

Nuovi agenti immunosoppressori nel trapianto

C. Ponticelli e G. Montagnino

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano

Riassunto

Tra gli immunosoppressori di più recente sviluppo, uno dei più promettenti è il Sirolimus o Rapamicina, che agisce bloccando la fase di transizione G_1 -S del ciclo cellulare, quindi a valle degli inibitori della calcineurina che interferiscono sulla fase G_0 - G_1 . Studi clinici hanno mostrato l'efficacia del Sirolimus nel ridurre il rischio di rigetto acuto in combinazione con CsA e steroidi e la possibilità di usare il Sirolimus ad alte dosi come alternativa alla CsA. Gli anticorpi monoclonali diretti contro il recettore dell'IL-2 riducono significativamente il rischio di rigetto acuto, senza produrre effetti collaterali.

Un'altra serie di farmaci sperimentali è tuttora in fase clinica I o II: l'FTY-720 agisce ad un terzo livello rispetto alla CsA o al Sirolimus, inducendo apoptosi selettiva dei linfociti reattivi contro gli alloantigeni del donatore; gli oligonucleotidi "antisense" interferiscono con le molecole di adesione intercellulare (ICAM-1), mentre gli anticorpi monoclonali CTLA4-Ig e 5C-8 agiscono sui co-recettori dei T-linfociti e delle "antigen presenting cells" necessari per la stabilizzazione del legame tra i due tipi di cellule.

L'armamentario a disposizione del clinico si arricchisce quindi di farmaci sempre più selettivi, ma anche potenzialmente più pericolosi: sta alla sensibilità clinica del medico l'opportuno dosaggio ed associazione di questi nuovi immunosoppressori.

PAROLE CHIAVE: Trapianto renale, Trials clinici, Sirolimus, RAD, Anticorpi anti IL-2, FTY 720, Gusperimus Oligonucleotidi antisense, CTLA 4-Ig

New immunosuppressive agents in renal transplantation

ABSTRACT: Among the more recent immunosuppressive agents, Sirolimus and monoclonal antibodies directed against the IL-2 receptor are the most promising. Sirolimus inhibits the G_1 -S phase of the cell cycle, at a later stage than calcineurin inhibitors, which interfere with the G_0 - G_1 phase. Clinical studies have demonstrated the efficacy of Sirolimus in reducing the risk of rejection when combined with CsA and steroids. Sirolimus also proved to be effective as an alternative to CsA. The monoclonal antibodies directed against the IL-2 receptor significantly reduce the risk of acute rejection without side-effects. Other immunosuppressive agents are still being assessed in phase I-II clinical studies. FTY 720 may induce selective apoptosis of lymphocytes reacting against the donor's alloantigens. Antisense oligonucleotides interfere with adhesion molecules, while the monoclonal antibodies CTLA4-Ig and 5C-8 interfere with the co-stimulatory signals between the antigen presenting cell and the lymphocyte.

An ever increasing number of new immunosuppressive agents is becoming available. The difficult task of the clinician is to find the right equilibrium in dosing and associating these new drugs in order to maximize the therapeutic effect of immunosuppressive treatment. (*Giorn It Nefrol* 1999; 16: 180-5)

KEY WORDS: Renal transplantation, Clinical trials, Sirolimus, RAD, Anti-IL-2 antibodies, FTY 720, Gusperimus, Antisense oligonucleotides, CTLA 4-Ig