Farmaci intelligenti per i tumori

Data 11 settembre 2008
Categoria oncologia

La terapia con "farmaci intelligenti" può presentare dei vantaggi, rispetto alla classica chemioterapia, per alcuni tipi di tumori, ma la strada da percorrere è ancora lunga.

In questi ultimi decenni si è assistito allo sviluppo e all'uso di nuovi farmaci antitumorali che sono andati ad affiancarsi alla classica chemioterapia. Questi farmaci agiscono in maniera diversa, quasi personalizzata, per cui gli anglosassoni hanno coniato il termine di "target therapy", ad indicare che essi, a differenze dei chemioterapici classici, vanno a bersaglio e quindi colpiscono solo determinate cellule neoplastiche e non altre. I chemioterapici classici agiscono impedendo la divisione delle cellule. In tal modo colpiscono le cellule tumorali ma anche quelle normali che sono caratterizzate da un rapido ricambio (capelli e cute, mucosa gastrointestinale, cellule midollari). Al contrario le nuove terapie agiscono colpendo bersagli selezionati, vale a dire specifiche molecole essenziali per lo sviluppo del tumore. Può trattarsi di molecole che sono presenti anche nei tessuti normali, ma spesso sono molecole mutate oppure sovraespresse dalle cellule neoplastiche.

Inibitori delle piccole molecole
Gli inibitori delle piccole molecole sono farmaci che inibiscono generalmente le tirosin kinasi, un gruppo numeroso di enzimi che trasferiscono i gruppi fosfato dalla adenosina alla tirosina e in tal modo iniziano il processo di proliferazione cellulare e di neoformazione di vasi nei tessuti neoplastici. Questo farmaci vengono somministrati per os (eccetto il bortezomib che richiede la somministrazione per via venosa) ed hanno un bersaglio meno specifico rispetto agli anticorpi monoclonali (vedi in seguito) in quanto le tirosin kinasi sono multipresenti. Di solito gli inibitori delle tirosin kinasi sono metabolizzati dal citocromo P450 e quindi possono interferire con numerosi farmaci come i macrolidi, gli antimicotici, gli anticonvulsivanti, il warfarin e l'erba di San Giovanni.
Uno dei farmaci più noti e usati è l' **imatinib**, approvato per la terapia della leucemia acuta linfocitica, della leucemia mieloide cronica, dei tumori stromali gastrointestinali, della mastocitosi sistemica e della sindrome ipereosinofila. Tra gli effetti collaterali si annoverano i rash cutanei, l' aumento di peso, edema, pleurite, cardiotossicità e scompenso cardiaco, sintomi gastrointestinali come nausea e vomito, artralgie, mielotossicità. Il **gefitinib** è usato nel cancro polmonare non a piccole cellule e può provocare dermatiti acneiformi, diarrea, anoressia, pneumopatia interstiziale, aumento degli enzimi epatici. Il **bortezomib** è approvato per la terapia del mieloma multiplo e del linfoma non Hodking tipo mantellare; i suoi effetti collaterali principali sono la neuropatia periferica, la tossicità midollare, e sintomi gastrointestinali. Il **dasatinib** viene usato nella leucemia mieloide cronica e nella leucemia linfoblastica acuta e annovera, tra gli effetti collaterali, rash cutaneo, diarrea, ritenzione di fluidi, mielosoppressione, prolungamento del QT, flogosi delle mucose.
Altri inibitori delle tirosin kinasi sono l'erlotinib (tumore polmonare non a piccole cellule e cancro del pancreas), il lapatinib (tumore mammario con sovraespressione di HER2), il sorafenib (tumore renale a cellule chiare, carcinoma epatocellulare), il sunitinib (carcinoma renale a cellule chiare, tumori stromali gastrointestinali).

Anticorpimonoclonali
Gli anticorpi monoclonali sono dotati di un frammento che si lega agli antigeni presenti nelle cellule tumorali (cosiddetto Fab = fragment antigen binding) e inibiscono in tal modo i processi essenziali allo sviluppo ed alla moltiplicazione di dette cellule. Inoltre possono potenziare l'immunità naturale attivando le cellule natural killer o la cascata del complemento, oppure possono funzionare come veicoli venendo legati a radioisotopi o sostanze tossiche per le cellule neoplastiche. La somministrazione avviene per via venosa perchè, se introdotti per os, verrebbero degradati a livello gastrointestinale; a differenza degli inibitori delle piccole molecole, non vengono metabolizzati dal fegato per cui sono in genere privi di interazioni importanti con altri farmaci.
Attualmente sono disponibili circa una ventina di anticorpi monoclonali tra cui ricordiamo l' **alemtuzumab** usato nella leucemia linfatica cronica, il **bevacizumab** usato nel cancro del colon e nel tumore polmonare non a piccole cellule, il **cetuzimab** attivo contro il cancro del colon e i tumori della testa e del collo, il **rituximab** approvato per il linfoma non-Hodgkin e l'artrite reumatoide, il **trastuzumab** attivo contro il cancro mammario con sovraespressione di HER2.
Gli anticorpi monoclonali, che all'inizio erano di derivazione completamente murina, oggi sono di tipo chimerico (vale a dire per il 60-65% circa di derivazione umana), umanizzati (95% di derivazione umana) e umani (derivazione umana al 100%). Questo ha permesso di eliminare del tutto o in buona parte le proteine estranee all'uomo che potevano provocare reazioni gravi di ipersensibilità durante la somministrazione per via venosa.
Ovviamente ogni anticorpo monoclonale è passibile di reazioni avverse specifiche: tra le più frequenti ricordiamo la tossicità epatica, la possibilità di infezioni opportunistiche, effetti gastrointestinali, rash cutanei, emorragie, ritardata guarigione delle ferite, mielosoppressione, sviluppo di neoplasie secondarie, etc.

Inibitori delle metalloproteinasi
Un altro campo della ricerca oncologica che in futuro potrebbe dare risultati interessanti è quello degli inibitori delle metalloproteinasi. Si tratta di una famiglia di enzimi proteolitici della matrice extracellulare che degradano la membrana basale. E' noto che questa membrana è formata da tessuto collegene e da proteoglicani. La loro liberazione favorisce la neoformazione di vasi e quindi crea una specie di "brodo" di coltura in cui possono favorevolmente svilupparsi cellule neoplastiche. D'altra parte questi enzimi sarebbero responsabili, almeno in parte, anche della distruzione della mielina e

quindi del danno ai neuroni che si verifica nella sclerosi multipla, motivo per cui è stata testata in studi preliminare in questa devastante patologia neurologica la doxiciclina, che esercita azione inibente sugli enzimi di matrice.

Che cosa è cambiato con i "farmaci intelligenti?"
La innovazione più eclatante è stata senz'altro la terapia delle leucemia mieloide cronica con l'imatinib: la prognosi è drasticamente migliorata da quando si è cominciato ad usare questo farmaco. Anche il trattamento del linfoma non-Hodgkin e del cancro renale hanno risentito delle nuove terapie mentre un aumento della sopravvivenza si è ottenuto con il trastuzumab nel cancro mammario con sovraespressione di HER2. In altri settori le nuove terapie non hanno ottenuto risultati altrettanto buoni, tuttavia la target therapy permette in alcuni casi di trattare pazienti che non sopportano o hanno controindicazioni alla chemioterapia classica. In più la target therapy è, in genere, meglio sopportata a livello midollare della chemioterapia tradizionale, anche se ovviamente non priva di effetti collaterali. Infine per le molecole che agiscono contro le tirosin kinasi vi è il vantaggio di una somministrazione orale invece che infusiva. Uno svantaggio è il costo, soprattutto per gli anticorpi monoclonali.
Pur trattandosi di farmaci di stretta pertinenza specialistica sempre più spesso il medico di famiglia si troverà a curare pazienti trattati con queste sostanze, per cui è necessario conosca almeno i principi di base e il meccanismo d'azione, oltre che gli specifici effetti collaterali.

RenatoRossi