

## MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Marzo 2008

numero 3

## PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

## I leucotrieni (parte seconda)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

go, dei farmaci antagonisti, in alcune malattie (in particolare l'asma). Un recente articolo rivede la letteratura sui leucotrieni e sulle possibili indicazioni dei farmaci antagonisti (Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrieni. *N Engl J Med* 2007;357:1841-54).

## I LEUCOTRIENI NELLE MALATTIE

In questi anni si sono approfondite le conoscenze sui leucotrieni, sia per quanto riguarda la loro sintesi, i recettori, il blocco della sintesi e dei recettori che infine l'impie-

I leucotrieni hanno una moltitudine di effetti biologici (Tabella 1) e fanno parte, come fattori importanti, di numerosi processi patologici.

| Tipo di cellule              | Asma                                                                                                                   | Malattie cardiovascolari                                                                                                                                         | Cancro                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leucociti                    | Aumentato reclutamento delle cellule T*, eosinofili* e mastocelli**<br>Aumentate risposte Th2, citochine o chemochine* | Aumento dei monociti e reclutamento di cellule T** Aumentata differenziazione di macrofagi e di cellule schiumose** Aumento delle chemochine (MCP.1) e proteasi* | Aumentato reclutamento di monociti**                                                                                                                                                                     |
| Cellule dendritiche          | Aumentato reclutamento e attivazione cellulare                                                                         | -                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                                                                        |
| Cellule epiteliali           | Aumentata liberazione di muco e di cellule mucipare***                                                                 | -                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                                                                        |
| Fibroblasti e miofibroblasti | Aumentata liberazione di collagene***                                                                                  | -                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                                                                        |
| Cellule muscolari lisce      | Aumentata contrattilità e proliferazione***                                                                            | Aumentata contrattilità e proliferazione***                                                                                                                      | -                                                                                                                                                                                                        |
| Cellule endoteliali          | Aumentata permeabilità vascolare***                                                                                    | Aumentata permeabilità vascolare***<br>Aumentata iperplasia dell'intima*<br>Aumento delle chemochine* (MIP-2)<br>Aumento della trombosi***                       | Aumentata permeabilità vascolare e angiogenesi***                                                                                                                                                        |
| Cellule maligne              | -                                                                                                                      | -                                                                                                                                                                | Aumentata proliferazione* Aumentata attività dei geni della oncogenesi**<br>Aumentata espressione delle molecole di adesione* Diminuita apoptosi con aumento della sopravvivenza delle cellule tumorali* |

\*L'azione biologica è attribuibile ai leucoteni B4 e cisteinil

\*\*L'azione biologica è attribuibile al leucoteni B4

\*\*\*L'azione biologica è attribuibile ai leucoteni cisteinil

Th2 = cellula T helper tipo 2; MCP1 = proteina 1, chemoat-

traente i monociti; MPC2 = proteina 2 dell'infiammazione

Il ruolo dei leucotrieni è stato validato in numerosi studi clinici sugli effetti degli antileucotrieni nella cura dell'asma e in poche altre malattie, riportate della Tabella 2.

| Gruppo di malattie                   | Malattie                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Malattie allergiche                  | Asma Rinite allergica Rinosinusite Dermatite atopica Orticaria                                                                                                                                                                           |
| Malattie fibrotiche                  | Rimodellamento delle vie aeree nell'asma Bronchiolite obliterante dopo trapianto di polmoni Fibrosi polmonare idiopatica Scleroderma Asbestosi                                                                                           |
| Altre sindromi polmonari             | Lesione polmonare acuta e sindrome da difficoltà respiratoria dell'adulto Bronchiolite virale Apnea ostruttiva nel sonno Malattia polmonare cronica ostruttiva Fibrosi cistica e altre forme di bronchiectasia Displasia broncopulmonare |
| Altre malattie infiammatorie locali  | Artrite (comprese le osteoartriti e la gotta) Glomerulonefrite Cistite interstiziale Psoriasi Malattia intestinale cronica                                                                                                               |
| Malattia infiammatoria generalizzata | Artrite reumatoide Vasculiti (lupus eritematoso sistemico, sindrome di Churg-Strauss, porpora di Henoch-Schönlein) Rigetto di trapianto                                                                                                  |
| Cancro                               | Tumori solidi (melanoma, mesotelioma, tumori del pancreas, dei polmoni, dell'esofago, della prostata e del colon) Leucemie Linfomi                                                                                                       |
| Malattie cardiovascolari             | Arteriosclerosi Aneurisma dell'aorta Crisi di falcizzazione Lesioni da ischemia-riperfusione Ipertensione dell'arteria polmonare Sepsì                                                                                                   |

### ASMA

Il beneficio del trattamento con antileucotrieni (**zileuton** che inibisce la 5-lipoossigenasi e CysLT1, bloccato dal **montelukast** e dal **zafirlucast**) nei bambini e negli adulti con asma ha come presupposti:

- il miglioramento della funzione polmonare,
- la riduzione dei sintomi sia di giorno che di notte,
- la riduzione dell'uso dei  $\beta_2$  agonisti,
- la riduzione delle ricadute di asma
- il miglioramento della qualità della vita.

I corticosteroidi per inalazione sono più potenti degli antileucotrieni e quindi sono i preferiti per il trattamento di prima linea, mentre la terapia antileucotrieni può essere usata in pazienti che non tollerano i corticosteroidi. Gli antileucotrieni hanno un ulteriore effetto in pazienti la cui malattia non sia adeguatamente controllata con i corticosteroidi per inalazione, forse riflettendo l'incapacità dei corticosteroidi a inibire le vie dei leucotrieni. Sebbene studi controllati e randomizzati abbiano dimostrato che gli antileucotrieni sono inferiori ai  $\beta_2$  agonisti, ad azione prolungata, come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per inalazione (in particolar modo nel miglioramento della funzione polmonare), alcuni studi hanno dimostrato che il montelukast è simile ai  $\beta_2$  agonisti, ad azione prolungata, nel ridurre i sintomi e la ricadute di asma.

Alcuni pazienti con rinite allergica sono dei buoni candidati per la cura con antileucotrieni: la congestione nasale e la rinorrea nella rinite allergica sono ridotte dall'uso del montelukast a un grado simile a quello degli antistaminici, ma inferiore a quello dei corticosteroidi locali. Tuttavia, prove con l'uso del montelukast per ridurre la necessità di usare altri medicinali contro la rinite allergica e l'asma, hanno dato risultati divergenti.

Il montelukast inoltre offre protezione nei confronti dell'asma da sforzo: una singola dose orale di montelukast è effi-

cace come il salmeterolo inalato, un agonista  $\beta_2$  long-acting, nel prevenire l'asma da sforzo; il suo uso regolare, in un periodo di 2 mesi non si accompagna a tachifilassi, come avviene con l'uso del salmeterolo.

Gli **antileucotrieni** sono efficaci nell'asma sensibile all'aspirina, una situazione nella quale vengono prodotti alti livelli di cisteinil leucotrieni: tuttavia i leucotrieni sono incapaci di attenuare le risposte al carico di aspirina. Alcune patologie sono sotto studio, come il trattamento dei sintomi respiratori persistenti in bambini con infezioni da virus respiratorio sinciziale e il trattamento delle crisi di asma acuto sia nei bambini che negli adulti.

### EFFETTI DEGLI ANTILEUCOTRIENI SUL RIMODELLAMENTO DELLE VIE AEREE

Per rimodellamento delle vie aeree s'intende un aumento nel numero delle cellule mucipare, e della massa delle fibre muscolari lisce, insieme alla deposizione di fibre collagene sottoepiteliali: queste alterazioni contribuiscono alla perdita progressiva della funzione polmonare in pazienti con asma cronico.

### QUESTO RIMODELLAMENTO È RESISTENTE ALL'USO DEI CORTICOSTEROIDI

Invece, in un modello animale con asma cronico allergico, il blocco dei recettori CysLT4 con il montelukast ha permesso la scomparsa di tutti gli aspetti istologici del rimodellamento delle vie aeree. Il montelukast limita il numero dei miofibroblasti (dai quali derivano i fibroblasti e le cellule muscolari lisce), ma non sappiamo ancora se gli antileucotrieni prevengono o migliorano il rimodellamento delle vie aeree nei pazienti con asma.

## RISPOSTA AGLI ANTILEUCOTRIENI

Gli antileucotrieni, nella pratica clinica, risulta siano efficaci in alcuni pazienti e inefficaci in altri.

Da cosa dipende questa incostanza di efficacia?

I leucotrieni contribuiscono a numerosi aspetti dell'asma, oltre la costrizione dei muscoli lisci bronchiali:

- influenzano le risposte immuni generali
- influenzano le interazioni bidirezionali delle citochine. I rapporti fra la Th2 interleuchina 13 e i cisteinil leucotrieni e i loro recettori, sono ben evidenti nella Figura 1.

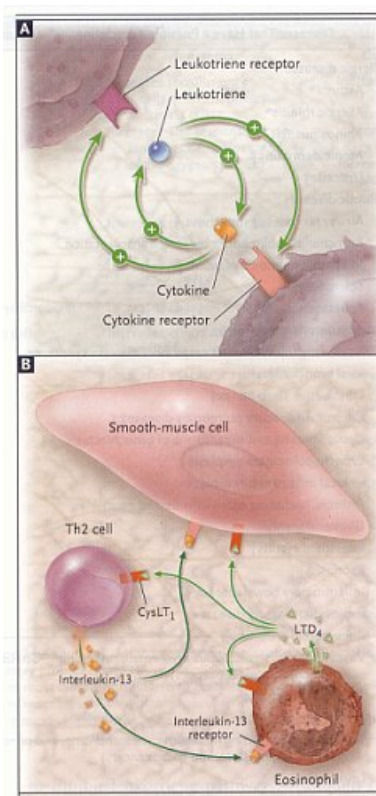


Figura 1. I rapporti stretti fra leucotrieni e citochine. Come si vede nella figura in alto, leucotrieni e citochine si regolano gli uni con le altre. Nella figura in basso, l'interleuchina 13, una citochina derivata da linfociti Th2 che partecipano allo sviluppo dell'asma, stimola sia la biosintesi leucocitaria del leucotriene B4 che l'espressione dei recettori cellulari del cisteinil leucotriene tipo 1. D'altra parte l'LTD4 può stimolare la produzione d'interleuchina 13, e insieme l'espressione del suo recettore. Il risultato di questi rapporti stretti è la creazione di un circuito, auto-perpetuantesi, di infiammazione e di contrazione dei muscoli lisci, sui quali l'interleuchina 13 e il suo recettore mediano alcune delle azioni delle azioni del leucotriene; d'altra parte il LTD4 e il suo recettore mediano alcune delle azioni della interleuchina 13.

Variazioni nelle risposte dei pazienti con asma ai corticosteroidi e ai  $\beta_2$  agonisti sono rese comprensibili dagli studi sugli antileucotrieni. Nelle prove randomizzate e controllate con questi farmaci è stato visto che i segni e i sintomi erano ridotti nel 60-80% dei pazienti, mentre la funzione polmonare migliorava soltanto del 34-50%. Questa discordanza può essere spiegata con le differenze esistenti fra pazienti nei confronti della biologia, del genotipo e delle caratteristiche cliniche dei leucotrieni.

Nei pazienti con asma, trattati con antileucotrieni, il polimorfismo del gene della 5-lipogenasi (ALOX5) della 5-

lipossigenasi si associa a una riduzione del miglioramento del paziente.

Molte caratteristiche dei pazienti sono state associate con le risposte agli antileucotrieni:

- benefici sono più facili nei bambini che degli adulti
- essi sono maggiori nei bambini più piccoli
- la presenza di obesità e di fumo di sigaretta possono essere importanti nella comprensione degli effetti clinici degli antileucotrieni: il montelukast si è dimostrato efficace anche in soggetti obesi.

## RICERCHE CLINICHE CON GLI ANTILEUCOTRIENI

Poiché è impossibile predire la risposta al trattamento con antileucotrieni in un singolo paziente, con questi farmaci può rendersi necessario un periodo di prova. Il miglioramento dei sintomi o una ridotta necessità dell'uso dei broncodilatatori, possono essere osservati fin dal primo giorno, poiché i cisteinil leucotrieni aumentano il tono bronchiale. Le riduzioni nei livelli di ossido nitrico espirato e l'iperresponsività bronchiale avvengono rispettivamente entro 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia e i miglioramenti dei sintomi e della funzione polmonare avvengono in un periodo di settimane e di mesi. Viene quindi raccomandato un periodo di prova di 1-2 mesi.

Il **montelukast** è l'inibitore della via dei leucotrieni più comunemente usato, per la sua facilità d'uso, per il suo buon profilo di sicurezza e per il regime di una volta al giorno che lo caratterizza. Tuttavia l'uso di questo CysLT4 antagonista non tiene conto dei possibili contributi del CysLT2 sugli effetti mediati dai cisteinil leucotrieni. Il montelukast inoltre non inibisce altri prodotti della via della 5-lipossigenasi, in particolare l'LTB4. La mancanza di effetto sul LTB4, può essere importante, perché questo leucoattrattivo e attivatore leucocitario è probabilmente interessato nell'asma grave e nelle esacerbazioni dell'asma. Un inibitore della 5-lipossigenasi può d'altra parte avere una migliore efficacia di un antagonista CysLT1. Sebbene dati retrospettivi confermino la possibilità che lo zileuton sia più efficace nell'asma grave che nell'asma lieve, non ci sono dati su larga scala, che confrontino prospettivamente un inibitore della sintesi dei leucotrieni con un antagonista CysLT1.

### MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Il ruolo dei leucotrieni nelle malattie cardiovascolari è stato oggetto d'intense ricerche. Le lesioni vascolari arteriosclerotiche comprendono tutti i passaggi delle proteine biosintetiche dei leucotrieni (5-lipossigenasi, FLAP, LTA4 idrolasi e LTC4 sintetasi) e dei recettori (CysLT1 e 2, BLT1 e BLT2). D'altra parte i livelli di 5-lipossigenasi si correlano con la gravità delle lesioni arteriosclerotiche e l'instabilità di placca.

L'incidenza degli stroke e degli infarti del miocardio nelle popolazioni Europee, Giapponesi e neri Americani sono legate alle varianti dei geni che codificano FLAP e LTA4 idrolasi; queste varianti risultano in un'iperproduzione di leucotrieni.

Altri polimorfismi, interessanti la via della 5-lipossigenasi, sono collegati all'aterosclerosi. L'ispessimento della intima-media della carotide è risultata aumentata in portatori di due alleli varianti del promotore della 5-lipossigenasi in una popolazione del Nord America. Lo stesso polimorfismo del promotore della 5-lipossigenasi non è risultato invece associato a un aumentato rischio d'infarto in una popolazione Spagnola.

Presi insieme questi dati suggeriscono un ruolo dei leucotrieni nello sviluppo della malattia vascolare arteriosclerotica; studi di genetica suggeriscono un'influenza, specifica di popolazione, dei polimorfismi nei geni che codificano gli enzimi biosintetici dei leucotrieni o dei recettori dei leucotrieni.

### CANCRO

L'**infiammazione cronica** può aumentare il rischio di cancro. I cisteinil leucotrieni e LTB4, che sono liberati dalle cellule infiammatorie che infiltrano la mucosa dell'intestino nella malattia infiammatoria cronica intestinale, possono essere mediatori della sua trasformazione maligna. Gli LTD4 attivano la  $\beta$ -catenina, portando a una regolazione verso l'alto della proteina antiapoptotica Bcl-2 e aumentando la sopravvivenza cellulare.

In confronto con le normali cellule epiteliali intestinali, gli adenocarcinomi colonrettali hanno un'aumentata localizza-

zione nucleare del CysLT1, che può facilitare la proliferazione delle cellule maligne da parte della chinasi segnalante. L'LTB4, segnalante è stato associato anche con la proliferazione delle cellule cancerose. Nel tessuto del cancro del colon e nelle linee cellulari, c'è un'aumentata espressione di BLT1; quando BLT1 è soppresso nelle culture cellulari con RNA interferente, la proliferazione cellulare diminuisce.

Le cellule maligne dell'adenocarcinoma del colon-retto, dell'esofago e del pancreas, il carcinoma broncogeno, il melanoma, il linfoma e le leucemie esprimono larghe quantità di 5-lipossigenasi, FLAP e altri enzimi biosintetici dei leucotrieni.

Sorge a questo punto l'idea che l'interruzione della via sintetica dei leucotrieni o dei recettori dei leucotrieni riduca la crescita del cancro.

### I LEUCOTRIENI NELLE DIFESE CONTRO VIRUS E BATTERI

I leucotrieni che sono sintetizzati in risposta a uno spettro di agenti infettivi, aumentano la capacità dei macrofagi e dei neutrofili a ingerire e uccidere gli agenti infettivi e a produrre mediatori. Nell'uomo condizioni acquisite di mancanza di leucotrieni sono state descritte nelle infezioni da HIV e nella malnutrizione proteino-calorica.

Sebbene i pazienti con asma, trattati con anti-leucotrieni, non abbiano un aumentato rischio d'infezione, un aumento delle esacerbazioni delle infezioni polmonari è stato riportato in pazienti con fibrosi cistica, trattati con antileucotrieni.

### CONCLUSIONI

Oggi a quasi tre decenni dalla scoperta dei leucotrieni e a una decade dal loro uso, continuano a emergere nuovi e spesso inaspettati aspetti nella biologia e nell'importanza clinica di questi mediatori lipidici. A parte i benefici effetti nella cura dell'asma, è ora evidente che i leucotrieni sono mediatori multifunzionali che influenzano molte risposte biologiche e probabilmente giocano un ruolo anche in altre malattie.