

## *I farmaci “biologici”*

**Luciano Di Battista**

Un farmaco è un “qualsiasi agente chimico in grado di influire sui processi vitali”, mentre l’aggettivo “biologico” sta ad indicare contemporaneamente che è “prodotto mediante biotecnologie” e che ha la “capacità di mimare le funzioni biologiche dell’organismo, interagendo con esse”.

Nel 2000 i farmaci “biologici” hanno fatto la loro comparsa in Italia solo per “uso compassionevole”, ma negli anni le indicazioni sono andate sempre più estendendosi. A febbraio 2006 si calcolava che fossero più di un milione in tutto il mondo i pazienti trattati per varie patologie con uno dei tre anti-TNF- $\alpha$  disponibili in commercio: Adalimumab (HUMIRA<sup>®</sup>); Etanercept (ENBREL<sup>®</sup>) ed Infliximab (REMICADE<sup>®</sup>). Attualmente in Reumatologia si usano in larga scala proteine ricombinanti quali l’Etanercept e l’Anakinra (KINERET<sup>®</sup>) ed anticorpi monoclonali quali l’Infliximab e l’Adalimumab.

La prima proteina ricombinante prodotta in larga scala con tecniche di ingegneria molecolare (biotecnologie) è stata l’insulina umana (1982) con enormi ed innegabili benefici nella cura del Diabete Mellito.

Tra le proteine ricombinanti l’Anakinra mima la funzione inibitoria dell’IL-1Ra, molecola che ha la capacità di bloccare l’azione pro-infiammatoria dell’IL-1 (interleuchina 1). Questa molecola, normalmente presente nel nostro organismo, ha molteplici azioni biologiche più o meno utili tra le quali vale la pena di ricordare la febbre, la diminuzione dell’appetito ed il richiamo nelle sedi di infiammazione e/o infezione di cellule quali macrofagi, linfociti e granulociti, che vengono annoverate nel gruppo dei cosiddetti globuli bianchi. In certi casi questa molecola va oltre i suoi scopi fisiologici e contribuisce ad automantenere un processo infiammatorio che nasce da un disordine dell’autoimmunità.

Lo stesso discorso vale per la molecola denominata TNF- $\alpha$  (fattore di necrosi tumorale  $\alpha$ ), che ha funzioni simili a quelle appena citate per l’IL-1. Anch’essa presenta azioni fisiologiche importanti nei meccanismi di sorveglianza immunologica, che hanno l’intento di regolare i fenomeni infiammatori e di controllare le infezioni e i processi tumorali. Purtroppo, anche in questo caso, in molte patologie infiammatorie croniche il TNF- $\alpha$  risulta aumentato rispetto al normale. Così vari studi hanno permesso di verificare che il blocco dell’azione di questa molecola può avere un’azione antinfiammatoria.

Si è cercato così di costruire in laboratorio un molecola che fosse in grado di bloccare l’azione del TNF- $\alpha$ . Con la tecnica del DNA ricombinante si è prodotto l’Etanercept, mentre con la tecnica degli anticorpi monoclonali, ideata nel 1975 da Kohler e Milstein, si è arrivati a produrre grandi quantità di Infliximab e di Adalimumab.

L’Etanercept è una proteina ricombinante che mima la struttura di un recettore cellulare del TNF- $\alpha$ . In questo modo il farmaco “assorbe” le molecole di TNF- $\alpha$  in

circolo ed evita, così, che esse si leghino ai veri recettori cellulari naturali scongiurandone la loro funzione pro-infiammatoria.

L'Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico per il 75% origine umana e per il restante 25% di origine murinica che lega le molecole di TNF- $\alpha$  attive, disattivandole. Allo stesso modo opera l'Adalimumab, il quale ha come caratteristica fondamentale la completa origine da un modello anticorpale umano.

Attualmente in Reumatologia le indicazioni principali per questi farmaci sono: Artrite reumatoide e sua variante giovanile; Artrite e spondiloartrite psoriasica e Spondilite anchilosante.

Ma gli stessi farmaci vengono anche prescritti in altre discipline come la Dermatologia (psoriasi) e la Gastroenterologia (M. di Crohn e Rettocolite ulcerosa).

Dal punto di vista dell'efficacia questi farmaci assicurano quasi sempre un buon controllo dell'attività di malattia. Tutti i dati finora pubblicati indicano che i farmaci biologici attualmente usati in Reumatologia rappresentano un notevole passo avanti nel campo della terapia di fondo visto che i risultati più o meno positivi riguardano sia i criteri di remissione, sia il miglioramento degli indici clinici standard, sia la qualità di vita sia, infine, i parametri di danno radiologico ed anatomico. A volte, inoltre, si registrano miglioramenti notevoli soprattutto nei pazienti con forme di artrite grave non inveterate e nelle spondiloartriti.

Come tutti i programmi terapeutici anche i biologici presentano percentuali di insuccessi che possono variare a seconda del tipo di farmaco e delle indicazioni. Le cause di questa diversa risposta non sono conosciute e probabilmente sono da addebitarsi sia alle caratteristiche proprie del farmaco sia alla risposta individuale.

La tollerabilità è ampia ma i pazienti devono seguire un follow-up ben preciso a cura di uno specialista competente, che attui un programma di controlli clinici e laboratoristici nel tempo. Gli effetti collaterali più comuni possono riguardare l'insorgenza di infezioni delle vie urinarie e respiratorie o la riaccensione di una patologia tubercolare sopita. Quest'ultima evenienza viene in genere scongiurata da un corretto screening pre-terapia, che ha la funzione di evidenziare eventuali precedenti tubercolari del paziente. Prima di iniziare la terapia con anti-TNF- $\alpha$  viene anche effettuato un ecocardiogramma di controllo per scongiurare i rari casi di peggioramento di uno scompenso cardiaco già presente.

Si è paventata l'ipotesi che questi farmaci possano aumentare l'insorgenza di linfomi o tumori solidi maligni, ma gli studi ed i controlli effettuati finora, sebbene non definitivi, non sono, comunque, particolarmente allarmanti e non hanno dimostrato un aumento significativo del rischio. Resta inteso, comunque, che i farmaci "biologici" rappresentino un'opzione terapeutica praticabile solo nel caso di una giusta valutazione del rapporto rischio/beneficio senza sottovalutare, in ultima analisi, anche il costo elevato della terapia.

In questo campo i trials clinici in corso sono numerosi e le prospettive future di nuove indicazioni e di nuovi agenti terapeutici sono alquanto interessanti. Per quanto riguarda le nuove indicazioni ci sono evidenze nella letteratura scientifica dell'uso di questi farmaci in corso di patologie quali: amiloidosi; osteoporosi; connettiviti (LES, sclerodermia, dermatomiosite, polimiosite); Malattia di Behçet; Morbo di Still

dell'adulto; Sclerosi multipla; Febbre familiare mediterranea; Sarcoidosi; Policondrite; Polimialgia reumatica; Uveite; Sindrome SAPHO e Lombosciatalgia. Ma è ancora presto per poter esprimere giudizi definitivi sia perché in alcuni casi le sperimentazioni sono ancora in corso sia perché a volte si parla solo di pochi casi trattati.

Sono anche allo studio nuovi farmaci biologici che potrebbero rappresentare un'arma in più nella cura delle malattie reumatiche soprattutto in caso di inefficacia delle terapie di fondo tradizionali e di scarsa risposta agli anti-TNF- $\alpha$

Gli studi più avanzati riguardano:

- la proteina ricombinante analoga del CTLA-4 o Abatacept che viene sperimentata in pazienti affetti da AR o da LES;
- l'anticorpo monoclonale anti-CD20 o Rituximab sperimentato su pazienti affetti da AR, Sclerodermia, vasculiti e LES;
- l'anticorpo monoclonale anti-IL-6 o Tocilizumab sperimentato su pazienti affetti da AR, AR idiopatica giovanile, malattia di Crohn e LES.

In conclusione, possiamo affermare che, grazie ai farmaci "biologici" già in uso e a quelli che entreranno in scena nel prossimo futuro, le nostre speranze di poter attuare una remissione clinica delle patologie reumatiche più gravi sono ben riposte e lo saranno probabilmente anche nei prossimi anni.