



IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

# TERAPIE MIRATE PER LE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE



## ABBREVIAZIONI

CANDLE	Dermatosi neutrofila cronica ed atipica con lipodistrofia e temperatura elevata
CAPS	Sindromi periodiche associate alla criopirina
DIRA	Carenza dell'antagonista recettore Interleuki 1 (IL-1)
FCAS	Sindrome ereditaria (tipo infreddatura) autoinfiammatoria
GOF	Guadagno di Funzione
Ig	Immunoglobulina
IL	Interleuki
JAK	Famiglia di tirosina chinasi
mAb	Anticorpo monoclonale
LRBA	Lipopolysaccharide-Responsive Beige-Like Anchor Protein
mTOR	Bersaglio della rapamicina nei mammiferi
MWS	Sindrome Muckle-Wells
IDP	Immunodeficienza primitiva
POMP	Proteina di maturazione del proteasoma

Terapie Mirate per le Immunodeficienze Primitive (1°edizione)

© Organizzazione internazionale per pazienti con immunodeficienze primitive (IPOPI) 2021

Pubblicato da IPOPI: **IPOPI.org**

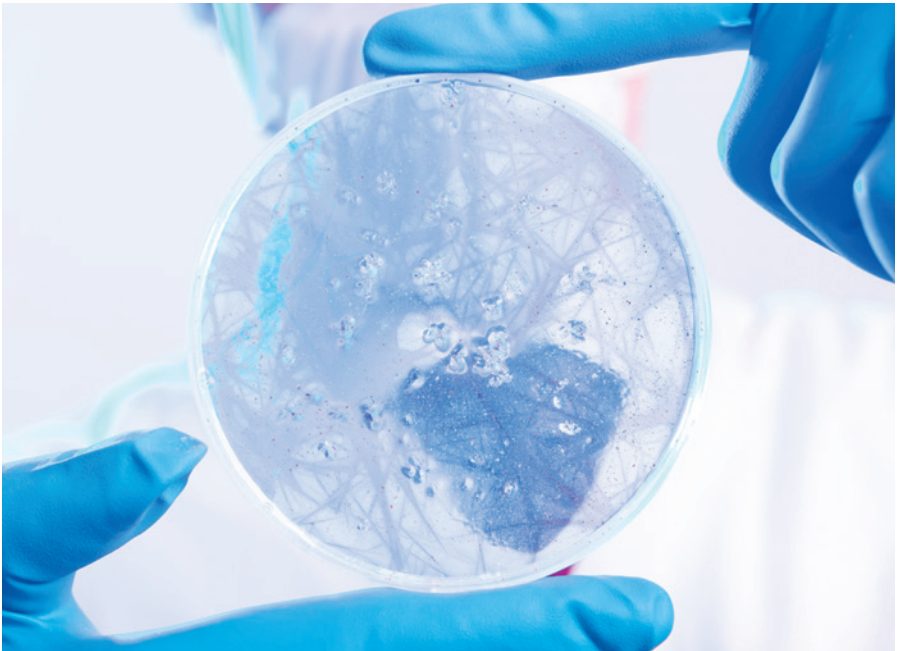
## INTRODUZIONE

**Questo opuscolo vuole spiegare come una terapia mirata con agenti biologici o farmaci con piccole molecole possono essere usati per curare le immunodeficienze primitive.**

Le immunodeficienze primitive (IDPs) sono un insieme di malattie rare che si possono presentare quando alcuni componenti del sistema immunitario (soprattutto cellule e/o proteine) non funzionano in modo appropriato. I pazienti che soffrono di IDP sono più esposti alle infezioni ed hanno meno possibilità di combatterle e necessitano di un impegno permanente per sostenere il loro sistema immunitario.

Possano anche subire cambiamenti nel modo in cui funziona il loro sistema immunitario, il che li rende esposti a malattie autoimmuni e auto infiammatorie, o a gravi allergie e tumori maligni. Quando è impossibile la cura, lo scopo del trattamento destinato ai pazienti con IDP è quello di controllare la malattia e prevenire o curare le infezioni tramite la profilassi anti-infettiva e/o la terapia sostitutiva a base di immunoglobulina (Ig).

Più recentemente, sono state sviluppate nuove terapie mirate per la cura dei IDP, che includono agenti biologici e farmaci a piccole molecole /molecole ridotte. Le sezioni che seguono illustrano quali siano tali terapie mirate e per quali IDP questi agenti potrebbero essere utilizzati.



## COSA SONO LE TERAPIE MIRATE?

Con l'evolversi della comprensione dell'immunobiologia alla base della fisiopatologia della disregolazione immunitaria, è notevolmente aumentata la capacità di identificare con precisione le basi molecolari dei disturbi immunologici, aprendo la strada all'applicazione di terapie mirate. Alcune terapie mirate si concentrano specificamente sui componenti molecolari del sistema immunitario; per esempio, alterando l'espressione di un gene specifico o modificando l'attività di una specifica proteina o tipo di cellula.

In tal modo queste terapie mirate, in presenza di un determinato IDP, inibiscono, migliorano o ripristinano l'equilibrio del componente(i) specifico del sistema immunitario che non funziona correttamente.

Le terapie mirate comprendono anche gli agenti biologici ed i farmaci con piccole molecole aventi come bersaglio specifici geni, proteine o componenti del sistema immunitario. Queste terapie potrebbero essere anticorpi modificati, spesso indicati come anticorpi monoclonali, o sostanze chimiche come le citochine. Gli anticorpi monoclonali stanno diventando un tipo sempre più comune di terapia biologica per molteplici tumori ed altre condizioni patologiche.

## PERCHE' QUESTE TECNOLOGIE AVANZATE POTREBBERO ESSERE UTILI?

Nel passato decennio sono stati fatti enormi progressi nella conoscenza della genetica e nella comprensione della fisiopatologia inerente ai IDP, e parallelamente i cambiamenti in alcune molecole che possono generare alterazioni in importanti percorsi del sistema immunitario hanno creato nuove opportunità per una terapia più mirata ai pazienti.

Questa maggiore comprensione della funzione del sistema immunitario permette una più profonda conoscenza dei cambiamenti nella sua regolazione e nell'impatto che hanno sui pazienti, che spesso non possono essere classificati come sofferenti di una specifica IDP o di una particolare malattia autoimmune. Queste terapie offrono l'opportunità di affrontare i difetti specifici del sistema immunitario associati ai singoli IDP. Talvolta si fa riferimento a queste terapie definendole medicina di precisione o medicina personalizzata.

## QUALI IDP TRAGGONO VANTAGGI DALLE TERAPIE MIRATE?

La terapia mirata sembra essere più vantaggiosa per il trattamento di pazienti con manifestazioni cliniche di disregolazione immunitaria e iper-infiammazione, ma potrebbe non essere adatta a tutte le tipologie di IDP o per qualsiasi paziente. Diverse terapie mirate e le loro potenziali indicazioni di IDP sono riassunte nella Tabella 1.

Come accade per tutte le terapie, questi agenti sono associati a effetti collaterali, che possono comprendere un aumentato rischio di gravi infezioni. Ad esempio, gli agenti anti-TNF aumentano il rischio di tubercolosi, specialmente nei pazienti che ricevono altri agenti immunosoppressivi come i corticosteroidi, e la terapia mirata con ruxolitinib che può portare ad infezioni virali di Herpes Simplex.

TAVOLA 1

### TERAPIE MIRATE E RELATIVI OBIETTIVI MOLECOLARI<sup>1</sup>

Terapia mirata	Struttura molecolare	Target/Obiiettivo molecolare	Indicazioni potenziali di IDP
<b>Agenti Biologici</b>			
Abatacept Belatacept	CTLA-4 IfG proteina di fusione	B7-1 (CD80), B7-2 (CD86)	CTLA-4 aploinsufficienza, carenza di LRBA
Anakinra	Antagonista umano IL-1R Ricombinante	IL-1R	Criopirina, con sindromi febbrili periodiche
Canakinumab	IL-1 IgG1 mAb anti-umano	IL-1 $\beta$	CAPS, FCAS
Rilonacept	IgG 1 legato a IL-1R e proteina accessoria IL-1R		MWS, DIRA
Etanercept	Proteina di Fusione	TNF- $\alpha$	SAV1
Infliximab	mAb chimerico		Sindrome CANDLE
Adalimumab	mAb umanizzato		Carenza di POMP
Tocilizumab	IgG1k mAb ricombinante umanizzato	IL-6R	STAT3-GOF

<sup>1</sup> Delmonte OM, Notarangelo LD. Terapia mirata con piccole molecole biologiche nelle immunodeficienze primitive. Med Princ Pract 2020;29:101–12

## TERAPIE MIRATE E RELATIVI OBIETTIVI MOLECOLARI<sup>1</sup>

### Farmaci a piccole molecole (molecole ridotte)

Sirolimus	Composto Macrolide	mTOR	NLCR4-GOF Carenza di POMP CTLA-4 Aploinsufficienza APDS
Ruxolitinib Baricitinib	Molecole di pirazolo	JAK1, JAK2, JAK3	STAT3-GOF* STAT1-GOF sindrome CANDLE APDS
Tofacitinib	Pirazolopiridine		
Leniolisib	Pirazolopiridine	PI3K-delta inibitori	
Tadekinig- $\alpha$	Proteina legante IL-18 ricombinante	Proteina legante IL-18	NLCR4-GOF

\*Only ruxolitinib and tofacitinib.

APDS, Fosfoinositide attivato sindrome 3-chinasi delta; CANDLE Dermatosi neutrofila cronica ed atipica con lipodistrofia e temperatura elevata; CAPS Sindromi periodiche associate alla criopirina; DIRA Carenza dell'antagonista recettore Interleuki 1 (IL-1); FCAS Sindrome ereditaria (da infreddatura) autoinfiammatoria; GOF Guadagno di Funzione; Ig Immunoglobulina; IL Interleuki; JAK Famiglia di tirosina chinasi; LRBA Lipopolisaccaride reattivo e proteina (beige?) di ancoraggio; mAb Anticorpo Monoclonale; mTOR Bersaglio della rapamicina nei mammiferi; MWS Sindrome Muckle-Wells; POMP Proteina di maturazione del proteasoma.

Come esempio di una terapia mirata, la CTLA4 è una proteina che blocca una eccessiva risposta immunitaria, dunque in una autoimmunità incrementata potrà essere presente una CTLA4 ridotta.

I pazienti con carenza di CTLA-4 sviluppano manifestazioni autoimmuni multiorgano tra cui citopenia, una malattia infiammatoria intestinale, psoriasi e una patologia alla tiroide. La terapia biologica con Abatacept può ripristinare l'inibizione immunitaria di CTLA4 e sopprimere l'autoimmunità.<sup>2</sup>

Le mutazioni del guadagno di funzione STAT3 sono associate ad una autoimmunità avente un esordio precoce, ad una bassa statura marcata e a ipogammaglobulinemia. IL-6 è una citochina con un ruolo chiave che attiva la via di segnalazione di STAT3, bloccandola con tocilizumab, un anticorpo monoclonale anti-IL-6R, che blocca l'attività di STAT3 e riduce i sintomi autoimmuni.<sup>3</sup>

## DISPONIBILITA' DI TERAPIE MIRATE

Sono in fase di valutazione un numero crescente di terapie mirate, basate sulle esperienze accumulate che sono riportate nella letteratura medica (singoli casi clinici e serie di casi) inerenti alla gestione di un certo numero di IDP.

Prima che queste terapie possano essere considerate come possibili trattamenti di routine, rimangono in sospeso molte domande riguardanti la scelta del farmaco per i diversi IDP, la dose appropriata (soprattutto nei bambini), l'efficacia in termini di abilità nel migliorare i vari sintomi di IDP, il monitoraggio della terapia e la gestione dei potenziali effetti collaterali, in particolare nei pazienti inclini alle infezioni.<sup>4</sup>

---

<sup>2</sup> Lee S et al. Abatacept allevia i sintomi autoimmuni gravi nel paziente avente una variante 'de novo' in CTLA-4. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 327–30.

<sup>3</sup> Khoury T et al. Tocilizumab contribuisce ad una attenuazione delle cellule-T in STAT3 Guadagno di funzione associato alla Sindrome autoimmune multi-organi. *Clin Ther* 2017; 39: 444–9.

<sup>4</sup> Hadjadj J, Frémond M-L, Neven B. Si evidenzia l'utilità degli inibitori JAK nel trattamento degli errori immunitari congeniti. *Front Immunol* 2021 Sep 17;12:717388. doi: 10.3389/fimmu.2021.717388





## ULTERIORI INFORMAZIONI E SUPPORTO

Questo opuscolo è stato prodotto dall'Organizzazione Internazionale dei Pazienti con Immunodeficienze primitive (IPOPI). Sono disponibili altri opuscoli di questa serie. Per ulteriori informazioni e dettagli inerenti l'organizzazione mondiale del paziente IDP, visitate cortesemente **IPOPI.org**.

### ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE (AIP)

---

**Legal Headquarters**

c/o Cattedra di Clinica  
Pediatria  
Università degli Studi  
di Brescia  
Piazzale Spedali Civili, 1  
25123 Brescia (BS)  
Segreteria

**Operative Office**

c/o Casa delle Associazioni,  
Via Giovanni Cimabue, 16  
25134 Brescia

**Contact**

Phone: +39 3510269978  
E-mail: [info@aip-it.org](mailto:info@aip-it.org)  
Legal mail: [aip.onlus@pec.it](mailto:aip.onlus@pec.it)



ASSOCIAZIONE  
IMMUNODEFICIENZE  
PRIMITIVE  
O.d.V.

“Questa traduzione è stata creata da un'entità diversa da IPOPI. Per questo motivo, pur facendo il possibile per garantire l'accuratezza della traduzione, l'IPOPI non garantisce l'accuratezza, l'affidabilità o la tempestività delle informazioni tradotte e non sarà responsabile di eventuali perdite causate dall'affidamento sull'accuratezza, l'affidabilità o la tempestività di tali informazioni.”

## GRIFOLS

Sostenuto da una borsa di studio da parte di Grifols