla base dei processi di riparazione del DNA.

Se vi sono dati per poter suggerire un effetto pro-neoplastico della ciclosporina, è anche noto che questo farmaco inibisce nelle cellule neoplastiche la produzione della glicoproteina p, il prodotto del gene MDR (*multi-drug resistance*), una pompa di membrana che permette alle cellule di eliminare i farmaci anti-neoplastici (25). Sulla base di questa osservazione è stato suggerito l'uso della ciclosporina in combinazione con tali farmaci per ridurre la loro eliminazione da parte delle cellule tumorali (26).

Meno dati rispetto alla ciclosporina sono disponibili per il FK506 o tacrolimus. Recenti studi sperimentali dimostrano, comunque, un aumento significativo della risposta proliferativa nelle cellule di epatoma umano in coltura in presenza di FK506 (27). Questa osservazione è supportata dall'osservazione che, dopo il trapianto di fegato, i pazienti in trattamento con FK506 mostrano un'aumentata incidenza di neoplasie (28). Inoltre, Opelz et al. hanno recentemente dimostrato che il FK506 raddoppia il rischio di linfoma in una vasta popolazione di pazienti portatori di trapianto renale, polmonare, epatico e cardiaco (7).

Corticosteroidi

I corticosteroidi sono stati universalmente utilizzati fin dall'inizio dell'era trapiantologica. Il loro meccanismo d'azione sul sistema immunitario si esplica attraverso la

ridotta attivazione dei linfociti T *helper* e *suppressor*, l'interferenza sulle funzioni dei macrofagi, l'inibizione dell'espressione degli antigeni di classe II del sistema HLA, la ridotta produzione di IL-2 e IL-5 e, quando usati ad alte dosi, sulla inibizione della risposta citotossica (6).

È ben noto che gli steroidi sono attualmente utilizzati nel trattamento di alcune neoplasie, inclusi i linfomi, ma gli stessi steroidi sono stati associati con l'insorgenza di altri diversi tipi di neoplasie post-trapianto (29, 30).

Test di verifica

3) Nel periodo post-trapianto, vi è un'umentata incidenza di Sarcoma di Kaposi pari a:

- 14-16 volte
- 28-49 volte
- 400-500 volte
- Non vi è un aumento dell'incidenza per questa neoplasia
- Non si osserva un aumento ma bensì una riduzione.

4) Gli anticorpi monoclonali e policlonali:

- Aumentano il rischio di neoplasia
- Non hanno alcun effetto sul rischio di neoplasia
- L'effetto pro-neoplastico si osserva solo nell'anziano
- L'effetto pro-neoplastico si osserva solo se associati alla Ciclosporina
- Il loro effetto pro-neoplastico non è noto.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Azatioprina

L'azatioprina (AZA) blocca la sintesi del DNA e dell'RNA e causa un'efficace immunosoppressione inibendo la proliferazione linfocitaria (6). Questa azione anti-proliferativa potrebbe suggerire un possibile effetto anti-neoplastico di questo farmaco. Tuttavia, numerosi studi clinici dimostrano un'umentata incidenza di linfomi in corso di terapie con AZA, anche per brevi periodi (31). Oltre all'umentato rischio di linfomi, l'AZA è stata correlata con l'induzione di un'ampia varietà di neoplasie di organi solidi, inclusi carcinoma a cellule squamose (32), neoplasie vescicali (33), della mammella (34), e cerebrali (35).

Recentemente, O'Donovan et al. hanno dimostrato un effetto sinergico dell'azatioprina e delle radiazioni UVA nello sviluppo delle neoplasie cutanee (36). Infatti, l'azatioprina causa un accumulo progressivo di 6-tioguanina nel DNA e questo renderebbe particolarmente sensibili le cellule all'effetto mutagenico delle radiazioni UVA.

Micofenolato mofetile

Il Micofenolato Mofetile (MMF) è stato di recente identificato come un efficace agente immunosoppressivo nei trapianti d'organo. Questo farmaco è un inibitore dell'enzima inosin-monofosfato deidrogenasi (IMPDH) (6). L'IMPDH è necessario per la sintesi *de novo* di guanina-fosfato (GMP). La sua inibizione porta ad una ridotta proliferazione dei linfociti, in quanto queste cellule sono particolarmente suscettibili all'inibizione della via di sintesi "*de novo*" del GMP. Oltre al suo ben documentato effetto immunosoppressivo mediante il blocco della via di sintesi *de novo* delle purine, il MMF sembra possedere alcuni effetti anti-neoplastici (37-39). L'analisi dei dati del *Collaborative Transplant Study Registries* e dell'*United Network for Organ Sharing* mostra una piccola ma significativa riduzione dell'incidenza di neoplasie in pazienti in trattamento con MMF (40).

Inibitori di mTOR

La rapamicina o *sirolimus* è un agente immunosoppressivo che forma un complesso con la proteina legante l'FK (FKBP: *FK-binding protein*) che, a sua volta, lega con alta affinità il *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) bloccandone l'attivazione (6). La rapamicina ed i suoi derivati, inclusi CCI-779 e RAD001, inibiscono mTOR riducendo l'attività della *serin-treonin* chinasi p70S6 e la conseguente traslazione degli RNA messaggeri richiesti per la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S (6). Questa azione, causando un blocco efficace della proliferazione linfocitaria indotta dall'IL-2, è la base dell'attività immunosoppressiva degli inibitori di mTOR (6).

Studi *in vivo* dimostrano che sia la rapamicina sia un suo estere, il CCI-779, arrestano la crescita di diverse linee cellulari neoplastiche umane (41). Un altro analogo della rapamicina, il RAD001 (*everolimus*) mostra un effetto anti-proliferativo *in vitro* ed *in vivo* sui linfociti B infettati dall'EBV (42, 43). Questo effetto sembra derivare da un blocco del ciclo cellulare a livello della fase tardiva di G1 e dalla successiva comparsa di fenomeni apoptotici (44). È stato riportato che la rapamicina può rallentare lo sviluppo della neoplasia influenzando altre funzioni delle cellule tumorali. Per esempio, la rapamicina induce l'espressione della E-caderina, che aumenta l'adesività cellulare e pertanto riduce teoricamente lo sviluppo di potenziali lesioni metastatiche della neoplasia (45).

L'azione anti-neoplastica di questa classe di farmaci va però oltre gli effetti diretti sulle cellule neoplastiche. Infatti, è stato recentemente dimostrato che la rapamicina svolge un potente effetto anti-neoplastico attraverso un meccanismo indiretto di blocco dell'angiogenesi (15). Guba et al. (15) hanno dimostrato in un modello di carcinoma del colon nel topo che la rapamicina inibisce la progressione del tumore attraverso un'attività anti-angiogenetica legata ad una ridotta

produzione di VEGF ed una limitata risposta proliferativa delle cellule endoteliali alla stimolazione con il VEGF.

Una simile osservazione è stata riportata anche da Luan et al. (46) in modelli di topo con carcinoma renale metastatizzato. Recentemente, il nostro gruppo ha dimostrato in 15 pazienti portatori di trapianto renale che la conversione da inibitori della calcineurina a rapamicina è in grado di indurre la regressione del sarcoma di Kaposi esercitando, al contempo, un effetto anti-rigetto assolutamente efficace (47). Inoltre, abbiamo dimostrato che questo effetto della rapamicina nell'uomo si basa sugli stessi meccanismi molecolari suggeriti nei modelli sperimentali (15, 46). Infatti, anche in questa neoplasia umana la rapamicina inibiva significativamente l'espressione del VEGF nel sito della neoplasia. Questa osservazione è stata successivamente confermata dal gruppo di Campistol (48) su altri 8 pazienti trapiantati. L'azione anti-neoplastica della rapamicina non è comunque limitata al sarcoma di Kaposi. Recentemente, Campistol et al. hanno riportato che la sospensione della Ciclosporina tre mesi dopo il trapianto, in presenza di rapamicina, riduce drammaticamente l'incidenza di neoplasie nei primi cinque anni post-trapianto (49).

Il punto di maggior importanza e di notevole vantaggio clinico circa questo effetto "collaterale" della rapamicina, è che la dose efficace di farmaco comunemente usata per l'attività immunosoppressiva coincide con la dose richiesta per l'effetto anti-angiogenetico (15, 46, 47). Questo doppio ruolo del farmaco può risultare particolarmente importante in tutte quelle situazioni in cui i pazienti trapiantati sono ad alto rischio per recidiva di neoplasia o presentano una neoplasia *de novo* post-trapianto.

Test di verifica

5) L'associazione della Ciclosporina con il Sarcoma di Kaposi nei pazienti trapiantati può essere dovuta a:

- Uno stato di eccessiva immunosoppressione
- Una iperespressione del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)
- Entrambe le precedenti
- Nessuna delle precedenti
- Non è noto.

6) Quale fra i farmaci immunosoppressori possiede documentate proprietà anti-neoplastiche ed anti-angiogenetiche?

- Corticosteroidi
- Ciclosporina
- Azatioprina
- Rapamicina
- Anticorpi monoclonali anti-CD25.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

I farmaci immunosoppressivi a nostra disposizione sono sempre più numerosi ed efficaci ed il loro uso è gravato in misura sempre maggiore da effetti collaterali. È perciò fondamentale ricordare che i protocolli immunosoppressivi devono minimizzare il rischio di rigetto acuto ed aumentare la sopravvivenza dell'organo trapiantato, riducendo però al minimo indispensabile i potenziali effetti negativi sulla qualità e la durata della vita del paziente trapiantato. L'ottimizzazione dei protocolli terapeutici deve essere, quindi, rivolta alla riduzione degli effetti collaterali sia sfruttando lo specifico meccanismo d'azione del farmaco, sia l'effetto sinergico dei diversi farmaci. In quest'ambito va anche considerata, come un *target* fondamentale di questo processo, la prevenzione della patologia neoplastica.

D'altro canto, la modulazione dell'immunosoppressione nei pazienti portatori di trapianto affetti da neoplasia rimane di non univoca interpretazione. Fino a qualche anno fa, una volta che una neoplasia si presentava in un paziente trapiantato, esisteva solo una opzione terapeutica, al di là della specifica terapia anti-neoplastica: ridurre o sospendere l'immunosoppressione con il conseguente rischio di rigetto.

Numerose osservazioni hanno recentemente suggerito che alcuni farmaci immunosoppressori possono presentare un effetto "anti-neoplastico". Potremmo, quindi, già essere in possesso di strumenti terapeutici efficaci per controllare simultaneamente il rigetto dell'organo trapiantato e la comparsa di neoplasie nei pazienti trapiantati. Nuovi studi clinici randomizzati e controllati, disegnati a tale scopo sarebbero essenziali per documentare definitivamente le potenziali attività anti-neoplastiche dei nuovi farmaci immunosoppressivi.

Riassunto

L'introduzione negli ultimi dieci anni di farmaci immunosoppressivi sempre più potenti ha ridotto significativamente l'incidenza di rigetti acuti ed ha prolungato la sopravvivenza degli organi trapiantati. L'inevitabile *trade-off* è stato un aumento dell'incidenza di infezioni e neoplasie. Inoltre, l'apertura dell'opzione terapeutica trapianto a fasce d'età più avanzata ha fatto sì che la patologia neoplastica stia diventando una delle principali cause di mortalità e morbilità nei pazienti portatori di trapianto d'organo. È noto che i pazienti con trapianto di rene sono esposti ad una maggiore incidenza di neoplasie rispetto alla popolazione generale, comparabile per età e fattori di rischio. L'impatto della immunosoppressione sulla comparsa delle neoplasie è dimostrata dal confronto tra i pazienti trapiantati di rene e quelli in lista di attesa per il trapianto. Da questa analisi emerge che il trapianto, pur riducendo il rischio globale di mortalità del paziente con insufficienza renale cronica in

trattamento sostitutivo, aumenta la probabilità di decesso per neoplasia, specie nei pazienti anziani. Comunque, la sola immunosoppressione non è ritenuta da molti sufficiente a spiegare completamente questo fenomeno. Studi recenti suggeriscono che alcuni farmaci immunosoppressivi possono avere un effetto diretto sulle cellule neoplastiche e sulla vascolarizzazione delle neoplasie che ne possono favorire la progressione. D'altro canto, altri di questi farmaci possono presentare delle proprietà potenzialmente anti-neoplastiche. Attualmente, quindi, potremmo già essere in possesso di alcuni strumenti terapeutici per controllare simultaneamente sia lo sviluppo di rigetto e che la comparsa di patologie neoplastiche nei pazienti portatori di tra-

pianto d'organo. In questa revisione della letteratura focalizzeremo l'attenzione sulle proprietà pro ed anti-neoplastiche dei principali farmaci immunosoppressivi comunemente usati nella pratica clinica trapiantologica.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giuseppe Grandaliano

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organo (DETO)

S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto

Università degli Studi di Bari

Piazza Giulio Cesare, 11

70123 Bari

e-mail: g.grandaliano @nephro.uniba.it

Bibliografia

- Souillou J-P, Giral M. Controlling the incidence of infection and malignancy by modifying immunosuppression. *Transplantation* 2001 (Suppl): S89-93.
- Stewart T, Tsal J, Grayson H, et al. Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *The Lancet* 1995; 346: 796-8.
- Meier-Kriesche H, Ojo A, Hanson J, Kaplan B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59: 1539-43.
- Penn I. Depressed immunity and development of cancer. *Cancer Detect Prev* 1994; 18: 241-53.
- Penn I. Malignancy after immunosuppressive therapy: How can the risk be reduced? *Clin Immunotherapy* 1995; 4: 207-14.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004 Dec 23; 351(26): 2715-29.
- Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; 4: 222-30.
- Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1725-8.
- Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts A B, et al. Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J Exp Med* 2003; 163: 1037-42.
- Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 365-7.
- Masuhara M, Ogasawara H, Katyal SL, et al. Cyclosporine stimulates hepatocyte proliferation and accelerates development of hepatocellular carcinomas in rats. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1579-83.
- Shimizu T, Martin MS, Pelletier H, et al. Effects of cyclosporin A on progressive and regressive tumors induced by two cancer lines derived from a single colon carcinoma chemically induced in the rat. *Immunobiology* 1989; 178: 401-8.
- Van de Vrie W, Marquet RL, Eggermont AM. Cyclosporin A enhances locoregional metastasis of the CC531 rat colon tumour. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 21-9.
- Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530-3.
- Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8: 128-34.
- Shihab FS, Bennett WM, Isaac J, et al. Nitric oxide modulates vascular endothelial growth factor and receptors in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 2003; 63: 522-8.
- Penn I, Brunson ME. Cancers after cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1988; 20: 885-7.
- Farge D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. *Eur J Med* 1993; 2: 339-43.
- Farge D, Lebbe C, Marjanovic Z, et al. Human herpes virus-8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67: 1236-42.
- Montagnino G, Bencini PL, Tarantino A, et al. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. *Am J Nephrol* 1994; 14: 121-9.
- Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with normal population and with patients under dialytic treatment. *Clin Transplant* 1996; 10: 461-9.
- Tanner JE, Menezes J. Interleukin-6 and Epstein-Barr virus induction by cyclosporine A: potential role in lymphoproliferative disease. *Blood* 1994; 84: 3956-62.
- Walz G, Zanker B, Melton LB, et al. Possible association of the immunosuppressive and B cell lymphoma-promoting properties of cyclosporine. *Transplantation* 1990; 49: 191-8.
- Herman M, Weinstein T, Korzets A, et al. Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 14-21.
- Twentyman PR, Fox NE, White DJ. Cyclosporin A and its analogues as modifiers of adriamycin and vincristine resistance in a multi-drug resistant human lung cancer cell line. *Br J Cancer* 1987; 56: 55-60.
- Lin HL, Lui WY, Liu TY, et al. Reversal of Taxol resistance in hepatoma by cyclosporin A: involvement of the PI-3 kinase-AKT 1 pathway. *Br J Cancer* 2003; 88: 973-9.
- Schumacher G, Oidtmann M, Rosewicz S, et al. Sirolimus inhibits growth of human hepatoma cells in contrast to tacrolimus which promotes cell growth. *Transplant Proc* 2002; 34: 1392-5.
- Jonas S, Rayes N, Neumann U, et al. *De novo* malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 2003; 80: 1141-9.
- Walker SE, Anver MR, Schechter SL et al. Prolonged lifespan and high incidence of neoplasms in NZB/NZV mice treated with hydrocortisone sodium succinate. *Kidney Int* 1978; 14:151-8.
- Trattner A, Hodak E, David M et al. The appearance of Kaposi Sarcoma during corticosteroid therapy. *Cancer* 1993; 72:1779-84.
- Penn I, Hammond W, Brettschneider L, et al. Malignant lympho-

- mas in transplantation patients. *Transplant Proc* 1969; 1: 106-9.
32. Bottomley WW, Ford G, Cunliffe WJ, et al. Aggressive squamous cell carcinomas developing in patients receiving long-term azathioprine. *Br J Haematol* 1995; 133: 460-7.
 33. Scharf J, Nahir M, Eidelman S, et al. Carcinoma of the bladder with azathioprine therapy. *JAMA* 1997; 237: 152-6.
 34. Krutchik AN, Buzdar AU, Tashima CK. Azathioprine and breast carcinoma. *JAMA* 1978; 239: 107-11.
 35. Schneck SA, Penn I. De-novo brain tumours in renal-transplant recipients. *Lancet* 1971; 1: 983-9.
 36. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005; 309: 1871-4.
 37. Sweeney MJ, Hoffman DH, Esterman MA. Metabolism and biochemistry of mycophenolic acid. *Cancer Res* 1972; 32: 1803-9.
 38. Tressler RJ, Garvin LJ, Slate DL. Anti-tumor activity of mycophenolate mofetil against human and mouse tumors *in vivo*. *Int J Cancer* 1994; 57: 568-75.
 39. Yokoyama I, Hayashi S, Kobayashi T, et al. Immunosuppressive drugs and their effect on experimental tumor growth. *Transpl Int* 1995; 8: 251-9.
 40. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005; 5: 2954-60.
 41. Huang S, Houghton PJ. Targeting mTOR signaling for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 371-85.
 42. Majewski M, Korecka M, Kossev P, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes *in vitro* and *in vivo*: a potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4285-9.
 43. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation* 2003; 75: 1710-6.
 44. Nepomuceno RR, Balatoni CE, Natkunam Y, et al. Rapamycin inhibits the interleukin 10 signal transduction pathway and the growth of Epstein Barr virus B-cell lymphomas. *Cancer Res* 2003; 63: 4472-9.
 45. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, et al. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation* 2002; 73: 1565-74.
 46. Luan FL, Ding R, Sharma VK, Chon WJ, Lagman M, Suthanthiran M. Rapamycin is an effective inhibitor of human renal cancer metastasis. *Kidney Int* 2003; 63:917-26.
 47. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Rapamycin for Kaposi's Sarcoma in renal transplant patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317-23.
 48. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353: 846-7.
 49. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-9.