

Quale
farmaco
per il 2000/3



Una migliore conoscenza del funzionamento del sistema immunitario influirà sulla terapia di infezioni di varia origine e sui tumori? Una scommessa della scienza medica

Farmaci biologici Nuovi confini della ricerca

ALDO TAGLIABUE*



■ Che un efficiente sistema di difesa presidi il nostro organismo proteggendolo dalle malattie è ormai un fatto largamente dimostrato. Il complesso dei meccanismi naturali o indotti che svolgono questa azione di difesa è stato definito sistema immunitario. Nel corso dell'evoluzione la risposta immune è andata affinandosi e il nostro organismo dispone oggi di un sofisticato arsenale fatto da anticorpi (gli anticorpi), dalle loro stazioni di lancio (i linfociti B), da cellule armate leggere (i linfociti T) e pesanti (i macrofagi). Zone indifese non devono esistere: così il sistema immune si attesta in prima linea nelle mucose gastriche, respiratorie e riproduttive dove per primo si scatena l'attacco dell'ambiente esterno. Inoltre l'immunità deve esprimersi in un'azione di ricognizione e sorveglianza, così le cellule immunocompetenti entrano nel torrente circolatorio pronte a sbarcare tempestivamente dove necessario. Approfondire la conoscenza dei complessi meccanismi di difesa, ovvero come avvenga il differenziamento di cellule primitive in specializzati linfociti T e B, come i linfociti divengano cellule killer, come venga regolato il traffico delle cellule immunocompetenti, e come, non meno importante, termini l'attacco delle difese dell'organismo verso il nemico è lo scopo primario della ricerca immunologica.

Ma la domanda è dunque: una miglior conoscenza del funzionamento del sistema immunitario influirà sulla terapia di infezioni di varia origine e sui tumori? Effettivamente questa è una delle grandi scommesse della scienza medica di questa fine di secolo. Alla Scienza di Siena l'immunologia è stata per decenni il fulcro della ricerca e sviluppo di farmaci biologici. Infatti fino dal 1904 i vaccini sono stati il

principale campo di indagine dell'Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano e, ancora più oggi, con l'avvento della nuova tecnologia soprattutto di ingegneria genetica, lo rimangono. Di fatto l'immunologia nasce con i vaccini. Jenner li inventa e getta le basi per quella che sarà una delle più grandi conquiste della medicina: la scomparsa totale del vaiolo avvenuta un decennio fa. E poi altri grandi traguardi con Pasteur e il vaccino antirabbia o Sabin e il vaccino antipolio-mielite, il primo efficace vaccino orale. Ma dopo cento anni di ricerca nel campo dei vaccini quelli veramente efficaci, oggi in uso non sono molti di più di una decina. E se la natura non fa salti, la scienza sì. Sono le nuove tecniche di biologia molecolare che permettono di identificare i geni che controllano la produzione di tossine o altre proteine immunogene adatte a formare i nuovi vaccini, cosiddetti da Dna ricombinante, a riciclare la ricerca. Le previsioni per la fine del secolo sono così molto rosee: si avranno efficaci vaccini contro malattie quali malaria o schistosomiasi che sono responsabili della morte di decine di milioni di persone ogni anno, specialmente nei paesi non industrializzati. Intanto il primo vaccino da Dna ricombinante, quello anti-epatite B, entra nell'uso comune. Così l'entusiasmo è notevole. Nei nostri laboratori di Siena già da qualche anno la ricerca si era diretta verso nuovi vaccini orali anti-febbre tifoidica o verso vaccini per infezioni batteriche o protettive contro difterite e infezioni da pneumococco. Più di recente si è dato vita ad un ambizioso progetto che ha come obiettivo finale un nuovo vaccino efficace e sicuro anti-epatite. Infatti in molti paesi il vecchio vaccino fatto da batteri uccisi del ceppo

Bordetella pertussis è stato ritirato a causa degli effetti collaterali che possiede. Il risultato di ciò è che in quei paesi, anche industrializzati, dove non si vaccina più, la pertosse ha subito una forte recrudescenza ed è tornata ad uccidere come un tempo (1 decesso per 3000 casi di pertosse nei bambini al di sotto di

un anno di età). Nei nostri laboratori si è riusciti a identificare e clonare per la prima volta al mondo i geni della tossina della pertosse, il principale anche se non unico responsabile di questa severa e lunga infezione. (Il suo nome in cinese è infatti «malattia dei cento giorni»). Intorno a questo primo interessante risultato

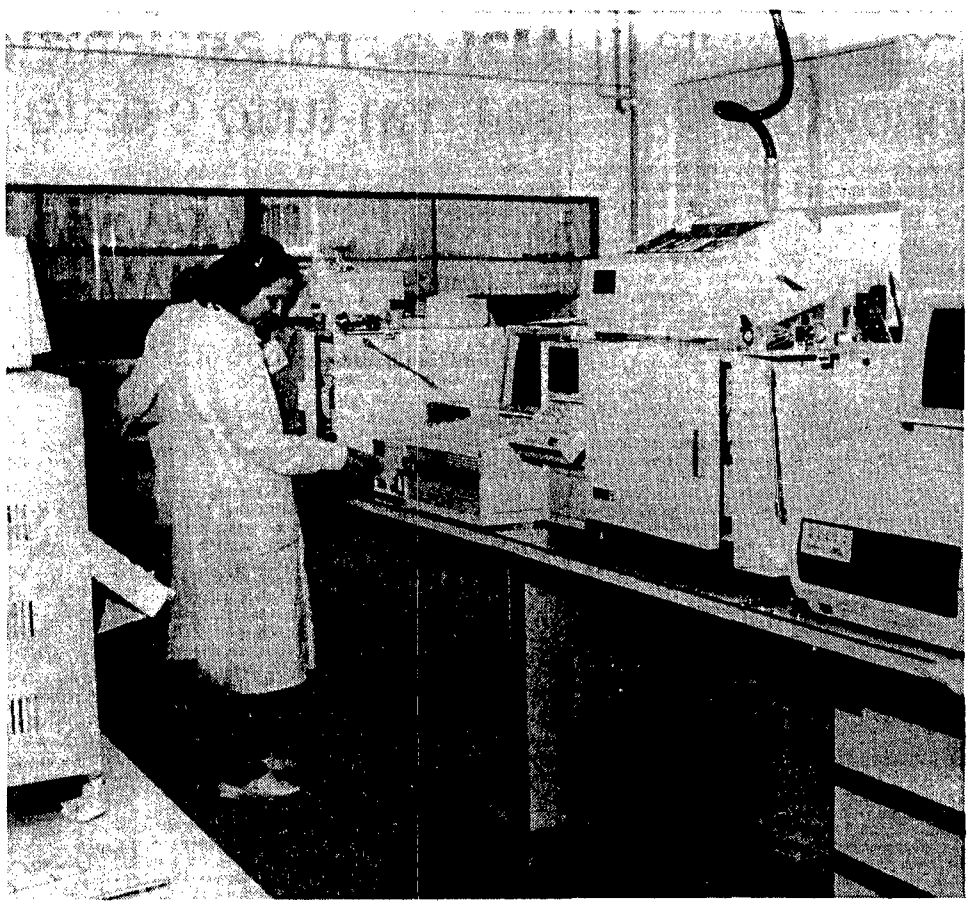
si è poi sviluppato un articolato lavoro di ricerca che ha visto l'utilizzo delle più moderne tecniche di immunologia. Si sono ottenuti così anticorpi monoclonali murini e umani contro la tossina della pertosse e cloni di linfociti T sempre anti-pertosse. Questi strumenti stanno permettendo proprio in questi mesi l'

identificazione di quei siti proteici (gli epitopi immunodominanti) che permetteranno la messa a punto di un vaccino di nuova generazione composto sia di peptidi ricombinanti che sintetici. Tornando alla domanda iniziale, ci sono quindi grandi speranze che la ricerca immunofarmacologica nel campo

dei vaccini possa portare un notevole miglioramento per il prossimo secolo nella prevenzione di infezioni di varia origine. Noi crediamo che, nonostante l'Italia abbia inizialmente perso il treno delle biotecnologie, forse ce la farà a recuperare il tempo perduto e a esprimere risultati che siano degni della posizione che il nostro paese ha ormai raggiunto tra le nazioni industrializzate. Ma se i vaccini sono la massima espressione della terapia immunologica specifica, ovvero diretta selettivamente contro gli antigeni di quei virus, batteri e protozoi causa di tante infezioni nocive all'uomo, anche l'approfondimento del sistema di comunicazione tra cellule del sistema immunitario è suscettibile di grande attenzione nella speranza che possa dar luogo a nuovi approcci terapeutici per malattie come i tumori e le immunodeficienze, tra cui l'ormai tristemente famosa Aids. Linfociti T e B e monociti si scambiano in continuazione «messaggi liquidi» per comunicarsi segnali di attivazione, soppressione, regolazione e così via. In questo sistema immunitario non è diverso da altri. Infatti qualcuno ha definito queste sostanze, in genere proteine o glicoproteine, gli ormoni dell'immunità. Gli immunologi hanno per inventato nomi nuovi come interferone (Ifn) e interleuchina (Il), per citare solo i più famosi. Ovviamente la domanda in questo caso è: saranno Ifn o i nuovi farmaci? Di Ifn si è scritto e detto molto, forse troppo, ingenerando grandi speranze che poi non sono state mantenute. Talvolta ci si aspetta troppo e troppo in fretta dalla scienza, talaltra i mass media cercano la notizia a discapito della verità. Ma almeno in un tumore, una leucemia definita a cellule capillari per il peculiare aspetto delle cellule cancerose, è proprio un tipo di Ifn il farmaco più efficace. Nel nostro laboratorio si è deciso di studiare principalmente uno di questi fattori di comunicazione che viene definita come interleuchina-1 (Il-1). Questa proteina ha molte attività e agisce non solo sul sistema immunitario, ma anche su altri sistemi e apparati: il ner-

vo, quello dell'emostasi, l'osso e altri ancora. Immaginate di essere in preda a un'infezione batterica: febbre, sonnolenza, mancanza di appetito, debolezza. Per la gran parte tutto questo è causato dal rilascio di Il-1 da parte di cellule del sistema immunitario in risposta ai batteri. Non solo, Il-1 è anche sospettata di essere la causa di malattie debilitanti come l'artrite reumatoide. D'altra parte, così come Il-1 induce infiammazione, il altrettanto vero che essa gioca un ruolo positivo e determinante nell'espressione dell'immunità specifica contro quegli stessi agenti infettivi che ne hanno stimolato il rilascio. Dicevamo prima che il sistema immunitario è stato appunto affinato dall'evoluzione e questo è forse uno dei meccanismi selezionati da natura. A questo punto è ovvio come il poter controllare la fisiopatologia di Il-1 sia importante. La collaborazione tra i laboratori del nostro Centro Ricerca ha permesso di ottenere risultati incoraggianti che vanno dal clonaggio del gene che codifica per Il-1 alla generazione di anticorpi monoclonali capaci di inibire l'attività biologica di Il-1. Inoltre per la prima volta si è identificato un piccolo peptide di nove amminoacidi capace di modulare l'attività di Il-1, ma che non è infiammatorio. Questo risultato indica da un lato che all'interno di questa molecola sono identificabili siti attivi specifici per certe funzioni, dall'altro apre nuove, eccitanti prospettive terapeutiche. I confini della realtà immunologica si vanno così espandendo a grande velocità e anche se l'impatto sulla salute dell'uomo richiederà ancora qualche anno, ci si può permettere di attendere con serenità. * Ricercatore laboratorio Immunofarmacologia Centro ricerca Scivo

Fondata nel 1937, Ellem si impose dapprima sul mercato italiano per la produzione di una vasta gamma di medicinali a base di zolfo. Negli anni 50 l'interesse della Società si rivolse al settore biologico-estrattivo ed in particolare all'estrazione dei suoi ricercatori si focalizzò sul timo: nacque così la timomodulina, un lisato parziale acido di timo di vitello, ricco in polipeptidi attivi sul sistema immunitario, brevettato oltre che in Italia anche in numerosi Paesi esteri, tra cui Usa, Inghilterra, Francia e Germania. Il farmaco, dotato di spiccate proprietà leucopoietiche ed anticorpoietiche, è stato commercializzato per la prima volta nel 1970 nella forma farmaceutica fiale per uso parenterale, fornendo così un approccio terapeutico nel settore delle immunodeficienze in cui non esisteva ancora alcun presidio. Più recentemente, nel 1980, è stata brevettata in tutto il mondo e successivamente introdotta sul mercato italiano, la formulazione orale della timomodulina. Il miglioramento tecnologico, dice il dottor Brunetti, amministratore delegato della società, è stato possibile grazie ad un originale perfezionamento del processo produttivo, che ha consentito di ottenere peptidi a basso peso molecolare, attivi anche per via orale. L'efficacia terapeutica per bocca e la sua assorbitività, hanno reso ben presto la timomodulina il prodotto leader del mercato e primo prodotto di Ellem. L'azienda è passata da un fatturato di 850 milioni di lire nel '79 a 6 miliardi nell'82 e a 46 miliardi nell'87: ciò ha consentito alla società di passare dalla 172ª posizione del 1983 alla 50ª posizione del 1987 nel mercato farmaceutico italiano; dal luglio 1986 è entrata a far parte della Erbamont, la holding internazionale che riunisce e coordina tutte le attività del Gruppo Montedison nell'area scura della salute. Il notevole incremento del fatturato aziendale, prosegue il dottor Brunetti, ha determinato anche una spiccata crescita del settore "Ricerca e Sviluppo" con investimenti che attualmente si aggirano intorno ai 6 miliardi di lire (11% circa del fatturato). Entro breve tempo sarà attivato il nuovo Centro ricerca di Corsico, in cui avranno sede i nuovi laboratori di tecnologia estrattiva, chimica, chimico-fisica, biochimica, immunologia e Rias. Il successo commerciale della ricerca scientifica ha permesso ad Ellem di intraprendere nuove importanti iniziative nel campo immunologico, considerato il settore leader della società. «Oltre a un derivato timico di seconda generazione», conclude il dottor Brunetti, «sono attualmente in studio, in collaborazione con il Roger Williams General Hospital di Providence (Usa), con l'Oncological Institute di Cluj-Napoca (Romania), con il National Institute of Oncology di Budapest (Ungheria) e con gruppi di ricerca italiani, nuovi peptidi dotati di spiccata attività timomodulante, che potranno fornire un ulteriore impulso allo sviluppo aziendale». Per meglio comprendere il ruolo del timo, le caratteristiche farmacologiche e le possibili applicazioni della timomodulina, rivolgiamo alcune domande al prof. Nicola Fabris, coordinatore scientifico del Dipartimento di Gerontologia dell'Irca di Ancona, che da anni svolge attività di ricerca sul timo e sulle sue connessioni con il sistema immunitario. — Professore, che cosa è il timo e quali sono le sue funzioni? Il timo è un organo linfatico posto sotto lo sterno, che si sviluppa particolarmente nei primi dieci anni di vita e che dopo la pubertà va incontro ad involuzione, fino a scomparire quasi



totalmente già attorno ai 40. Esso svolge un ruolo chiave nel sistema immunitario (particolarmente nella maturazione dei linfociti T), attraverso la produzione di differenti ormoni che esplicano la loro azione non solamente all'interno dell'organo, ma anche in periferia. — È possibile dosare i livelli plasmatici degli ormoni timici? Il dosaggio può essere effettuato solo in centri altamente specializzati, essendo necessarie tecniche molto sofisticate. — Quali sono le cause di ipofunzione della ghiandola timica? Oltre al fisiologico declino funzionale della senescenza, esistono stati di immunodeficienza primitiva legati ad un parziale o totale mancato sviluppo del timo. — Quali sono le conseguenze della ridotta produzione degli ormoni timici?

Ellem cronaca di un successo

L'ipofunzione timica determina uno stato di immunodeficienza responsabile di una maggior suscettibilità ai processi infettivi; questi ultimi, a loro volta, esercitano un effetto negativo sui meccanismi immunitari. — È possibile correggere questi squilibri? La ricerca farmacologica ha messo oggi a disposizione preparati di origine timica con i quali è possibile correggere lo stato di immunodeficienza. Fino a pochi anni fa il problema, nella loro somministrazione, risiedeva nel fatto che potevano essere utilizzati solo per via parenterale. Oggi invece la timomodulina consente anche l'impiego per via orale. — Quali proprietà farmacologiche possiede la timomodulina? Ricerche condotte presso l'Immunohematology Research Laboratory dell'M.D. Anderson

Medical Center di Houston (Usa), hanno mostrato che la timomodulina è in grado di indurre la maturazione dei linfociti T anche quando somministrata per bocca, e nel mio laboratorio è stata rilevata la capacità di tale derivato di ripristinare i livelli plasmatici di ormoni timici in animali in cui era stato asportato tale organo. Recentissimi studi hanno inoltre evidenziato che la timomodulina possiede un effetto potenziante l'azione della interleuchina 2, una delle sostanze prodotte dai linfociti attivati. — Oltre ai linfociti T esistono altre cellule sensibili alla azione della timomodulina? Differenti indagini hanno mostrato che la timomodulina è in grado di stimolare i linfociti B e di promuovere sia la crescita che la funzione delle cellule della serie granulocitica-macrofagica. Tali proprietà sono d'altra parte riconducibili all'azione che il timo svolge direttamente o indirettamente sulle differenti cellule effettrici del sistema immunitario. — Professore, quali sono i soggetti in cui è indicato l'impiego terapeutico della timomodulina? Il bambino e l'anziano sono le due categorie che più facilmente possono trarre giovamento dall'impiego di tale preparazione timica: nel primo caso, si tratta di correggere difetti anche parziali della risposta immunitaria, che molto spesso sono responsabili dell'instaurarsi di processi infettivi ricidivanti della via respiratoria; nel secondo caso, ho potuto verificare personalmente che la somministrazione orale di timomodulina ripristina i livelli serici di ormoni timici, altrimenti indosabile. — Esistono altre situazioni patologiche che possano beneficiare dell'uso della timomodulina? Certamente. La possibilità di modulare l'efficienza immunologica soprattutto in quelle condizioni di deficit secondari derivanti da infezioni virali e batteriche, da cause iatrogene (chemioterapia, radioterapia), da tumori, etc., rappresenta un valido sussidio terapeutico a disposizione del medico. In particolare, recenti dati della letteratura indicano che la timomodulina è efficace nella prevenzione delle ricattizzazioni infettive in corso di bronchite cronica, nella patologia di natura allergica, nella profilassi (in associazione alla antibiototerapia) dei processi infettivi che spesso complicano il decorso postoperatorio degli interventi chirurgici. — E nell'Aids, professore? Ho letto ultimamente un lavoro, pubblicato da ricercatori della Clinica Medica dell'Università di Roma, sull'impiego della timomodulina negli stati iniziali della infezione da HIV (Human Immunodeficiency Virus). I risultati ottenuti, anche se su una casistica limitata, appaiono incoraggianti. Tuttavia, a mio parere, sono necessarie ulteriori conferme prima di esprimere un giudizio definitivo. Comunque, la validità di tale approccio potrebbe essere suffragata dalle più recenti acquisizioni, che indicano come possibile presidio terapeutico di tale infezione la associazione di un farmaco antivirale, all'immunomodulante. Da questa breve intervista nasce l'immagine di una industria farmaceutica italiana, impegnata nella ricerca di molecole naturali dotate di spiccata attività farmacologica sul sistema immunitario, che, pur avendo dimensioni soltanto nazionali, intende recitare un ruolo di primaria importanza sulla ribalta del mondo farmaceutico. □ P.C.&M.S.