

Nuove strategie antiplastriniche

Giovanni de Gaetano, Chiara Cerletti

Dipartimento di Farmacologia e Medicina Vascolare, Consorzio Mario Negri Sud,
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, S. Maria Imbaro (CH)

Key words:

Antiplatelet drugs;
Aspirin; Dietary habits;
Pharmacogenetics;
Platelets;
Platelet glycoproteins.

In the 1960s, the platelet inhibitory properties of several drugs were discovered. Like aspirin, they were already in clinical use for other therapeutic indications. Since then, the search for new and more rational antiplatelet strategies has been constant but only moderately successful, although new molecules with high selectivity for platelet function have been developed. The authors briefly review some recent advances in platelet pharmacology and focus their attention on pharmacogenetics, a potential approach to new antiplatelet strategies.

Would this approach be successful, individuals rather than epidemiologically defined groups of patients might better benefit from newly targeted antiplatelet drugs.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (1): 7-9)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 7 giugno
2000; nuova stesura il 16
agosto 2000; accettato il
21 agosto 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni de Gaetano

Università Cattolica
del Sacro Cuore
Centro di Ricerche e
Formazione ad Alta
Tecnologia per le
Scienze Biomediche
86100 Campobasso
E-mail: degaetano@cotir.it

C'era una volta ...

I primi tre farmaci sperimentati in studi clinici controllati per il loro potenziale effetto antiplastrinico erano tutti già in uso nella pratica clinica per altri scopi, diversi dalla prevenzione delle malattie trombotiche e delle ischemie arteriose¹.

In realtà, l'aspirina era nota come farmaco antinfiammatorio, il sulfpirazone era usato per le sue proprietà uricosuriche e il dipiridamolo per i suoi effetti vasodilatatori (coronarodilatatori). Il loro meccanismo d'azione come agenti antiplastrinici era del tutto sconosciuto, ma la possibilità di sostituire gli anticoagulanti con sostanze relativamente più sicure e che non richiedessero un monitoraggio di laboratorio convinse molti clinici ad adottare una strategia antiplastrinica, anche prima che fossero disponibili i risultati di trial clinici controllati.

Verso una strategia antiplastrinica razionale

La ricerca di una strategia antiplastrinica più razionale fu stimolata dalla scoperta del ruolo cruciale delle prostaglandine e del trombossano A₂ nella funzione piastrinica e del loro possibile controllo farmacologico con aspirina¹.

Tuttavia, lo sviluppo di inibitori selettivi della sintesi del trombossano A₂ e di antagonisti del suo recettore o di composti dotati di entrambe queste proprietà, non rag-

giunse i risultati clinici desiderati. E questo per diverse ragioni, tra cui il complesso riorientamento metabolico dell'acido arachidonico piastrinico conseguente alla soppressione della sintesi del trombossano A₂ o delle sue funzioni recettoriali^{1,2}.

Contemporaneamente, si rendeva disponibile la ticlopidina, un nuovo composto con meccanismo indipendente dal metabolismo dell'acido arachidonico: questo farmaco inibiva alcune funzioni piastriniche, come l'aggregazione indotta dall'adenosina difosfato (ADP). Alcuni ricercatori suggerirono un affascinante parallelismo tra l'effetto farmacologico della ticlopidina e una rara malattia emorragica congenita, nota come trombostenia di Glanzmann³. Questa associazione non era corretta, ma ebbe il grande merito di orientare la futura strategia antiplastrinica verso il modello di disordini piastrinici presenti in natura. D'altra parte il ruolo dell'ADP come agonista principale della funzione piastrinica, pur essendo stato scoperto da molti anni, era rimasto alquanto incerto e non ben caratterizzato dal punto di vista molecolare. È stato, infatti solo recentemente proposto un modello di tre recettori purinergici, ognuno dei quali contribuisce separatamente ai diversi effetti piastrinici indotti dall'ADP⁴.

Seguendo i risultati degli studi clinici che suggerivano che la ticlopidina potesse essere almeno efficace quanto l'aspirina, la ricerca di altri composti selettivi anti-ADP ha portato allo sviluppo del clopidogrel come farmaco antiaggregante⁵. L'attività antiaggregante di questo composto è stata at-

tribuita ad un suo metabolita attivo che modifica in modo irreversibile il recettore dell'ADP P2t. Sono stati recentemente identificati altri antagonisti competitivi del recettore P2t, come i composti AR-C69931MX e AR-C67085MX. L'esperienza ottenuta con la somministrazione di questi composti ha incoraggiato lo sviluppo di antagonisti del recettore P2t attivi per via orale, con l'ovvia aspettativa che questi composti possano risultare significativamente vantaggiosi rispetto ad altri agenti antiplastrinici orali già esistenti o emergenti⁴.

Allo stesso tempo, l'enorme progresso nella conoscenza dei meccanismi biochimici e molecolari che regolano la funzione piastrinica aveva reso possibile lo sviluppo di peptidi contenenti la sequenza RGD e l'identificazione di alcuni veleni di serpente contenenti proteine caratterizzate dalla stessa sequenza RGD. RGD è una tripletta di aminoacidi (Arg-Gly-Asp) che permette il legame del fibrinogeno alla glicoproteina (GP) piastrinica IIb/IIIa. Quest'ultima è mancante o non funzionale nella trombostenia di Glanzmann e ne spiega la sintomatologia emorragica⁶.

Un altro approccio razionale al controllo della funzione piastrinica fu quello di sviluppare anticorpi monoclonali contro la GP IIb/IIIa (il primo anticorpo umanizzato, al momento usato con successo in alcune condizioni cliniche fu l'abciximab o c7E3 o ReoPro)⁷.

Recentemente sono stati sviluppati dei nuovi antagonisti della GP IIb/IIIa, che si basano sulla sequenza RGD (o su una sequenza KGD, nella quale l'arginina è stata sostituita con una lisina). Sono stati anche sviluppati inibitori del recettore GP IIb/IIIa attivi per via orale. Questi composti sono attivi come tali o sono pro-farmaci, metabolizzati ad una forma attiva dopo somministrazione per via orale⁸. L'ipotesi che il blocco della funzione della GP IIb/IIIa si traduca in una riduzione delle complicazioni ischemiche a breve termine ed in una migliore prognosi clinica a lungo termine ha trovato solo una risposta parziale⁸. La recente pubblicazione dei risultati dello studio SYMPHONY⁹ ha creato infatti una seria delusione sul reale beneficio clinico di questa strategia antiplastrinica.

Da un punto di vista concettuale si potrebbe considerare un'altra strategia antiplastrinica simile a quella qui citata ma rivolta contro la GP Ib e/o la sua principale proteina legante, il fattore von Willebrand¹⁰.

Un nuovo potenziale ruolo trombotico delle piastrine

Nell'ultimo decennio, alcuni gruppi hanno riportato osservazioni sperimentali e cliniche che suggeriscono un nuovo potenziale ruolo trombotico delle piastrine, legato alla loro interazione con i globuli bianchi (sia polimorfonucleati che mononucleati)¹¹. Da una parte le piastrine attivate diventano adesive per i leucociti, dall'altra i leucociti attivati (soprattutto polimorfonucleati) liberano fattori come la catepsina G che agiscono co-

me attivatori piastrinici. Sia le selettine, che le integrine sono coinvolte – come molecole adesive – nelle interazioni tra piastrine e leucociti polimorfonucleati e le tirosinichinasi giocano un ruolo cruciale in questi fenomeni come trasduttori del segnale intracellulare. Si sta quindi sviluppando un nuovo campo di studio della farmacologia, il cui obiettivo è quello di ridurre la formazione di aggregati misti tra piastrine e leucociti e di controllare il ruolo trombotico della parete vascolare danneggiata mediato da queste cellule.

Variazione individuale della risposta ai farmaci antiplastrinici e farmacogenetica

Negli ultimi anni, alcuni studi hanno mostrato che i polimorfismi P1^A della GP IIIa mostrano una diversa sensibilità sia agli agonisti che agli inibitori piastrinici¹². Per esempio, piastrine positive per il P1^{A2} hanno una soglia ridotta all'aggregazione piastrinica, la qual cosa può comportare una maggiore tendenza trombotica rispetto alle piastrine con polimorfismo P1^{A1}. È stata anche osservata una maggior sensibilità delle piastrine P1^{A2} a concentrazioni terapeutiche di aspirina e di abciximab (ReoPro). Questa diversa sensibilità individuale agli antiplastrinici può avere importanti implicazioni per una nuova strategia mirata al genotipo del paziente. Si dovranno effettuare studi più approfonditi per valutare gli effetti *in vivo* di farmaci antiplastrinici tenendo conto delle variazioni genetiche dei recettori o di altre proteine funzionali delle piastrine.

Questo nuovo approccio farmacogenetico permetterà di introdurre nuovi criteri nella pianificazione di futuri studi clinici: infatti, negli ultimi due decenni migliaia di pazienti sono stati arruolati in studi clinici controllati, secondo protocolli che includevano pochissimi (o addirittura nessun) criteri di esclusione, in modo tale che i loro risultati potessero venir applicati alla più vasta popolazione possibile. Questa è probabilmente una delle ragioni per cui tutti i trattamenti efficaci in pazienti con malattie ischemiche arteriose, riducevano i maggiori endpoint clinici di non più del 20-30%¹³.

Un approccio farmacogenetico – o qualsiasi altro – che possa aiutare ad identificare soggetti o pazienti con un profilo di rischio ereditario o acquisito ben caratterizzato aumenterebbe notevolmente l'efficacia e la sicurezza della prescrizione di un trattamento antiplastrinico¹⁴.

Lo sviluppo della farmacogenetica rappresenterebbe anche un mezzo per sottrarre la prescrizione della terapia antiplastrinica all'attuale universalismo epidemiologico e per indirizzarsi verso una terapia farmacologica individualizzata. Una maggiore attenzione al rischio individuale e alla prevenzione della malattia ischemica rappresenterebbe inoltre uno stimolo per l'industria farmaceutica a spostarsi dagli attuali mercati di massa a micromercati clinici differenziati.

È bene sottolineare, comunque, che al momento attuale questa nuova strategia antiplastrinica, basata sulla farmacogenetica, è solo un'ipotesi di lavoro.

Un'aspirina e un bicchiere di vino al giorno ...

Infine, le nuove strategie antiplastriniche non potranno non includere un attento studio delle abitudini alimentari delle popolazioni. L'evidenza epidemiologica che un consumo regolare moderato di alcool (soprattutto sotto forma di vino) riduce sostanzialmente il rischio di eventi cardiovascolari sta ricevendo il sostegno di una solida plausibilità biologica (vedi per esempio la sinergia positiva fra transresveratrolo – una sostanza presente in buone concentrazioni nel vino rosso – e aspirina nell'inibire la funzione piastrinica)¹⁵. Solo nuovi dati sperimentali e studi clinici appropriati potranno stabilire se il detto “un'aspirina e un bicchiere di vino al giorno tolgono il medico di turno” è una ragionevole possibilità terapeutica/preventiva o solo una simpatica credenza popolare.

Riassunto

Dopo aver analizzato alcuni recenti sviluppi nel campo della farmacologia piastrinica viene sottolineata l'importanza della farmacogenetica come modalità potenziale per sottrarre la prescrizione della terapia antiplastrinica all'attuale universalismo epidemiologico e per indirizzarla ad una maggior attenzione verso il rischio individuale.

Parole chiave: Farmaci antiplastrinici; Aspirina; Abitudini alimentari; Farmacogenetica; Piastrine; Glicoproteine piastriniche.

Ringraziamenti

Si ringrazia il contributo del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Convenzione CNR-Consortio Mario Negri Sud) e del MURST (Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, legge 623).

Bibliografia

1. de Gaetano G, Bertelé V, Cerletti C. Pharmacology of antiplatelet drugs. In: MacIntyre DE, Gordon JL, eds. Platelets in biology and pathology III. Amsterdam: Elsevier, 1987: 515-73.
2. Praticò D, Cheng Y, FitzGerald GA. TP or not TP: primary mediators in a close runoff? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1695-8.
3. Di Minno G, Cerbone AM, Mattioli PL, Turco S, Iovine C, Mancini M. Functionally thrombasthenic state in normal platelets following the administration of ticlopidine. *J Clin Invest* 1985; 75: 328-38.
4. Cattaneo M, Gachet C. ADP receptors and clinical bleeding disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2281-5.
5. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
6. Collier BS, Seligsohn U, Peretz H, Newman PJ, Glanzmann thrombasthenia: new insights from an historical perspective. *Semin Hematol* 1994; 31: 301-11.
7. Collier BS. Binding of abciximab to alpha V beta 3 and activated alpha M beta 2 receptors: with a review of platelet-leukocyte interactions. *Thromb Haemost* 1999; 82: 326-36.
8. Verstraete M. Synthetic inhibitors of platelet glycoprotein IIb/IIIa in clinical development. *Circulation* 2000; 101: E76-E80.
9. The SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 337-45.
10. Culasso DE, Donati MB, de Gaetano G, Vermeylen J, Verstraete M. Inhibition of human platelet aggregation by plasmin digests of human and bovine fibrinogen preparations: role of contaminating factor VIII-related material. *Blood* 1974; 44: 169-75.
11. Cerletti C, Evangelista V, de Gaetano G. P-selectin-beta 2-integrin cross-talk: a molecular mechanism for polymorphonuclear leukocyte recruitment at the site of vascular damage. *Thromb Haemost* 1999; 82: 787-93.
12. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. Platelet GP IIIa P1A polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000; 101: 1013-8.
13. Maseri A. Antibiotics for acute coronary syndromes: are we ready for megatrials? *Eur Heart J* 1999; 20: 89-92.
14. Wolf CR, Smith G, Smith RL. Science, medicine, and the future: pharmacogenetics. *BMJ* 2000; 320: 987-90.
15. Rotondo S, de Gaetano G. Protection from cardiovascular disease by wine and its derived products: epidemiological evidence and biological mechanisms. *World Rev Nutr Diet* 2000; 87: 90-113.