

RIGETTO MEDIATO DA ANTICORPI NEL TRAPIANTO RENALE: PUNTO DELLA SITUAZIONE



Prof. Luigi Biancone

S.C.U. Nefrologia, Dialisi e Trapianti
Ospedale San Giovanni Battista di Torino
e Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi
10100 Torino
✉ e-mail: Luigi.biancone@unito.it

La possibilità di innescare un rigetto di rene trapiantato da parte di alloanticorpi è nozione che risale agli albori della trapiantologia moderna. Negli ultimi anni, tre sono le ragioni che hanno riportato l'attenzione su questo fenomeno: 1) la definizione di un marker tissutale di danno da anticorpi (il C4d) rilevabile sulle biopsie; 2) lo sviluppo di metodiche di laboratorio per la precisa rilevazione di anticorpi anti-HLA del donatore nel siero dei pazienti; 3) e soprattutto la possibilità che essi possano indurre non solo un danno acuto ma anche un danno cronico. Il C4d è un frammento del complemento che si lega in modo covalente e perciò più "resistente" alla superficie delle cellule endoteliali in seguito all'attacco di alloanticorpi. Inizialmente identificato sull'endotelio dei capillari peritubulari di biopsie renali in corso di rigetto vascolare acuto, è stato in seguito rilevato anche in campioni di nefropatia cronica da trapianto, ed è associato con ridotta sopravvivenza del *graft* come segnalato anche recentemente (1, 2). In una elevata percentuale dei casi sia acuti che cronici la positività per il C4d era associata al riscontro di anticorpi anti-donatore diretti verso gli antigeni di istocompatibilità. La convinzione dell'importanza del danno anticorpale deriva anche da grossi studi statistici che hanno dimostrato che in presenza di anticorpi anti-donatore la sopravvivenza del *graft* a lungo termine è significativamente inferiore. Si è andata perciò consolidando negli anni l'idea che una quota dei casi con nefropatia cronica, definibile mediante la positività al C4d e la presenza nel siero di anticorpi anti-donatore, possa primariamente essere causata da un meccanismo cronico di danno da anticorpi e pertanto potenzialmente necessitare di un approccio terapeutico differente. In questa direzione è stata recentemente modificata la classificazione di Banff (3). Qual è stato l'impatto clinico di tutto ciò in questi anni? Innanzitutto, per quanto riguarda il rigetto umorale acuto, sono state meglio codificate le diverse opzioni di trattamento quali l'uso di metodiche di rimozione delle immunoglobuline, come la plasmaferesi o l'immunoassorbimento associate a immunoglobuline ev, o da immunoglobuline ev ad alte dosi in associazione a boli di steroide, o mediante l'utilizzo di anticorpi depletivi verso i linfociti B, come il rituximab (anticorpo anti-CD20) ma anche il "classico" siero anti-timocitario che in realtà agisce non solo sulle cellule T ma anche B. Inoltre, sono stati sviluppati dei protocolli di desensibilizzazione pre-trapianto per i pazienti iperimmuni, per i trapianti contro-*cross-match* e per i trapianti da donatore ABO-incompatibili. Diversamente, per quanto riguarda il "rigetto cronico anticorpo-mediato" si è lungi da avere soluzioni che abbiano il conforto di solide esperienze. Un beneficio teorico può avere l'inserimento di micofenolato in queste situazioni, in forza del suo effetto antiproliferativo sui linfociti sia T che B e desumendolo da studi che hanno dimostrato un ridotto sviluppo "de novo" di anticorpi in pazienti trattati con MMF rispetto ad azatioprina. Per quanto riguarda l'effetto "sul cronico" dei trattamenti sopraccitati per il rigetto acuto anticorpo-mediato, non si hanno al momento dati, se non qualche sporadico *case report*. Di qui l'importanza dell'avvio di studi multicentrici di terapie con sufficiente potenza statistica e con una architettura ad ampio respiro in grado di dare un messaggio miliare nel campo, che in attesa del loro completamento potrà cominciare a riflettere su risultati sia positivi che negativi riportati dalle segnalazioni e dalle piccole casistiche.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. David-Neto E, Prado E, Beutel A, et al. C4d-positive chronic rejection: a frequent entity with a poor outcome. *Transplantation* 2007; 84: 1391-8.
2. Seemayer CA, Gaspert A, Nickleit V, et al. C4d staining of renal allograft biopsies: a comparative analysis of different staining techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 568-76.
3. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-26.

LE CALCIFICAZIONI VASCOLARI: ESISTE UN *LINK* TRA IPERFOSFOREMIA E IPERGLICEMIA?



Dr. Mario Cozzolino

U.O. Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera San Paolo
Polo Universitario
20142 Milano

✉ e-mail: mariocozzolino@hotmail.com

Le calcificazioni arteriose della tunica media sono un fattore predittivo indipendente di mortalità per causa cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e nei soggetti affetti da insufficienza renale cronica in dialisi. La ricerca dei meccanismi alla base del processo di calcificazione vascolare in questi pazienti è in continuo fermento e la letteratura Internazionale quotidianamente produce dati che cercano di far meglio comprendere la fisiopatologia e le basi molecolari di questa patologia (1).

Nel corso dell'ultima decade, Giachelli et al. (2), hanno condotto brillanti studi *in vitro* che hanno dimostrato come concentrazioni elevate di fosfato determinino calcificazioni diffuse di cellule muscolari lisce della tunica vascolare media di aorta umana, attraverso l'attivazione di un fattore di trascrizione che regola l'attività degli osteoblasti (Cbfa-1, *Core binding factor alpha 1*). Inoltre, il fosfato agirebbe in maniera diretta sulle cellule muscolari lisce della tunica media arteriosa dapprima riducendo l'espressione di quelle proteine che ne regolano la funzionalità (*α-smooth muscle actin*), per poi direttamente regolare il processo di calcificazione, indipendentemente da variazioni dei livelli di calcio e vitamina D.

Molti Autori hanno cercato di comprendere quali similitudini potessero coesistere nel meccanismo fosforo-mediato che indurrebbe le calcificazioni vascolari nei pazienti in dialisi, e il meccanismo glucosio-mediato che provocherebbe la calcificazione della tunica media nei pazienti diabetici.

Nel mese di novembre 2007 è stato pubblicato sulla rivista *Atherosclerosis* un articolo sul ruolo dell'insulina nel ridurre il processo di calcificazione delle cellule muscolari lisce della tunica media indotto da elevate concentrazioni di fosfato. Nel loro lavoro, Low Wang et al. (3), dimostrano che solo quando le concentrazioni di fosfato nel mezzo di coltura cellulare raggiungono livelli di 2 mM si ottiene la calcificazione vascolare e che l'insulina riduce questo processo in maniera dose-dipendente. Inoltre, gli Autori descrivono la capacità dell'insulina nel ridurre le concentrazioni di fosfato e contemporaneamente promuoverne la redistribuzione dal circolo nei tessuti attraverso la regolazione diretta sulle cellule muscolari lisce della tunica media su un trasporto sodio-fosfato dipendente (3).

È quindi possibile trovare un *link* tra calcificazioni vascolari, iperfosforemia e iperglicemia? Sebbene questi studi sperimentali siano *in vitro*, esistono evidenze cliniche che mostrano come i soggetti con insulino-resistenza sviluppino un'iperinsulinemia compensatoria per mantenere livelli normali di glicemia. Inoltre, i pazienti con sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2 e iniziale malattia renale cronica allo stadio 1-2 possiedono delle caratteristiche diverse rispetto ai pazienti con insufficienza renale cronica in dialisi. Infatti, in questi soggetti la microinfiammazione sembra giocare un ruolo chiave. Livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie (proteina C reattiva, PCR) e livelli ridotti di fetuina-A (proteina negativa della fase acuta dell'infiammazione e inibitore circolante della formazione di idrossiapatite) sono caratteristiche dei pazienti con valori di filtrato glomerulare inferiore a 30 mL/min, mentre i soggetti con iniziale danno renale hanno livelli di fetuina-A più elevati e normali livelli di PCR.

In conclusione, dato che nei soggetti uremici l'iperfosforemia gioca un ruolo chiave nella patogenesi delle calcificazioni vascolari e della mortalità per causa cardio-vascolare, diventa essenziale il controllo dei livelli plasmatici di fosforo nei pazienti in dialisi. I dati che derivano dalla letteratura più recente dimostrano come l'insulina possa controllare le calcificazioni vascolari non solo attraverso il controllo della glicemia, ma anche attraverso il controllo del fosfato.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, et al. Vascular calcification and uremia: What do we know? *Am J Nephrol* 2008; 28: 339-46.
2. Jono S, McKee MD, Murray CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87 (7): E10-7.
3. Low Wang CC, Sorribas V, Sharma G, et al. Insulin attenuates vascular smooth muscle calcification but increases vascular smooth muscle cell phosphate transport. *Atherosclerosis* 2007; 195: e65-75.

LA TOLLERANZA È UNA CHIMERA?



Dr. Gianluca Fasoli

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo
27100 Pavia
✉ e-mail: gianlucafasoli@hotmail.com

Una delle maggiori limitazioni dei trapianti di organi solidi è il rigetto che può portare in tempi più o meno lunghi alla riduzione della funzione dell'organo trapiantato. Le strategie per limitare la risposta immunitaria nei confronti dell'organo trapiantato e quindi la possibilità di rigetto sono molteplici: 1) ridurre la immunogenicità del trapianto riducendo le differenze tra il donatore e il ricevente; 2) ridurre la risposta immunitaria del ricevente con la terapia immunosoppressiva; 3) indurre una tolleranza del ricevente che sia

donatore specifica. È ovvio che tra le tre strategie l'ultima è sicuramente la migliore.

L'induzione della tolleranza è sempre stata il sogno dei ricercatori nel campo della trapiantologia. Ma finora è stata una chimera. Tuttavia proprio il chimerismo, la coesistenza di cellule da individui geneticamente differenti, sembra la chiave del problema.

Già nel 1953 Billingham (1) dimostrò la presenza di chimerismo nel trapianto per sostituzione di cellule del donatore con quelle del ricevente. Fu ipotizzato che questo chimerismo potesse ridurre la risposta immunitaria verso il *graft* inducendo tolleranza. Le cellule endoteliali sono cellule presentanti l'antigene e sono le prime cellule del *graft* che vengono in contatto con i linfociti dell'ospite. Tuttavia Lagoaij nel 2001 (2) suggerì che il chimerismo di cellule endoteliali era conseguente alla riparazione dell'endotelio da parte di cellule del ricevente dopo episodi di rigetto acuto vascolare. Dato non confermato da Bai (3) che con metodica di ibridazione *in situ* dimostrò la mancanza di correlazione tra chimerismo di cellule endoteliali ed episodi di rigetto. Il rigetto vascolare potrebbe quindi iniziare una cascata di eventi che porterebbero alla riparazione dell'endotelio con cellule del ricevente e questo potrebbe favorire la sopravvivenza dell'organo a lungo termine.

In studi sperimentali la tolleranza è stata indotta associando al trapianto di organo solido quello di cellule emopoietiche dal donatore. La continua presenza di cellule immunitarie del donatore nei tessuti linfoidi e nel timo del ricevente, promuoverebbe e manterrebbe la tolleranza immunitaria attraverso l'eliminazione di cloni cellulari che reagiscono con gli antigeni del *graft*. I tre lavori apparsi su *New England Journal of Medicine* (4-6) sembrano confermare questa ipotesi e soprattutto dimostrano la possibilità di indurre tolleranza anche nell'uomo. In tutti i pazienti considerati, il chimerismo indotto o prodottosi in maniera casuale per migrazione di cellule ematopoietiche dal fegato trapiantato, ha reso possibile la sospensione della terapia immunosoppressiva con una buona funzione dell'organo trapiantato a lungo termine. Inoltre i soggetti trapiantati presentavano una tolleranza donatore-specifica conservando quindi la possibilità di rispondere ad altri antigeni come quelli virali. Gli Autori hanno utilizzato lo stesso regime di trattamento utilizzato nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo per neoplasie linfoproliferative riducendo però l'infusione di linfociti T CD3+ per ridurre il rischio di GVHD. Nonostante alcuni punti deboli come *follow-up* non molto lungo, chimerismo presente solo per 21 giorni nella maggior parte dei soggetti, trapianto di rene solo da donatore vivente, potenziali effetti collaterali della pesante terapia immunosoppressiva iniziale, perdita del *graft* per rigetto in uno dei soggetti, questi lavori confermano la possibilità che un chimerismo non completo, anche se transitorio, può essere associato con una persistente tolleranza di trapianto d'organo nell'uomo, senza sviluppo di GVHD.

Altro interessante spunto su cui meditare è la possibilità che la terapia immunosoppressiva somministrata ai riceventi di trapianto d'organo nei protocolli standard nei primi mesi dal trapianto, che coincidono con quelli di massima proliferazione di leucociti, possa interferire con i processi che portano alla tolleranza. Quindi minimizzare la terapia immunosoppressiva potrebbe servire non solo ad eliminare gli effetti tossici a lungo termine di questi farmaci ma anche a cercare di mantenere uno stato di chimerismo con rapporto tra antigeni *self* e non *self* tale da indurre tolleranza.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953; 172: 603-6.
2. Lagoaij EL, Cramer-Knijnenburg GF, van Kemenade FJ, et al. Endothelial cell chimerism after renal transplantation and vascular rejection. *Lancet* 2001; 357: 33-7.
3. Bai HW, Shi BY, Qian YY, et al. Does endothelial chimerism correlate with renal allograft rejection? *Transplant Proc* 2006; 38: 3430-3.
4. Kawai T, Cosimi B, Spitzer TR, et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med* 2008; 358: 353-61.
5. Scandling JD, Busque S, Dejbakhsh-Jones S, et al. Tolerance and Chimerism after Renal and Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2008; 358: 362-8.
6. Alexander SI, Smith N, Hu M, et al. Chimerism and Tolerance in a Recipient of a Deceased-Donor Liver Transplant. *N Engl J Med* 2008; 358: 369-74.

TERAPIA CON FOLATI NELLA PREVENZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELL'UREMIA



Prof.ssa Alessandra Perna

Prima Divisione di Nefrologia
Seconda Università degli Studi di Napoli
80131 Napoli

✉ e-mail: alessandra.perna@unina2.it

L'ipotesi che l'iperomocisteinemia sia un fattore di rischio causale per eventi cardiovascolari, avendo superato la prova rappresentata dagli studi di osservazione retrospettivi e prospettici, viene sottoposta in questi ultimi anni al test rappresentato dagli studi di intervento. I pazienti con insufficienza renale cronica, soprattutto nella fase dell'uremia, presentano un'alta prevalenza di iperomocisteinemia, con concentrazioni di livello moderato-intermedio, e questo potrebbe contribuire al noto aumento del rischio cardiovascolare tipico di tali pazienti. Come farmaco in grado di ridurre l'omocisteinemia, tra

le varie possibilità sono stati preferiti i folati, vitamine con scarsi effetti collaterali, che entrano nella via metabolica della rimetilazione dell'omocisteina a metionina.

Nello *HOST trial* (1), uno studio randomizzato controllato in doppio cieco condotto presso 36 *Veterans Affairs Medical Centers* statunitensi, sono stati studiati gli effetti della terapia con folati (40 mg acido folico, più 100 mg vitamina B6 e 2 mg di B12) per os in circa 2000 pazienti con insufficienza renale cronica (*clearance* creatinina <30 mL/min) ed in 700 pazienti con *end stage renal disease* in terapia dialitica (emodialisi o dialisi peritoneale), per la durata di circa tre anni. Al gruppo placebo era consentito assumere supplementi vitaminici (1 mg di acido folico). L'*outcome* primario era rappresentato dalla mortalità per tutte le cause e quelli secondari erano infarto del miocardio, *stroke*, trombosi della fistola, ecc. I risultati sono stati negativi sia considerando l'*outcome* primario, che quelli secondari.

Questo studio era stato preceduto da altri due studi di prevenzione secondaria, in cui pazienti con pregresso infarto del miocardio (2), diabetici o vasculopatici (3), venivano trattati con acido folico a basso dosaggio. Anche qui i risultati sono stati negativi, anche se apparentemente non è stato dato peso alla significativa riduzione del rischio di *stroke* in ambedue gli studi. È noto che la patogenesi dello *stroke* è diversa da quella dell'infarto miocardico, in cui gioca un ruolo importante la rottura della placca aterosclerotica, mentre nello *stroke* sono più importanti gli aspetti coagulativi (in cui l'iperomocisteinemia è implicata in modo diretto).

Inoltre, bisogna aggiungere che lo *HOST* non è l'unico *trial* negativo in questa popolazione di pazienti; famoso è il *trial* che ha utilizzato le statine nei pazienti diabetici. Infatti, tale terapia, pur determinando un abbassamento significativo dei livelli di colesterolo, non ha comportato benefici in termini di mortalità (4). Questo farebbe propendere per l'idea che il "*cardiovascular burden*", il peso cioè dei vari fattori di rischio che gravano sul rischio cardiovascolare in questi pazienti, sia tale da non potersi realisticamente aspettare un'inversione di tendenza dopo solo pochi anni di terapia. Inoltre, c'è anche da precisare che la normalizzazione dei livelli di omocisteina plasmatica nello *HOST* avveniva solo in un terzo dei pazienti; d'altra parte considerare appropriato un braccio placebo che comunque prende il farmaco a basso dosaggio non è corretto (potrebbe essere solo un problema di dosaggio).

Io propenderei però per un'altra ipotesi. I folati hanno tanti effetti pleiotropici, per esempio entrano nel metabolismo dell'unità monocarboniosa, nella biosintesi dell'anello nucleotidico delle purine, e nella biosintesi del deossitimidilato (quindi sintesi del DNA e dell'RNA). Inoltre, attraverso la S-adenosilmetionina, entrano nella metilazione di piccole molecole, come amminoacidi, ammine, fosfolipidi e di macromolecole, come DNA, RNA e proteine. Gli effetti quindi non possono essere ricondotti semplicemente alla riduzione dell'iperomocisteinemia. Questo concetto è stato esposto brillantemente in un editoriale di Zoccali et al. (5). Alternative ai folati sono date per esempio dal Mesna e dall'N-acetilcisteina. Si spera che sugli effetti di quest'ultimo farmaco saremo in grado di dare ulteriori ragguagli in un futuro non distante.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al. Veterans Affairs Site Investigators. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298 (10): 1163-70.
2. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-88.
3. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-77.
4. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353 (3): 238-48.
5. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. It is important to lower homocysteine in dialysis patients. *Semin Dial* 2007; 20 (6): 530-3.

spACE, ULTIMA FRONTIERA?



Dr. Luigi Villa

Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo
27100 Pavia
✉ e-mail: villalugi@gmail.com

Skeggs nel 1957 (1), postulò i possibili approcci farmacologici volti all'inibizione del sistema renina-angiotensina: antagonismo dell'enzima di conversione (ACE), dell'angiotensina II (All) o dell'enzima circolante renina. ACE-inibitori ed antagonisti del recettore AT1 (ARB) sono già utilizzati in clinica grazie all'eccellente effetto antipertensivo e alla protezione del danno d'organo. Nel 2003 Wood (2), ha sintetizzato aliskiren (All), inibitore non-petidico a basso peso molecolare della renina, completando così il panorama postulato da Skeggs.

All è un inibitore competitivo della renina dotato di estrema potenza e alta specificità per l'enzima dei primati. All presenta una prolungata emivita che ne permette la monosomministrazione giornaliera, non è influenzato da insufficienza renale o/ed epatica e dalla razza, interagisce scarsamente con altri farmaci e l'assorbimento non varia in relazione ai pasti. La sua concentrazione nel tessuto renale è elevata anche a distanza dalla sospensione, riduce l'attività reninica plasmatica (PRA) a differenza di ACE-inibitori e ARB ed ha un profilo di tossicità invidiabile con pochi effetti collaterali. Diversi studi clinici controllati (3, 4) su circa 11000 pazienti ipertesi, hanno dimostrato l'efficacia anti-ipertensiva di All, usato da solo o in associazione. In particolare, All riduceva significativamente la pressione arteriosa dopo due settimane di terapia a dosaggi superiori a 75 mg/die, con un effetto dose-correlato fino a 300 mg/die e riduceva la PRA proporzionalmente con la dose. Il suo effetto era simile ad idroclorotiazide (HCTZ), con la differenza che HCTZ incrementava la PRA. Risultati simili sono stati ottenuti comparando aliskiren (300 mg/die) con ramipril (10 mg/die), losartan (100 mg/die), irbesartan (150 mg/die) e valsartan (320 mg/die). Da sottolineare che l'effetto antipertensivo e inibitorio sulla PRA permane per 4 settimane dopo la sospensione di All. L'associazione All (300 mg/die) + HCTZ (25 mg/die) ha efficacia antipertensiva pari a irbesartan + HCTZ a pari dosaggio, con il vantaggio che riduce la PRA. Anche la terapia con All (150 mg/die) e amlodipina (5-10 mg/die) ha maggior efficacia del solo calcio-antagonista. All (300 mg/die) + ramipril (10 mg/die) riduce la pressione più efficacemente che la monosomministrazione, con il vantaggio di ridurre la PRA. Analogamente è stato osservato per la combinazione di All (300 mg/die) + valsartan (320 mg/die). Anche a dosi elevate All presenta buona tollerabilità, e sono stati riportati pochi casi di iperpotassiemia. Rimane da indagare l'effetto di All (da solo ed in combinazione) su endpoints clinici e sulla riduzione del danno d'organo.

Vi sono, però, almeno due aspetti potenzialmente pericolosi ancora poco noti. In primo luogo All riduce la PRA, ma incrementa la concentrazione plasmatica di renina (PRC). Quali sono gli effetti di un così marcato aumento della PRC? Inoltre, all'aumento della dose di farmaco non corrisponde un proporzionale decremento di PRA e di pressione arteriosa, e l'effetto antipertensivo non è mai superiore a quello di ACE-inibitori o ARB il che può essere spiegato con un fenomeno di "fuga" come per gli ACE-inibitori. Sarebbe quindi utile indagare i livelli di All nei pazienti ipertesi trattati con All. D'altro canto bisogna sottolineare che anche diuretici, calcio antagonisti, ACE-inibitori e ARB, aumentano la PRC senza causare gravi problemi clinici ma anzi con buoni risultati su endpoints cardiovascolari a lungo termine. La recente scoperta del recettore per la (pro)renina ha ulteriormente complicato lo scenario: anche la (pro)renina diventa enzimaticamente attiva, quando si lega al recettore con meccanismo non-proteolitico ed esercita ulteriori effetti biologici indipendenti dall'azione enzimatica. Tali effetti sono simili alla risposta tissutale in corso di stimolazione del recettore AT1, esitando in ipertrofia cellulare e fibrosi. Huang ha dimostrato che la renina stimola la produzione di TGF- β in cellule mesangiali in coltura nonostante l'inibizione farmacologica con inibitore della renina, ACE-inibitore o ARB suggerendo l'indipendenza dell'azione biologica del legame (pro)renina-recettore dalla produzione di All o dalla stimolazione di AT1. Aliskiren non sarebbe in grado di contrastare i fenomeni biologici indotti dalla prorenina. Nuovi studi sono necessari per chiarire possibili pregi e difetti di un farmaco che già comunque rappresenta una assoluta novità nel trattamento dell'ipertensione.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Skeggs LT, Kahn JR, Lentz KE, Shumway NP. Preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate. *J Exp Med* 1957; 106: 439-53.
2. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 698-705.
3. Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (5): 519-28.
4. Luft FC, Weinberger MH. Antihypertensive therapy with aliskiren. *Kidney Int* 2008; 73 (6) 679-83. Epub 2007 Dec 26.

BIOSIMILI E BIOFARMACI: POSSIAMO GESTIRNE L'UTILIZZO?



Prof.ssa Elena Ranieri

Cattedra di Patologia Clinica
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi
71100 Foggia
✉ e-mail: e.ranieri@unifg.it

I biofarmaci sono molecole ricombinanti prodotte mediante le biotecnologie, la cui disponibilità ha rivoluzionato la modalità di trattamento di diverse patologie. Attualmente i brevetti di molti biofarmaci sono in scadenza e una nuova generazione di molecole, denominate "biosimili", sono in fase di sviluppo per l'ingresso nei mercati Europei ed Americani. Gli operatori sanitari percepiscono i "biosimili" come sostituti meno costosi dei biofarmaci quali l'eritropoietina, l'ormone della crescita, l'interferone e il fattore di crescita granulocitaria.

Tuttavia, vi sono molti dubbi sulla sicurezza dei biosimili rispetto ai biofarmaci, anche alla luce della complessa procedura di produzione degli stessi. Ogni "biosimile" dovrebbe essere considerato un prodotto farmaceutico del tutto nuovo, perché simile ma non identico al prodotto originale, in quanto il processo di produzione non è identico a quello del biofarmaco di origine. L'eventuale immunogenicità dei biosimili è un problema da non sottovalutare (1). Il potenziale immunogenico può essere influenzato da diversi fattori quali, ad esempio, la struttura chimica della molecola (variazioni della sequenza aminoacidica, siti di glicosilazione), la sua degradazione fisica (formazione di aggregati) e l'alterazione chimica (ossidazione). Nella risposta immunogenica inoltre giocano un ruolo importante le patologie autoimmuni (es. LES) ed anche il fenotipo HLA. Sebbene non siano ancora stati chiariti i meccanismi che innescano la risposta immunogenica, è noto che la via di somministrazione può svolgere un ruolo determinante. La potenziale immunogenicità aumenta progressivamente dalla somministrazione locale a quella endovenosa, intramuscolare e sottocutanea.

Le potenziali conseguenze dovute all'immunogenicità possono essere diverse, quali la perdita o l'aumento dell'efficacia del biosimile, la neutralizzazione del principio attivo e reazioni immuni (allergia, anafilassi, ipersensibilità ritardata). Un esempio paradigmatico, noto a tutti i Nefrologi, è quello dell'aplasia selettiva della serie rossa indotta dalla somministrazione di eritropoietina, la cui patogenesi consiste nella produzione di anticorpi neutralizzanti diretti contro l'eritropoietina ricombinante. Tale reazione si manifesta con anemia severa resistente all'epoietina, talmente grave da richiedere trasfusioni, trattamento immunosoppressivo e, in alcuni casi, anche il trapianto di rene. Il caso di epoietina è da considerarsi emblematico perché solo una lieve modificazione del processo di produzione provoca l'anemia selettiva della serie rossa. Si è quindi consapevoli che non sono ancora note tutte le complicanze derivate dall'uso dei biosimili, in particolare nei casi di trattamenti a lungo termine. Minimizzare i rischi è quindi obbligatorio con un'appropriata farmacovigilanza di tipo prospettico e mirato (2).

Sebbene le Linee Guida pubblicate dall'EMA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) indichino una rigorosa valutazione dei processi di produzione dei biosimili, più restrittivi rispetto ai farmaci generici, restano le riserve legate all'immunogenicità, per cui è richiesta una farmacovigilanza *post-marketing* (3). Per l'Unione Europea, un anno di raccolta dati riguardanti l'immunogenicità del biosimile è richiesta prima del rilascio del prodotto nel caso in cui sia richiesta una somministrazione cronica (4).

L'impiego clinico dei biosimili in regime controllato in un ampio numero di pazienti consentirà di tracciarne adeguatamente il profilo rischio/beneficio. In ogni caso è opportuno prestare cautela nella sostituzione del biofarmaco originario, nonché avviare una capillare opera di informazione di medici e pazienti. Allo stato attuale non esiste negli Stati Uniti alcun *framework* legale per l'approvazione all'uso dei biosimili, e l'FDA non ha ancora rilasciato Linee Guida. L'EMA ha lavorato in questo senso per predisporre uno schema di legislazione Europea per la regolamentazione della produzione e impiego dei biosimili. L'Italia dovrebbe dotarsi di provvedimenti normativi specifici, allineandosi alle scelte di Francia, Svezia, Spagna e Slovenia che, sulla base del principio di precauzione, proibiscono l'inserimento dei biosimili nella lista dei farmaci sostituibili senza l'esplicita indicazione del medico (4).

I Nefrologi dovranno svolgere un importante ruolo di comunicazione e controllo, in chiave di farmacovigilanza, agendo da "working parties" nell'ambito dell'Unione Europea ed interagendo con le Autorità Nazionali di controllo, le Autorità di controllo dei trials clinici e gli "Advisory Board".

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Covic A, Kuhlmann MK. Biosimilars: recent developments. *Int Urol Nephrol* 2007; 39 (1): 261-6.
2. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30 (5): 267-72.
3. Wiecek A, Mikhail A. European regulatory guidelines for biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl. 5): v17-20.
4. Joung J, Robertson JS, Griffiths E, Knezevic I, on behalf of the WHO Informal Consultation Group. WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters, Geneva, 19-20 April 2007. *Biologicals*. 2008 Jan 19.