Immunoterapia della psoriasi dalla casualità ad una maggiore selettività

Data 28 febbraio 2002
Categoria dermatologia

L'inizio del nuovo millennio ha visto un consistente numero di compagnie farmaceutiche impegnate a sviluppare terapie sistemiche per la psoriasi. Le compagnie farmaceutiche hanno concentrato la loro attenzione sulle T-cells e sulle citochine come possibili bersagli.

Questo comportamento è la logica conseguenza delle osservazioni già compiute in maniera casuale circa 20 anni fa.Prima del 1980 molti dermatologici consideravano la psoriasi essenzialmente come una malattia dovuta alla iperproliferazione dei cheratinociti e tutti i suoi connotati infiammatori come fenomeni secondari. La scoperta casuale avvenne con l'uso della ciclosporina,un agente immunosoppressore la cui azione è relativamente specifica per i T linfociti. Durante gli studi iniziali sull'uso della ciclosporina nel trattamento dell'artrite fu osservato che i pazienti con psoriasi mostravano una rapida risoluzione delle lesini cutanee.
Gli anni 80 e 90 videro la ciclosporina come chiave del trattamento per via sistemica della psoriasi, e furono compiuti enormi passi avanti nella comprensione del meccanismo immunologico responsabile della psoriasi.
Lavori basilari di immunologia dimostrarono l'efficacia anche di altri farmaci con specifica azione sull T-cell come anticorpi monoclonali contro i CD4 e una tossina derivata dalla interleuchina -2.

Recentemente sono stati pubblicati studi che riportano l'uso di trattamenti immunitari selettivi per la psoriasi. Questo nuovo approccio terapeutico può essere grossolanamente diviso in due grossi rami: da una parte l'uso di farmaci che inibiscono le T-Cell e dall'altra i modulatori delle citochine.

C'è un certo parallelismo tra queste strategie terapeutiche e quelle già in uso per l'artrite reumatoide e il morbo di Crohn.

Pur non essendo ancora stato identificato alcun autoantigene nella psoriasi esistono abbastanza evidenze per considerare la malattia come un processo autoimmune, sfortunatamente la mancanza di un modello animale per la psoriasi riduce la possibilità di testare rapidamente l'eventuale efficacia delle nuove terapie.

Due delle nuove terapie immunologiche della psoriasi si basano sull'inibizione dei T linfociti per mezzo di anticorpi contro i recettori CD25 dei T linfociti e sull'inibizione delle molecole "costimolanti " che mediano il legame tra T linfociti e "antigen presenting -cells ".

Gli anticorpi usati includono un anticorpo monoclonale umanizzato (hu1124;efaluzimab) diretto contro il CD11a, un componente dell'antigene1 associato alla funzione linfocitaria (LFA-1).Kim Papp e colleghi trattando con efaluzimab per via endovenosa una volta a settimana per 8 settimane 75 casi hanno riportato un 25% di successi nelle forme moderate e severe di psoriasi senza effetti collaterali e senza riduzione del numero dei linfociti circolanti nel breve periodo.

L'altra nuova terapia è esemplificata dall'alefacept.

L'alefacept,una proteina di fusione di IgG1 e LFA-3, inibisce l'attivazione dei T linfociti bloccando il legame del LFA-3 con il recettore CD2 e riduce il numero delle cellule effettrici della memoria CD45RO+T cells inducendo apoptosi mediata dai linfociti NK.

Charles Ellis et al. Hanno rilevato una percentuale di remissione pari al 35% dei casi trattati nei pazienti con psoriasi severa e moderata e una percentuale di miglioramenti clinici valutabile intorno al 75%, somministrando alefacept per via endovenosa una volta a settimana per 12 settimane.L'alefacept sembra essere sicuro nel breve periodo.

L'altra strategia terapeutica consiste nella modulazione delle citochine, sia in via diretta bloccando le citochine infiammatorie come il TNF-alfa, sia in maniera indiretta modificano il profilo delle citochine all'interno della placca psoriasica.

L'Etanercept è anch'esso efficace per il trattamento della psoriasi ma forse meno dell'Infliximab Altre anticitochine attualmente in studio sono l'anti- interleuchina 8 e l'anti- interferone gamma.

La Psoriasi viene classificata come una malattia Th-1 citochine mediata perché la placca psoriasica contiene prevalentemente Th-1 citochine come interferone gamma, interleuchina - 2, interleuchina -12.Riportare il rapporto Th1: Th2 il più vicino possibile ad 1 all'interno della placca psoriasica mediante la somministrazione di citochine Th2 è una tattica razionale ed efficace.

Ma perché è necessario trattare una malattia della pelle che non è pericolosa per la vita per via sistemica invece che con unguenti e pomate?

Solo recentemente c'è stata una presa di coscienza del grande impatto di questa malattia sulla qualità della vita sociale e psichica dei pazienti. Una recente inchiesta del National Psoriasis Foudation ha evidenziato una necessità sconosciuta, soltanto il 26% dei pazienti è soddisfatto delle attuali terapie; un altro studio condotto a Manchester ha rivelato che il 44% dei pazienti preferisce una terapia sistemica all'uso biquotidiano di creme e ungenti poco accettati.

Beneficio clinico a parte, le nuove biotecnologie hanno permesso grandi conoscenze per quanto riguarda il meccanismo etiopatologico e biologico della psoriasi. Forse la psoriasi racchiude varianti clinicamente molto simili ma genotipicamente diverse che potrebbero essere distinte in base alla risposta alle nuove terapie immunologicamente selettive.

The Lancet vol 359 januay 26,2002