

Basilea, 6 novembre 2006

Malattie autoimmuni e artrite reumatoide

Diagnosi precoce e nuove alternative terapeutiche efficaci a beneficio dei pazienti

- Oltre 60 diverse malattie autoimmuni ~~che~~ affliggono attualmente milioni di persone in tutto il mondo.
- L'artrite reumatoide (AR) è una delle malattie autoimmuni più frequenti e colpisce oltre 21 milioni di persone in tutto il mondo.
- 30-40% dei pazienti affetti da AR non ottiene un controllo adeguato o non tollera le terapie biologiche attualmente disponibili. Il 60-80% dei pazienti colpiti da AR non riesce a tenere sotto controllo i segni e i sintomi più gravi.
- Il gruppo Roche ha investito in una vasta gamma di prodotti per le malattie autoimmuni puntando su sostanze che si differenziano tra loro da un punto di vista clinico
- Due molecole eccellenti (MabThera/Rituxan, già sul mercato, e Actemra, in Fase III), dotate di un nuovo meccanismo d'azione, aiutano i pazienti che non rispondono in maniera sufficiente alle attuali opzioni terapeutiche o per i quali tali terapie potrebbero costituire la prima scelta in futuro.
- MabThera/Rituxan è la prima e unica terapia selettiva per i linfociti B nell'AR e garantisce un successo terapeutico a lungo termine.
- Actemra si è rivelato superiore ai farmaci convenzionali anti-reumatici (DMARD) (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) migliorando in modo significativo il dolore ed altri sintomi negli studi in monoterapia condotti in Giappone.

Le malattie autoimmuni - più diffuse di quanto si creda

Quando il sistema immunitario attacca i tessuti dell'organismo invece degli elementi di aggressione esterni quali batteri o virus, si parla di malattia autoimmune. Dal 5 all'8% della popolazione ne è affetto. Esistono oltre 60 tipi di malattie autoimmuni. Tra queste troviamo la granulomatosi di Wegener, la sclerosi multipla (SM), il diabete mellito di tipo 1, il lupus eritematoso sistemico (LES), l'artrite idiopatica giovanile (AIG) e l'artrite reumatoide (AR). Le malattie autoimmuni possono presentare un ampio spettro di gravità, e possono colpire qualsiasi organo e culminare con il decesso. Quasi tutte le malattie autoimmuni colpiscono più le donne degli uomini e possono manifestarsi a qualsiasi età.

Molte malattie autoimmuni condividono dei meccanismi fisiopatologici simili, ma la loro causa originaria è tuttora sconosciuta e non esiste possibilità di guarigione.

L'artrite reumatoide

L'artrite reumatoide (AR) è una delle forme più comuni di malattia autoimmune e colpisce oltre 21 milioni di persone in tutto il mondo. È caratterizzata dall'infiammazione della sinovia che porta alla perdita della cartilagine articolare e alla distruzione dell'osso. La sintomatologia clinica della malattia è la dislocazione dei capi articolari, accompagnata da dolore, calore, rossore, edema e rigidità. Nel corso della malattia questo quadro può evolvere definitivamente in una distruzione irreversibile dell'articolazione e in uno stato di invalidità.

Le persone colpite da AR sin dagli inizi accusano un danno articolare progressivo e permanente alle articolazioni, che spesso si presentano tumefatte, calde e molli. Entro i primi due anni dalla diagnosi, le radiografie mettono in evidenza danni articolari fino al 70% dei pazienti, mentre entro 10 anni il 50-80% dei pazienti lamenta crescenti difficoltà a svolgere il proprio lavoro e le attività quotidiane.

Diagnosi dell'AR

La diagnosi di AR può essere difficoltosa poiché all'inizio i sintomi sono sfumati e gradualmente. Secondo la classificazione dell'American College of Rheumatology (criteri ACR rivisti nel 1987), i sintomicomprendono rigidità mattutina, artrite a carico di più di 3 aree articolari definite, artrite alle articolazioni della mano e delle dita, artrite simmetrica, noduli reumatoidi, fattore reumatoide sierico e tipiche alterazioni radiografiche. Per affermare che un paziente soffre di AR devono essere presenti almeno 4 di questi 7 requisiti per un periodo superiore alle 6 settimane.

Oltre alla sintomatologia clinica, esiste una serie di test clinici che aiutano a diagnosticare l'AR e a monitorarne il decorso. Questi test di laboratorio includono:

- la proteina C reattiva (CRP), un importante marker infiammatorio e
- il fattore reumatoide (FR)

Il ruolo dei biomarcatori

Individuare la malattia il prima possibile, ancor prima della comparsa dei sintomi clinici, potrebbe aiutare il medico ad intervenire in una fase iniziale in modo da prevenire lesioni e invalidità. Per questa ragione, nuovi marker diagnostici potrebbero migliorare le metodiche attuali di diagnosi dell'AR.

I ricercatori di Roche Centralized Diagnostics a Penzberg, Germania, hanno valutato 54 biomarcatori utilizzando campioni di sangue provenienti da 6 centri europei. Dallo studio è emerso che gli anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (anti-CCP) sono eccellenti biomarcatori per la diagnosi precoce dell'AR, poiché hanno notevoli caratteristiche di performance quali sensibilità > 75% e specificità > 95%.

L'anti-CCP ha ottenuto il via libera della Roche ed attualmente è in fase di sviluppo per ottenere un test diagnostico utilizzabile sulla piattaforma Elecsys utilizzata nei laboratori di tutto il mondo.

Terapia dell'AR

Oggi esiste una serie di trattamenti per aiutare i pazienti affetti da AR. Alcuni intervengono sui sintomi, mentre altri modificano il decorso della malattia. I trattamenti includono:

- antinfiammatori non steroidei (FANS), che riducono il dolore, il gonfiore e, parzialmente, l'infiammazione
- glucocorticoidi (corticosteroidi), che hanno un effetto antinfiammatorio
- Farmaci anti-reumatici modificatori della malattia DMARD, che alleviano i sintomi, tolgono l'infiammazione e aiutano a tenere l'AR sotto controllo rallentandone la progressione
- Farmaci biologici (farmaci ottenuti con l'ingegneria genetica) diretti contro mediatori specifici all'interno del sistema immunitario (citochine) o cellule specifiche coinvolte nell'infiammazione e nel processo autoimmune. Come i DMARD tradizionali, queste sostanze, utilizzati in monoterapia o in associazione con metotrexato, sono spesso più efficaci rispetto alla maggior parte degli altri DMARD nel controllare l'AR e nel ritardare la progressione della malattia.

Il ruolo delle cellule B nell'AR

I linfociti sono uno dei principali tipi di cellule che controllano la risposta immunitaria nel nostro organismo. Normalmente riconoscono il materiale "estraneo" e lo distinguono dalle componenti proprie dell'organismo. Nell'AR, invece, il sistema immunitario attacca i tessuti normali sani.

Esistono due tipi principali di linfociti:

le funzioni principali dei linfociti B sono:

- la produzione di anticorpi (immunoglobuline)
- la trasformazione in cellule plasmatiche le quali producono grandi quantità di anticorpi
- la produzione di citochine
- la presentazione degli antigeni ai linfociti T

le funzioni principali dei linfociti T sono:

- aiutare i linfociti B a produrre anticorpi
- riconoscere e distruggere le cellule infettate dal virus
- attivare altre cellule del sistema immunitario producendo citochine
- controllare il livello e la qualità della risposta immunitaria

Negli ultimi 20 anni il trattamento dell'AR si è concentrato sui linfociti T e su alcuni loro prodotti specifici, le citochine. Dalle nuove evidenze è emerso che i linfociti B e i loro prodotti svolgono un ruolo fondamentale nell'AR, per cui probabilmente occorrerà studiarli meglio al fine di sviluppare un intervento terapeutico di successo. I linfociti B svolgono un ruolo chiave nella catena di eventi infiammatori che in ultima analisi portano al danno a carico della ossa e della cartilagine delle articolazioni, caratteristico dell'AR.

Come colpire le cellule B: MabThera/Rituxan

MabThera/Rituxan, un anticorpo monoclonale, è il primo e unico trattamento per l'AR mirato ai linfociti B. Grazie al legame specifico con una molecola che si trova sulla superficie dei linfociti B, detta antigene CD20, l'anticorpo spezza la cascata infiammatoria che provoca i sintomi della malattia. I linfociti B, grazie al legame indotto da MabThera /Rituxan, reclutano le difese naturali dell'organismo per eliminare i linfociti B. Grazie all'eliminazione dei linfociti B, non vengono più prodotti anticorpi che attaccano i tessuti dell'organismo o che promuovono l'infiammazione.

Poichè nè le cellule staminali (precursori dei linfociti B) nè le cellule plasmatiche (un ulteriore tipo di linfocita B differenziato, in grado di produrre grandi quantità dello stesso anticorpo) subiscono l'azione di MabThera/Rituxan, la popolazione di linfociti B alla fine viene ripristinata tramite le cellule staminali con la conservazione di livelli normali di anticorpi protettivi (immunoglobuline). In questo modo il sistema immunitario rimane integro.

L'azione selettiva sui linfociti B permette ai pazienti che hanno avuto una risposta insufficiente o che non tollerano la terapia con inibitori del TNF di ricorrere ad una efficace alternativa terapeutica.

Mirare ad un mediatore dell'infiammazione: Actemra

Actemra è un anticorpo monoclonale umanizzato che blocca i recettori dell'interleuchina-6 (IL-6) per impedire il legame tra l'interleuchina-6 e i suoi recettori. In questo modo Actemra inibisce un importante mediatore coinvolto nei processi infiammatori associati all'AR. In tutto il mondo questa molecola viene co-sviluppata insieme alla Chugai, appartenente al Gruppo Roche. Gli studi di Fase III condotti dalla Chugai in Giappone sulla monoterapia con Actemra hanno dimostrato che Actemra è migliore dei farmaci anti-reumatici modificatori della malattia convenzionali (DMARD) sia nel ridurre i segni e sintomi dell'AR che nel ridurre in modo significativo l'entità della distruzione articolare. Attualmente è in corso un vasto programma di fase III su Actemra nell'artrite reumatoide al di fuori del Giappone, con l'arruolamento previsto di oltre 4000 pazienti in 41 Paesi. Actemra è un anticorpo dei recettori di IL-6 di qualità superiore ed è dotato di un nuovo meccanismo d'azione che può fornire un trattamento nuovo ed efficace contro l'AR.

Gli altri prodotti

La Roche ha numerosi nuovi prodotti attualmente in fase di sviluppo nei trial clinici di Fase 1 e Fase 2 per ampliare ulteriormente il proprio portafoglio di nuovi medicinali in questa importante area terapeutica.

Ocrelizumab R1594

R1594 è un anticorpo umanizzato anti-CD20, caratterizzato da una minor immunogenicità e da una tollerabilità potenzialmente superiore; anche questa molecola mira ai linfociti B. La molecola passerà alla Fase III all'inizio del 2007 per studiarne gli effetti sull'AR. Inoltre, ocrelizumab permette di trattare altre malattie autoimmuni debilitanti, quali il Lupus Sistemico Eritematoso (SLE) e la Sclerosi Multipla (MS).

R1503

Attualmente questa molecola è in Fase II. Inibisce in modo selettivo una proteina detta p38 MAP chinasi che regola la produzione di citochine quali il Tumor Necrosis Factor (TNF), l'Interleuchina 1 (IL-1) e IL-6. L'inibizione della p38 MAP chinasi riduce la produzione di tali citochine, mediatori chiave del processo infiammatorio.

Tutti i marchi utilizzati o menzionati sono marchi protetti.