

Angiogenesi: nuovo target terapeutico

Un meccanismo fisiologico che gioca un ruolo chiave anche in processi patologici, quali lo sviluppo tumorale, l'arteriosclerosi e il progredire di malattie croniche. Diverse le indicazioni e i meccanismi d'azione dei farmaci in commercio e di quelli ancora in studio che agiscono sulla neovascolarizzazione

DI **ARIANNA CAROLINA ROSA**
RICERCATORE IN FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

LORENZA RATTAZZI
DOTTORANDA IN FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

ROBERTO FANTOZZI
PROFESSORE ORDINARIO DI FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO; SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Il concetto di farmaco antiangiogenetico è stato elaborato da J. Folkman nel 1971 a partire dall'osservazione che la crescita tumorale dipende dall'apporto di sangue e il trattamento con farmaci che prevengono l'angiogenesi (formazione di nuovi vasi sanguigni a partire da uno preesistente) potrebbe essere in grado di contrastare la proliferazione tumorale.

Il termine farmaco antiangiogenetico, attribuibile a farmaci in commercio, esprime una definizione funzionale coerente con la sola classificazione di pegaptanib e ranibizumab, appartenenti alla classe S01LA - Sostanze anti-

FARMACI ANTIANGIOGENETICI IN COMMERCIO IN ITALIA					
Farmaco	Atc	Via di somministrazione	Descrizione	Target	Indicazioni approvate
Bevacizumab	L01XC07	parenterale	anticorpo monoclonale umanizzato	Vegf -A	<ul style="list-style-type: none"> ◆ carcinoma metastatico del colon e del retto ◆ in prima linea: <ul style="list-style-type: none"> - carcinoma mammario metastatico; - carcinoma polmonare non a piccole cellule (Nslc), non reseccabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamo cellulare; - carcinoma renale avanzato e/o metastatico (Mrcc)
Pegaptanib	S01LA03	intravitreale	aptamero	Vegf -A	degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (Amd)
Ranibizumab	S01LA04	intravitreale	anticorpo monoclonale umanizzato	Vegf -A	Amd
Sorafenib	L01XE05	orale	inibitore delle tirosin chinasi a piccola molecola	Vegfr Raf-1	<ul style="list-style-type: none"> ◆ epatocarcinoma ◆ in seconda linea: carcinoma a cellule renali avanzato
Sunitinib	L01XE04	orale	inibitore delle tirosin chinasi a piccola molecola	Vegfr Pdgfr-beta c-Kit	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Mrcc ◆ in seconda linea: tumore stromale del tratto gastrointestinale (Gist)
L01XC = Altri antineoplastici, anticorpi monoclonali S01LA = Sostanze contro le malattie vascolari oculari, sostanze antineovascolarizzazione L01XE = Altri antineoplastici, inibitori della proteina chinasi				Vegf = Fattore di crescita vasculo-endoteliale Vegfr = Recettore del Vegf Pdgfr = Recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine Kit (o Scfr) = Recettore del fattore di crescita per le cellule staminali	

TABELLA 1

neovascolarizzazione e di bevacizumab, sorafenib e sunitinib, che appartengono alla classe L01X - Altri antineoplastici (vedi tabella 1).

L'importanza del processo angiogenetico risiede nella sua duplice valenza: fisiologica e patologica. Infatti, l'angiogenesi è fondamentale sia durante lo sviluppo embrionale e postnatale, sia nei processi di cicatrizzazione e nel ciclo mestruale; ha però anche un ruolo chiave in numerosi processi patologici, quali la tumorigenesi (di tumori solidi e di origine ematica) e l'arteriosclerosi e in malattie croniche (come artrite reumatoide, malattia di Crohn, retinopatia dia-

betica, psoriasi, endometriosi), in patologie ischemiche e nella forma umida (o neovascolare) della degenerazione maculare correlata all'età (Amd).

Esiste anche un'angiogenesi terapeutica (definizione coniata da M. Hockel nel 1993 per descrivere interventi diretti a indurre la crescita di vasi sanguigni in aree di ipovascolarizzazione) che trova applicazione nel trattamento delle patologie ischemiche, per esempio realizzato con l'uso delle cellule staminali o con la somministrazione di analoghi dei fattori di crescita. Unica approvata a questo scopo è la becaplermina: si tratta di un analogo del fattore di cre-

scita derivato dalle piastrine (*Platelet derived growth factor*, Pdgf) prodotto con la tecnica del Dna ricombinante, utilizzato per la cicatrizzazione delle ulcere diabetiche di natura neuropatica (D03AX06 - Altri cicatrizzanti).

Il processo angiogenetico richiede, a livello vascolare, un'azione coordinata di diversi fattori di crescita e molecole di adesione cellulare; tra i fattori di crescita, il Vegf (*Vascular endothelial growth factor* o Fattore di crescita vasculo-endoteliale) e i relativi recettori costituiscono la via di segnale meglio caratterizzata nell'angiogenesi (vedi tabella 1). Dalla figura 1, in cui è schematicamen-



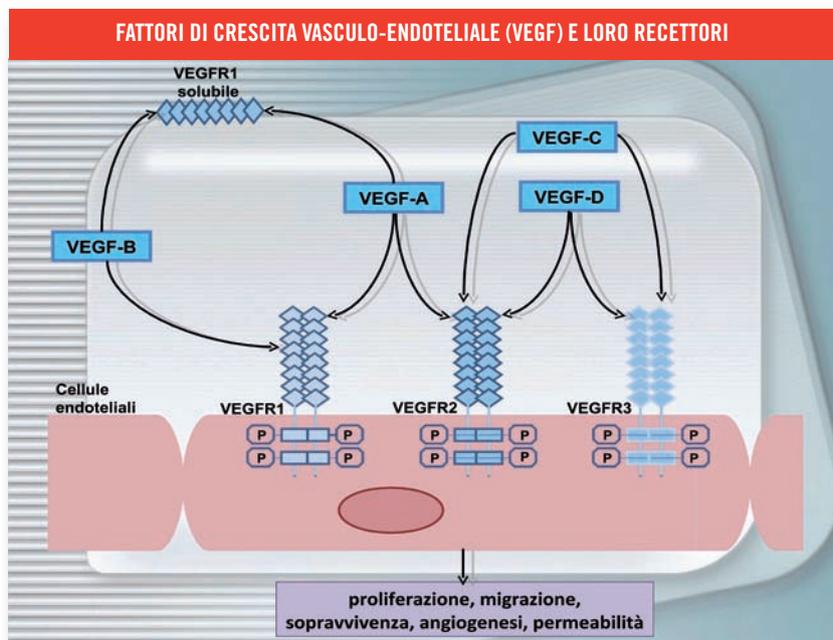


FIGURA 1

te rappresentato il sistema dei Vegf e dei loro recettori, risulta che il Vegf-A, interagendo con il recettore Vegfr2, è il maggiore mediatore degli effetti mitogenetici, angiogenetici e permeabilizzanti del Vegf.

Le quattro isoforme del Vegf, A, B, C e D, interagiscono con tre recettori tirosin-chinasici: Vegfr1 e Vegfr2 sulla superficie delle cellule endoteliali vascolari e Vegfr3 sulle cellule endoteliali linfatiche. Le isoforme differiscono per selettività recettoriale: il Vegf-A si lega al Vegfr1, sia la forma solubile sia quella ancorata alla membrana, e al Vegfr2; il Vegf-B interagisce solo con il Vegfr1

(solubile e non); i Vegf-C e D legano il Vegfr3, ma dopo loro proteolisi possono legare anche il Vegfr2. L'attivazione dei tre recettori, ma in particolare del Vegfr2, stimola proliferazione, migrazione, sopravvivenza delle cellule endoteliali, l'angiogenesi e la permeabilità microvascolare (vedi figura 1).

La via di segnale del Vegf-A può essere modulata con diverse strategie (vedi figura 2). Anticorpi monoclonali (preparazione omogenea di anticorpi prodotti da un singolo clone di linfociti B tutti con la stessa specificità antigenica) anti-Vegf-A: bevacizumab e ranibizumab; aptameri (oligoribonucleotidi complementari a una sequenza aminoacidica, che legano e inattivano selettivamente la proteina bersaglio): pegaptanib; inibitori a piccola molecola del sito tirosin-chinasico dei Vegfr: sorafenib, sunitinib, valatanib, semaxanib; recettori solubili chimerici: aflibercept (o Vegf-Trap, proteina di fusione che combina la regione Fc dell'IgG umana con la regione extracellulare del Vegfr). Le diverse tipologie strutturali implicano differenti vie di somministrazione: sorafenib e sunitinib per os, tutti gli altri per via iniettiva (vedi tabella 1). La necessità di un'azione mirata a livello oculare

di pagaptanib e ranibizumab ne comporta la somministrazione intravitreale. L'inibizione del segnale del Vegf può essere ottenuta con anticorpi monoclonali anti-Vegf-A (bevacizumab e ranibizumab), con aptameri che si legano al Vegf-A (pegaptanib), con recettori solubili chimerici come l'aflibercept o Vegf-Trap (attualmente in fase III di sperimentazione), inibitori delle tirosin-chinasi a piccola molecola, tra cui sorafenib e sunitinib già in commercio e valatanib e semaxanib in fase III di sperimentazione.

In realtà, per il loro alto costo, bevacizumab viene usato *off label* nella Amd, e l'Aifa lo ha inserito nella legge 648/9617 con l'indicazione "Trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare" (BIF XIV n. 3, 2007). Inoltre, la nota informativa del 9 febbraio 2009 ha riportato che le segnalazioni di eventi avversi oculari (irritazione, fotofobia, visione offuscata e flocculazioni del vitreo associate a uveite), verificatisi in Canada dopo l'uso *off label* intravitreale di bevacizumab, sono probabilmente da attribuirsi all'uso di aliquote di flaconcini monodose privi di conservanti, situazione che avrebbe portato a contaminazione. Le maggiori differenze tra i vari farmaci sono costituite da: specificità dei target, attività in diversi tipi di tumore, sinergismo con farmaci antitumorali convenzionali, proprietà farmacocinetiche (gli inibitori delle tirosin chinasi hanno una breve emivita e necessitano di una somministrazione giornaliera, mentre per bevacizumab il $t_{1/2}$ è più lungo, 17-21 giorni) e spettro di effetti avversi.

Per quanto riguarda la specificità dei target, bevacizumab, pegaptanib e ranibizumab hanno come unico bersaglio il Vegf-A (sia pure con affinità diverse: bevacizumab ha una Kd di 0,5 nM, ranibizumab e pegaptanib ancora più bassa), mentre gli inibitori tirosin-chinasici possono essere definiti multitarget. Questi ultimi, riconoscendo esclusivamente il dominio tirosin chinasi, non solo non distinguono tra i diversi Vegfr, ma inibiscono anche altre tirosin chinasi (vedi tabella 1).

La distinzione tra mono e multi target pone in risalto la problematica di qua-

Bibliografia

1. Ferrara et al., *Ann rev Med*, 2007, 58 491-504
2. Folkman J, *NEJM*, 1971, 285 1182-6
3. Hockel M et al., *Arch Surg*, 1993, 128 423-9
4. Jain et al., *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, 3 24-40
5. Press & Lenz, *Drugs*, 2007, 67 2045-75

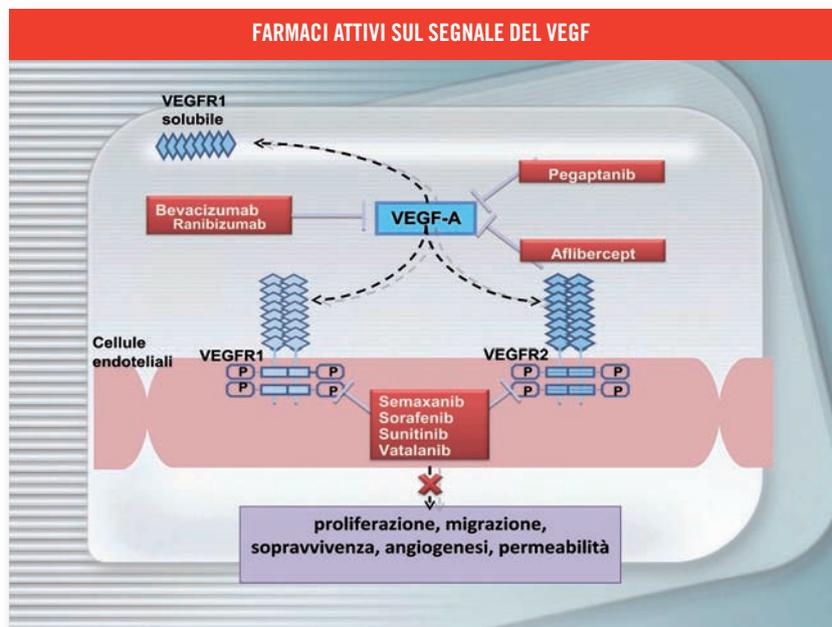


FIGURA 2

le tra queste due strategie sia ottimale, resa ancora più stringente dalla mancanza di studi comparativi diretti, nonché dall'assenza di marker dell'effetto antiangiogenetico clinicamente validati (Ferrara et al., 2007). Nonostante sia riconosciuto al Vegfr2 un ruolo centrale nell'angiogenesi, il suo blocco esclusivo potrebbe risultare insufficiente nel trattamento di tumori, in cui intervengono sia gli altri Vegfr sia altre vie di segnale che, in concerto, esercitano effetti pleiotropici. Questo fornisce il razionale dell'associazione tra farmaci antiangiogenetici e citotossici

convenzionali o radioterapia, che risulterebbe in un'addizione, se non in una sinergia degli effetti. La normalizzazione della vascolarizzazione da parte degli antiangiogenetici risulta, nella fase precoce del trattamento, in un miglioramento del rilascio di farmaci citotossici e di ossigeno al tumore. In seguito, si può instaurare una situazione di resistenza dovuta a una eccessiva riduzione dei vasi sanguigni e al collasso vascolare conseguente al blocco continuo del Vegf-A. La maggior parte dei farmaci antiangiogenetici, sia in monoterapia sia in

combinazione con la chemioterapia standard, è ben tollerata. Gli effetti avversi, generalmente trattabili e reversibili raramente richiedono l'interruzione del trattamento. Il più frequente è l'ipertensione, che può essere secondaria all'inibizione del rilascio di nitrossido. La fatica è un effetto avverso più comune tra gli inibitori delle tirosin chinasi rispetto agli anticorpi monoclonali. Gravi ma rare tossicità da bevacizumab includono: eventi tromboembolici, perforazioni gastrointestinali (più frequenti in pazienti con cancro colorettale e ovarico), difetti della cicatrizzazione, emorragie e, raramente, aumento del rischio di insufficienza cardiaca congestizia.

Ranibizumab e pegaptanib hanno un profilo di sicurezza oculare simile: aumento della pressione endoculare e reazioni infiammatorie, quali iriti, uveiti e endoftalmite, quest'ultima più frequente con pegaptanib. L'uso degli inibitori delle tirosin chinasi è associato a tossicità cutanea, più rilevante con sorafenib: si presenta con rash (sindrome mano-piede, caratterizzata da iniziale formicolio e bruciore seguiti da eritema e gonfiore intensi, simmetrici e ben delineati, ipercheratosi e desquamazione), fatica, tossicità gastrointestinale, mucosite (caratterizzata inizialmente da alterazione del gusto, dolore, difficoltà nella masticazione, per arrivare a gastrite o pirosi; maggiormente associata a sunitinib) e ipertensione (più comune con sorafenib). Tutti possono potenziare alcune tossicità, generalmente lievi, associate ai chemioterapici assunti in concomitanza, come neuropatia, astenia e mielodipressione. Dei nuovi farmaci antiangiogenetici attualmente in fase III di sperimentazione (vedi tabella 2), il più innovativo è l'aflibercept, che ha un'affinità cento volte superiore per il Vegf-A rispetto agli anticorpi monoclonali (Press & Lenz, 2007).

Per quanto riguarda invece i nuovi inibitori delle tirosin chinasi vatalanib e semaxanib, questi hanno un profilo farmacologico e tossicologico simile a quelli più vecchi, con una maggiore incidenza di fatica, vertigini, nausea e eventi trombotici con vatalanib.

FARMACI ANTIANGIOGENETICI IN FASE III		
Farmaco	Descrizione	Target
Aflibercept (o Vegf-Trap)	proteina di fusione	Vegf
Semaxanib	inibitore delle tirosin chinasi a piccola molecola	Vegfr, c-Kit
Vatalanib	inibitore delle tirosin chinasi a piccola molecola	Vegfr, Pdgr-beta, c-Kit

TABELLA 2