

CTF
Corso Farmaci Biologici

**Farmaci Biologici
per Patologie Cardiovascolari**

Farmaci Biotecnologici per patologie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di mortalità e morbilità nei Paesi industrializzati, ma la loro rilevanza sta progressivamente aumentando anche nei Paesi in via di sviluppo a causa del diffondersi dei fattori di rischio classici.

Sono presenti diversi approcci farmacologici per la prevenzione e il trattamento di queste patologie, caratterizzate da una base eziologica molto eterogenea. Infatti, esistono numerosi farmaci in grado di intervenire su uno o più fattori di rischio, sia in fase di prevenzione primaria sia per la prevenzione di eventi ricorrenti, così come farmaci per il trattamento della fase acuta.

Accanto ai farmaci «classici», sono stati sviluppati numerosi farmaci biotecnologici, alcuni dei quali sono già stati approvati e rientrano nella pratica clinica secondo specifiche linee guida, altri sono tuttora in fase di sperimentazione o di sviluppo.

Trattamento delle dislipidemie e i farmaci utilizzati nella sindrome coronarica acuta, (in particolare anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici; vedi Tabella)

Dislipidemie: fattori di rischio cardiovascolare

Le dislipidemie, cioè le alterazioni dei livelli plasmatici di lipidi, sono uno dei principali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari; nonostante il diffuso uso delle statine (che rappresentano la principale classe di farmaci utilizzati per il controllo della ipercolesterolemia), l'ottimizzazione delle terapie e l'introduzione di nuovi farmaci ipolipemizzanti, i pazienti mostrano spesso un rischio cardiovascolare residuo che sembra legato sia al non raggiungimento di livelli ottimali di colesterolo LDL (LDL-C) sia ad altri fattori, quali infiammazione e/o ipertrigliceridemia.

I livelli plasmatici elevati di LDL-C sono associati a un aumento del rischio cardiovascolare; numerosi studi clinici hanno mostrato che ridurre i livelli plasmatici di LDL-C si traduce in una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari, e che, maggiore è la riduzione dei livelli di LDL-C, maggiore è il beneficio cardiovascolare che si ottiene.

Il **principale approccio** per il trattamento dell'**ipercolesterolemia**, come anticipato, è rappresentato dalle **statine**, farmaci che, inibendo l'idrossimetilglutaril coenzima A reduttasi (**HMG-CoAR**), riducono la sintesi endogena di colesterolo e aumentano l'espressione del recettore per le LDL (LDLR) nel fegato, questo favorisce l'aumento della captazione delle LDL circolanti e la riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C. Tali effetti si traducono in una **riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare**.

Tuttavia, nonostante l'efficacia delle statine, molti pazienti non riescono a raggiungere i livelli plasmatici di LDL-C raccomandati dalle linee guida;

questo aspetto è particolarmente rilevante nei pazienti a più elevato rischio cardiovascolare, per i quali **sono raccomandati livelli di LDL-C più bassi (<70 mg/dL).**

Per tali pazienti è perciò richiesto l'utilizzo di altri farmaci ipolipidemizzanti in combinazione con le statine, possibilmente dotati di un meccanismo d'azione differente da quello delle statine stesse.

Nel tempo, quindi, sono stati sviluppati **farmaci quali ezetimibe, che agisce inibendo l'assorbimento di colesterolo a livello intestinale, o lomitapide, che inibisce la produzione epatica e intestinale di VLDL (i precursori delle LDL).**

In soggetti con sindrome metabolica o diabete di tipo 2 si osserva comunemente un aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi.

Molti studi epidemiologici ci hanno dimostrato un'associazione tra elevati livelli di trigliceridi e aumentato rischio cardiovascolare. Nonostante queste osservazioni, il ruolo dei trigliceridi nelle malattie cardiovascolari non è ancora completamente chiarito, ma l'evidenza clinica suggerisce che il **trattamento dell'ipertrigliceridemia** possa avere un impatto positivo sull'aterosclerosi e sulle malattie cardiovascolari.

I farmaci comunemente utilizzati per ridurre i livelli di trigliceridi includono **fibrati, acido nicotinico e acidi grassi polinsaturi omega-3**.

Accanto ai farmaci tradizionali **per il trattamento delle dislipidemie**, negli ultimi anni c'è stato un forte sviluppo dell'approccio basato sui nuovi farmaci Biotecnologici, che comprendono

- sia anticorpi monoclonali, i quali legano proteine specifiche inibendone l'attività, Evolocumab
- sia oligonucleotidi in grado di "spegnere" in modo specifico l'espressione di un gene attraverso un processo chiamato silenziamento genico.

Tabella 22.1 Farmaci per il sistema cardiovascolare.

Tipo di farmaco	Tipo di molecola	Target
Ipocolesterolemizzante		
Evolocumab	mAb	PCSK9
Alirocumab	mAb	PCSK9
Mipomersen	ASO	ApoB100
Inclisiran	siRNA	PCSK9
Ipotrigliceridemizzante		
Evinacumab	mAb	ANGPTL3
Volanesorsen	ASO	ApoCIII
ANGPTL3-LRx	ASO	ANGPTL3
Per il controllo di Lp(a)*		
AKCEA-APO(a)-LRx	ASO	Apo(a)
Fibrinolitico		
Alteplase	Proteina ricombinante	Plasminogeno
Reteplase	Proteina ricombinante	Plasminogeno
Tenecteplase	Proteina ricombinante	Plasminogeno
Anticoagulante		
Eparina non frazionata	Mucopolisaccaride	Antitrombina
Eparine a basso peso molecolare	Mucopolisaccaride	Antitrombina
Antiaggregante piastrinico		
Abciximab	mAb	GPIIb/IIIa
Eptifibatide	Eptapeptide ciclico	GPIIb/IIIa
h6B4-Fab	mAb	GPIIb
Anfibatide	Peptide	GPIIb
Caplacizumab	mAb	vWF
GPVI-Fc	Proteina ricombinante	GPVI

* Lp(a): lipoproteina (a).

Anticorpi monoclonali per il trattamento delle dislipidemie

La PCSK9 come target terapeutico

La PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9) è una proteasi a serina in grado di legare il recettore dell'LDL (LDLR) sia a livello intracellulare sia sulla superficie della membrana plasmatica degli epatociti; svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'espressione dell'LDLR stesso e, di conseguenza, dei livelli plasmatici di LDL-C.

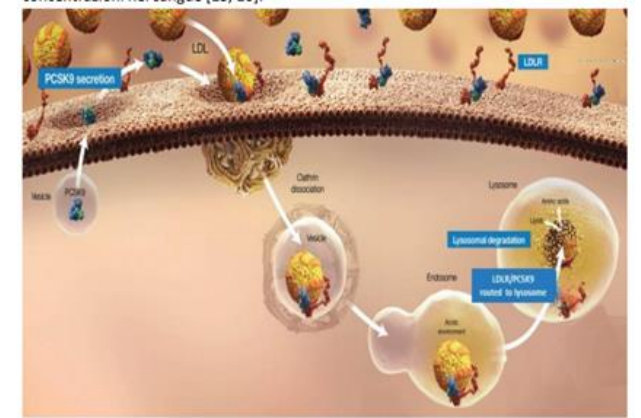


Figura 2 PCSK9 regola il numero di LDLR superficiali tramite la loro degradazione lisosomiale [33]

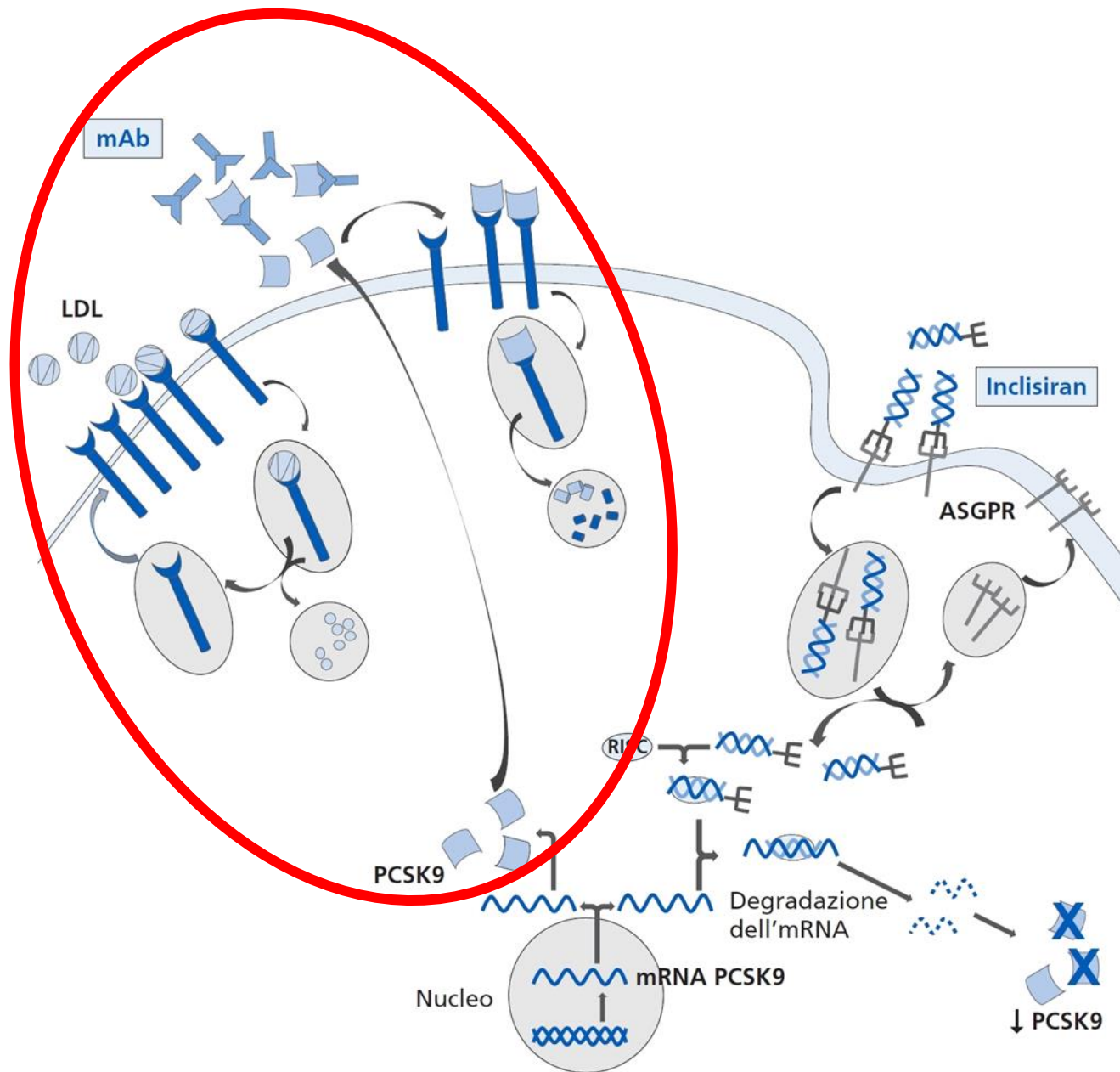
In assenza di PCSK9, il legame LDL/LDLR induce l'internalizzazione del complesso nell'epatocita; in seguito, il complesso si dissocia, con conseguente degradazione lisosomiale delle LDL e riciclo di LDLR sulla superficie cellulare, disponibile per un nuovo legame (Figura 22,1).

La PCSK9, legandosi alla porzione extracellulare di LDLR, determina una modificazione conformazionale del recettore che diventa più vulnerabile alla degradazione all'interno del lisosoma. Quindi, in presenza di PCSK9, l'espressione di LDLR sulla superficie dell'epatocita diminuisce; di conseguenza si riduce la captazione delle LDL e aumentano i livelli plasmatici di LDL-C.

Mutazioni del gene PCSK9 che ne aumentano l'attività (Gain of function GOF) sono state riscontrate in pazienti con ipercolesterolemia autosomica dominante (Autosomal dominant hypercholesterolemia ADH), mentre mutazioni con perdita di funzione (Loss of function, LOF) sono associate a bassi livelli di LDL-C e ridotto rischio cardiovascolare.

Queste osservazioni hanno rivelato un ruolo essenziale della PCSK9 nella regolazione dei livelli di LDL-C e sono stati sviluppati tre anticorpi monoclonali diretti contro la PCSK9; due di questi, **evolocumab** e **alirocumab**, sono stati approvati per il trattamento dell'ipercolesterolemia (Figura 22.1). mentre lo sviluppo del terzo, il bococizumab, è stato interrotto a causa dell'elevata produzione di anti-anticorpi osservata nei pazienti trattati.

Figura 22.1 Meccanismo d'azione di mAb e siRNA contro la PCSK9. In seguito alla trascrizione del gene, la PCSK9 viene processata per produrre la forma matura e poi secreta. La PCSK9 lega il recettore per le LDL (LDLR) e induce degradazione del recettore, con conseguente aumento dei livelli circolanti di LDL-C. Gli anticorpi monoclonali contro la PCSK9 (evolocumab, alirocumab), legandosi alla proteina circolante, impediscono il legame PCSK9/LDLR e favoriscono il riciclo del recettore sulla superficie della cellula epatica e la sua capacità di legare le particelle LDL. L'inclisiran agisce legandosi all'mRNA della PCSK9, inducendone la degradazione e riducendo la produzione della proteina corrispondente.



Evolocumab

Evolocumab è un mAb interamente umano diretto contro la PCSK9.

Numerosi studi clinici hanno valutato l'effetto ipolipemizzante dell'evolocumab in diversi gruppi di pazienti.

In particolare, il programma PROFICIO1 ha incluso una serie di studi clinici di fase III che ha coinvolto pazienti a medio e alto rischio cardiovascolare, pazienti intolleranti alle statine e pazienti con ipercolesterolemia familiare etero ed omozigote. In soggetti con basso rischio cardiovascolare, **l'evolocumab è più efficace dell'ezetimibe nel ridurre i livelli di LDL-C e una consistente percentuale di pazienti trattati (86-94%) raggiunge livelli di LDL-C <70 mg/dL (contro il 17-20% dei pazienti trattati con l'ezetimibe).**

L'intolleranza alle statine, che si manifesta con sintomi muscolari più o meno gravi, è uno dei principali effetti avversi che porta alla sospensione del trattamento farmacologico; questo è particolarmente rilevante nei pazienti a elevato rischio cardiovascolare, che spesso necessitano di statine a dosi elevate.

Questi pazienti possono beneficiare dell'aggiunta di ezetimibe a una statina, la cui dose può essere così ridotta; tuttavia, questa combinazione non è in grado di ridurre in modo massivo i livelli di LDL-C in pazienti a elevato rischio cardiovascolare. Gli studi GAUSS hanno quindi testato l'effetto dell'evolocumab in pazienti intolleranti alle statine, mostrando una sua maggiore efficacia rispetto all'ezetimibe.

Alcuni studi (del programma PROFICIO) hanno valutato l'efficacia del trattamento con **evolocumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare geneticamente determinata (*Familial Hypercholesterolemia, FH*)** che, poiché presentano elevati livelli di LDL-C sin dalla nascita, possono presentare malattia cardiovascolare precoce se non vengono sottoposti a terapia adeguata; spesso, tuttavia, questi pazienti non riescono a raggiungere i livelli di LDL-C raccomandati per la loro categoria di rischio nonostante la terapia di combinazione.

In pazienti affetti da FH in forma eterozigote (HeFH), l'evolocumab riduce significativamente i livelli circolanti di LDL-C (—60%), indipendentemente dalla dose e dal tipo di mutazione causativa.

In pazienti con HoFH, la forma più grave di ipercolesterolemia familiare, l'effetto è dipendente dal tipo di mutazione: in presenza di mutazioni che mantengono un'attività residua di LDLR, l'evolocumab riduce in modo significativo i livelli di LDL-C, mentre in presenza di mutazioni che determinano assenza di attività residua non si osserva alcun effetto; suggerendo che altri fattori potrebbero contribuire a determinare la risposta individuale.

Infine, l'evolocumab agisce significativamente in maniera positiva sui parametri di progressione dell'aterosclerosi coronarica e di mortalità cardiovascolare.

L'evolocumab non aumenta il rischio di insorgenza di diabete e non peggiora la glicemia (come invece riportato per le statine), almeno per il periodo di follow-up considerato. Inoltre, non sono stati osservati disturbi cognitivi in soggetti trattati con evolocumab rispetto a quelli trattati con placebo, nemmeno in coloro che hanno raggiunto livelli di LDL-C molto bassi (<25 mg/dL).

Alirocumab

E' un **mAb interamente umano diretto contro la PCSK9**.

Numerosi studi clinici di fase 3 per valutare l'efficacia dell'alirocumab in monoterapia o in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti in diverse categorie di pazienti ipercolesterolemici con alto rischio cardiovascolare.

In pazienti ad alto rischio cardiovascolare con livelli di LDL-C non ottimali, nonostante la terapia con la massima dose di statina tollerata, eventualmente in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti, il trattamento con Alirocumab determina riduzioni significative dei livelli di LDL-C (—50%) ed elevate percentuali di pazienti che raggiungono livelli di LDL-C <70 mg/dL (75-77%).

Alirocumab si è rivelato efficace anche in pazienti affetti da FH, in cui riduce i livelli di LDL-C di più del 50%; la maggior parte dei pazienti trattati con Alirocumab raggiunge livelli di LDL-C <70 mg/dL. Molti altri studi clinici in diverse categorie di pazienti ad alto rischio cardiovascolare hanno confermato l'efficacia ipocolesterolemizzante dell'alirocumab.

Alirocumab, in aggiunta a terapia con la massima dose di statina tollerata, riduce i livelli di LDL-C del 51,7%, e il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori del 15%.

Il maggior beneficio è stato osservato prevalentemente in pazienti con livelli basali di LDL-C > 100 mg/dL con riduzione del rischio relativo del 24% per eventi cardiovascolari e del 29% per la morte.

OLTRE al target PCSK 9 (che riduce la funzionalità dei LDL-R) si può operare bersagliando la proteina AnGoPoieTin-Like protein 3 (ANGPTL3)

Inibizione farmacologica dell' ANGPTL3

L' ANGPTL3 (**AnGoPoieTin-Like protein 3**) appartiene a una famiglia di proteine che svolgono un ruolo importante nel metabolismo delle lipoproteine ed è un **inibitore endogeno della lipoproteina lipasi**, un enzima che catalizza l'idrolisi dei trigliceridi presenti nelle lipoproteine ricche in trigliceridi, quali VLDL e chilomicroni.

L' ANGPTL3 induce un aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi, LDL-C e HDL-C; le mutazioni LOF (*loss of function*) nel gene ANGPTL3 sono associate a ridotti livelli di trigliceridi, LDL-C e HDL-C e a un ridotto rischio di malattia coronarica e infarto del miocardio.

Queste osservazioni hanno suggerito che l' ANGPTL3 possa essere un target farmacologico per il controllo delle iperlipidemie miste.

Un aspetto importante dell' inibizione dell' ANGPTL3 è che l' attività ipolipemizzante è indipendente dall' LDLR, osservazione che suggerisce una possibile applicazione anche per i pazienti affetti da FH in forma omozigote causata da mutazioni nulle.

Attualmente sono in fase di sviluppo due differenti approcci per l' inibizione dell' ANGPTL3; uno di questi prevede l' utilizzo di un anticorpo monoclonale (evinacumab), l' altro un approccio mediante silenziamento genico (ANGPTL3-LRx).

Evinacumab (in sviluppo)

L'Evinacumab è un mAb interamente umano contro la proteina ANGPTL3 in sviluppo.

In volontari sani, l'evinacumab determina una riduzione dose-dipendente dei livelli di trigliceridi a digiuno (fino al 76%) e di LDL-C (fino al 23%).

Uno studio condotto su 9 adulti con HoFH, 2 dei quali omozigoti per allele nullo e un doppio eterozigote con due alleli nulli, ha mostrato che la somministrazione dell'evinacumab per 4 settimane determina una riduzione dei livelli di LDL-C pari al 49%; anche i pazienti con allele nullo rispondono al trattamento, in aggiunta alla riduzione già ottenuta con la terapia ipolipemizzante in atto.

Sono in corso una serie di studi per valutare, accanto all'effetto ipolipemizzante, la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine (fino a 192 settimane) della terapia con l'evinacumab in pazienti HoFH (Homozygous familial hypercholesterolemia), e il potenziale sviluppo di anticorpi anti-farmaco; l'evinacumab viene anche testato in pazienti con HeFH o pazienti non-FH ma con una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica con livelli di LDL-C 100 mg/dL nonostante la terapia con la massima dose tollerata di statina e anti-PCSK9.

Silenziamento genico per il trattamento delle dislipidemie

Il silenziamento genico è un processo post-trascrizionale di controllo dell'espressione genica che sfrutta la capacità di una **sequenza oligonucleotidica "antisenso"** di ibridizzarsi con uno specifico mRNA target ("senso"), rendendolo non accessibile per la traduzione nella proteina corrispondente e determinando la sua degradazione da parte di specifiche nucleasi.

Questo processo, altamente conservato e molto specifico, può essere un importante strumento terapeutico per silenziare in modo specifico il prodotto di geni implicati in varie patologie. Il vantaggio di questo approccio consiste nel fatto che questi **oligonucleotidi** agiscono all'interno della cellula, prevenendo la traduzione di un mRNA nella proteina corrispondente, mentre altri tipi di approcci (quali gli anticorpi monoclonali) inibiscono solo la proteina circolante (extracellulare).

Attualmente esistono due strategie di silenziamento genico che sono state sviluppate a fini farmacologici: **gli oligonucleotidi antisenso (ASO) e gli *small interfering* RNA (siRNA).**

Nel panorama dei numerosi farmaci per il controllo dell'**ipercolesterolemia**, negli ultimi anni si sono inseriti anche i farmaci basati sul **silenziamento genico** di specifici target quali apolipoproteina B (**mipomersen**) e PCSK9 (**inclisiran**).

Mipomersen

L'apolipoproteina B (apoB) è la principale apoproteina presente nelle lipoproteine aterogene, quali LDL, VLDL, chilomicroni e lipoproteina (a) **Lp(a)**.

Elevati livelli plasmatici di apoB sono un fattore di rischio cardiovascolare, **quindi l'inibizione della sintesi di apoB è un possibile target farmacologico per il trattamento dell'ipercolesterolemia.**

Il mipomersen è un ASO di seconda generazione, che lega l'mRNA che codifica per apoB100 ed è complementare a una sequenza contenuta nell'esone 22.

In seguito al legame con mipomersen, avviene la degradazione dell'mRNA apoB100 a opera dell'RNasi H (Figura 22.2).

Il mipomersen inibisce quindi la produzione di apoB100 e riduce la produzione di lipoproteine contenenti apoB.

Essendo il meccanismo di riduzione dei livelli di LDL-C indotto da mipomersen indipendente da LDLR, il farmaco può essere utilizzato anche nei pazienti FH che presentano mutazioni sul gene che codifica per LDLR che risultano in una mancanza totale o in una riduzione importante dell'attività di questo recettore.

Il mipomersen è stato approvato dalla FDA per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote, mentre in Europa l'EMA non ha concesso l'autorizzazione a causa degli importanti effetti collaterali osservati durante la somministrazione del farmaco.

Il mipomersen si distribuisce rapidamente ai tessuti e ha un'emivita di circa 30 giorni; la concentrazione all'equilibrio viene raggiunta dopo circa 4-6 mesi di somministrazione settimanale.

Poiché non viene metabolizzato dal sistema del citocromo P450 e non è un inibitore di questa famiglia di enzimi, il mipomersen non mostra interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti con altri farmaci ipolipemizzanti che potrebbero essere somministrati in concomitanza, quali statine o ezetimibe.

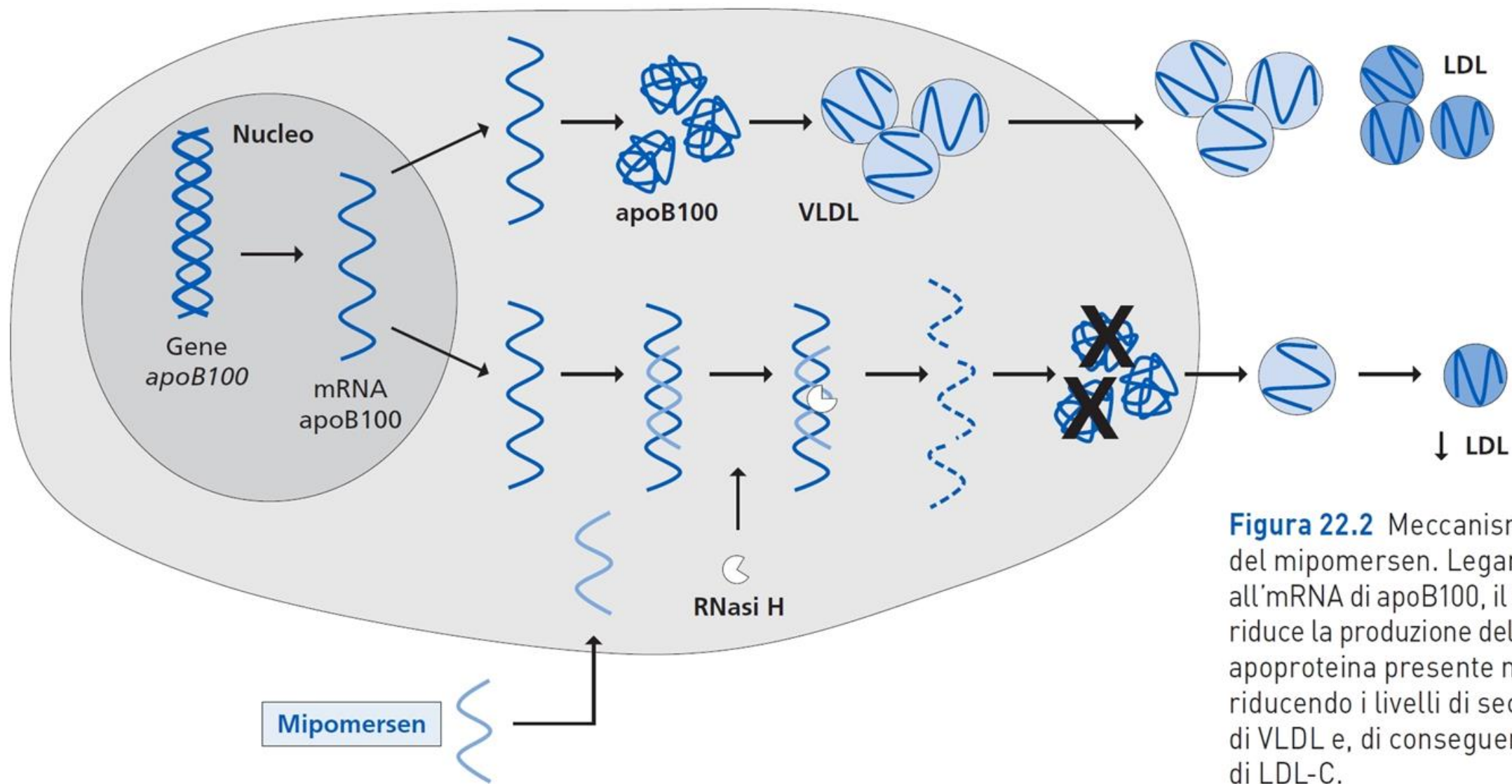


Figura 22.2 Meccanismo d'azione del mipomersen. Legandosi all'mRNA di apoB100, il mipomersen riduce la produzione della principale apoproteina presente nelle VLDL, riducendo i livelli di secrezione di VLDL e, di conseguenza, i livelli di LDL-C.

Il **mipomersen** riduce significativamente i livelli di colesterolo sia in monoterapia sia quando somministrato in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti, sia in pazienti HeFH sia HoFH.

Il trattamento di pazienti HeFH già in terapia con farmaci ipolipemizzanti convenzionali riduce ulteriormente sia i livelli di LDL-C (fino a -37%) sia di Lp(a) (fino a -29%).

Questa ulteriore diminuzione è da attribuirsi al diverso meccanismo d'azione del mipomersen.

Anche pazienti HeFH con malattia cardiovascolare beneficiano del trattamento con mipomersen, che riduce significativamente i livelli di LDL-C (-28%) e di Lp(a) ($-21,1\%$).

Nei soggetti HoFH già in terapia con la massima dose tollerata di terapia ipolipemizzante, il mipomersen riduce i livelli di LDL-C fino al 21% e di Lp(a) fino al 23% .

Il principale evento avverso osservato durante lo studio clinico è una reazione nel sito di iniezione associata in alcuni casi a sindrome simil-influenzale.

In alcuni pazienti è stato osservato un aumento delle transaminasi il cui significato clinico resta ancora da chiarire. Questo effetto è stato evidenziato anche in due meta-analisi che, pur confermando l'effetto ipolipemizzante del mipomersen, hanno comunque riportato un aumento degli enzimi epatici e di steatosi, che sembra comunque transitorio. Biopsie epatiche di soggetti in trattamento con il mipomersen hanno evidenziato la presenza di steatosi semplice non associata a infiammazione o fibrosi, situazione successivamente confermata in uno studio a lungo termine condotto in pazienti FH (sia HeFH sia HoFH).

L'aumento dell'incidenza di steatosi è la conseguenza diretta del meccanismo d'azione del farmaco e suggerisce la necessità di associare una dieta controllata povera in lipidi durante la terapia con il mipomersen.

Inclisiran

L'inclisiran è un oligonucleotide sintetico di RNA a doppio filamento (siRNA) che inibisce la sintesi di PCSK9.

L'inclisiran è stato progettato con nucleotidi modificati per aumentarne l'emivita e coniugato con tre molecole di N-acetilgalattosammina (GalNAc) che, attraverso il legame ai recettori ASGPR abbondantemente espressi nel fegato, favoriscono la distribuzione del farmaco negli epatociti con elevata selettività (Figura 22.1), e quindi silenzia in modo selettivo la PCSK9 solo nel fegato.

L'inclisiran contiene un 2'-deossi, il 2'-fluoro e 32 2'-O-metile nucleotidi; le due estremità 5' contengono nucleotidi fosforotioati e l'estremità 3' del filamento antisense è coniugata con il residuo GalNAc.

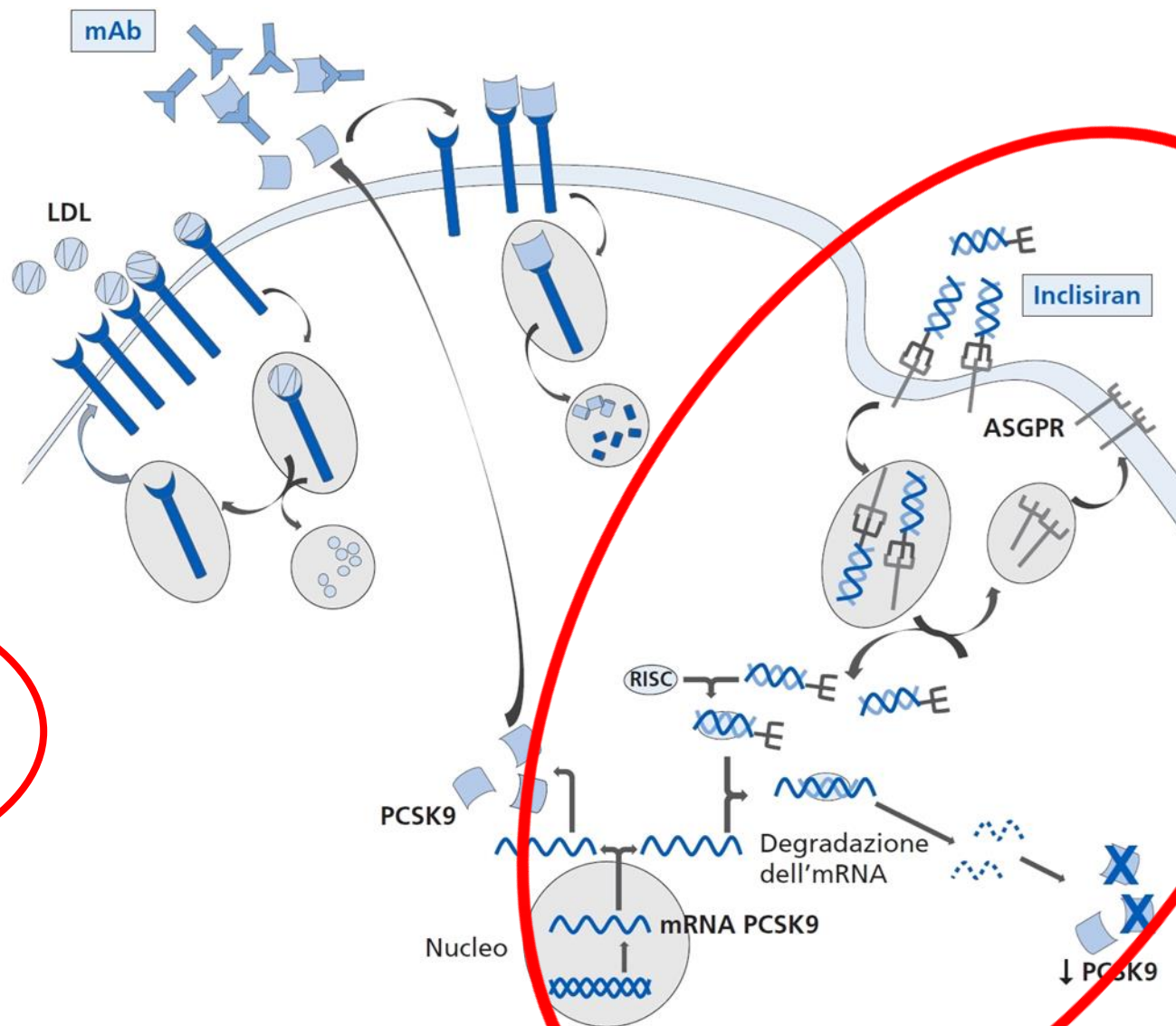
Le varie modificazioni introdotte nella molecola permettono di ottenere un effetto terapeutico efficace e duraturo, in quanto una singola iniezione sottocutanea ha effetto **ipocolesterolemizzante fino a 6 mesi**.

In volontari sani, **l'inclisiran riduce significativamente i livelli di PCSK9 (—70% con dosaggi > 300 mg)** e di LDL-C (—50% con dosaggi > 100 mg), senza eventi avversi clinicamente rilevanti. Successivamente, l'inclisiran è stato testato in pazienti ad alto rischio cardiovascolare randomizzati in due gruppi: il primo ha ricevuto una singola somministrazione di inclisiran a diverse dosi, il secondo due somministrazioni (la prima al giorno 1 e la seconda al giorno 90). A sei mesi dalla somministrazione della prima dose, i livelli di LDL-C sono risultati significativamente inferiori in entrambi i gruppi rispetto al basale, con riduzioni medie lievemente superiori nel gruppo che ha ricevuto due somministrazioni (28-42% con la singola somministrazione, 35-53% con due somministrazioni). I livelli di LDL-C si sono mantenuti ridotti fino a 240 giorni dopo la prima somministrazione. Sono in corso studi clinici per valutare la sicurezza e l'efficacia di inclisiran in pazienti FH; inoltre, lo studio ORION-4 seguirà oltre 15000 pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica per circa 3 anni con lo scopo di valutare l'effetto dell'**inclisiran** sull'incidenza di eventi cardiovascolari.

L'inibizione della PCSK9 presenta almeno due vantaggi rispetto agli anticorpi monoclonali. In primo luogo, l'effetto ipolipemizzante mediante l'inclisiran è ottenuto con 2 somministrazioni all'anno rispetto alle 12-16 somministrazioni annue necessarie per la terapia con l'evolocumab o l'alirocumab.

Inoltre, mentre gli anticorpi monoclonali agiscono inibendo l'attività della proteina extracellulare, l'inclisiran riduce sia i livelli circolanti sia quelli intracellulari (epatici) di PCSK9; l'effetto sui livelli intracellulari potrebbe contribuire a migliorare l'efficacia ma potrebbe anche mascherare effetti inattesi legati all'inibizione della PCSK9.

Figura 22.1 Meccanismo d'azione di mAb e siRNA contro la PCSK9. In seguito alla trascrizione del gene, la PCSK9 viene processata per produrre la forma matura e poi secreta. La PCSK9 lega il recettore per le LDL (LDLR) e induce degradazione del recettore, con conseguente aumento dei livelli circolanti di LDL-C. Gli anticorpi monoclonali contro la PCSK9 (evolocumab, alirocumab), legandosi alla proteina circolante, impediscono il legame PCSK9/LDLR e favoriscono il riciclo del recettore sulla superficie della cellula epatica e la sua capacità di legare le particelle LDL. L'inclisiran agisce legandosi all'mRNA della PCSK9, inducendone la degradazione e riducendo la produzione della proteina corrispondente.



Silenziamento genico per il controllo dell'ipertrigliceridemia

Negli ultimi anni è stata identificata una serie di fattori che agiscono come attivatori o inibitori delle lipasi e, quindi, possono avere un ruolo importante nel metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi.

In particolare, la ricerca farmacologica si è orientata verso lo studio di strategie per modulare proteine che inibiscono l'attività della lipasi lipoproteica (LPL), o che concorrono a rallentarne il catabolismo.

L'apolipoproteina CIII (apoCIII) e

l'angiopoietina-like 3 (ANGPTL3) sono due inibitori endogeni della lipasi lipoproteica (LPL)

e sono in corso diversi studi clinici per valutare l'efficacia di strategie di silenziamento genico di questi target per il trattamento delle iperlipidemie miste e dell'ipertrigliceridemia.

Volanesorsen

L'apolipoproteina CIII è una proteina sintetizzata prevalentemente nel fegato che, attraverso diversi meccanismi, ha un ruolo chiave nel controllo dei livelli circolanti di TG, chilomicroni e lipoproteine ricche in TG.

L'apo CIII, infatti, inibisce l'attività dell'LPL, interferisce con il legame di apoB o apoE ai recettori epatici (e quindi inibisce il catabolismo delle lipoproteine *remnant*) e influenza il processo epatico di assemblaggio e secrezione delle VLDL.

Elevati livelli plasmatici di apoCIII sono associati alla progressione della malattia cardiovascolare indipendentemente dagli altri fattori di rischio. Queste osservazioni indicano quindi apoCIII come possibile target farmacologico per il trattamento dell'ipertrigliceridemia (HTG).

Molti farmaci ipolipemizzanti somministrati per ridurre i livelli di TG agiscono riducendo livelli di apoCIII del 10-30%, ma il rischio cardiovascolare si riduce solo in presenza di riduzioni di apoCIII intorno al 50%.

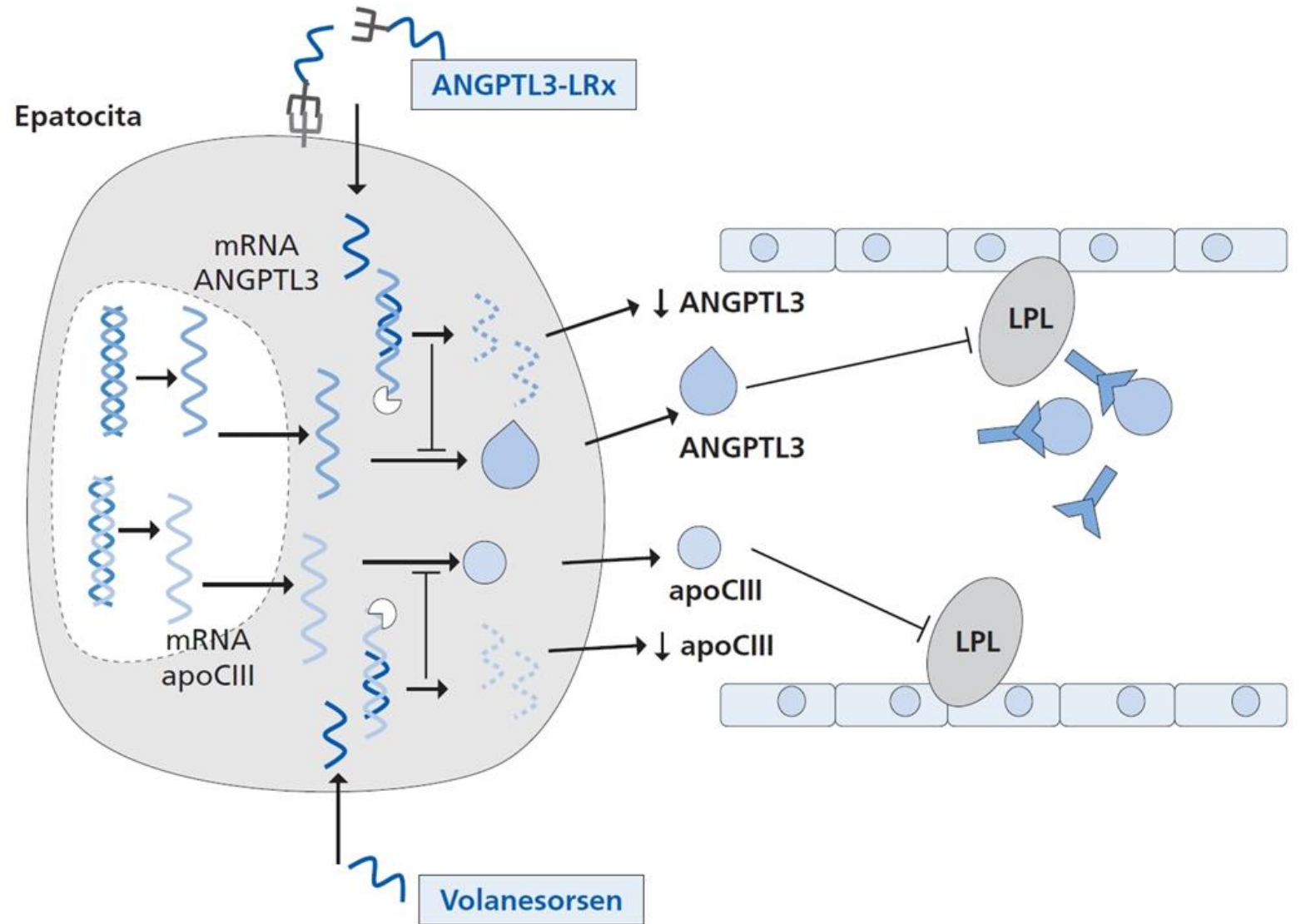
Per questo motivo, la ricerca farmacologica ha cercato di sviluppare un approccio basato sul silenziamento genico per inibire la produzione di apoCIII.

Il volanesorsen (ISIS-APOCIII Rx) è un ASO modificato di seconda generazione ideato per ridurre la sintesi epatica e i livelli circolanti di apoCIII (Fig in slide seguente).

Uno studio condotto in volontari sani ha riportato una riduzione dose-dipendente dei livelli di apoCIII (20-> 77%) e TG (19,5-43,8%) in seguito a trattamento con volanesorsen, senza variazioni significative nei livelli degli enzimi epatici.

Studi di fase 2, condotti somministrando il volanesorsen sia in monoterapia sia in combinazione con i fibrati in soggetti con diverse forme di ipertrigliceridemia (HTG), hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco.

Figura 22.3 Meccanismo d'azione degli ASO utilizzati per il controllo dell'ipertrigliceridemia. Il volanesorsen e l'ANGPTL3-LRx si legano, rispettivamente, all'mRNA dell'apoCIII e dell'ANGPTL3, inducendone la degradazione. La riduzione dei livelli circolanti di queste due proteine, che sono inibitori dell'enzima lipoproteina lipasi (LPL), determina un aumento dell'attività di LPL e una riduzione dei livelli di trigliceridi.



Il **volanesorsen** è risultato efficace anche in pazienti con diabete di tipo 2 e HTG ed è stato valutato anche in pazienti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare (Familial chylomicronemia syndrome), una dislipidemia genetica causata da mutazioni nel gene LPL o in geni coinvolti nell'attività di LPL e caratterizzata da elevati livelli di chilomicroni e severa HTG. I livelli circolanti di apoCIII sono risultati ridotti fino al 70-90% e i livelli di TG fino all'85%.

Gli studi di fase 3 APPROACH (condotto in pazienti con FCS) e COMPASS (condotto in pazienti con HTG) hanno confermato l'efficacia del **volanesorsen** nel ridurre in modo significativo i livelli plasmatici di trigliceridi (> 70%). Il trattamento con il volanesorsen ha ridotto drasticamente la frequenza di pancreatiti che caratterizzano i pazienti affetti da FCS.

Durante lo studio non sono stati riportati eventi avversi a livello renale o epatico

Lo studio APPROACH ha riportato una riduzione della conta piastrinica, con 5 soggetti che hanno sospeso lo studio (2 dei quali con conte <25 000/microL, risolto con la sospensione del trattamento); non si è osservata trombocitopenia nello studio COMPASS. Anomalie della coagulazione e trombocitopenia sono state riportate anche in seguito alla somministrazione di altri ASO, fatto che potrebbe suggerire un maggior rischio di complicanze emorragiche negli individui trattati. Tuttavia, l'analisi dei dati ottenuti in diversi studi clinici che hanno testato l'effetto di ASO non ha riportato evidenze di trombocitopenia clinicamente rilevante.

Attualmente è anche in corso uno studio per la valutazione del **volanesorsen** in pazienti con lipodistrofia parziale familiare, una patologia caratterizzata da HTG, anomalie nella distribuzione del grasso corporeo e disordini metabolici quali insulino-resistenza, steatosi epatica, dislipidemia. Questo studio valuterà l'effetto sui livelli di trigliceridi circolanti e sul contenuto di grasso epatico.

ANGPTL3-LRx

La proteina ANGPTL3 può essere inibita, oltre che mediante l'utilizzo di un anticorpo monoclonale (evinacumab), anche tramite silenziamento genico.

L'ANGPTL3-Rx è un oligonucleotide antisenso di seconda generazione complementare a una sequenza di 20 oligonucleotidi all'interno dell'esone 6 dell'mRNA bersaglio.

Questo ASO è composto da 3 domini; 2 dei domini, formati da 5 oligonucleotidi alle estremità 5'e 3', che conferiscono un'aumentata affinità per l'mRNA target, una maggiore resistenza alle nucleasi e una ridotta tossicità alle alte dosi.

Il composto è stato inoltre modificato per favorire l'attività dell'enzima RNasi H1 attraverso l'introduzione di modificazioni nella porzione centrale dell'oligonucleotide. L'ulteriore evoluzione della sintesi dell'ASO ha portato a formulare l'ANGPTL3-LRx, un ASO di seconda generazione a cui sono stati legati covalentemente tre residui di GalNac per favorire il riconoscimento specifico da parte dei recettori ASGPR1 del fegato, aumentandone l'efficacia nel tessuto che maggiormente produce ANGPTL3 e permettendo la riduzione del dosaggio (Figura 22.3).

Il trattamento con ASO diretto contro l'ANGPTL3 riduce notevolmente i livelli circolanti della proteina, con contemporanea riduzione dei livelli di TG, LDL-C, contenuto epatico di TG, progressione dell'aterosclerosi e miglioramento della sensibilità all'insulina.

In seguito a somministrazione di ANGPTL3-LRx in soggetti con elevati livelli di trigliceridi plasmatici, si è osservata una riduzione dose-dipendente dei livelli circolanti di ANGPTL3 (47-84%), TG (33-63%), LDL-C (1,3-33%), VLDL-C (28-60%) e apoCIII (19-59%).

Non provoca eventi avversi gravi, e, rispetto agli ASO di precedente generazione, non è stata riportata evidenza di effetti protrombotici, episodi di sanguinamento e riduzione della conta piastrinica, suggerendo il superamento dei problemi legati alla formulazione dell'ASO con oligonucleotidi fosforotioati.

Uno studio di fase 2 condotto in pazienti con malattia cardiovascolare ed elevati livelli di Lp(a) ha mostrato, dopo 6 mesi di trattamento, una significativa riduzione dose-dipendente dei livelli di Lp(a) (fino all'80%), associata a riduzione di LDL-C e apoB.

No effetti avversi gravi e no effetti sulla conta piastrinica, sulla funzionalità renale o epatica.

Un importante aspetto da considerare è che basse concentrazioni di Lp(a) (<5 mg/dL) sono state associate ad aumentato rischio di diabete di tipo II; poiché la terapia con ASO può ridurre i livelli di Lp(a) fino al 90%, studi futuri dovranno valutare anche questo possibile aspetto. Inoltre, nel cervello e nelle vie aeree si è osservato che livelli elevati di Lp(a) sono associati a maggior protezione da sanguinamento.

Prospettive future

*Le nuove acquisizioni nell'ambito dei meccanismi molecolari coinvolti nella fisiopatologia delle malattie cardiovascolari hanno portato rapidamente a formulare **farmaci biologici** diretti verso bersagli specifici.*

L'utilizzo di anticorpi monoclonali e l'approccio di silenziamento genico con ASO o con siRNA rappresentano un passo decisivo verso lo sviluppo di una terapia personalizzata nell'ambito delle dislipidemie così come di altri disturbi cardiovascolari. Numerosi studi clinici supportano l'efficacia dei diversi trattamenti nel ridurre i livelli di lipidi o lipoproteine circolanti; tuttavia è necessario attendere i risultati degli studi di follow-up a lungo termine per capire se la riduzione dei livelli di lipidi circolanti si traduce in un beneficio cardiovascolare e per rassicurare sul profilo di sicurezza e tollerabilità di questo approccio farmacologico.

Farmaci fibrinolitici

Gli eventi cardiovascolari vedono come causa immediata l'occlusione di un vaso sanguigno posto in posizione critica con la conseguente perdita di flusso ematico nei tessuti a valle dell'occlusione.

Uno degli approcci utilizzati nel trattamento della **sindrome coronarica acuta** (SCA) consiste nell'infusione di agenti fibrinolitici al fine di dissolvere rapidamente il trombo e ripristinare la perfusione dei tessuti interessati.

I **farmaci fibrinolitici, detti anche trombolitici**, mimano un sistema proprio dei mammiferi, il sistema fibrinolitico.

Tale sistema è regolato da tre componenti principali: **il plasminogeno, l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA, tissue Plasminogen Activator)** e il suo **inibitore** (PAI-1).

Il **t-PA** è una proteasi a serina a singola catena di 527 amminoacidi, glicosilata, sintetizzata dall'endotelio.

Il t-PA è in grado di tagliare il plasminogeno con formazione di plasmina, la proteasi responsabile della degradazione della fibrina.

Il primo fibrinolitico a entrare in commercio è stata la **streptochinasi**, una proteina di origine batterica senza attività proteasica in grado di attivare indirettamente il plasminogeno.

I farmaci fibrinolitici oggi utilizzati in terapia sono **proteine ricombinanti** che mimano il sistema di attivazione del plasminogeno e sono fibrino-specifici, quindi attivano il plasminogeno solo in presenza di fibrina

Alteplase

L'Alteplase, proteina ricombinante prodotto prodotto in cellule CHO, è un analogo del t-PA endogeno e ne contiene i caratteristici domini strutturali:

- un “finger domain” situato nella porzione N-terminale (aa 4-50) responsabile di un legame ad alta affinità con la fibrina;
- un sito serina proteasico che contiene la triade catalitica, His322, Asp372, Ser478
- un dominio con omologia di struttura al fattore di crescita epidermico (aa 50-87) responsabile del catabolismo epatico;
- tre siti di glicosilazione sugli aminoacidi Asn117, Asn184 e Asn448.

L'alteplase ha un'emivita di 3-5 minuti e viene somministrato per infusione continua fino a 90 minuti.

La dose raccomandata nella Sindrome Coronarica Acuta è di 100 mg, di cui 15 mg in bolo, 50 mg in infusione continua di 30 minuti e 35 mg in infusione continua di 60 minuti. In pazienti con peso corporeo inferiore ai 65 kg la dose deve essere corretta per il peso.

La terapia con l'alteplase deve essere iniziata il più presto possibile dopo i sintomi di una SCA e si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità e migliorare la funzionalità ventricolare nei pazienti trattati.

I principali limiti dell'alteplase sono la breve emivita e la mancata riperfusione ottimale in circa la metà dei pazienti trattati. Per ottenere molecole con ridotta clearance, maggiore resistenza agli inibitori e conseguente emivita più lunga, sono state prodotte numerose varianti del t-PA; il reteplase e il tenecteplase sono gli unici arrivati al commercio.

L'alteplase può essere anche utilizzato in pazienti con ictus ischemico purché il trattamento sia iniziato entro 4,5 ore dalla comparsa di chiari sintomi di ischemia.

Reteplase: proteina ricombinante prodotto in E. Coli; emivita più lunga (16 minuti)

Tenecteplase: proteina ricombinante prodotto in CHO; emivita di 17 minuti

Effetti collaterali: emorragia, anche intracranica. Controindicazioni: pz con storia di emorragie intracraniche, ictus ischemico entro 6 mesi, trauma cerebrale o emorragia gastrointestinale entro un mese, difetti coagul. o tumori del SNC.

Farmaci anticoagulanti

Gli **anticoagulanti** rappresentano, insieme agli antiaggreganti piastrinici, i farmaci di prima linea nel trattamento della Sindrome Coronarica Acuta.

Lo scopo del loro impiego è duplice:

- antagonizzare la cascata trombotica in corso;
- prevenire complicanze legate all'intervento di angioplastica coronarica.

Il più antico ed economico anticoagulante è l'eparina non frazionata, che rimane il farmaco anticoagulante più utilizzato.

EPARINA non frazionata ed Eparine a basso peso molecolare

Irudina (ghiandole salivari di sanguisuga medicinale) è un inibitore diretto della trombina

Lepirudina: analogo ricombinante dell'Irudina

Bivalirudina: peptide sintetico di 20 aa

Farmaci antiaggreganti piastrinici

Piastrine, emostasi e trombosi

Le piastrine sono elementi cellulari anucleati che vengono riversati nel torrente circolatorio in seguito alla frammentazione dei megacariociti siti nel midollo osseo. Esse svolgono un ruolo fondamentale nell'emostasi, il processo fisiologico deputato al controllo degli eventi emorragici, che vede il concomitante contributo sia delle piastrine (emostasi primaria) sia dei fattori della coagulazione (emostasi secondaria).

Il ruolo delle piastrine nell'emostasi primaria è noto da tempo. In seguito a un danno vasale, le piastrine aderiscono al sottoendotelio, si attivano cambiando drasticamente la loro forma e rilasciando sostanze che favoriscono l'attivazione di piastrine adiacenti che, reclutate nel sito del danno, si aggregano per bloccare l'emorragia formando il tappo emostatico primario.

Gli eventi di adesione e aggregazione piastrinica sono mediati da recettori, espressi sulla membrana piastrinica, che interagiscono con proteine della matrice del sottoendotelio (fattore von Willebrand, **vWF**, tramite glicoproteina Ib-IX-V, **GPIb-IX-V**; collagene tramite **GPVI** durante la fase di adesione) o con il fibrinogeno plasmatico (tramite glicoproteina IIb/IIIa, **GPIIb/IIIa**, durante la fase di aggregazione).

Il ruolo delle piastrine nell'emostasi secondaria è stato recentemente rivisto, attribuendo a queste cellule la capacità non solo di supportare, ma anche di scatenare la coagulazione del sangue. Gli stessi meccanismi di adesione, attivazione e aggregazione piastrinica sopra descritti intervengono nella formazione del trombo arterioso (trombosi arteriosa) che si instaura a causa della rottura di una placca aterosclerotica ed è responsabile della manifestazione clinica delle patologie cardio- e cerebrovascolari su base ischemica (infarto del miocardio e ictus ischemico).

Per questo motivo i farmaci antiaggreganti piastrinici, inibendo l'attivazione o l'aggregazione piastrinica, sono la terapia d'elezione per la prevenzione e il trattamento degli eventi coronarici e cerebrovascolari associati alla patologia aterotrombotica e per la prevenzione della trombosi da stent.

Sono numerose le vie di attivazione che portano all'aggregazione piastrinica. **Collagene, trombina, adenosina difosfato (ADP), trombossano (TXA₂)** sono solo **alcuni degli agonisti piastrinici che, interagendo con i rispettivi recettori posti sulla membrana piastrinica, scatenano una trasduzione del segnale intracellulare indipendente che, in ultima istanza, determina il cambiamento conformazionale della GPIIb/IIIa.**

Questo evento è fondamentale affinché l'integrina possa legare proteine quali il fibrinogeno (ligando principale), il vWF e altre molecole di adesione (vitronectina, fibronectina, trombospondina) che fanno da ponte tra piastrine attivate limitrofe, determinando la formazione dell'aggregato piastrinico.

Ciascuno di questi agonisti rappresenta un target non ridondante per la modulazione farmacologica dell'attivazione piastrinica.

Attualmente sono disponibili quattro classi di farmaci antiaggreganti piastrinici:

- l'aspirina, che acetilando in modo irreversibile la cicloossigenasi I (COX1) blocca la sintesi di TXA₂;
- i farmaci tienopiridinici (ticlopidina, clopidogrel e prasugrel) e non tienopiridinici (ticagrelor) che si legano al recettore purinergico P2Y₁, bloccando la via di trasduzione del segnale evocata dall'ADP;
- il vorapaxar, che blocca l'attivazione piastrinica mediata da trombina legandosi al recettore PAR1;
- gli inibitori del recettore GPIIb/IIIa (**abiximab, eptifibatide e tirofiban**) che, legandosi alla proteina, impediscono l'aggregazione piastrinica bloccando l'interazione con il fibrinogeno e il fattore vWF.

Poiché la via di trasduzione del segnale intracellulare evocata da ciascuno di questi agonisti è indipendente, la terapia antiaggregante combinata determina un effetto additivo. Questo, tuttavia, se da una parte riduce il rischio di complicanze aterotrombotiche, si associa anche a un aumentato rischio di sanguinamento.

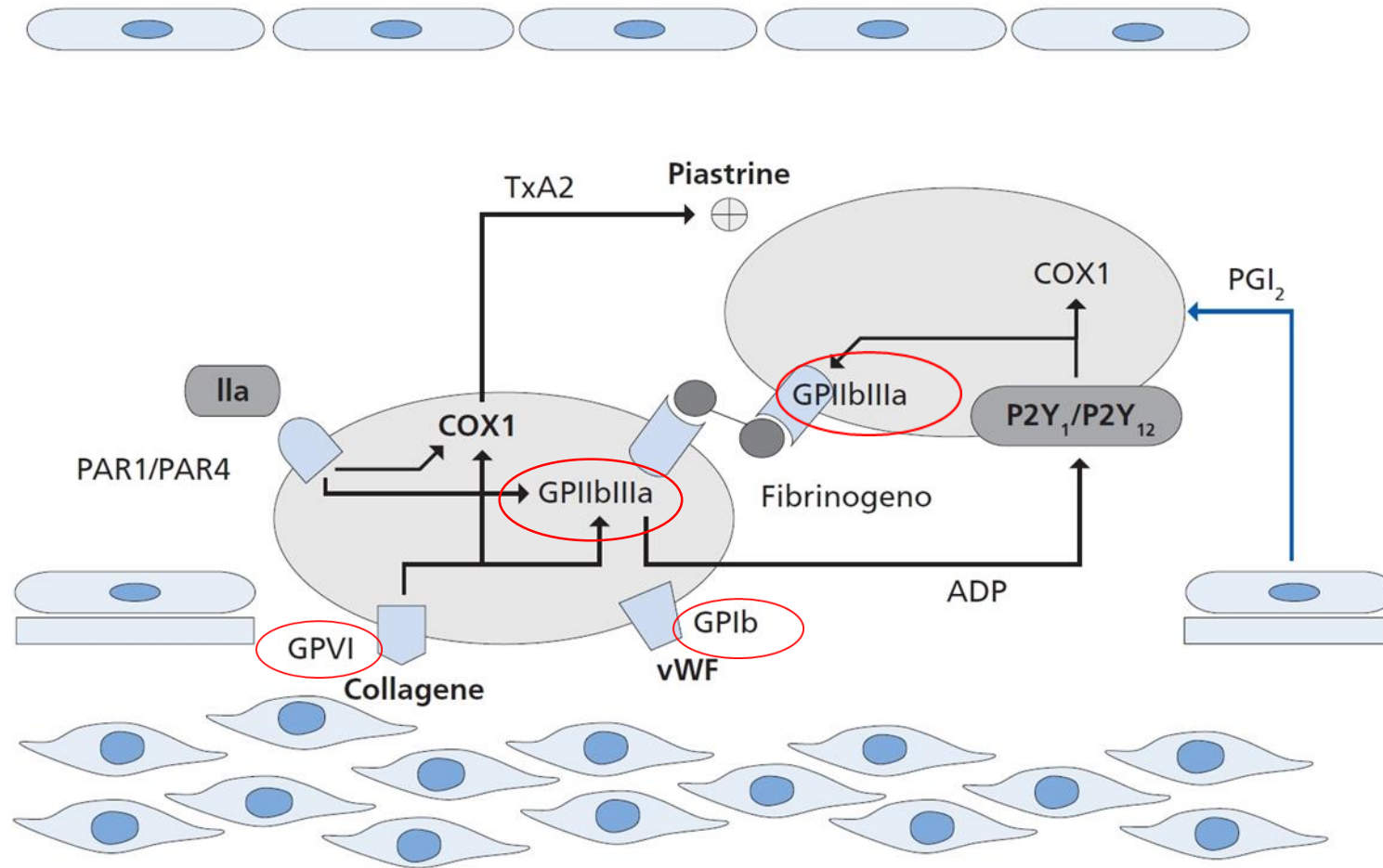


Figura 22.4 Adesione e aggregazione piastrinica. Le piastrine aderiscono al sottoendotelio legandosi al collagene e al fattore von Willebrand (vWF) mediante i recettori GPVI e GPIb-IX-V. PAR1 e PAR4 sono i recettori della trombina (IIa). P2Y₁ e P2Y₁₂ sono i recettori dell'ADP. Quando interagiscono con i rispettivi agonisti, questi recettori attivano la GPIIb/IIIa e la COX1, sostenendo l'aggregazione piastrinica. Il TXA₂ è il principale prodotto della COX1 coinvolto nell'attivazione piastrinica. La PGI₂, sintetizzata dall'endotelio, inibisce l'attivazione piastrinica.

Il bersaglio farmacologico ideale per la prevenzione e il trattamento degli eventi cardio- e cerebrovascolari dovrebbe essere quindi rappresentato dal/i mediatore/i coinvolto/i selettivamente in meccanismi preponderanti nell'evento trombotico, preservando in tal modo la funzionalità dei mediatori implicati negli eventi emostatici.

Il complesso glicoproteico IIb/IIIa è stato il primo bersaglio verso cui si sono sviluppati farmaci antiaggreganti piastrinici biologici. Più recentemente sono allo studio nuovi farmaci biologici volti a inibire altri recettori piastrinici.

GPIIb/IIIa come bersaglio terapeutico

La GPIIb/IIIa (integrina alfa2bBeta3, CD41/CD61) è il recettore più abbondante presente sulla membrana plasmatica piastrinica (60 000-80 000 copie/piastrina).

La proteina è caratterizzata da un'ampia regione extracellulare che riconosce il terminale carbossilico della catena beta del fibrinogeno. unitamente alla sequenza arginina-glicina-acido aspartico (RGD) comune a numerose proteine di adesione fra cui fibronectina, vitronectina e vWF. È presente, inoltre, una coda intracellulare che media la trasduzione del segnale. In assenza di agonisti piastrinici, la GPIIb/IIIa si trova in una conformazione che non è in grado di interagire con i suoi ligandi.

L'esposizione delle piastrine ad agenti aggreganti induce attivazione delle vie di trasduzione del segnale definite inside/outside che determinano la modificazione conformazionale del recettore cui segue l'interazione con il fibrinogeno (ligando principale) e il vWF e, quindi, l'aggregazione piastrinica fondamentale nella formazione di trombi.

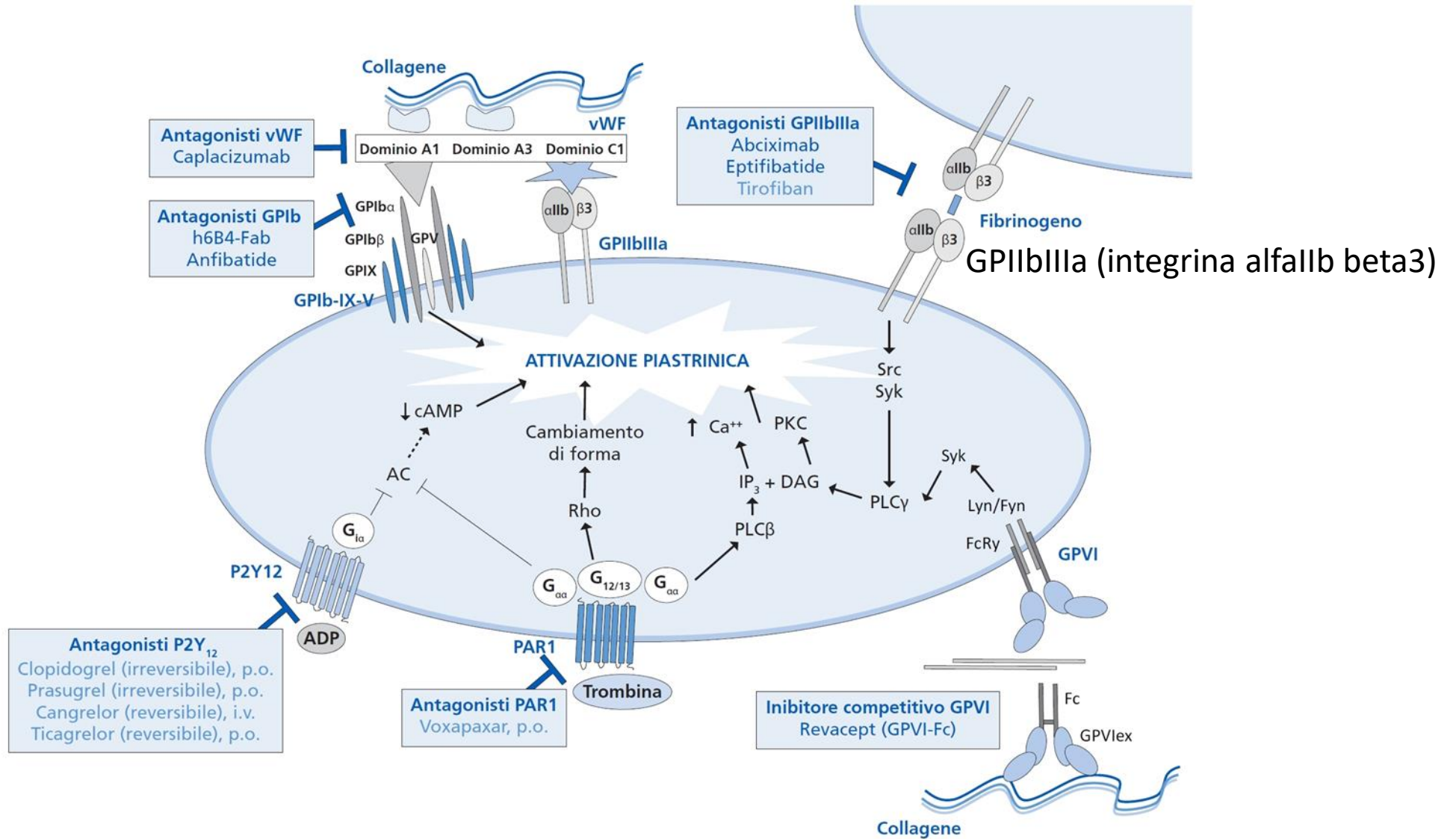


Figura 22.5 Recettori piastrinici e farmaci antiplastrinici di tipo biologico (in blu) e di sintesi chimica (in azzurro). AC: adenilato ciclasi; ADP: adenosin difosfato; cAMP: adenosin monofosfato ciclico; DAG: diacilglicerolo; IP₃: inositolo 3 fosfato; PAR1: recettore attivato da proteasi di tipo 1; PI3K: fosfoinositide 3 chinasi; PKC: proteina chinasi C; PLC: fosfolipasi C; RGD: arginina-glicina-acido aspartico; Rho: GTPasi della famiglia Rho; Src, Syn, Lyn: tirosinchinasi della famiglia Src; vWF: fattore von Willebrand.

Le strategie farmacologiche volte a inibire questa via finale verso cui convergono le vie di trasduzione del segnale evocate da tutti gli agonisti piastrinici sono parse pertanto molto allettanti per ridurre al minimo il rischio trombotico nei pazienti con sindrome coronarica acuta.

Sono disponibili per uso clinico **tre inibitori della GPIIb/IIIa** che competono con fibrinogeno e vWF per il legame al recettore.

Il capostipite di questa classe di farmaci è l'anticorpo monoclonale **Abciximab (Reoprot)** approvato dall'FDA nel 1994.

L'eptifibatide (Integrilin), approvato nel 1998, è un **eptapeptide** ciclico appartenente alla classe dei cosiddetti lisina-glicina-aspartato (Lys-Gly-Asp [KGD])-mimetici derivato dalla barburina (una proteina isolata dal veleno di un serpente a sonagli, e facente parte della famiglia delle disintegrine).

Infine il terzo inibitore approvato, il **tirofiban** (è una piccola molecola non peptidica, appartenente alla classe degli arginina-glicina-aspartato (Arg-Gly-Asp [RGD]-mimetici).

L'aggregazione piastrinica è inibita in modo pressoché completo quando questi farmaci legano più dell'80% della **GPIIb/IIIa**.

L'abciximab è il frammento Fab di un anticorpo **monoclonale chimerico** diretto contro il complesso **IIb/IIIa**. Si lega anche al recettore della vitronectina presente su piastrine, cellule endoteliali e muscolari e questo suggerisce che abciximab non solo **inibisce l'aggregazione** piastrinica, ma sia **anche in grado di influenzare l'adesione delle piastrine a cellule endoteliali** e muscolari. L'anticorpo è somministrato per via sistemica a pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea con bolo di 0,25 mg/kg seguito da infusione continua di 0,125 µg/kg/min per 12-96 ore producendo un blocco sostenuto e di grado elevato dei recettori GPIIb/IIIa (>80%) e un'inibizione della funzione piastrinica per tutta la durata dell'infusione. L'emivita è di circa 30 minuti. La funzione piastrinica ritorna nella norma nell'arco di 24-48 ore dopo l'interruzione dell'infusione anche se l'anticorpo rimane in circolo per circa 15 giorni legato alle piastrine.

L'Abciximab è eliminato dal sistema reticolo endoteliale e pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. I pazienti trattati con l'**abciximab** hanno mostrato una maggiore probabilità di manifestare trombocitopenia (conta delle piastrine inferiore a 100 000 cellule/ μ L) rispetto ai pazienti trattati con placebo. La conta piastrinica deve essere pertanto monitorata 2 e 21 ore dopo la somministrazione del bolo. Circa il 6% dei pazienti trattati sviluppa anticorpi contro il farmaco.

L'Eptifibatide si lega reversibilmente alla GPIIb/IIIa e ha un'emivita di 2,5 ore. Viene anch'esso somministrato mediante bolo di 180 microg/kg/min seguito da un'infusione di 2 microg/kg/min per un massimo di 96 ore. Poiché eptifibatide viene eliminato principalmente per via renale, un aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con funzionalità renale compromessa.

L'utilizzo di abciximab è in grado di prevenire le complicanze ischemiche su base trombotica in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea.

Oggi l'impiego di questi farmaci nella pratica clinica si è molto ridotto a causa dell'elevata percentuale di complicanze emorragiche associate al loro uso e allo sviluppo di strategie farmacologiche alternative con un profilo di sicurezza più favorevole.

Il loro uso è limitato esclusivamente a pazienti con sindrome coronarica acuta ad alto rischio (per esempio, con livelli elevati di biomarcatori di danno cardiaco o con un trombo residuo di grandi dimensioni) e con necessità di rivascolarizzazione coronarica percutanea non trattati con un antagonista del recettore P2Y₁₂.

Nuovi potenziali bersagli terapeutici

I nuovi farmaci antiaggreganti in via di sviluppo sono stati concepiti per bloccare sia nuovi sia vecchi recettori piastrinici con l'intento di preservare sempre di più la funzione emostatica delle piastrine e inibire, invece, i processi che sostengono la formazione del trombo.

GPIb—IX—V

Un approccio per localizzare l'effetto antiplastrinico in regioni di interesse patologico e quello di inibire l'attivazione e l'adesione piastrinica indotte da elevate forze di taglio, come quelle che si instaurano in concomitanza di una stenosi vascolare. Questo approccio offrirebbe un potenziale metodo per dissociare il rischio trombotico da quello emorragico.

La fase iniziale di adesione piastrinica, che avviene a seguito di un danno vasale, è mediata dall'interazione della GPIb-IX-V, espressa esclusivamente dalle piastrine (circa 15000-25000 molecole/piastrina), con il fattore von Willebrand (WF) espresso sulle cellule endoteliali o legato al collagene nel sottoendotelio.

In condizioni di elevato flusso (elevate forze di taglio), come quelle presenti nelle arterie e nella microcircolazione, l'interazione tra GPIba e WF è di fondamentale importanza per l'iniziale formazione del trombo, mentre le interazioni tra sWF e collagene o tra vWF e GPIIb/IIIa contribuiscono principalmente alla crescita del trombo.

Questa considerazione ha portato allo sviluppo di farmaci che inibiscono l'interazione WF-GPIba nell'intento di ridurre il rischio di trombosi arteriosa senza portare a gravi complicanze emorragiche. Infatti, in modelli animali, gli anticorpi anti-GPIba e anti-vWF si sono dimostrati in grado di bloccare efficacemente la trombosi arteriosa coronarica e cerebrale senza indurre un'eccessiva emorragia.

In particolare, l'anticorpo umanizzato anti-GPIba e anti-vWF ha dimostrato di ridurre significativamente la formazione di trombo nell'arteria femorale del babuino senza prolungare il tempo di sanguinamento. Questo potrebbe essere di interesse per un futuro sviluppo clinico del farmaco nel trattamento di pazienti con sindrome coronarica acuta.

L'**Anfibatide**, un **antagonista di GPIba** derivato dal veleno di serpente e in grado di inibire il legame a vWF e a trombina, ha ridotto la formazione del trombo piastrinico in vivo nel topo e ha protetto da ictus ischemico e danno da riperfusione senza indurre emorragia. Nel 2015 è stata completata una sperimentazione clinica di fase Ib-IIa per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'anfibatide in pazienti con infarto miocardico (NSTEMI).

Il **Caplacizumab**, un **nano-anticorpo bivalente umanizzato anti-vWF**, già utilizzato oggi per il trattamento della porpora trombotica trombocitopenica acquisita (patologia rara, ma che può avere conseguenze fatali, causata dalla presenza di multimeri di vWF ad alta affinità per la GPIba responsabili della formazione di microtrombi nella microcircolazione), è stato testato in pazienti ad alto rischio sottoposti a intervento coronarico percutaneo (pazienti con angina instabile, NSTEMI e angina stabile associata a PCI ad alto rischio) con esiti favorevoli.

Ulteriori studi sono tuttavia necessari prima che questi farmaci siano disponibili in clinica.