

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Molti stadi sono compresi tra il riconoscimento dell'allograft e lo sviluppo di specifici meccanismi effettori che si rendono responsabili del rigetto tramite l'intervento di linfociti T citotossici e alloanticorpi. ⁽³⁷⁾

Ogni stadio rappresenta un potenziale sito che può essere un bersaglio della strategia antirigetto.

Le basi della moderna terapia immunosoppressiva sono rappresentate dai seguenti farmaci:

- Antinfiammatori: Corticosteroidi⁽³⁷⁾
- Inibitori aspecifici della divisione cellulare: Ciclofosfamide, Azatioprina⁽³⁷⁾
- Inibitori selettivi della sintesi di purine in linfociti: Mofetile microfenolato, Mizoribine⁽³⁷⁾
- Inibitori della sintesi di pirimidine: Brequinar⁽³⁷⁾
- Inibitori della trascrizione del gene dell'IL-2: Ciclosporina e Tacrolimus⁽³⁷⁾
- Inibitori dell'attività dell'IL-2 sulle cellule effettrici: Sirolimus⁽³⁷⁾
- Anticorpi monoclonali con specifici siti d'azione: Ig anti cd3, anti recettore per IL-2, anti TCR. ⁽³⁷⁾
- Anticorpi policlonali contro timociti umani: Anticorpi anti timociti⁽³⁷⁾
- Altri: Anticorpi anti linfociti T citotossici e anti cd40, bloccanti molecole di adesione (ICAM-1, VCAM, VLA-4) ⁽³⁷⁾

Grandi risultati sono stati raggiunti con la scoperta della ciclosporina e del tacrolimus che hanno contribuito non poco al successo dei trapianti di organi solidi.

E' sorprendente come, nonostante le notevoli diversità chimiche, i due farmaci abbiano simili modalità d'azione nel prevenire il rigetto dell'allograft anche se il tacrolimus è sicuramente più potente della CsA ⁽³⁸⁾

Entrambi agiscono attraverso l'inibizione di determinati fattori che sono responsabili dell'attivazione della trascrizione del gene dell'IL-2 in linfociti T attivati, prevenendo così la produzione di IL-2 che è il principale fattore mitogenico dei linfociti T.

Subito dopo la somministrazione orale, entrambi i farmaci hanno un assorbimento imprevedibilmente variabile e incompleto e pertanto è sempre necessario monitorare la concentrazione di questi agenti per aggiustare la dose per ogni singolo paziente.

Per la CsA esiste una formulazione in microemulsione che possiede un assorbimento più costante e minori differenze di assorbimento tra paziente e paziente.

Entrambi i farmaci sono metabolizzati dal sistema epatico del citocromo P450, infatti, ogni forma di disfunzione epatica rallenta la loro clearance e aumenta la loro vita media

mentre i farmaci che stimolano l'attività del citocromo P450 ne aumentano la clearance e ne riducono la vita media.

I farmaci che competono per il metabolismo del citocromo P450 (ketoconazolo, e fluconazolo) prolungano la vita media di entrambi gli agenti.

La presenza di bile è necessaria per l'assorbimento della formulazione convenzionale di CsA ma, non per il tacrolimus. ⁽³⁷⁾

Ciclosporina

La CsA fu introdotta per la prima volta in trias clinici nel 1979 da Calne a il suo uso fu perfezionato da Starzl con l'uso combinato di corticosteroidi. ⁽³⁷⁾

Il farmaco è un antibiotico peptidico liposolubili che sembra agire in una fase precoce della differenziazione di cellule T venute a contatto con l'antigene, bloccando la loro attivazione.

La CsA determina una immunosoppressione selettiva e possiede anche un'azione antimalarica, antischistosomiaca e anche anti multifarmaco-resistenza (tramite il blocco della pompa MDR).

La CsA, in modelli sperimentali, sembra essere capace di inibire sia l'immunità umorale (con effetti maggiori sulla risposta primaria che su quella secondaria) sia l'immunità cellulo-mediata (effetto utile per gli allotrapianti, reazioni di ipersensibilità ritardata e patologie autoimmunitarie con effetto maggiore sulla fase di sensibilizzazione che su quella effettrice)

Gli effetti tossici comprendono:

1. *Effetti Nefrotossici*: Dose dipendente e usualmente reversibile
2. *Effetti cardiovascolari*: Iperensione
3. *Effetti sul SNC*: Tremori, convulsioni, cefalea, parestesie, sindrome di cecità corticale, depressione, apatia, ansia, coma.
4. *Effetti dermatologici*: irsutismo e iperplasia gengivale
5. *Effetti epatici*: Elevazione di bilirubina, gamma-GT e transaminasi
6. *Effetti gastrointestinali*: Anoressia, nausea, vomito, diarrea, dolenza addominale
7. *Effetti da immunosoppressione*: complicanze infettive e cancerogene
8. *Altri*: Iperlipidemia, iperglicemia, ginecomastia, edemi, febbre, ipoacusia e acufeni, dolori muscolari e articolari, fragilità dei capelli, necrosi ossea asettica, letargia, dolori orali, sudorazione notturna, disturbi visivi, calo ponderale, trombocitopenia ed anemia emolitica microangiopatica.

Tacrolimus (FK 506)

Il tacrolimus fu introdotto nel 1989 da Starzl e fu per le prime volte utilizzato per i trapianti epatici non responsivi alla CsA. ⁽³⁷⁾

E' un macrolide con attività molto simile a quella della CsA, infatti, anch'esso lega una peptidil-prolil-isomerasi citoplasmatica bloccando quindi la calcineurina.

Il tacrolimus è da 10 a 100 volte più potente della CsA ⁽³⁸⁾ e consente una migliore qualità di vita come può essere dimostrato nei pazienti che passano dalla CsA al tacrolimus. ⁽³⁷⁾

In più, il tacrolimus sembra essere correlato ad un più basso tasso di rigetto cronico e si caratterizza per il non necessario uso di steroidi, per la minore incidenza di ipertensione, di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.

Gli effetti tossici sono molto simili a quelli della CsA tranne l'irsutismo e l'iperplasia gengivale. ⁽³⁸⁾

Protocollo terapeutico

L'immunosoppressione post-operatoria consiste in una terapia tripla con Azatioprina, Corticosteroidi e Ciclosporina o Tacrolimus con i seguenti dosaggi:

Ciclosporina

1. Periodo pre e intraoperatorio: infusione continua per via E.V. da 2 a 10mg/Kg/day
2. Periodo perioperatorio: infusione continua da 5 a 10mg/Kg/day da sostituire con terapia orale con dosaggio che generalmente ammonta a 100-300 mg ogni 12 ore (oppure dose intravenosa giornaliera moltiplicata per tre)

La concentrazione sierica da raggiungere è 250-350 ng/ml

3. Fase di mantenimento: il dosaggio di ciclosporina può essere ridotto fino a 50-200 mg ogni 12 ore se il rischio di rigetto è ben controllato.

I livelli sierici da mantenere sono 100-200 ng/ml

Azatioprina

1. periodo preoperatorio: 2 mg/Kg in bolo intravenoso
2. periodo perioperatorio: 2mg/Kg/day per via E.V. o per via orale in due somministrazioni
3. fase di mantenimento: 1 mg/Kg/day per via orale in una o due somministrazioni.

Le dosi di azatioprina sono regolate in modo da mantenere una conta di WBC superiore a 5000/mm³.

Corticosteroidi

1. Periodo intraoperatorio: metilprednisolone da 500 a 1000 mg per via E.V. al momento della riperfusione dell'organo.
2. Periodo perioperatorio: metilprednisolone 125 mg per via E.V. ogni 8 ore in tre dosi. Successivamente metilprednisolone per via E.V. o prednisone per via orale 1mg/Kg/day
3. Fase di mantenimento: prednisone a dosi decrescenti da 1mg/Kg/day a 0,3mg/Kg/day
4. Fase d'emergenza: metilprednisolone 10mg/Kg/day in bolo intravenoso per tre giorni

L'uso precoce di corticosteroidi nel periodo perioperatorio è controverso.

Molti preferiscono iniziare subito con dosi moderate di metilprednisolone (da 0,5 a 1 mg/kg/day E.V.) da continuare molti giorni prima di iniziare un trattamento orale con prednisone (0,5 mg/kg/day). ⁽²⁾

Anche l'uso di altri farmaci quali globuline antitimociti e OKT3 è controverso.

Tali agenti citolitici sono in uso in molti programmi.

Il gruppo di Pittsburgh ha dimostrato che l'uso di globuline antitimociti riduce l'incidenza di rigetti acuti, come riportato da Griffith e associati nel 1992. ⁽²⁾

Nuovi farmaci immunosoppressori

Mofetile microfenolato

E' un derivato semisintetico dell'acido micofenolico isolato dalla muffa di *Penicillium glaucum*.

E' in grado di inibire una serie di risposte linfocitarie in vitro, inclusa la reazione linfocitaria mista.

La sua azione è da attribuirsi alla inibizione della inosina monofosfato deidrogenasi e quindi della sintesi "de novo" di purine in linfociti T e B. ^{(37) (38)}

Mizoribina

Ha lo stesso meccanismo d'azione del mofetile microfenolato.

In alcuni programmi è usato in alternativa all'azatioprina. ⁽³⁸⁾

Brequinario sodico

E' un inibitore della sintesi "de novo" delle pirimidine.

In modelli animali si è rivelato un potente immunosoppressori capace di sinergizzare con la CsA.⁽³⁸⁾

Sirolimo (Rapamicina)

E' un macrolide isolato da *Streptomyces hygroscopicus* con struttura simile al tacrolimus.

Come il tacrolimus è capace di legare l'FKBP ma, non blocca la produzione di interleuchine. Inibisce la risposta dei linfociti T alle citochine.⁽³⁸⁾

Agenti citotossici

Azatioprina

E' un imidazolil derivato dalla mercaptopurina che agisce come un analogo strutturale delle purine o antimetabolita capace di distruggere le cellule in moltiplicazione.

Sembra che agisca ad uno stesso livello sulla risposta immunitaria.

Ben assorbito per via gastrointestinale, viene successivamente trasformato nel composto affine, la mercaptopurina.

Si ritiene che entrambi tali agenti agiscano attraverso una interferenza con acidi nucleici a livello di quelle tappe metaboliche necessarie per la moltiplicazione cellulare in seguito a stimolazione antigenica, bloccando così sia l'immunità cellulare sia la risposta anticorpale primaria e secondaria.⁽³³⁾

Come per la mercaptopurina, la più importante azione tossica dell'azatioprina è la mieloinibizione che si manifesta con leucopenia e meno frequentemente con anemia e trombocitopenia.

In seguito a dosi elevate sono anche possibili eruzioni cutanee, febbre, nausea, vomito e diarrea.⁽³⁸⁾

Ciclofosfamide

E' forse l'immunosoppressore più potente che sia mai stato sintetizzato.

E' un agente alchilante che distrugge le cellule linfatiche in proliferazione ma, appare anche capace di alchilare alcune cellule a riposo.

A basse dosi può essere molto utile per molti disordini autoimmunitari.⁽³⁸⁾

Anticorpi come farmaci immunosoppressori

Anticorpi antilinfociti e antitimociti

Gli anticorpi antilinfociti agiscono primariamente sui linfociti periferici legandosi alla superficie di queste cellule T e inducendo immunosoppressione attraverso vari meccanismi:

Fagocitosi a livello epatico e splenico delle cellule opsonizzate, citotossicità cellulare anticorpo dipendente (ADCC) e citotossicità mediata dal complemento, modulazione di molecole di superficie coinvolte nella regolazione delle funzioni linfocitarie.

Come risultato della distruzione delle cellule T si verifica una menomazione piuttosto specifica dell'ipersensibilità ritardata e della immunità cellulare, mentre la formazione di anticorpi rimane relativamente inalterata

L'OKT3 (Muromonab-CD3) è un anticorpo monoclonale murino diretto contro il CD3 presente sulla superficie di timociti umani e cellule T mature.

In vitro, l'OKT3 blocca l'attività dei linfociti T citotossici.

L'OKT3 è stato utilizzato in alcuni protocolli in casi di rigetto steroideo-resistenti.

Con la prima dose, vi può essere un rilascio di citochine da parte dei linfociti colpiti che possono causare febbre, brividi, tachicardia, disturbi gastrointestinali, broncospasmo e ipertensione sistemica.

Tali effetti possono essere prevenuti tramite l'uso di idrocortisone e antistaminici da somministrare 30 minuti prima dell'OKT3. ⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾