

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Gennaio 2005

numero 1

APPUNTI DI TERAPIA

L'anticorpo verso l'interleuchina 12 nel trattamento della malattia di Crohn

di G. Bartolozzi

L'interleuchina 12 è una citochina chiave, che guida le risposte infiammatorie, mediate dalle cellule T helper tipo 1 (Th1). Essa è infatti alla base sia delle normali risposte dell'ospite verso un gran numero di patogeni intracellulari (come batteri, funghi e protozoi), sia delle anormali risposte infiammatorie che accompagnano le malattie autoimmuni e quindi anche la malattia di Crohn.

La malattia di Crohn infatti è caratterizzata da un'aumentata produzione d'interleuchina 12 da parte delle cellule presentanti l'antigene a livello della parete dell'intestino e di interferon γ e tumor necrosis factor α (TNF- α) da parte dei linfociti e dei macrofagi intestinali. Queste citochine infiammatorie inducono e mantengono l'infiammazione granulomatosa, insieme all'ispessimento della parete intestinale, che sono i due aspetti più caratteristici della malattia di Crohn. Bloccare l'interleuchina 12 con anticorpi si è dimostrato un trattamento efficace nell'infiammazione intestinale dei modelli animali della malattia di Crohn.

Per osservare l'effetto nel Crohn umano, è stato condotto uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, in molti centri, per valutare la sicurezza e l'efficacia della anti-interleuchina 12 nella malattia di Crohn (**Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. N Engl J Med 2004, 351:2069-79**).

A questo scopo sono stati arruolati 79 pazienti con malattia di Crohn, così suddivisi:

-*coorte 1* (somministrazione di una dose ogni 4 settimane per 6 settimane): 8 pazienti assegnati al gruppo placebo + 16 trattati con 1 mg/kg e 16 trattati con 3 mg/kg;

-*coorte 2* (somministrazione di una dose ogni settimana per 6 settimane): 8 pazienti assegnati al gruppo placebo + 15 trattati con 1 mg/kg e 16 trattati con 3 mg/kg.

Vennero calcolate la sicurezza della somministrazione, la percentuale di risposta clinica (una riduzione dell'Indice di attività della malattia di Crohn (CDAI) di almeno 100 punti) e la remissione (CDAI inferiore a 150 punti).

Sette settimane dopo l'interruzione del trattamento con 3 mg/kg si ebbero le risposte migliori in confronto alle risposte manifestatesi dopo il placebo (75% contro 25%). Ma 18

settimane dopo la sospensione del trattamento le differenze delle percentuali di remissione fra il gruppo trattato con 3 mg/kg della coorte 2 e il placebo non furono più significative (69% contro 25%, $P = 0,08$). Nella coorte 1 non ci furono differenze significative fra i vari gruppi. La percentuale di eventi avversi fu simile nei pazienti che presero il placebo e in quelli che avevano ricevuto l'anti-interleuchina 12, eccetto che per una più alta percentuale delle reazioni locali nella sede d'iniezione d'interleuchina. È stata osservata una diminuzione nella secrezione d'interleuchina-12, interferon γ e tumor necrosis factor α (TNF- α) da parte delle cellule mononucleari della lamina propria nei soggetti che avevano avuto un miglioramento clinico dopo aver ricevuto l'interleuchina-12.

Questa la conclusione della ricerca: il trattamento con anticorpo monoclonale contro l'interleuchina-12 può indurre risposte cliniche e remissione in pazienti con malattia di Crohn attiva. Questo trattamento si associa a diminuzione delle citochine infiammatorie, mediate dai linfociti Th1 a livello della parte interessata dell'intestino.

Non viene fatto alcun confronto fra questo trattamento e trattamenti già in uso contro tumor necrosis factor α (TNF- α).

Un chiarimento di questi complessi meccanismi viene fatto da Fabio Cominelli nel commento (**Cominelli F, Cytokine-based therapies for Crohn's disease – New paradigms. N Engl J Med 2004, 351:2045-48**).

Vengono ricordate le pubblicazioni (più volte riportate da Medico e Bambino negli ultimi anni) che riguardano l'uso della terapia anti-TNF- α nei pazienti con malattia di Crohn refrattaria o fistolizzata; la protezione delle cellule dell'epitelio intestinale dall'apoptosi viene suggerita come il meccanismo anti-infiammatorio attraverso il quale agisce la terapia anti-TNF- α della malattia di Crohn.

In seguito agli innegabili successi della terapia anti-interleuchina 12 e anti-TNF- α , molte altre citochine sono state identificate come potenziali agenti terapeutici: fra queste le interleuchine 18, 23, 27 e 31, come anche il TL1A. Inoltre è stato anche valutato il potenziale terapeutico delle interleuchine che appartengono alla classe tradizionale Th2: questo gruppo include l'interleuchina 4 e 13 per le quali vi sono prove aumentanti di un potenziale ruolo infiammatorio, particolarmente nelle piccole malattie intestinali.

Nella figura 1 vengono riportate le ipotesi correnti sulle diverse azioni delle citochine, che sono suddivise a seconda delle cellule che prevalentemente le producono.

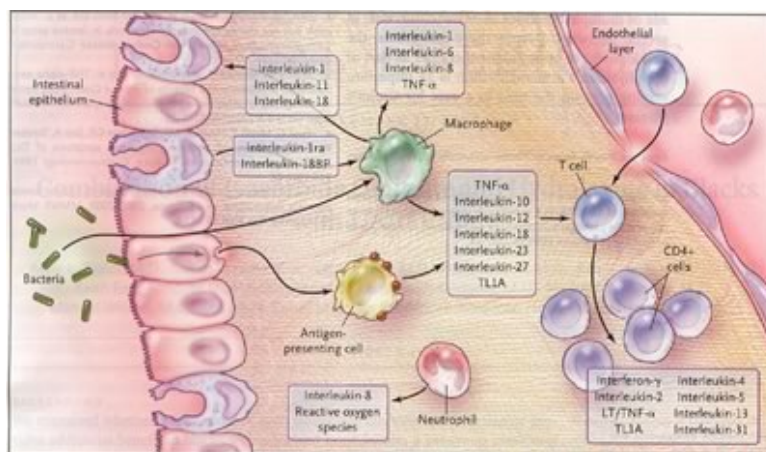


Figura 1 – Ipotesi di lavoro sul ruolo delle citochine nella patogenesi della malattia di Crohn (Cominelli F, 2004).

ingrandisci (104 kB)

Quando il sistema immune della mucosa, in pazienti predisposti a sviluppare la malattia di Crohn, è esposto per la prima volta a uno stimolo antigenico, viene montata una risposta non regolare e troppo aggressiva, formata dalle citochine, mediate dalle cellule T. Le citochine interessate alle risposte immuni innate, che possono giocare un ruolo chiave in questa fase, sono il TNF- α , l'interleuchina-1, l'interleuchina-6, e possibilmente l'interleuchina 12 e 18. Quando le cellule CD4+T sono attivate, sono formate le citochine effettrici del sistema immune adattivo, fra le quali il TNF- α , e l'interferon γ , insieme all'interleuchina 4 e 13, che mediano la fase effettrice della risposta infiammatoria intestinale. Nuove citochine, come la TL1A e l'interleuchina 23, 27 e 31 possono inoltre contribuire alla fase effettrice. Vanno considerati inoltre gli antagonisti del recettore "ra", le specie reattive all'ossigeno (ROS), e la linfotossina LT.

Il blocco delle citochine con anticorpi monoclonali, le proteine di fusione e gli antagonisti del recettore rimangono un metodo attraente dell'immunomodulazione nella malattia di Crohn.

A parte lo studio degli effetti favorevoli di queste terapie, rimangono aperte importanti questioni riguardanti la sicurezza di trattamento di lunga durata, specialmente perché le classiche citochine Th1 sono importanti, se non essenziali, per combattere le infezioni. La riattivazione della tubercolosi latente in pazienti che hanno ricevuto la terapia anti-TNF- α , è un chiaro esempio del pericoloso potenziale, dovuto alla soppressione per lungo tempo delle risposte infiammatorie dell'ospite verso alcuni agenti infettivi. Vanno considerati inoltre altri due aspetti di fondamentale importanza:

- Il rischio a lungo termine delle malignità con il trattamento anti-citochine in general
- La possibilità che il trattamento anti-interleuchina 12, particolare, possa riattivare l'asma
- Sulla base delle nostre aumentate conoscenze nella complessa patogenesi del morbo di Crohn (in particolare la riconosciuta esistenza di fasi successive di malattia), va considerata la possibilità che il blocco di alcune citochine possa risultare dannoso, invece che benefico, in alcune situazioni clinico—patologiche.

L'incapacità del trattamento anti-TNF- α (Infliximab) d'indurre remissione in una discreta percentuale di pazienti con malattia di Crohn indica che le vie effettrici non Th1 o una differente fase della malattia possono predominare in questi pazienti. Una strategia di trattamento in questi pazienti potrebbe interessare d'altra parte il blocco di molte citochine, allo scopo d'intervenire su molte vie.

Anche io concludo che, nonostante queste limitazioni, lo sviluppo della terapia anticitochine, come parte dell'armamentario terapeutico del medico, è un importante passo sulla strada di una cura per la malattia di Crohn.