

NEFROTOSSICITÀ DI FARMACI ONCOLOGICI: GLI INIBITORI DELLA TIROSINA-CHINASI (TC) BCR-ABL E DEL VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)



Dr.ssa Cristiana Rollino

Nefrologia
Ospedale "S.G. Bosco"
Torino
✉ e-mail: cristiana.rollino@libero.it

Lo sviluppo della ricerca oncologica rende necessario un attento aggiornamento sulla potenziale nefrotossicità dei nuovi farmaci, segnalata per nilotinib (1), impiegato nel trattamento della leucemia mieloide cronica, e bevacizumab, utilizzato nel carcinoma di colon, mammella, polmone, rene e nei glioblastomi (2).

Inibitori della tirosina-chinasi (TC) BCR-Abl

Le chinasi sono un gruppo di circa 550 enzimi strutturalmente simili, in grado di trasferire gruppi fosfato da molecole ad alta energia come l'ATP a substrati specifici. Le TC, dopo aver ceduto il fosforile alla tirosina di alcune proteine, diventano inattive fino a quando ricevono un nuovo gruppo fosforilico. Una mutazione di alcune TC, che le rende costitutivamente attive, è alla base di alcune neoplasie.

Il Cromosoma Philadelphia si forma per una traslocazione tra i cromosomi 9 e 22, con formazione di un oncogene chimerico (BCR-Abl) che codifica per una proteina di fusione, una TC anomala. Imatinib, nilotinib e dasatinib sono inibitori specifici per la TC di questo dominio (BCR-Abl).

Malgrado l'utilizzo relativamente recente di questi farmaci (imatinib è entrato in commercio nel 2006), sono già stati descritti casi di insufficienza renale (IR) comparsa da una settimana fino a 2 mesi dopo l'assunzione del farmaco, di necrosi tubulare acuta e vacuolizzazione delle cellule tubulari (3).

Il nilotinib è un inibitore della TC BCR-Abl di seconda generazione approvato dall'Emea nel Novembre 2007. La sua nefrotossicità potrebbe essere mediata da un'interferenza con la funzione di altre TC tubulari (1). È stata segnalata nefrotossicità anche del dasatinib.

Inibitori del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

L'angiogenesi, regolata dal VEGF, è un passaggio chiave per la crescita tumorale. Bevacizumab è un anticorpo umanizzato omotopo anti-VEGF. Sunitinib e sorafenib sono piccole molecole inibitrici della TC del recettore del VEGF.

VEGF è secreto anche dai podociti e induce la formazione di fenestrature endoteliali nei capillari glomerulari, contribuendo a mantenere l'integrità della barriera di filtrazione glomerulare. La sua inibizione riduce l'espressione di nefrina e conduce a rigonfiamento e distacco della cellula endoteliale e interruzione della barriera di filtrazione, un quadro simile all'endoteliosi glomerulare della preeclampsia (4).

Bevacizumab, sunitinib e sorafenib sono spesso complicati da insufficienza renale (IR) e proteinuria (5): l'incidenza di proteinuria con bevacizumab a basse dosi è del 21-41% e del 63% se ad alte dosi. Proteinuria è stata anche descritta in pazienti trattati con sunitinib e sorafenib.

La lesione più frequente è la microangiopatia trombotica. Gurevich (2) riporta IR acuta con aspetti istologici di mesangiolisi, allargamento dello spazio subendoteliale, scomparsa dei pedicelli e deposizione di materiale elettrolucente. Altre lesioni descritte sono glomerulosclerosi focale e segmentaria, glomerulonefrite (GN) membranosa-proliferativa, GN crioglobulinemica e nefrite interstiziale acuta.

Inoltre, VEGF aumenta la trascrizione endoteliale dell'Ossido Nitrico Sintetasi; il suo blocco porta a ritenzione sodica ed elevati valori pressori, accentuati dalla riduzione del microcircolo.

Lo sviluppo di nuovi farmaci antineoplastici rende doverosa un'attenta osservazione dei pazienti trattati. L'approfondimento dei casi con coinvolgimento renale dovrebbe includere l'esame istologico per permettere la comprensione dei meccanismi di nefrotossicità e la differenziazione degli effetti collaterali dei farmaci dalle manifestazioni della sindrome da lisi tumorale. Particolare attenzione dovrebbe essere posta ai pazienti con danno renale preesistente, nei quali la sovrapposizione di un insulto acuto accelera la progressione della malattia renale, come recentemente puntualizzato da Manieri (6).

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

BIBLIOGRAFIA

- Holstein SA, Stokes JB, Hohl RJ. Renal failure and recovery associated with second-generation BCR-Abl kinase inhibitors in imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res* 2009; 33: 344-7.
- Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med* 2009; 122: 322-8.
- Gafter-Gvili A, Ram R, Gafer U, Shpilberg O, Raanani P. Renal failure associated with tyrosine kinase inhibitors--case report and review of the literature. *Leuk Res* 2010; 34: 123-7. Epub 2009 Jul 28.
- Patel TV, Morgan JA, Demetri GD, et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 282-4.
- Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 186-93.
- Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 Mar 3. [Epub ahead of print].