

UNIVERSITÀ DI PISA



FACOLTÀ DI FARMACIA
Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

Tesi di Laurea

Interazioni farmacologiche dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare

Candidato
Lorena Ficchia

Relatore
Prof. Stefano Fogli

Anno accademico 2012/2013

Introduzione	4
1 La farmacodinamica degli anticorpi monoclonali	5
1.1 <i>Anticorpi monoclonali nella terapia antitumorale</i>	5
1.2 <i>Terapia immunosoppressiva con anticorpi monoclonali nei trapianti d'organo</i>	15
1.3 <i>Anticorpi monoclonali nel trattamento delle malattie autoimmuni</i>	20
1.4 <i>Anticorpi monoclonali per il trattamento dell'asma allergico</i>	24
1.5 <i>Anticorpi monoclonali per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare</i>	25
2 La farmacodinamica degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI).....	27
2.1 <i>TKI che hanno come target i recettori della famiglia EGFR</i>	27
2.2 <i>TKI che bloccano le proteine della trasduzione</i>	28
2.3 <i>TKI inibitori della proteina BCR-ABL</i>	29
3 La farmacocinetica degli anticorpi monoclonali (mAb)	33
3.1 <i>Somministrazione e assorbimento</i>	33
3.2 <i>Distribuzione</i>	34
3.3 <i>Metabolismo ed eliminazione</i>	34
4 La farmacocinetica degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI).....	42
4.1 <i>Assorbimento</i>	42
4.2 <i>Distribuzione</i>	43
4.3 <i>Metabolismo</i>	46
4.4 <i>Eliminazione</i>	53
4.4 <i>Trasportatori di farmaci</i>	58
5 Le interazioni farmacologiche degli anticorpi monoclonali (mAb)	73
5.1 <i>mAb come promotori di interazioni</i>	73
5.2 <i>mAb come vittime di interazioni farmacologiche</i>	86
5.3 <i>Interazioni tra mAb</i>	87
6 Le interazioni farmacologiche degli inibitori delle tirosin-chinasi	89
6.1 <i>Interazioni in fase di assorbimento</i>	89
6.2 <i>Interazioni in fase di metabolismo</i>	94
6.3 <i>Interazioni con i trasportatori di farmaci</i>	109
Conclusioni	111
Bibliografia	113

Introduzione

Attualmente molti anticorpi monoclonali e inibitori delle tirosin-chinasi sono utilizzati in varie aree terapeutiche; numerosi, inoltre, sono in attesa di essere approvati.

Dal momento che il loro impiego è ormai consolidato nella pratica clinica, conoscere le possibili interazioni di questi farmaci è essenziale per ottimizzare il loro effetto terapeutico ed evitare la comparsa di effetti collaterali.

L'obbiettivo principale di questa tesi è fare, sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili, una ricognizione sulle interazioni farmacologiche di questi farmaci enfatizzando i meccanismi di base attraverso cui si verificano.

La comprensione dei principi farmacologici che conducono ad interazioni tra farmaci è di fondamentale importanza in quanto consente di tracciare parallelismi tra farmaci che hanno caratteristiche simili, ciò rende prevedibili nuove interazioni e permette di ipotizzare gli esiti delle interazioni già note.

1 La farmacodinamica degli anticorpi monoclonali

1.1 Anticorpi monoclonali nella terapia antitumorale

1.1.1 Anticorpi monoclonali che causano diretta inibizione della crescita tumorale tramite blocco della cascata dei segnali.

Il cancro è una malattia complessa e multifattoriale in cui l'attivazione di oncogeni, l'inattivazione di geni oncosoppressori, la sovraespressione di fattori di crescita e dei relativi recettori insieme alla disfunzione delle vie di segnalazione cellulari, giocano un ruolo chiave nello sviluppo e nella progressione (Seshacharyulu et al., 2012).

Il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) contribuisce alla complessa cascata di segnalazione che modula la crescita, la comunicazione, la differenziazione, l'adesione, la migrazione e la sopravvivenza delle cellule cancerose che esprimono in modo aberrante questo recettore. Visto il ruolo nella progressione del cancro, i membri della famiglia EGFR sono divenuti presto dei bersagli per la terapia anticancro (Seshacharyulu et al., 2012).

La famiglia dei recettori ErbB comprende quattro membri: ErbB1/EGFR/HER1, ErbB2/HER2/Neu, ErbB3/HER3 e ErbB4/HER4 meglio noti rispettivamente come EGFR, HER2, HER3 e HER4.

Questi recettori sono delle glicoproteine transmembrana con peso molecolare compreso tra 170 e 185 Kda nella cui struttura si possono ritrovare vari domini:

-il dominio extracellulare N-terminale ricco di cisteina deputato al legame con il ligando che contiene un braccio che consente la dimerizzazione. Questa regione contiene quattro sottodomini (I, II, III, IV)

-il dominio transmembrana ricco di amminoacidi idrofobici che attraversa il doppio strato fosfolipidico e funge da connessione tra il dominio extracellulare e quello intracellulare.

-un dominio C-terminale dove si trova la porzione catalitica responsabile dell'attività tirosin chinasi, che possiede molti siti di fosforilazione e nel recettore attivato lega vari trasduttori intracellulari del segnale.

Mentre il sito intracellulare è altamente conservato tra i membri appartenenti alla stessa famiglia, la porzione extracellulare è variabile e può presentare diversi motivi strutturali che consentono l'interazione con differenti ligandi (Seshacharyulu et al., 2012).

Il recettore può assumere due distinte conformazioni: una conformazione chiusa e inattiva (in cui il dominio II e IV interagiscono l'uno con l'altro a livello intramolecolare impedendo così ai domini I e III di poter interagire con i ligandi) e una aperta e attiva. Le due conformazioni sono tra loro in equilibrio.

La conformazione aperta è facilitata dall'allontanamento dei domini I e IV, consentendo così l'esposizione dei domini I e III e della tasca deputata al legame con il ligando, inoltre, il braccio di dimerizzazione contenuto nel dominio II resterà libero di interagire con il braccio di dimerizzazione di un'altro recettore consentendo la formazione di omodimeri.

La conformazione chiusa è favorita in assenza di ligando, quando invece esso arriva cambia l'equilibrio e si stabilizza la conformazione aperta (Bouyain et al., 2005; Dawson et al., 2005).

EFGR può dare eterodimeri legandosi con altri recettori attivati della famiglia HER (Yarden e Sliwkowski 2001).

L'attivazione della segnalazione di EGFR è innescata dalla dimerizzazione indotta dal ligando, al seguito della quale i residui di tirosina presenti nel dominio ad attività catalitica di un recettore andranno a cross fosforilare specifici residui nella coda C-terminale dell'altro recettore. Si crea così un'impalcatura che consente il reclutamento di proteine

effettrici della trasduzione (Siwal et al., 2010; Tzahar et al., 1996). Uno dei residui tirosinici fosforilati diventa il punto di ancoraggio per il dominio SH2 della proteina Grb che catalizza la sostituzione di GDP con GTP nella proteina Ras, attivandola, cominciando così la segnalazione a cascata che prevede il coinvolgimento delle vie di RAF, MEK, ERK. Il segnale proveniente dall'esterno della cellula attiva un processo complesso che prevede la sua trasmissione prima ad intermediari citoplasmatici e poi a livello nucleare, dove verrà promossa l'espressione genica di proteine fondamentali per la proliferazione cellulare (Seshacharyulu et al., 2012).

Una volta terminata la segnalazione, il complesso recettore-ligando (EGF-EGFR) è internalizzato tramite la formazione di vescicole rivestite da clatrina (CCP) che poi si fonderanno con l'endosoma precoce (EE). Dopo la traslocazione negli endosomi, i recettori possono andare incontro a due diversi destini: essere “riciclati” e quindi nuovamente esposti sulla superficie della membrana o essere condotti ai lisosomi dove verranno degradati (Seshacharyulu et al., 2012).

Questi processi cellulari sono spesso alterati nelle cellule tumorali a causa di varie mutazioni accumulate nei geni codificanti le proteine coinvolte in queste vie.

1.1.1.1 Anticorpi monoclonali anti-EGFR

Gli anticorpi monoclonali anti-EGFR sono specificamente progettati per essere diretti contro la regione extracellulare di EGFR, impedendo in modo competitivo l'interazione recettore-ligando e bloccando così la dimerizzazione del recettore, l'autofosforilazione e la segnalazione a valle (Burgess et al., 2003).

Inoltre, gli mAb promuovono l'internalizzazione, l'ubiquitinazione, la degradazione e la down regulation dei recettori (Sunada et al., 1986).

L'anticorpo monoclonale può anche stimolare la citotossicità cellulo-mediata anticorpo dipendente, indirizza cioè le cellule immunitarie effettrici contro le cellule tumorali che esprimono EGFR, e in misura minore, può stimolare la citotossicità mediata dall'attivazione del sistema del complemento (Kimura et al., 2007).

Cetuximab è un anticorpo monoclonale chimerico IgG anti-EGFR che agisce legando il dominio II della porzione extracellulare del recettore impedendo l'interazione recettore-ligando (Ennis et al., 1991).

Diversi studi hanno mostrato che il 60% dei pazienti che esprimono KRAS wild-type rispondono positivamente alla terapia, per questo KRAS è usata come biomarker per predire la risposta al tumore nei pazienti EGFR positivi (Van Krieken et al., 2008).

Cetuximab è stato approvato per il trattamento del cancro avanzato del colon-retto positivo all'espressione del EGFR per il 75%, e che non mostra mutazioni del gene che codifica per la proteina K-RAS, è usato in monoterapia nei pazienti che non rispondono alla chemioterapia con irinotecan e oxalinplatino.

Il farmaco è stato anche approvato per il trattamento del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo in combinazione con radioterapia per la malattia localmente avanzata, o in combinazione con chemioterapia a base di platino nella malattia metastatica (Seshacharyulu et al., 2012).

Panitumumab (o ABX-EGF) è il primo anticorpo monoclonale completamente umano approvato per il trattamento del cancro del colon-retto in fase metastatica esprime EGFR (U.S. Food and Drug Administration, 2009).

Diversi studi hanno dimostrato da tempo che mutazioni attivanti nel gene KRAS conducono all'attivazione della proteina MAPK indipendentemente dall'attivazione di

EGFR, per questo solo i portatori del fenotipo wild-type di KRAS rispondono al trattamento con cetuximab o panitumumab (Seshacharyulu et al., 2012).

1.1.1.2 Anticorpi monoclonali anti-HER-2

Trastuzumab è un anticorpo umanizzato IgG1 indicato nel trattamento del cancro al seno in cui è dimostrata un'amplificazione dell'oncogene HER-2 o la sovraespressione della proteina HER-2 (solo quando il target è sovraespresso la terapia risulta efficace). La sovraespressione di HER-2 è associata ad una prognosi avversa della malattia (Boekhout et al., 2011).

Trastuzumab è stato approvato per la terapia del cancro al seno metastatico HER-2+: in monoterapia, in combinazione con paclitaxel, in combinazione con docetaxel, in combinazione con inibitori delle aromatasi in donne in post-menopausa con cancro al seno ormone-sensibile non precedentemente trattato con con trastuzumab.

È inoltre approvato per il trattamento del cancro al seno localizzato come trattamento coadiuvante, nonché per il trattamento dell'adenocarcinoma dello stomaco o gastroesofageo metastatico HER-2+ in combinazione con capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino in pazienti non precedentemente trattati con terapia chemioterapica (Boekhout et al., 2011).

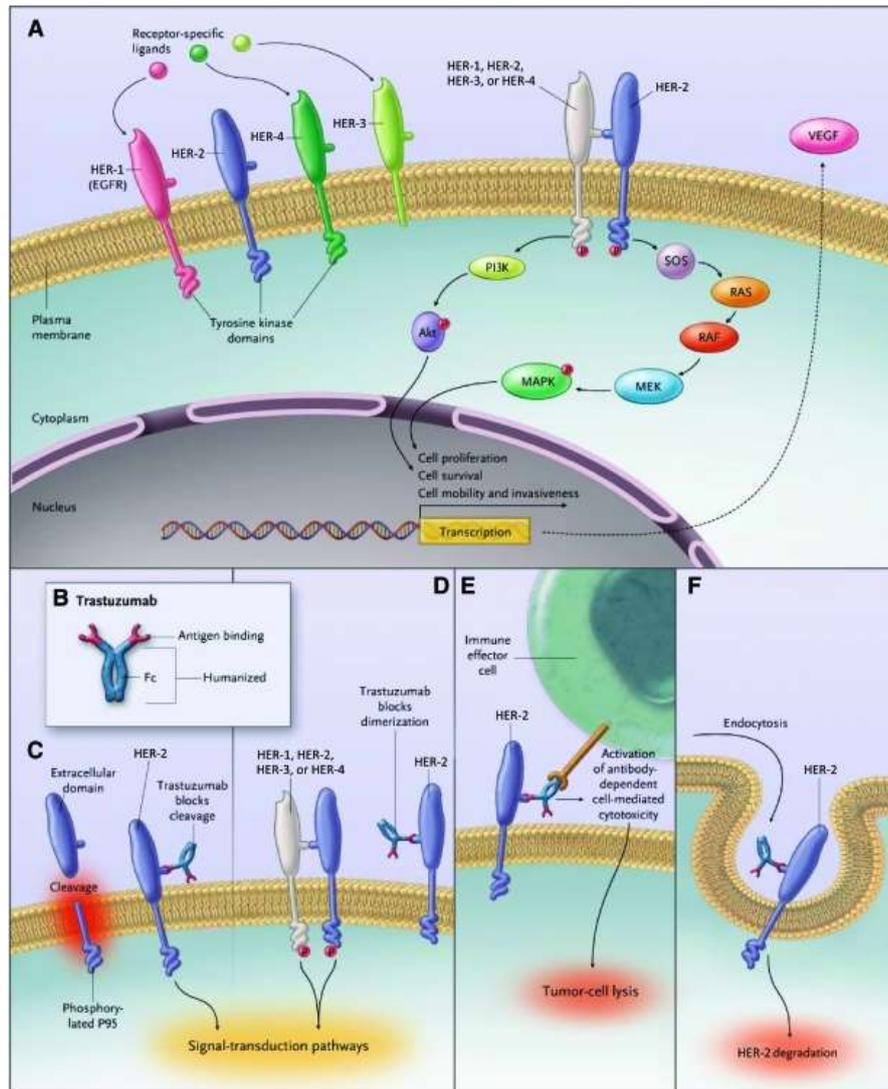


Figura 1. A la trasduzione del segnale dei recettori della famiglia HER. B la struttura di trastuzumab. C trastuzumab lega HER-2 nel suo dominio extracellulare impedendo l'attivazione del recettore. D trastuzumab blocca la dimerizzazione del recettore. Si ha il blocco della trasduzione del segnale. E media l'attivazione della citotossicità cellulo mediata anticorpo dipendente. F promuove l'internalizzazione del recettore. (Boekhout et al., 2011).

1.1.2 Anticorpi monoclonali che impediscono l'interazione stroma-tumore.

Il cancro è un tessuto che ha alti tassi metabolici e un'alta domanda di nutrienti ed ossigeno. Una delle conseguenze dirette è l'ipossia tissutale, uno dei principali fattori in grado di controllare l'angiogenesi (Kazazi-Hyseni et al., 2010).

In condizioni di ipossia, il fattore trascrizionale HIF (hypoxia inducible factor) lega specifiche regioni del gene VEGF inducendo la trascrizione della proteina VEGF (Tanimoto et al., 2003).

Le proteine VEGF circolanti possono così legare i propri recettori (VEGFR) espressi sulla superficie delle cellule endoteliali, promuovendo l'angiogenesi e stimolando il reclutamento e la proliferazione delle cellule endoteliali (Mancuso et al., 2006).

L'angiogenesi conduce alla formazione di nuovi vasi sanguigni tramite il rimodellamento e l'espansione di vasi preesistenti, questo processo riveste notevole importanza in molti processi fisiologici come la crescita dei tessuti, la guarigione delle ferite e lo sviluppo fetale ed avviene tramite una serie di passi complessi (Herbst et al., 2005). Ogni fase del processo risulta ben regolata da fattori pro-angiogenetici. Nei normali processi fisiologici troviamo anche fattori anti-angiogenetici che permettono di mantenere un equilibrio tra processi opposti. Nelle cellule neoplastiche, spesso, il controllo sull'angiogenesi viene perso e sono attivi solo sistemi proangiogenetici che conducono alla crescita caotica di nuovi vasi anormali sia strutturalmente che funzionalmente (Shih e Lindley, 2006).

L'angiogenesi è fondamentale per la crescita tumorale e la formazione di metastasi. Senza nuovi vasi sanguigni il tumore è limitato nelle proprie capacità di crescita e nella proliferazione cellulare e va incontro ad apoptosi (Zondor e Medina, 2004).

Il fattore di crescita dell'endotelio vascolare VEGF è un potente fattore proangiogenetico in grado di stimolare la proliferazione, la migrazione e la sopravvivenza delle cellule

endoteliali ed è una tra le proteine sovraesprese dalle cellule tumorali, per questo è un importante target della terapia antitumorale (Mancuso et al., 2006).

Bevacizumab è anticorpo monoclonale unanizzato IgG1 anti-VEGF. Questo farmaco è in grado di legare selettivamente il fattore VEGF circolante impedendo il legame tra quest'ultimo e il proprio recettore espresso sulla superficie cellulare. Tale inibizione conduce ad una riduzione della crescita microvascolare dei vasi sanguigni del tumore, limitando così l'arrivo di sangue nel tessuto. Inoltre si ha una riduzione della pressione interstiziale ed incremento della permeabilità vascolare che migliora la penetrazione degli agenti chemioterapici e favorisce l'apoptosi delle cellule endoteliali tumorali (Shih e Lindley, 2006).

Bevacizumab è stato approvato in combinazione con chemioterapici per il trattamento del cancro avanzato del colon-retto, del cancro avanzato del polmone non a piccole cellule e del cancro metastatico al seno. Inoltre è stato approvato dalla FDA negli USA come singolo agente terapeutico per il trattamento di seconda linea del glioblastoma multiforme avanzato (Kazazi-Hyseni et al., 2010).

1.1.3 Anticorpi monoclonali che legano antigeni espressi sulla superficie delle cellule tumorali e attivano selettivamente meccanismi effettori (es. Rituximab)

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico approvato per il trattamento dei linfomi non-Hodgkin a cellule B CD20 positivo (Reff et al., 1994).

Il CD20 è una proteina idrofobica transmembrana con un peso molecolare di 35 kD localizzata sulle cellule pro-B e sui linfociti B maturi ed è un antigene che spesso viene espresso nel linfoma non di Hodgkin, mentre non è stato trovato sulle cellule staminali, nelle plasmacellule o in altri tessuti normali (Pescovitz, 2006).

CD20 regola le prime fasi del processo cellulare che conduce all'attivazione e differenziazione del linfocita B e pare funzioni da canale ionico per il calcio.

Rituximab si lega al cluster di differenziazione 20 (CD20) fin dalla fase precoce della differenziazione e conduce all'eliminazione delle cellule B dell'organismo permettendo lo sviluppo di una nuova popolazione cellulare sana dalle cellule staminali della linea linfoide.

Il meccanismo d'azione di rituximab non è del tutto chiaro ma si pensa sia dovuto a citotossicità complemento dipendente (CDC), citotossicità anticorpo dipendente (ADCC) e stimolazione della via apoptotica (Pescovitz, 2006).

1.1.4 Anticorpi monoclonali trifunzionali (biscefici) in grado di legare due antigeni differenti pur mantenendo le funzioni immunitarie effettrici (es. Catumaxomab)

Catumaxomab è un anticorpo monoclonale ibrido ratto/topo, trifunzionale, bispecifico anti EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) e anti CD3, che è stato approvato per il trattamento dell'ascite maligna in pazienti EpCAM positivi (Frampton, 2012).

L'ascite maligna consiste in un'anormale accumulo di fluido nella cavità peritoneale. Molti tumori epiteliali possono causare ascite, i pazienti affetti da cancro alle ovaie sono quelli che più frequentemente la sviluppano (37%) seguiti da pazienti affetti da cancro pancreaticobiliare (21%), cancro allo stomaco (18,3%), cancro all'esofago (4%), cancro al colon-retto (3,7%) e cancro al seno (3%) (Ayantunde e Parsons, 2007). L'ascite maligna è una manifestazione che si ha nel cancro avanzato e metastizzato e perciò è associata ad una prognosi negativa.

EpCAM è espresso nella maggior parte dei tumori epiteliali, inclusi quelli che più comunemente causano l'ascite maligna, ma non viene espresso nelle cellule mesoteliali che

ricoprono la cavità peritoneale (Linke et al., 2010), per questo è un target molto attrattivo per la terapia con anticorpi monoclonali.

Catumaxomab ha una porzione Fab (frammento legante l'antigene) di derivazione murina diretta contro l'antigene EpCAM espresso dalle cellule tumorali e una regione Fab, che deriva dal ratto, diretta contro le cellule T CD3 positive. Inoltre, la regione ibrida Fc è in grado di legare e attivare macrofagi, natural killer e cellule dendritiche (Chelius et al., 2010). Questo anticorpo è stato dunque messo a punto per legare simultaneamente cellule tumorali, linfociti T e cellule accessorie. Il risultato di questo triplice legame è la formazione di un complesso tri-cellulare che è in grado di eliminare le cellule tumorali attraverso vari meccanismi che comprendono lisi cellulare mediata, fagocitosi e citotossicità cellulo-mediata anticorpo dipendente (Frampton, 2012). L'induzione di cellule T secernenti citochine come interferone- γ (INF γ) e il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , contribuisce all'attività antitumorale di catumaxomab, il complesso tri-cellulare è un sistema che si auto sostiene e non necessita di ulteriori costimolatori di cellule effettrici per attaccare le cellule tumorali (Frampton, 2012) .

1.1.5 Immunoconiugati: anticorpi monoclonali coniugati a radionucleotidi (^{90}Y -ibritumomab tiuxetan e ^{131}I -tositumomab)

La radioimmunoterapia è usata per il trattamento di linfomi e consiste nell'uso di mAb che sono chimicamente coniugati con radioisotopi. L'anticorpo, diretto contro uno specifico antigene tumorale, è in grado di eliminare le cellule maligne tramite CDC o ADCC. La presenza di un radioisotopo potenzia notevolmente l'attività antitumorale vista l'alta sensibilità delle cellule del linfoma nei confronti delle radiazioni (Illidge e Morschhauser, 2011).

^{90}Y -ibritumomab tiuxetan e ^{131}I -tositumomab sono due esempi di immunoconiugati, entrambi sono stati progettati per avere come target tumorale la proteina CD20, mentre i

radioisotopi usati sono rispettivamente l'ittrio 90 e lo iodio 131 (Illidge e Morschhauser, 2011).

1.2 Terapia immunosoppressiva con anticorpi monoclonali nei trapianti d'organo

La funzione fisiologica del sistema immunitario è di distinguere il “*self*” (se stesso) e il “*non self*” (l'estraneo) proteggendo così gli individui dai patogeni infettivi.

I meccanismi responsabili di questa protezione comprendono l'immunità innata e quella acquisita.

L'immunità innata (chiamata anche naturale o congenita) è la prima linea di difesa, ha un'affinità relativamente bassa e un ampio spettro d'azione. I principali effettori dell'immunità innata sono le cellule fagocitiche (principalmente neutrofili e macrofagi), le cellule natural killer e numerose proteine plasmatiche, comprese le proteine del sistema del complemento.

L'immunità acquisita (chiamata anche adattativa o specifica) è antigene specifica e può avere un'affinità molto alta. I principali effettori dell'immunità acquisita sono le cellule B e le cellule T (Robbin e Cotran, 2006, pp. 194-199)

Le cellule B producono anticorpi, le cellule T fungono da cellule adiuvanti, citolitiche e regolatrici (soppressori) e sono specificamente programmate per riconoscere specifici antigeni peptidici presentati da molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC; chiamato HLA negli esseri umani), grazie a recettori di superficie antigene specifici (antigen-specific T-Cell Receptor, TCR). Queste cellule, fondamentali per la risposta immunitaria diretta contro infezioni e tumori, sono le responsabili del rigetto dei trapianti (Robbin e Cotran, 2006, pp. 194-199).

Il rigetto del trapianto è causato dal riconoscimento del tessuto trapiantato come estraneo da parte dell'ospite. Gli antigeni responsabili di tale rigetto nell'uomo sono quelli del sistema HLA, poiché i geni HLA sono altamente polimorfi due soggetti esprimeranno proteine HLA diverse e quindi ogni individuo riconoscerà come estranee le molecole HLA di un altro individuo (allogeneico) e reagirà contro di esse (Robbin e Cotran, 2006, pp. 218-222).

Il rigetto è un processo complesso in cui hanno un ruolo sia la l'immunità cellulo-mediata che gli anticorpi circolanti.

L'importante ruolo delle cellule T nei rigetti di trapianto è stato ampiamente documentato. Il rigetto di trapianto linfocita T mediato è detto rigetto cellulare ed è indotto da due diversi meccanismi, uno diretto e uno indiretto.

-Nella modalità diretta i linfociti T citotossici, principalmente i CD8+, lisano direttamente le cellule endoteliali e parenchimali del trapianto.

-Nella cosiddetta via indiretta il danno al tessuto trapiantato avviene attraverso una reazione di ipersensibilità ritardata scatenata da cellule T helper CD4+ attivate (Robbin e Cotran, 2006, pp. 218-222).

Sebbene ci siano pochi dubbi che le cellule T siano il cardine del rigetto di organi trapiantati, anche gli anticorpi evocati contro gli alloantigeni possono mediare la reazione di rigetto. In questo processo, chiamato rigetto umorale, gli alloanticorpi si legano rapidamente sull'endotelio vascolare dell'organo trapiantato ed attivano il sistema del complemento che causerà trombosi dei vasi e morte ischemica del trapianto (Robbin e Cotran, 2006, pp. 218-222).

Sulla base della morfologia e del meccanismo d'azione con cui avvengono le reazioni di rigetto sono distinte in iperacute, acute e croniche.

Rigetto iperacuto. Questa forma di rigetto si verifica dopo minuti o ore dal trapianto, le lesioni precoci sul tessuto trapiantato dipendono da una reazione antigene anticorpo a livello dell'endotelio vascolare.

Rigetto acuto. Si può verificare entro pochi giorni dal trapianto in individui non trattati, oppure manifestarsi mesi o anni più tardi in individui che hanno interrotto l'immunosoppressione. Il rigetto acuto di trapianto è un processo combinato nel quale concorrono lesioni cellulari e umorali dei tessuti e può essere predominante l'uno o l'altro meccanismo.

Il rigetto cellulare acuto si osserva più comunemente nei primi mesi dopo il trapianto ed è caratterizzato da necrosi delle cellule parenchimali mediata dall'attivazione dei linfociti CD4+ e CD8+.

Il rigetto acuto umorale (vasculite da rigetto) è mediata principalmente da anticorpi antidonatore e quindi si manifesta soprattutto con lesione dei vasi sanguigni.

Il rigetto cronico è caratterizzato da un processo di fibrosi progressiva che conduce alla perdita della normale architettura dell'organo, la sua patogenesi è meno chiara di quanto non lo sia quella del rigetto acuto. La terapia immunosoppressiva negli ultimi anni è diventata sempre più efficace nel controllare il rigetto acuto e attualmente è il rigetto cronico ad essere la causa più importante di insuccesso di trapianto (Robbin e Cotran, 2006, pp. 218-222) .

La principale strategia per ridurre l'immunogenicità di un trapianto è quella di ridurre al minimo le differenze alloantigeniche tra donatore e ricevente mediante un'opportuna selezione del donatore. Ad esempio, per evitare il rigetto iperacuto è necessario che il gruppo sanguigno del donatore sia identico a quello del ricevente, inoltre, bisogna minimizzare al minimo la disparità tra l'HLA del donatore e quella del ricevente,

prendendo in considerazione le differenze alleliche delle molecole HLA, sia per quanto riguarda i loci di classe I che quelli di classe II.

Tuttavia anche donatori HLA-compatibili sono probabilmente differenti dall'ospite in uno o più antigeni minori di istocompatibilità in grado di evocare una reazione di rigetto debole o più lenta che necessita comunque di immunosoppressione.

La terapia immunosoppressiva è dunque una necessità pratica in tutte le combinazioni donatore-ricevente, e ha come principale target i linfociti T (Robbin e Cotran, 2006, pp. 218-222).

Sono stati sviluppati molti anticorpi monoclonali in grado di prevenire il rigetto dell'organo trapiantato. I meccanismi d'azione di questi farmaci sono vari, ma tutti hanno come target specifiche proteine CD espresse sulla superficie cellulare delle cellule T o B.

Questi mAbs possono essere usati nella terapia di induzione nel periodo immediatamente successivo al trapianto, come immunoterapici di mantenimento o per la terapia di un rigetto in atto, dal momento che sono efficaci sulle cellule T già attivate (Mahmud et al., 2010).

1.2.1 Anticorpi monoclonali anti-CD3

Muromonab-CD3 è un anticorpo IgG2a murino, è stato il primo anticorpo monoclonale ad essere approvato per il trattamento del rigetto d'organo acuto.

Muromonab-CD3 lega il CD3, un componente del complesso recettoriale delle cellule T coinvolto nel riconoscimento dell'antigene, implicato nella segnalazione e nella proliferazione cellulare. Le cellule T opsonizzate oltre a non essere più in grado di riconoscere l'antigene, sono incapaci di proliferare e differenziarsi e vanno incontro a morte per lisi cellulare (Hong e Kahan, 2000).

Il principale effetto collaterale della terapia anti-CD3 è “la sindrome da rilascio da citochine”, caratterizzata da febbre alta, tremori, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, ipotensione, dispnea e in alcuni casi edema polmonare (Sevmis et al., 2005). La sindrome è dovuta a un aumento dei livelli sierici di citochine (come il TNF- α , IL-2, IL-6 e l'interferone γ) rilasciate dalle cellule T attivate transitoriamente dal legame con l'anticorpo monoclonale (Chatenoud e Bach, 1991).

Inoltre, l'uso ripetuto di questo farmaco può determinare l'immunizzazione del paziente che sviluppa anticorpi anti-murini rendendo il trattamento controindicato in molti soggetti (Jensen et al., 1996).

Nonostante la sua efficacia nel trattamento del rigetto acuto sia ampiamente dimostrata, il farmaco è stato recentemente ritirato dal commercio dal momento che il suo uso era ormai in declino visti i numerosi effetti collaterali e la presenza sul mercato di farmaci meglio tollerati (Mahmud et al., 2010).

1.2.2 Anticorpi monoclonali anti-CD25

Le numerose complicazioni dovute all'uso di trattamenti anti-CD3 hanno condotto allo sviluppo di trattamenti immunosoppressivi specifici per altri target.

Dal momento che le cellule T attivate producono grandi quantità di IL-2, un importante fattore di crescita per le cellule T, sono stati sviluppati anticorpi monoclonali chimerici che selettivamente interagiscono con la subunità alfa del recettore per IL-2 (CD25) e la legano con alta affinità. Il recettore per IL-2 è presente sulla superficie dei linfociti T attivati ma non su quella dei linfociti T a riposo. Inibendo il legame tra IL-2 e il proprio recettore viene bloccata l'attivazione nonché impedita la crescita delle cellule T (Amlot et al., 1995; Wiseman e Faulds 1999).

Tra gli mAbs che agiscono con questo meccanismo d'azione troviamo BASILIXIMAB e DACLIZUMAB, con questi anticorpi non è stata osservata sindrome da rilascio di citochine, inoltre essendo chimerici e non di origine murina hanno una minore immunogenicità e una maggiore emivita di eliminazione rispetto a muromonab-CD3 (Mahmud et al., 2010).

1.3 Anticorpi monoclonali nel trattamento delle malattie autoimmuni

Le malattie autoimmuni sono dovute a danni tissutali provocati da cellule T o anticorpi che reagiscono contro auto-antigeni. L'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante e l'artrite psorisiaca sono solo alcuni esempi di malattie autoimmuni.

L'artrite reumatoide è una patologia cronica progressiva ad eziologia ignota che colpisce le articolazioni. Nel tessuto sinoviale delle articolazioni affette si trovano infiltrati di cellule che mediano l'infiammazione, come macrofagi e linfociti, che conducono a iperplasia e neovascolarizzazione (Mihara et al., 2011). Il risultato è gonfiore, dolore e rigidità articolare. Con il progredire della patologia, l'infiammazione conduce al danno permanente delle cartilagini, ossa, tendini, legamenti e a disabilità articolare dovuta alla distruzione della cartilagine e dal riassorbimento osseo (Smolen e Steiner, 2003). I sintomi sistemici includono febbre, affaticamento, anemia, perdita di peso, anoressia, debolezza muscolare, osteoporosi e possibile danneggiamento dei polmoni, fegato e pelle (Mihara et al., 2011).

La spondilite anchilosante colpisce soprattutto lo scheletro assiale coinvolgendo le articolazioni sacro-iliache e la spina dorsale (Gladman, 2003) mentre l'infiammazione comporta dolore e gonfiore che sono i principali sintomi (Rudwaleit e Baeten, 2006). Le manifestazioni non assiali comprendono artrite delle articolazioni periferiche (le ginocchia ne sono molto colpite), entesite e dattilite (Lee et al., 2002). Le manifestazioni extra-

articolari sono molto comuni nella spondilite anchilosante e possono riguardare gli occhi, il tratto gastrointestinale, i polmoni, il cuore e le ossa (Brophy e Calin, 2001).

L'artrite psorisiaca è caratterizzata dal danno alle articolazioni associato a dolore e gonfiore, è una patologia simile all'artrite reumatoide ma i sintomi sono molto meno severi. Anormalità alle unghie, lesioni psoriasiche alla pelle, entesite e dattilite sono molto frequenti (McGonagle et al., 2009). La psorisi ungueale è associata ad un alto coinvolgimento delle articolazioni e può rappresentare un indice di gravità della malattia (Serarslan et al., 2007). Le lesioni cutanee si manifestano generalmente prima rispetto ai segni artritici (Mease, 2002).

L'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante e l'artrite psoriasica sono tutte patologie immunomediate, ognuna innescata da meccanismi fisiopatologici diversi ma che conducono a una via comune, lo sviluppo di un'inflammatione cronica. Questa risposta infiammatoria è caratterizzata da una sovraespressione di citochine pro-infiammatorie soprattutto TNF- α , IL-1 e IL-6 (Smolen e Steiner, 2003).

1.3.1 Anticorpi monoclonali diretti contro il TNF- α

Il TNF- α è la citochina proinfiammatoria predominante in molte malattie autoimmuni. Questa citochina ha sia effetti diretti che indiretti sul processo infiammatorio, è infatti in grado di indurre i macrofagi e altre cellule a secernere altre citochine pro-infiammatorie, per esempio IL-1, IL-6, IL-8, promuove l'attivazione delle cellule T e induce le cellule endoteliali a esprimere sia molecole d'adesione, le quali incrementano l'infiltrazione di cellule T, sia il fattore di crescita dell'endotelio vascolare che promuove l'angiogenesi e la proliferazione dei cheratinociti (Smolen e Emery, 2011). Il TNF- α è anche coinvolto nella differenziazione e maturazione degli osteoclasti che nell'artrite svolgono un ruolo centrale nella distruzione dell'osso (Redlich et al., 2002) e stimola i fibroblasti, osteoclasti e

condrociti a rilasciare proteasi che demoliscono l'articolazione, la cartilagine e le ossa (Smolen e Steiner, 2003; Choy e Panayi, 2001).

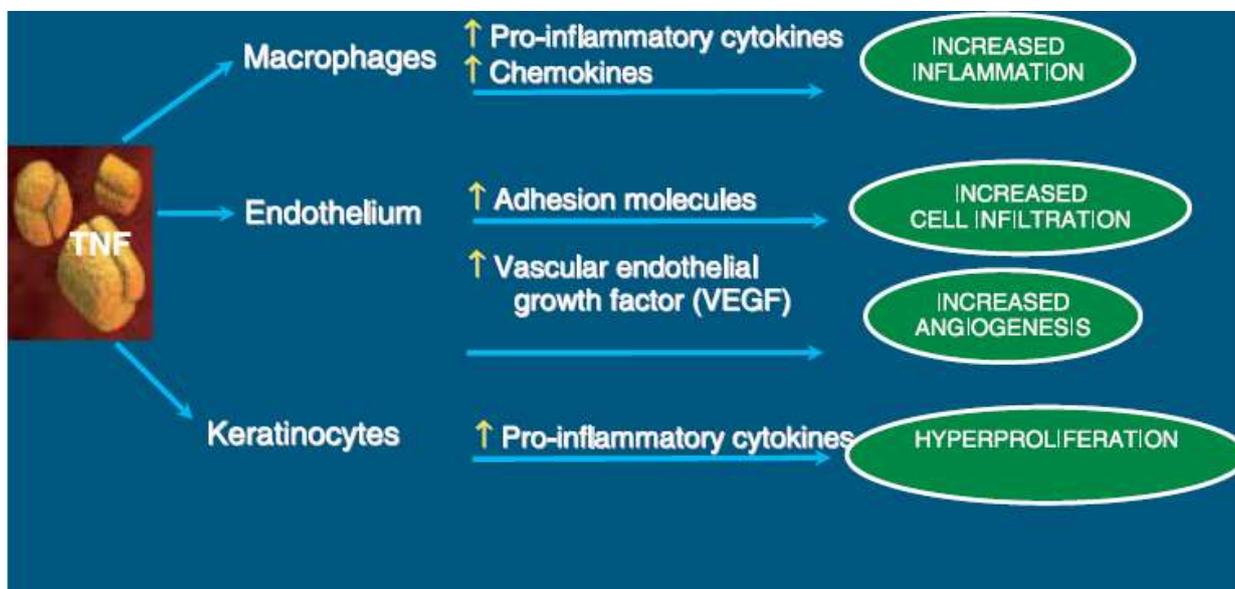


Figura 2. meccanismo d'azione del TNF- α nel processo infiammatorio (Jackson, 2007).

Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico composto da una regione costante che deriva dalla IgG1 umana e due regioni variabili di derivazione murina specificamente progettate per legare il TNF- α . Infliximab è stato approvato dalla FDA per il trattamento dell'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica, la psoriasi, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa. Viene somministrato per via endovenosa (Jackson, 2007).

Adalimumab è un anticorpo monoclonale completamente umano in cui sia la regione costante che quella variabile derivano dalle immunoglobuline umane. Anche questo anticorpo è specificamente diretto contro il TNF- α . Adalimumab è somministrato tramite iniezione sottocutanea, è stato approvato dalla FDA per il trattamento dell'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica, la spondilite anchilosante e la malattia di Crohn (Jackson, 2007).

Infliximab e adalimumab sono entrambi in grado di legare in maniera altamente selettiva sia il TNF- α solubile che il TNF- α legato alla membrana, impedendone il legame con il recettore cellulare e prevenendo così la sua azione pro-infiammatoria. Questi anticorpi, inoltre, sono in grado di fissare il complemento e condurre alla lisi complemento-mediata delle cellule che esprimono il recettore per il TNF (TNFR) (Jackson, 2007) .

1.3.2 Anticorpi monoclonali diretti contro IL-6

Alti livelli di IL-6 si ritrovano nel fluido sinoviale e nel sangue dei pazienti affetti da artrite reumatoide e sono correlati con la gravità della malattia (Houssiau et al., 1988; Madhok et al., 1993). Alcuni degli aspetti clinici della malattia come la produzione di proteine di fase acuta, l'induzione degli osteoclasti, la produzione di autoanticorpi, l'incremento della conta piastrinica e dei neutrofili, sono mediati dall'attività di IL-6 (Akira et al., 1993). Questa citochina è dunque un potenziale target terapeutico per il trattamento dell'artrite reumatoide.

TOLICIZUMAB è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore per IL-6 approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide. L'anticorpo è in grado di legare sia il recettore solubile che quello legato alla membrana, questa inibizione competitiva impedisce il legame tra il IL-6 e il proprio recettore bloccandone l'attività proinfiammatoria (Mihara et al., 2011).

L'inibizione di IL-6 mediata da tolicizumab impedisce la progressione della distruzione dell'articolazione, migliora le anomalie ematologiche e riduce i sintomi sistemici (Mihara et al., 2011).

1.4 Anticorpi monoclonali per il trattamento dell'asma allergico

L'asma, come tutte le malattie allergiche, è innescato da una risposta immunitaria anormale nei confronti di materiale normalmente innocuo presente nell'ambiente (antigeni). Dunque, il primo passo che conduce allo sviluppo di questa patologia è la sensibilizzazione a un particolare allergene. L'esposizione a tale allergene causa una risposta immediata caratterizzata da vasodilatazione, edema e bronco costrizione a cui fa seguito una risposta tardiva che consiste in una risposta infiammatoria resa possibile dall'influsso di eosinofili, cellule mononucleate e neutrofilo (Boushey, 2001).

Da tempo è noto che le IgE sono le responsabili della risposta immediata dovuta al contatto di un allergene specifico. Le IgE legano l'antigene e si ancorano al recettore espresso sulla superficie cellulare delle mastcellule che vengono così attivate e indotte a degranulare, rilasciando mediatori attivi tra cui istamina, triptasi e chemochine (Boushey, 2001).

Le mastcellule contribuiscono alla fase ritardo tramite la liberazione di chemochine, che richiamano altre cellule infiammatorie, nonché attraverso il rilascio di citochine come il TNF- α , il quale induce l'espressione di molecole d'adesione cellulare da parte delle cellule endoteliali consentendo il legame e la migrazione di cellule infiammatorie dal compartimento vascolare alla mucosa delle vie aeree. È probabile che le IgE siano coinvolte nella stimolazione di altre cellule per produrre citochine come ad esempio IL-5 (Pirron et al., 1990).

Visto il ruolo chiave nelle patologie allergiche le IgE sono un attrattivo target terapeutico.

I recettori per IgE, localizzati su diversi tipi di cellule, sono di due tipi: il recettore ad alta affinità (Fc ϵ RI) e il recettore a bassa affinità (Fc ϵ RII/CD23) (Rosenwasser e Meng, 2005).

OMALIXUMAB è un anticorpo umanizzato anti-IgE, approvato per il trattamento dell'asma allergico, in grado di legare l'immunoglobulina E nel sito deputato al legame con il recettore FcεRI, il dominio Fcε3. Il legame tra omalixumab e le IgE porta alla formazione di un trimero costituito da due molecole di omalixumab e una IgE, questo complesso impedisce l'interazione tra l'immunoglobulina e il recettore. In questo modo il farmaco riduce la quantità di IgE circolanti disponibili a legare il recettore ad alta affinità espresso su mastcellule, basofili e altre cellule (Boushey, 2001).

1.5 Anticorpi monoclonali per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare

La degenerazione maculare senile (ADM) è una patologia che colpisce la macula, la zona centrale della retina, ed è la prima causa di perdita irreversibile della vista negli anziani (Enter et al., 2006).

Esistono due tipi di ADM, la secca o non essudativa e l'umida o essudativa o neovascolare. La degenerazione maculare essudativa è caratterizzata dallo sviluppo di nuovi vasi sanguigni al di sotto della retina, questa nuova rete di vasi è chiamata neovascolarizzazione coroideale (CNV) (Comer et al., 2004) ed è ritenuta la principale responsabile della progressiva perdita della vista nella ADM umida (Ng e Adamis, 2005). Sebbene siano molteplici i meccanismi coinvolti nella formazione di questa nuova vascolarizzazione, il VEGF-A è la molecola chiave nello sviluppo della CNV, pertanto la terapia anti-VEGF-A sembra essere una delle strategie migliori per il trattamento di tale patologia (Blick et al., 2007).

RANIBIZUMAB è un frammento (Fab) di anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 approvato per il trattamento della degenerazione maculare senile neovascolare (umida) da somministrare per via intravitreale. L'anticorpo è in grado di legare il VEGF-A nel sito

deputato al legame con il proprio recettore espresso sulla superficie delle cellule endoteliali. L'inibizione dell'interazione recettore-ligando comporta la riduzione della proliferazione delle cellule endoteliali, della permeabilità vascolare e la formazione di nuovi vasi (Blick et al., 2007).

2 La farmacodinamica degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI)

2.1 TKI che hanno come target i recettori della famiglia EGFR

Gli inibitori della tirosin chinasi sono piccole molecole progettate per essere analoghi dell'adenosina trifosfato (ATP) con cui competono per il legame con il dominio intracellulare ad attività catalitica del recettore per EGF (EGFR). Questo legame previene l'autofosforilazione e l'attivazione della trasduzione del segnale a valle (Ciardiello, 2000).

I TKI possono essere: inibitori reversibili che competono con le molecole di ATP e riconoscono la conformazione attiva della chinasi, o inibitori irreversibili che si legano al sito chinasi attivo covalentemente tramite una reazione specifica con i residui di cisteina.

Gli inibitori irreversibili hanno effetti prolungati e non necessitano di frequenti somministrazioni (Seshacharyulu et al., 2012).

GEFINITIB

Gefinitib è un inibitore di EGFR verso cui mostra un'affinità 200 volte maggiore rispetto agli altri membri della famiglia ErbB (Thomas e Grandis, 2004). Quando lega il recettore ne blocca l'autofosforilazione, in questo modo impedisce che il legame tra recettore e ligando possa attivare la segnalazione a valle (Wakeling et al., 1996).

Vista la sovraespressione di EGFR, gefinitib è stato approvato per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC che non rispondono alla chemioterapia con docetaxel o ai derivati del platino (Seshacharyulu et al., 2012).

ERLOTINIB

Erlotinib è un potente inibitore reversibile di EGFR. Come gefinitib, è un analogo dell'ATP con cui compete per il legame con il recettore. Questo farmaco è in grado di inibire la proliferazione cellulare EGF dipendente, blocca il ciclo cellulare nella fase G1 mostrando così effetti antiproliferativi (Seshacharyulu et al., 2012).

È stato approvato per il trattamento di pazienti con NSCLC in stato avanzato e nel cancro al pancreas localizzato o metastatico in combinazione con gemcitabina (Bareschino et al., 2007).

LAPATINIB

Lapatinib è un inibitore specifico e reversibile sia di EGFR che di HER2 ed inoltre ha mostrato avere attività contro la proteina AKT.

È stato approvato per il trattamento del tumore metastatico alla mammella HER-2 positivo in monoterapia o in combinazione con trastuzumab (Seshacharyulu et al., 2012).

2.2 TKI che bloccano le proteine della trasduzione.

Le alterazioni che causano l'attivazione delle proteine MAP (proteine attivate dai mitogeni) giocano un ruolo chiave nello sviluppo di molti tumori. Le MAP chinasi sono proteine serina/treonina chinasi che normalmente regolano molte attività cellulari importanti come la proliferazione e l'apoptosi (Xie et al., 2012).

Nei tumori la via Raf/MEK/ERK può essere sovra-attivata tramite l'alterazione di vari meccanismi. La sovra-espressione di fattori di crescita e dei loro recettori o mutazioni attivanti dell'oncogene Ras sono tutti eventi in grado di attivare Raf (Xie et al., 2012).

L'attivazione della via di Raf/MEK/ERK incrementa direttamente la proliferazione cellulare e indirettamente può stimolare l'angiogenesi tramite l'incremento della produzione di fattori di crescita come PDGF (fattore di crescita derivato dalle piastrine) e VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare) (Gollob et al., 2006).

Questi processi sono necessari per la crescita tumorale, per cui, i componenti di questa via di segnalazione sono target terapeutici attrattivi per la terapia antitumorale.

SORAFENIB è in grado di inibire la proteina serina/treonina chinasi Raf, soprattutto le isoforme C-Raf e B-Raf, bloccando così tutta la via Raf/MEK/ERK (Wilhelm et al., 2004).

Inoltre ha un'attività antiangiogenica grazie alla sua capacità di bloccare VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-beta e Kit (Wilhelm et al., 2008).

Questo farmaco è stato approvato per il trattamento dell'epatocarcinoma e del carcinoma a cellule renali (U.S Food and Drug Administration, 2011).

2.3 TKI inibitori della proteina BCR-ABL

La leucemia mieloide cronica (LMC) è un disordine mieloproliferativo causato dall'acquisizione di mutazioni da parte di cellule staminali ematopoietiche (An et al., 2010).

Più del 90% dei pazienti affetti da LMC sono portatori del cromosoma Philadelphia (Ph) (Erikson et al., 1986). Il cromosoma Ph è generato dalla traslocazione del gene Abelson tirosin chinasi (ABL-abl) che passa dal cromosoma 9 alla regione di raggruppamento dei punti di rottura (breakpoint cluster region BCR) del cromosoma 22 (Rowley, 1973), con formazione di un oncogene chimera Bcr-Abl. La proteina di fusione che deriva dall'espressione di questo gene è una tirosin chinasi costitutivamente sempre attiva che non necessita del ligando endogeno per attivarsi (Deininger e Goldman, 2010). La sede di

rottura sul cromosoma 22 è variabile e determina la gravità della malattia: più è corto il gene di fusione più è grave la patologia derivante (Sawyers, 1999).

La proteina di fusione media lo sviluppo e il mantenimento della CML attraverso l'interazione con varie proteine che portano il segnale a valle, l'attivazione di segnali mitogeni e l'inibizione dell'apoptosi (Sawyers, 1997).

La conoscenza dettagliata del meccanismo che porta alla LMC ha consentito lo sviluppo di farmaci in grado di inibire selettivamente la tirosin chinasi aberrante BCR-ABL .

IMATINIB, approvato per il trattamento della LMC Ph+, è il primo TKI messo in commercio in grado di inibire la via di segnalazione di BCR-ABL.

Imatinib è un analogo dell'ATP che lega il recettore quando si trova nella forma inattiva bloccando competitivamente la tasca deputata a legare l'ATP, prevenendo così il cambio conformazionale che conduce alla forma attiva (**figura 3**) (An et al., 2010). Questo farmaco conduce all'inibizione della proliferazione cellulare senza indurre apoptosi (Holtz et al., 2002). Imatinib è anche inibitore di PDGFR, Arg e c-Kit (Druker et al., 1996), inoltre, riduce l'angiogenesi del midollo osseo e decrementa le concentrazioni plasmatiche del VEGF (Legros et al., 2004; Kvasnicka et al., 2004).

Imatinib dà completa remissione ematologica nel 97% delle diagnosi fatte nella fase cronica della malattia, per questo subito dopo la sua approvazione è impiegato come trattamento di prima linea per la LMC (An et al., 2010). Tuttavia, alcuni pazienti con la malattia in fase cronica e molti pazienti in fase avanzata vanno in contro, dopo mesi o anni di trattamento, a resistenza nei confronti di imatinib (Druker et al., 2001; Ottmann et al., 2002).

Questo ha portato i ricercatori a sviluppare farmaci simili ma in grado di superare le resistenze ad imatinib portando così alla nascita di TKI anti-BCR-ABL di seconda generazione.

NILOTINIB, come imatinib, lega la conformazione inattiva del recettore ABL impedendo l'attivazione catalitica promossa dal legame con L'ATP (Manley et al., 2005). Studi cristallografici hanno indicato che nilotinib ha una più alta affinità per i domini tirosin-chinasici di Abl rispetto a imatinib, il che si traduce in una grande potenza e selettività del farmaco nei confronti della BCR-ABL wild type (Manley et al., 2005; Weisberg et al., 2006). In vitro, ad esempio, il farmaco si è mostrato 30 volte più affine al recettore rispetto all'imatinib (O'Hare et al., 2005) ed inoltre attivo contro 32 delle 33 mutazioni a singolo nucleotide che creano resistenza contro imatinib (O'Hare et al., 2005). Nilotinib è anche inibitore di Arg, Kit e PDGFR (Weisberg et al., 2005; Weisberg et al., 2006).

È approvato per il trattamento di pazienti affetti da CML Ph+ resistenti o intolleranti al trattamento di prima linea con imatinib (An et al., 2010).

DASATINIB è in grado di inibire la proteina ABL sia nella conformazione attiva che in quella inattiva ed è l'unico TKI anti-ABL approvato ad essere in grado di inibire anche la proteina chinasica Src (An et al., 2010). Risulta attivo nelle forme di LMC resistenti o intolleranti ad imatinib rispetto al quale è molto più potente nell'inibire il recettore Abl (O'Hare et al., 2005). Questo farmaco è inoltre in grado di inibire altre proteine ad attività tirosin chinasica oltre a Abl e src: PDGFR- β , Lck, YES e EPH receptor A2 (Kvasnicka et al., 2004; O'Hare et al., 2005).

È approvato per il trattamento di pazienti affetti da LMC intolleranti o resistenti al trattamento con imatinib (An et al., 2010).

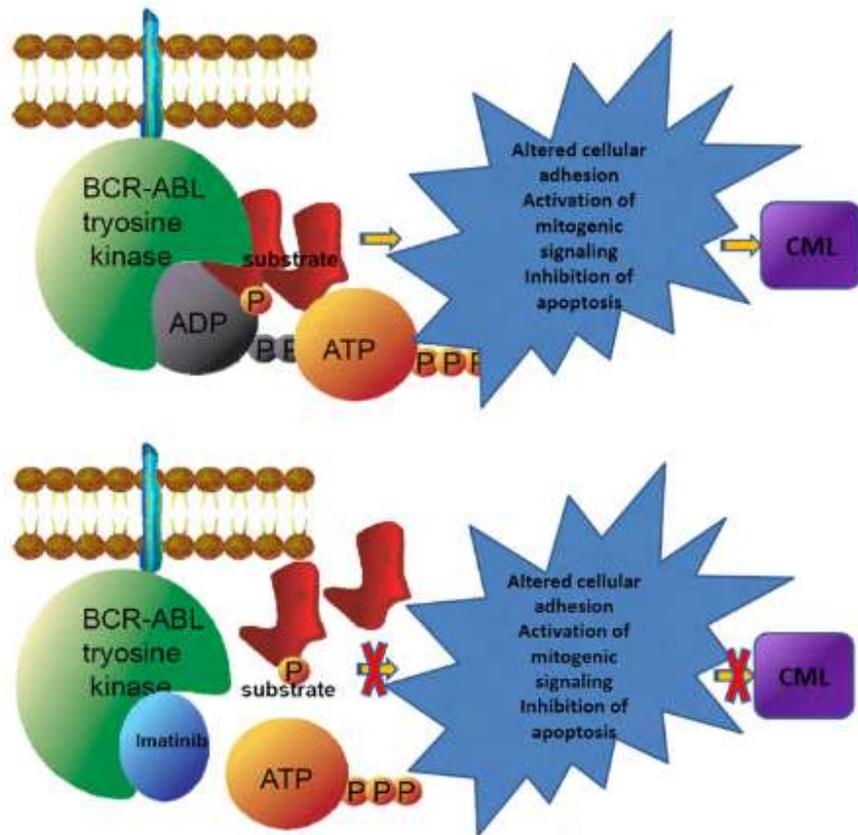


Figura 3. Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione dei BCR-ABL TKI. La tirosin chinasi BCR-ABL è attiva costitutivamente ed è in grado di legare ATP e trasferire gruppi fosfato dall'ATP a residui tirosinici su vari substrati. Questo può causare alterazioni nell'adesione cellulare, attivazione di segnali mitogeni e inibizione dell'apoptosi conducendo all'anormale proliferazione delle cellule mieloidi. I TKI, come per esempio imatinib, impediscono il legame tra l'ATP e il recettore inibendo così l'attività tirosin chinasi di BCR-ABL e la possibilità di trasferire il segnale a valle. L'inibizione di queste vie di segnalazione riduce significativamente l'eccessiva proliferazione delle cellule LMC. (An et al., 2010).

3 La farmacocinetica degli anticorpi monoclonali (mAb)

La comprensione dei meccanismi farmacocinetici degli anticorpi monoclonali che differiscono da quelli dei farmaci tradizionali, è di fondamentale importanza nella pratica clinica, ad esempio nello sviluppo e nell'ottimizzazione dei dosaggi terapeutici di questi farmaci.

3.1 Somministrazione e assorbimento.

Gli anticorpi monoclonali sono somministrati per via parenterale. La somministrazione orale è preclusa dalla natura proteica di questi farmaci, degradabili nel tratto digerente. Inoltre, anche le grandi dimensioni e la loro polarità impedirebbero il raggiungimento di una biodisponibilità adeguata attraverso questa via.

La maggior parte degli anticorpi terapeutici oggi in commercio sono somministrati per via endovenosa, pochi per via intramuscolare o sottocutanea. L'assorbimento tramite queste ultime vie, pur facilitato dal sistema linfatico, è lento. Generalmente sono necessari un paio di giorni per il raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica dopo una singola dose. La biodisponibilità è da bassa ad intermedia, si presume che ciò dipenda dalla degradazione proteolitica che questi anticorpi possono subire già a livello del fluido interstiziale o nel sistema linfatico (Baumann, 2006).

Esistono anche delle altre possibili vie di somministrazione, come la via intravitreale (usata per la somministrazione di ranibizumab, un frammento di anticorpo monoclonale che è stato approvato per il trattamento della degenerazione maculare umida senile), o la via intraperitoneale (usata ad esempio per somministrare catumaxomab, approvato per l'ascite

maligna), inoltre la via polmonare è attualmente sotto studio ed è una via promettente per anticorpi terapeutici che hanno un certo target di distribuzione come, ad esempio, nel trattamento del cancro ai polmoni (Keizer et al., 2010)

3.2 Distribuzione

Le grandi dimensioni e l'idrofilicità degli anticorpi monoclonali ostacolano la loro distribuzione ai tessuti. Il passaggio dai vasi sanguigni ai tessuti periferici avviene, probabilmente, prevalentemente tramite meccanismi di pinocitosi o endocitosi mediati dalle cellule endoteliali (Flessner e Dedrick, 1994; Baxter e Jain 1991).

La distribuzione è dunque un processo lento, questo comporta bassi volumi di distribuzione approssimativamente pari al volume del plasma (Lobo et al., 2003).

I frammenti di anticorpi monoclonali, che consistono solo della parte legante l'antigene (frammenti Fab) o frammenti a catena singola variabile, riescono a passare la barriera rappresentata dalle cellule endoteliali e andare ai tessuti più facilmente. Inoltre, a differenza degli anticorpi interi, si dimostrano capaci di passare la barriera ematoencefalica, mostrando proprietà di distribuzione migliori di quelle degli mAbs (Keizer et al., 2010).

3.3 Metabolismo ed eliminazione

Gli anticorpi monoclonali approvati e quelli in fase di sperimentazione sono immunoglobuline isotipo G e, come le IgG endogene, sono eliminati tramite vie cataboliche in contrasto con i farmaci tradizionali eliminati invece attraverso vie non cataboliche che comprendono il metabolismo epatico e l'escrezione renale e biliare.

Il metabolismo delle IgG si verifica in vari tessuti (33% nella pelle, 24% nel muscolo, 16% nel fegato, 12% nell'intestino) e nel plasma, dove sono metabolizzate a peptidi e amminoacidi che possono essere nuovamente utilizzati dal corpo per produrre nuove proteine o essere escreti (Garg e Balthassar, 2007).

Le vie di eliminazione degli mAbs sono ancora oggetto di studio, i meccanismi che sembrano essere coinvolti sono essenzialmente tre: proteolisi da parte del sistema reticolo endoteliale (RES), eliminazione target-mediata ed endocitosi non specifica.

Il RES- Le cellule fagocitarie del sistema immunitario, come macrofagi e monociti, svolgono un ruolo chiave nell'eliminazione delle IgG endogene (Waldmann e Strober, 1969), questo fa presumere che siano chiamati a svolgere un ruolo anche nell'eliminazione di anticorpi terapeutici.

L'internalizzazione e la successiva degradazione delle IgG da parte dei lisosomi, avviene dopo il legame tra la regione Fc dell'anticorpo e il recettore Fc γ , espresso su queste cellule del sistema immunitario (Comber et al., 1989).

Dato che la quantità di mAb somministrati è nettamente inferiore alle IgG endogene, alle dosi terapeutiche, questo meccanismo di eliminazione è improbabile che possa saturarsi.

L'importanza che questa via ha sull'eliminazione degli mAb non è ancora conosciuta ma si presume possa differire tra i vari anticorpi (Keizer et al., 2010).

Eliminazione target-mediata- Consiste nella degradazione all'interno della cellula bersaglio.

L'internalizzazione avviene solo dopo il legame tra la parte Fv dell'anticorpo e l'antigene, successivamente si ha la degradazione nei lisosomi della cellula (Mellman e Plutner, 1984; Press et al., 1988).

Alcuni dati suggeriscono che questa è probabilmente la via d'eliminazione più importante per gli anticorpi terapeutici, come dimostrato per Efalizumab che viene quasi totalmente eliminato dalle cellule T che esprimono CD11a, il target del farmaco (Coffey et al., 2004).

Dal momento che questa via è saturabile a causa del numero finito di antigeni bersaglio, alcuni mAb potrebbero avere una cinetica di eliminazione non lineare.

Endocitosi non specifica- Degradazione da parte delle cellule di vari tessuti.

A livello intracellulare esiste un meccanismo che protegge tutte le IgG, dunque anche gli mAbs, dall'immediato catabolismo cellulare mediato dal recettore neonatale Fc (FcRn, chiamato anche recettore di Brambell) (Ghetie e Ward, 2000). L'aggettivo neonatale assegnato al recettore deriva dal ruolo biologico che esso ha nei neonati: facilitare l'assorbimento delle IgG contenute nel latte materno nella prima settimana di vita (Brambell, 1966).

Il meccanismo protettivo mediato dal recettore Fc ha gran rilevanza nella farmacocinetica degli anticorpi monoclonali, poiché è il responsabile della lunga emivita delle IgG endogene e terapeutiche.

Il legame tra FcRn e le IgG è completamente pH dipendente, avviene in ambiente debolmente acido (pH 6-6,5), mentre non si verifica in ambiente basico (pH 7-7,5) (Raghavan et al., 1995). Il recettore Fc lega le IgG con alta affinità nell'ambiente leggermente acido degli endosomi e ne impedisce il rilascio nei lisosomi. In seguito, il complesso IgG-FcRn, viene trasportato nuovamente nella circolazione sistemica, dove il pH fisiologico (7,4) porterà alla liberazione della IgG.

Senza questo meccanismo, le IgG, dopo l'internalizzazione e la fusione tra endosomi e lisosomi, verrebbero subito catabolizzate come avviene per le altre proteine che infatti, hanno un'emivita notevolmente più breve (Keizer et al., 2010).

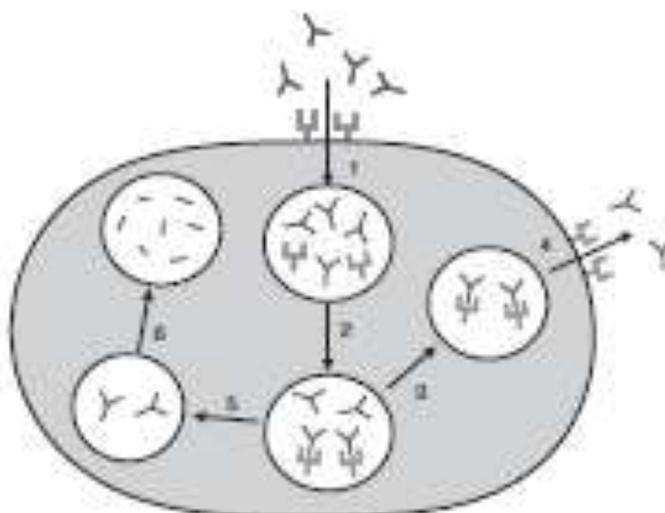


Figura 4. Meccanismo di protezione delle IgG mediato dal recettore neonatale Fc(FcRn). 1 Assorbimento nelle cellule endoteliali tramite endocitosi. 2 Legame pH dipendente di IgG e FcRn. 3 Trasporto delle IgG legate fuori dalla cellula. 4 Rilascio delle IgG nella matrice extracellulare(pH fisiologico). 5 Trasporto delle IgG non legate ai lisosomi. 6 Degradazione delle IgG nei lisosomi. (Keizer et al., 2010).

Si presume che il meccanismo di protezione sia presente in vari tessuti, ma principalmente nelle cellule endoteliali e nelle cellule dell'epitelio renale (Borvak et al., 1998; Kobayashi et al., 2002).

Dato che il meccanismo non è saturato dalle IgG endogene, che raggiungono concentrazioni nettamente superiori rispetto alle dosi somministrate in clinica di IgG-mAb, è improbabile che alle dosi terapeutiche questo meccanismo venga saturato dagli mAb (Getman e Balthasar, 2005).

Oltre ai meccanismi sopra citati, molti altri fattori possono influenzare la disponibilità degli mAb nei pazienti, tra questi il verificarsi di reazioni immunitarie.

La formazione di anti-globuline endogene, cioè la formazione di anticorpi contro gli anticorpi monoclonali, come ad esempio: anticorpi umani contro anticorpi murini (HAMA), anticorpi umani contro anticorpi chimerici (HACA) o anticorpi umani contro anticorpi umani (HAHA), possono legare l'anticorpo somministrato e alterarne i tassi di eliminazione (Denardo et al., 2003).

A causa di differenze individuali nelle risposte immunitarie risulta difficile predire in che modo queste possono influenzare la velocità di eliminazione degli mAbs e se tale cambiamento ha implicazioni cliniche. In linea generale, l'impatto della risposta immunitaria è inversamente proporzionale al grado di umanizzazione dell'anticorpo (Shellekens, 2002), anche se pure gli mAbs completamente umani possono causare questo fenomeno.

La formazione di anticorpi contro gli mAb somministrati, può avere un impatto sull'efficacia della terapia dipendente da modifiche della farmacocinetica, come esemplificato da diversi studi su Infliximab.

In uno studio farmacocinetico di popolazione è stata osservata una maggiore velocità di eliminazione di infliximab alla presenza di HACA (Xu et al., 2008). Inoltre, in uno studio effettuato su 34 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riscontrati anticorpi contro infliximab nel 36% dei pazienti non rispondenti alla terapia e solo 8% nei pazienti rispondenti (de Vries, 2007). Similmente, uno studio effettuato su pazienti affetti da artrite reumatoide, ha mostrato che lo sviluppo di HACA, verificatosi nella metà dei pazienti oltre ad essere correlato ad un decremento delle concentrazioni era anche causa di tassi di non risposta più elevati (Wolbink, 2006).

In contrasto con quanto riscontrato per infliximab studi effettuati su panitumumab, un mAb completamente umano, mostrano che l'influenza della risposta immunitaria sulla farmacocinetica e sull'efficacia risulta essere modesta, solo l'8% dei pazienti che hanno

sviluppati HACA hanno riportato una diminuzione dell'AUC (area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo) (Ma et al., 2009).

Le IgG endogene mostrano sempre una farmacocinetica lineare con incremento dei tassi di clearance a concentrazioni più elevate. Questo è attribuibile alla saturazione del meccanismo di salvataggio mediato dal recettore FcRn, che protegge le IgG dalla degradazione.

Come detto precedentemente, alle dosi terapeutiche, gli mAb non saturano il meccanismo di salvataggio, anche per questa ragione molti mAb, ad esempio efalizumab e alemtuzumab, mostrano una cinetica non lineare con diminuzione della clearance ad alte concentrazioni. La diminuzione della clearance dipende però soprattutto dall'internalizzazione degli mAb all'interno delle proprie cellule target, dato che ad alte concentrazioni questo meccanismo è saturo, si osserva tale diminuzione (Keizer et al., 2010).

Come esempio di quanto detto è stato dimostrato che nel trattamento dell'artrite reumatoide, quando sono stati riscontrati alti livelli di Proteina C-reattiva (CRP), marker surrogato del fattore di necrosi tumorale α (TNF α), la clearance di infliximab è stata incrementata (Wolbink et al., 2005).

Analogamente, in oncologia, la massa tumorale è stata inversamente correlata con la clearance degli anticorpi, come nel trattamento di tumori solidi con trastuzumab (Bruno et al., 2005) e nei linfomi con rituximab (Berinstein et al., 1998). La clearance di quest'ultimo decresce di 4-volte nella quarta somministrazione rispetto alla prima, dimostrando l'importanza della quantità di target presente e la rilevanza del meccanismo di eliminazione target mediato.

Nonostante quanto detto sopra non tutti i mAb hanno tassi di eliminazione concentrazioni dipendenti, molti mAb, infatti mostrano clearance lineari, come nel caso di mAb che hanno come target un antigene solubile (non legato alle cellule). Probabilmente, per questi mAb, le concentrazioni plasmatiche raggiunte alle dosi terapeutiche non saturano l'antigene target oppure l'eliminazione target mediata risulta meno importante rispetto ad altre vie di eliminazione (Keizer et al., 2010).

I frammenti Fab sono eliminati molto più velocemente degli mAb interi, il che è legato alla mancanza della porzione Fc che impedisce il meccanismo protettivo mediato dal recettore FcRn.

Inoltre, questi frammenti, possono in qualche misura essere escreti per via renale (Tabrizi et al., 2006). Per esempio, abciximab, un frammento Fab ricombinante, ha un'emivita di soli 30 minuti (Keizer et al., 2010).

La coniugazione con polietilenglicole (pegilazione) offre l'opportunità di produrre frammenti di anticorpi che hanno una emivita più lunga e migliori proprietà di distribuzione senza perdere la capacità di legare l'antigene. Infatti, certolizumab pegol, un frammento Fab pegolato, ha una emivita di eliminazione di 14 giorni, mantenendo il vantaggio rispetto agli mAb di non indurre l'attivazione del complemento o l'apoptosi di cellule T e monociti grazie all'assenza della regione Fc che ha la possibilità di indurre tossicità tramite questi meccanismi (Nesbitt et al., 2007).

Prolungare l'emivita dei mAb potrebbe avere dei vantaggi terapeutici, infatti, il prolungamento del tempo di permanenza nell'organismo consentirebbe l'uso di dosi più basse o ridotte frequenze di somministrazione.

La diminuzione del tasso di eliminazione si potrebbe ottenere modificando la regione Fc dell'anticorpo (Kenanova et al., 2005), in modo da rendere più stabili i complessi che il

mAb forma con il recettore FcRn e la maggiore affinità tra i due si tradurrebbe in una diminuzione della degradazione consentendo di prolungare l'effetto terapeutico del mAb . In alcuni casi però un tempo di permanenza lungo potrebbe essere svantaggioso, ad esempio quando il trattamento con mAb è associato a tossicità, come nel caso di reazioni allergiche che hanno bisogno di supporto. In tali situazioni, accelerare l'eliminazione del mAb potrebbe essere una strategia per trattare effetti avversi severi. Anche in questo caso, si potrebbero sfruttare le proprietà protettive del recettore FcRn per fini terapeutici. La somministrazione di anticorpi diretti specificamente contro il recettore FcRn, o in grado di formare legami più stabili con esso, possono ad esempio aumentare il metabolismo e l'eliminazione di mAb e di IgG endogene (Vaccaro et al., 2005; Yu e Lennon, 1999). Questo può trovare delle applicazioni nel trattamento di reazioni avverse legate all'uso di mAb o nel trattamento di malattie autoimmuni quali il lupus eritematoso o la miastenia gravis. Quest'approccio, ancora da valutare nell'uomo, ha dato risultati promettenti nella sperimentazione su animali. La somministrazione di anticorpi contro il recettore FcRn in ratti affetti da miastenia gravis ha ridotto del 60% il livello di IgG il che è coinciso con una notevole riduzione dei sintomi della malattia (Liu et al., 2007).

4 La farmacocinetica degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI)

4.1 Assorbimento

Gli inibitori delle tirosin-chinasi sono somministrati per via orale e raggiungono il picco di concentrazione plasmatica relativamente in fretta (3-6 ore), unica eccezione sunitinib (6-12 ore) (tabella 1) (van Erp et al., 2009).

Dato che la maggior parte delle informazioni sulla farmacocinetica di questi farmaci provengono da studi post-marketing, sono meglio studiati i TKI che sono stati approvati da più tempo, ad esempio la biodisponibilità assoluta è un parametro noto solo per i primi tre TKI messi in commercio (imatinib, gefitinib, erlotinib).

I TKI sono ben solubili in ambiente acido e la solubilità diminuisce rapidamente a valori di pH maggiori di 4-6, per questa ragione era stato previsto che il cibo potesse influire negativamente sull'assorbimento di tutti questi farmaci essendo in grado di tamponare rapidamente l'acidità dello stomaco. Tuttavia ci sono stati risultati inattesi, infatti il cibo influisce sull'assorbimento solo di alcuni TKI e spesso nel versante opposto a quello ipotizzato, aumentandolo. Questo indica che l'assorbimento è influenzato da molti fattori e alcuni di questi hanno un peso maggiore rispetto alla solubilità. Si pensa che il cibo, ritardando lo svuotamento gastrico, possa offrire più tempo alle compresse per sciogliersi, ma la formazione di micelle o veicoli idrofobi è ritenuto il meccanismo principale con cui esso è in grado di influire sulla biodisponibilità (van Erp et al., 2009) .

Il cibo è in grado di aumentare notevolmente la biodisponibilità di lapatinib (Koch et al., 2009), erlotinib (Johnson et al., 2005) e nilotinib (U.S. Food and Drug Administration, 2010) che, per questo motivo, devono essere assunti lontano dai pasti. Inoltre anche la biodisponibilità di dasatanib (Brave et al., 2008) e gefitinib (Swaisland et al., 2001) risulta maggiore se la somministrazione risulta vicina all'assunzione di alimenti, ma in questo

caso l'aumento non è significativo da un punto di vista clinico. L'assorbimento di imatinib (Sparano et al., 2009), sunitinib (Bello et al., 2006) e sorafenib (Strumberg et al., 2005) invece non è influenzato dalla concomitante assunzione di cibo.

Sorafenib ed imatinib mostrano un incremento dell'esposizione sistemica non proporzionale con l'aumento della dose che li distingue dagli altri TKI, il meccanismo che conduce a questa non linearità non è ancora noto ma si pensa sia il frutto di molteplici fattori, come ad esempio interazioni con le proteine che trasportano i farmaci, aspetti legati alla solubilità o saturazione del sito di assorbimento (van Erp et al., 2009).

La variabilità dell'assorbimento di questi farmaci tra i pazienti risulta spesso alta e inspiegabile: 40% per imatinib, 40-70% per gefitinib, 60% per erlotinib, 40% per sumatinib, 32-112% per dasatinib, 68% per lapatinib, 32-64% per nilotinib (van Erp et al., 2009).

Ulteriori futuri studi avranno il compito di colmare le molte lacune presenti nelle conoscenze attuali.

4.2 Distribuzione

I TKI mostrano proprietà di distribuzione molto simili tra loro. Tutti si legano fortemente alle proteine plasmatiche (>90%), soprattutto all'albumina e alla α 1-glicoproteina acida (AGP), questo rende conto delle ottime caratteristiche di distribuzione di queste molecole che mostrano pertanto grandi volumi di distribuzione e un'emivita di eliminazione relativamente lunga (tabella 1).

Alcuni TKI tra cui imatinib, gefitinib, erlotinib, dasatinib e lapatinib mostrano limitate capacità di passare la barriera ematoencefalica (BEE) ed arrivare al sistema nervoso centrale. Studi in vitro e studi condotti su animali suggeriscono le proteine di efflusso ABC

(ATP- binding cassette), in particolar modo ABCB1 e in misura minore ABCG2, come le responsabili di questa limitata penetrazione nel SNC (van Erp et al., 2009) .

Per alcuni TKI alcune importanti proprietà come l'affinità per le proteine plasmatiche, il volume di distribuzione o la capacità di passare la BEE non sono note, tuttavia poiché essi hanno numerose caratteristiche in comune, in attesa di risultati provenienti da studi al riguardo, si potrebbero tracciare parallelismi. Inoltre approfondire il ruolo che ha la proteina AGP, le conseguenze cliniche di eventuali variazioni delle sue concentrazioni plasmatiche sulla farmacocinetica, ed eventualmente sull'efficacia dei TKI, sarebbe importante, dal momento che essi si legano preferenzialmente a questa proteina plasmatica che spesso risulta in concentrazioni elevate nei pazienti oncologici.

Tabella 1. Parametri farmacocinetici degli inibitori delle tirosin chinasi. (van Erp et al., 2009)

Farmaco	Biodisponibilità (%)	Legame con le proteine (%)	Tmax (h)	t1/2 (h)	AUC (µg h/ml)	Volume di Distribuzione (L)
Imatinib	98	~95	2-4	18	40.1	295
Gefitinib	60	~91	3-7	48	5.6	1400
Erlotinib	60-100	~93	4	36.2	26.5	232
Sorafenib	Sconosciuta	~99,5	3	25-48	143.4	Sconosciuto
Sunitinib	Sconosciuta	~95	6-12	40-60	1.11	2230
Dasatinib	Sconosciuta	~96	0.5-6	3-5	Sconosciuta	2505
Lapatinib	Sconosciuta	>99	3-4	24	14.3-36.2	>2200
Nilotinib	Sconosciuta	~98	3	17	36.0	579

4.3 Metabolismo

Tutti i TKI sono metabolizzati in modo simile dagli enzimi appartenenti alla famiglia del citocromo P450 (CYP450), l'isoforma maggiormente coinvolta è il CYP3A4, ma anche altre isoforme sembrano svolgere ruoli rilevanti. Gli enzimi che mostrano affinità per questi substrati sono stati individuati tramite studi in vitro, mentre gli effetti clinici che questi enzimi possono avere sulla farmacocinetica dei vari TKI sono stati studiati in vivo su volontari sani. Spesso la rilevanza clinica dell'attività svolta da enzimi minori è sconosciuta al momento della registrazione dei farmaci e deve essere affrontata in studi supplementari posteriori all'immissione in commercio.

Diversi TKI sono in grado di inibire gli stessi enzimi responsabili del proprio metabolismo, questo potrebbe portare ad alterazioni del metabolismo dopo l'uso prolungato del farmaco. Altri TKI sono inibitori di isoforme del CYP450 non responsabili del proprio metabolismo, mentre alcuni TKI pare non influiscano sull'attività di questi enzimi ma non si esclude che ulteriori studi possano dimostrare il contrario.

Ricerche supplementari sulle interazioni tra TKI e gli enzimi del metabolismo sono essenziali.

IMATINIB

Imatinib è metabolizzato principalmente dagli enzimi CYP3A4 e CYP3A5 mentre gli enzimi CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP1A2 giocano un ruolo minore (Rochat et al. 2005). Uno studio ha identificato due enzimi extraepatici (CYP1A1 e CYP1B1) e la monoossigenasi contenente flavina 3(FMO-3) come enzimi in grado di metabolizzare il farmaco (Rochat et al., 2008).

Pazienti portatori di un polimorfismo nel CYP2D6 (*4 allele) mostrano un'evidente riduzione della clearance di imatinib, questo potrebbe significare che l'isoforma in vivo

svolge un ruolo di maggiore importanza rispetto a quanto è emerso in vitro (Gardner et al., 2006).

Imatinib è in grado di inibire le isoforme CYP3A4 e CYP2D6 (Cohen et al., 2002; O'Brien et al., 2003).

Il principale metabolita del farmaco è CGP74588 che rappresenta approssimativamente il 10% della AUC di imatinib e che in vitro ha mostrato una simile potenza (Gschwind et al., 2005).

GEFITINIB

Gli studi in vitro indicano che gefitinib è metabolizzato dal CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6 e dall'enzima extraepatico CYP1A1 (Choen et al., 2004).

Il farmaco è in grado di inibire gli enzimi CYP2C9 e CYP2D6 ma non è nota la rilevanza clinica di tali interazioni (Swaisland et al., 2005).

Il principale metabolita di gefitinib è M523595, O-dimetile derivato, che si forma attraverso il metabolismo del CYP2D6 (Li et al., 2007). Studi in vitro hanno dimostrato che questo metabolita ha stessa capacità di bloccare il recettore del fattore di crescita epiteliale (EGFR) del farmaco da cui deriva, in saggi enzimatici isolati. Tuttavia, saggi effettuati su cellule mostrano una bassa attività a causa della scarsa capacità che il metabolita ha di penetrare nelle cellule, per questo si ritiene improbabile che possa contribuire in maniera significativa all'attività terapeutica (McKillop et al., 2005).

I dati ottenuti da studi in vitro indicano il CYP3A4 come il principale responsabile del metabolismo di gefitinib (McKillop et al., 2004; Li et al., 2007; Swaisland et al., 2005), mentre i dati provenienti da studi in vivo suggeriscono che anche l'attività del CYP2D6 è significativa (Swaisland et al., 2006). Nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 è stata osservata una maggiore esposizione al farmaco mentre il suo principale metabolita

M523595 risulta assente, sottolineando l'importanza di questa via metabolica (Swaisland et al., 2006).

ERLOTINIB

Il metabolismo di erlotinib dipende principalmente dall'attività degli enzimi CYP3A4 e CYP3A5 che conducono all' O-dimetile derivato OSI-420. Un contributo minore al metabolismo è dato dalle isoforme extraepatiche CYP1A1 e CYP1A2, oltre che da CYP2D6 e CYP2C8 (Johnson et al., 2005; Li et al., 2007; Lu et al., 2006).

L'induzione degli enzimi CYP1A1 e CYP1A2 ha degli effetti pronunciati sull'esposizione al farmaco, suggerendo che queste isoforme in vivo hanno un ruolo maggiore di quanto era stato riscontrato in vitro (Li et al., 2006).

Erlotinib è un moderato induttore del recettore X del pregnano (PXR) e un forte induttore del CYP 3A4 (Hamilton et al., 2006)

SORAFENIB

Il metabolismo ossidativo di sorafenib è mediato dal CYP3A4, inoltre una piccola percentuale subisce metabolismo di fase II grazie all'attività dell'enzima UDP glucuronil-trasferasi (UGT) 1A9 (Kane et al., 2006).

Circa il 50% della dose somministrata è eliminata nella forma non metabolizzata, questo potrebbe essere il risultato di scarso metabolismo o di limitato assorbimento intestinale.

SUNITINIB

Il CYP3A4 è responsabile della formazione del suo metabolita principale, il SU12662, farmacologicamente attivo che subisce ulteriore ossidazione da parte del CYP3A4 trasformandolo così in un composto inattivo (Faivre et al., 2006).

Non ci sono dati indicanti l'eventuale coinvolgimento di altri enzimi.

DASATINIB

Dasatinib è estesamente metabolizzato e pertanto solo una piccola frazione di farmaco viene escreta immodificata (Christopher et al., 2008). Il principale metabolizzatore del farmaco è l'enzima CYP3A4 che produce i suoi metaboliti dotati ancora di attività farmacologica: M4, M5, M20 e M24.

La monossigenasi contenente flavina 3 (FMO-3) e UGT sono coinvolti, in misura minore, nel metabolismo del farmaco (Brave et al., 2008).

Dati provenienti da studi in vitro mostrano il coinvolgimento di altri enzimi (ad esempio CYP1A1, CYP1B1 e CYP3A5), ma non si conosce il coinvolgimento di queste isoforme in vivo, futuri studi avranno il compito di chiarire il loro ruolo (Wang et al., 2008).

LAPATINIB

Studi in vitro indicano che lapatinib è metabolizzato in prodotti ossidati dagli enzimi CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 e CYP2C8. Il CYP3A4 è l'enzima principalmente coinvolto dato che da solo contribuisce approssimativamente al 70% del metabolismo (Medina e Goodin, 2008).

Il metabolita GW690006 è attivo contro il recettore EGFR, ma non ha attività contro HER-2, mentre gli altri metaboliti sono tutti inattivi (Medina e Goodin, 2008).

Il farmaco è un inibitore degli enzimi CYP3A4 e CYP2C8, sono in corso studi che indagano sugli effetti clinici di questa interazione (Medina e Goodin, 2008).

NILOTINIB

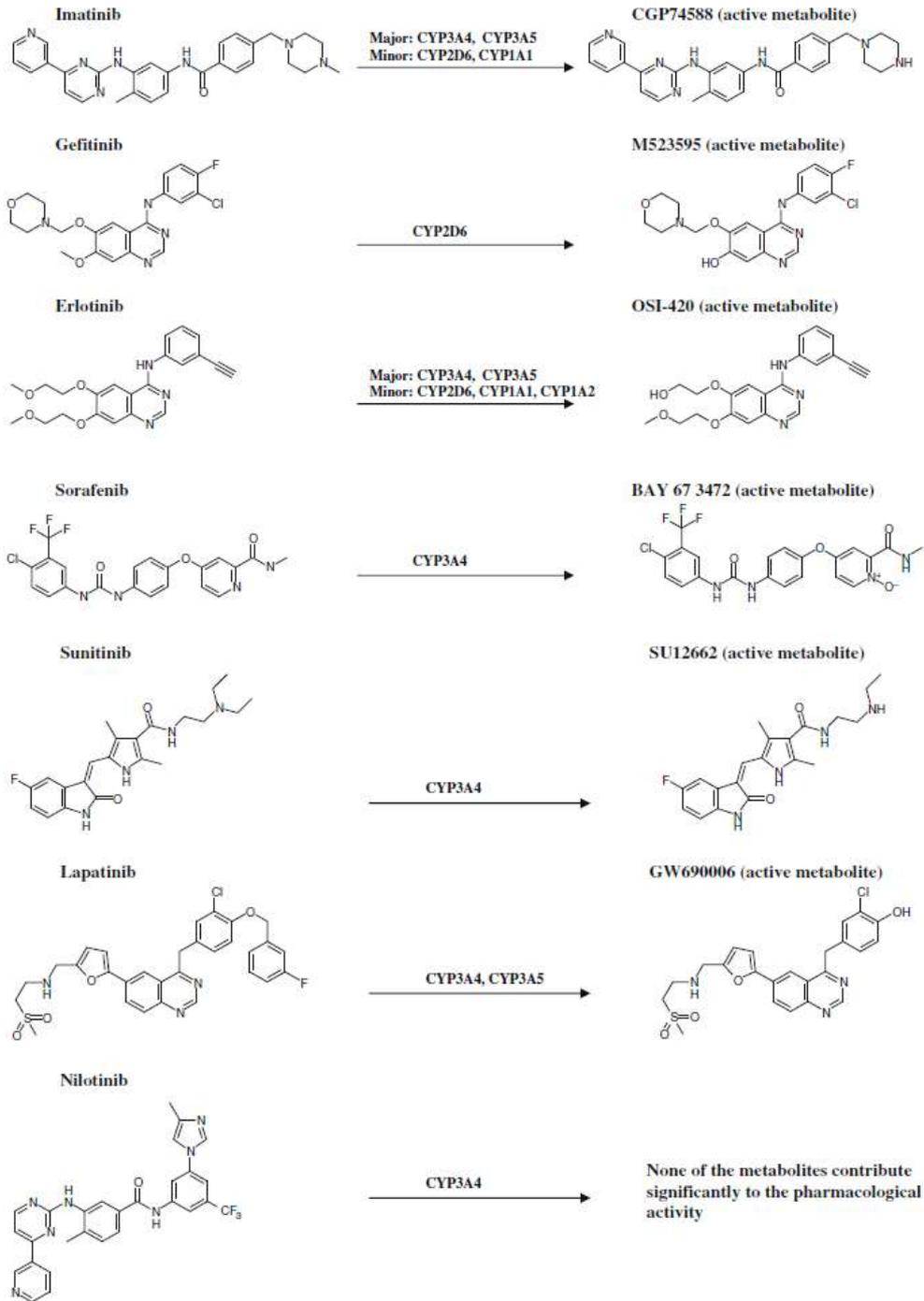
Il principale metabolizzatore di nilotinib è l'enzima CYP3A4.

Dati provenienti da studi in vitro mostrano che il farmaco è un inibitore competitivo di CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8 e UGT1A1 (Hazarika et al., 2008). Dati provenienti da uno studio sull'interazione tra nilotinib e midazolam mostrano la rilevanza clinica dell'inibizione del CYP3A4 (van Erp et al., 2009). Inoltre uno studio sui polimorfismi genetici dell'enzima UGT1A1 descrive un aumento del rischio di iperbilirubinemia nei pazienti con UGT1A1 *28 genotipo che fanno uso di nilotinib (Singer et al., 2007).

Tabella 2. Enzimi coinvolti nel metabolismo.

Farmaco	Enzima di fase I-ossidazione	Enzima di fase II-coniugazione
Imatinib	Principali: CYP3A4, CYP3A5 Minori: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A1, CYP1B1.	FMO-3(minori)
Gefinitib	Principali: CYP3A4 ,CYP3A5, CYP2D6, CYP1A1.	
Erlotinib	Principali: CYP3A4, CYP3A5 Minori: CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6	
Sorafenib	CYP3A4	UGT1A9
Sunitinib	CYP3A4	
Dasatanib	CYP3A4	FMO-3, UGT(minori)
Lapatanib	Principali : CYP3A4, CYP3A5 Minori : CYP219, CYP2C8.	
Nilotinib	CYP3A4	

Tyrosine kinase inhibitors with their active metabolites



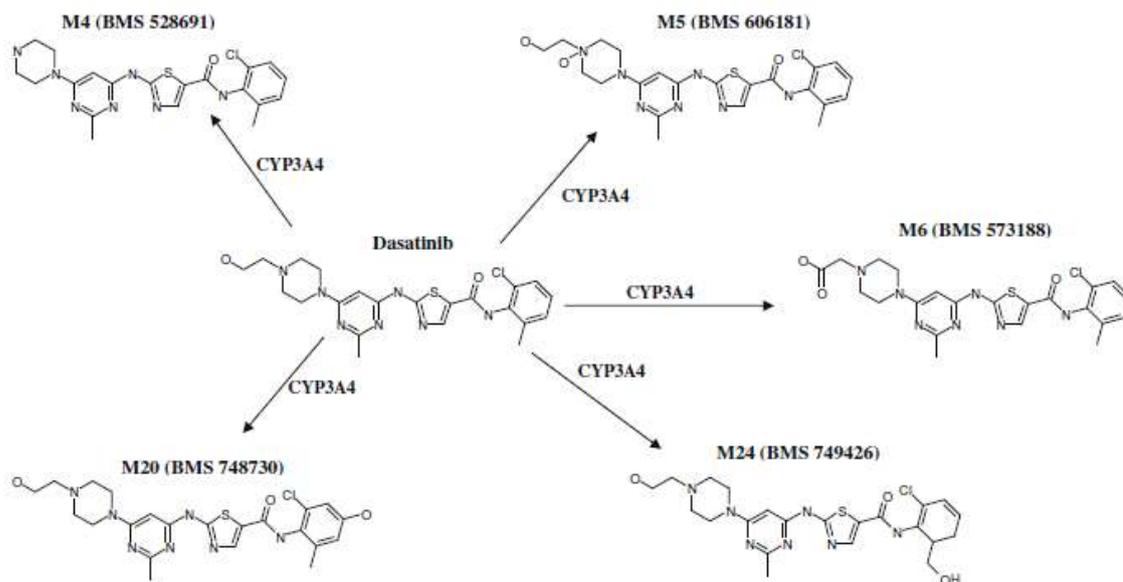


Figura 5. Gli inibitori delle tirosin chinasi, i loro metaboliti attivi (quelli inattivi non sono mostrati) e gli enzimi coinvolti. (van Erp et al., 2009)

4.4 Eliminazione

I TKI sono eliminati prevalentemente tramite le feci, solo una piccola frazione è escreta con le urine.

La frazione di farmaco che si può ritrovare integra nelle feci, varia notevolmente tra i vari TKI, ad esempio solo l'1% di dasatinib ed erlotinib si ritrova immutato, mentre la quota inalterata di sorafenib, lapatinib e nilotinib è molto alta (più del 50% della dose somministrata) e si pensa che ciò dipenda da un assorbimento inefficace o da metabolismo ridotto (van Erp et al., 2009).

Per molti TKI mancano dati che possano descrivere la farmacocinetica nei pazienti con alterazioni epatiche o renali. I pochi studi effettuati al riguardo hanno dato risultati inattesi, e poiché i pazienti trattati con questi farmaci sono spesso a rischio di sviluppare insufficienza renale o epatica in qualsiasi fase della loro malattia, è necessario avere maggiori informazioni al riguardo.

IMATINIB

Il farmaco viene eliminato quasi esclusivamente con le feci, solo una piccola frazione è eliminata tramite le urine (Gschwind et al., 2005), questo fa presumere che la clearance potrebbe essere influenzata più dall'insufficienza epatica che da quella renale (le Coutre et al., 2004). Sorprendentemente, in due gruppi di studio indipendenti, è stato riscontrato che in soggetti con compromissioni renali (lievi e moderate) l'eliminazione del farmaco risultava ridotta, e la farmacocinetica profondamente modificata (Widmer et al., 2006; Naldini et al., 1986). Un caso studio su un paziente con insufficienza renale all'ultimo stadio riporta dei risultati che contrastano con quanto era emerso nei due studi precedenti, infatti, l'eliminazione di imatinib era sì ridotta rispetto ai pazienti con normali funzionalità renali ma non al punto da incidere sulla farmacocinetica del farmaco (Pappas et al., 2005). In tre studi indipendenti è stato dimostrato che l'insufficienza epatica lieve o moderata non influenza la farmacocinetica del farmaco, mentre l'insufficienza epatica grave aumenta notevolmente l'esposizione all'imatinib (Eckel et al., 2005; Treiber et al., 2008). Nei soggetti che hanno compromissioni epatiche o renali il trattamento con imatinib non viene sospeso, ma vengono ridotte le dosi somministrate. I pazienti con insufficienza renale iniziano il trattamento con una dose ridotta al 50%, nell'insufficienza epatica grave la dose è ridotta al 25% (U.S. Food and Drug Administration, 2009).

GEFITINIB

L'escrezione renale gioca un ruolo marginale nell'eliminazione del farmaco che infatti viene eliminato prevalentemente attraverso le feci (Swaisland et al., 2001).

I pazienti con alterazioni epatiche moderate o severe, inaspettatamente, non mostrano alterazioni della farmacocinetica.

Non ci sono dati sull'influenza dell'insufficienza renale sulla farmacocinetica (Cohen et al., 2004).

ERLOTINIB

La via principale di eliminazione del farmaco è quella epatica (Ling et al., 2006).

Non ci sono dati riguardanti l'influenza delle disfunzioni epatiche e renali sulla farmacocinetica del farmaco.

SORAFENIB

Il farmaco, eliminato quasi esclusivamente tramite il fegato, si ritrova per il 50% inalterato nelle feci a causa di un assorbimento limitato o da metabolismo ridotto (Kane et al., 2006).

Gli effetti dell'insufficienza renale ed epatica sono stati studiati solo di recente fornendo delle preziose informazioni sull'utilizzo del farmaco che è usato nel trattamento del carcinoma epatocellulare, spesso accompagnato da una grave insufficienza epatica.

La somministrazione di una singola dose contenente 400 mg di farmaco non produce alterazioni dell'AUC, indipendentemente dalla gravità dell'insufficienza epatica o renale.

Tuttavia, solo i pazienti che hanno lieve insufficienza renale o epatica tollerano, senza manifestare tossicità, una dose di 400mg due volte al giorno. I pazienti con insufficienza renale o epatica moderata necessitano di una dose ridotta del 50%, mentre i pazienti con gravi disfunzioni epatiche non tollerano il farmaco. Inaspettatamente, i pazienti con disfunzioni renali ed epatiche molto gravi tollerano 200 mg di farmaco una volta al giorno.

Non è stata trovata nessuna spiegazione che possa chiarire tale contraddizione (Miller et al., 2009).

SUNITINIB

Non sono stati effettuati studi su pazienti con grave insufficienza epatica o renale. Tuttavia, in un *case report*, le concentrazioni plasmatiche di sunitinib di due pazienti in emodialisi in terapia con il TKI, sono paragonabili a quelle dei pazienti con normale funzionalità renale (Izzedine et al., 2009).

DASATINIB

Non ci sono dati riguardanti gli effetti l'insufficienza renale o epatica sulla farmacocinetica del farmaco.

LAPATINIB

Il farmaco è eliminato principalmente per via epatica. Una cospicua parte della dose orale somministrata non viene assorbita ed è eliminata tramite le feci (Medina et al., 2008).

Nei pazienti affetti da insufficienza epatica grave è stato osservato un aumento dell'AUC del 60%, mentre l'emivita di eliminazione è incrementata di 3 volte (Medina et al., 2008).

Non ci sono dati riguardanti pazienti affetti da insufficienze renali.

NILOTINIB

Più del 50% del farmaco viene eliminato inalterato con le feci, che rappresentano la via principale di eliminazione del farmaco (van Erp et al., 2009).

Non ci sono dati riguardanti gli effetti dell'insufficienza renale o epatica sulla farmacocinetica di nilotinib. Tuttavia la scheda tecnica del farmaco mette in guardia i pazienti che hanno compromissioni epatiche da eventuali rischi (Hazakira et al., 2008)

Tabella 3. Effetti della compromissione renale ed epatica sulla farmacocinetica degli inibitori delle tirosin chinasi. DLT=Dose limitante la tossicità. ?= sconosciuto. ↑=aumento. ↓=diminuzione (van Erp et al., 2009).

Farmaco	Compromissione epatica			Compromissione renale		
	Lieve	Moderata	Grave	Lieve	Moderato	Grave
Imatinib	Nessun effetto	Nessun effetto	↑esposizione a imatinib e CGP74588. ↓dose (300mg/giorno)	↑esposizione a imatinib. Nessun aggiustamento della dose.	↑esposizione a imatinib. ↓dose (200 mg/giorno)	?
Gefinitib	Nessun effetto	Nessun effetto	Nessun effetto	?	?	?
Erlotinib	?	?	?	?	?	?
Sorafenib	Nessun effetto	DLT si manifesta a dosi ridotte. ↓dose (200 mg)	DLT si manifesta a dosi ridotte. Dati discordanti non consentono di definire una dose adeguata	Nessun effetto	DLT si manifesta a dosi ridotte. ↓dose (200 mg)	DLT si manifesta a dosi ridotte. ↓dose (200 mg)
Sunitinib	?	?	?	?	?	?
Dasatinib	?	?	?	?	?	?
Lapatinib	?	Nessun effetto	↑ esposizione a lapatinib (60%). ↓ dose (750 mg/giorno)	?	?	?
Nilotinib	?	?	?	?	?	?

4.4 Trasportatori di farmaci

I trasportatori di farmaci sono in grado di influenzare l'esposizione ai medicinali attraverso vari meccanismi. A causa della loro espressione nell'intestino, nel fegato e nei reni sono in grado di influenzare l'assorbimento dei farmaci nel tratto gastrointestinale, il metabolismo epatico e l'eliminazione biliare e renale (**figura 6**; Ho and Kim, 2005; Funk, 2008). Inoltre sono in grado di influenzare la penetrazione dei farmaci in certi tessuti in quanto sono espressi nelle barriere sangue/tessuto. Nel cervello, ad esempio, molti farmaci raggiungono concentrazioni molto più basse di quelle riscontrabili negli altri tessuti a causa dell'alta espressione di trasportatori di efflusso nella barriera ematoencefalica. I trasportatori di farmaci sono espressi anche sulle cellule tumorali, dunque potrebbero essere determinanti nel garantire il raggiungimento delle giuste concentrazioni di farmaco nel sito d'azione; un esempio ben noto è rappresentato dalla sovraespressione di ABCB1 (nota anche come MDR1, multidrug resistance 1) nelle cellule tumorali, uno dei meccanismi coinvolti nella resistenza alle terapie con agenti antitumorali. Infine non si esclude che si possano verificare interazioni farmacocinetiche, durante la somministrazione concomitante di due o più farmaci, causate dall'inibizione o induzione di questi trasportatori (Shitara et al., 2005; Müller and from, 2011).

Dal punto di vista funzionale questi trasportatori possono essere divisi in due gruppi, nel primo troviamo i trasportatori che mediano l'efflusso dei farmaci trasportando i farmaci dall'interno delle cellule verso il compartimento extracellulare, nel secondo troviamo i trasportatori di influsso che mediano l'assorbimento dei farmaci nelle cellule (**figura 6**).

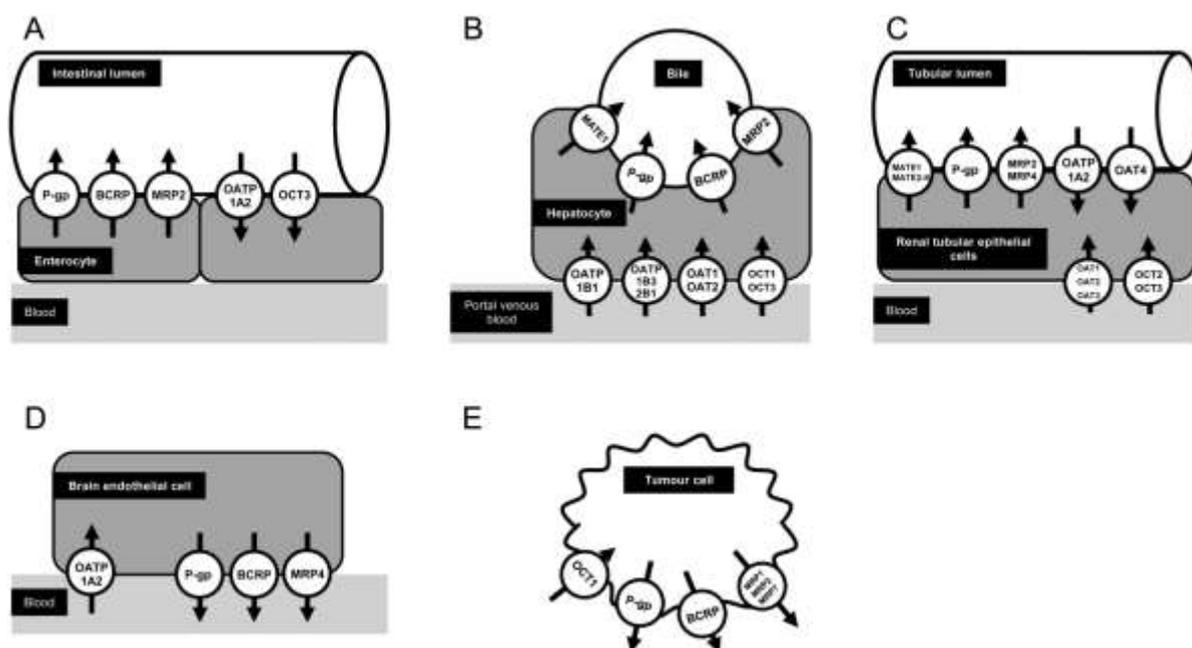


Figura 6. espressione dei trasportatori di farmaci nei tessuti. A enterociti. B epatociti. C cellule tubulari renali. D cellule endoteliali del cervello. E cellule tumorali. (Mandery et al., 2012)

Le proteine transmembranarie appartenenti alla famiglia ABC (ATP-binding cassette) come ABCB1 (P-glicoproteina; P-gp), ABCC1 (multidrug resistance-associated protein; MRP1) e ABCG2 (breast cancer resistance protein; MXR), sono trasportatori di efflusso in grado di influenzare significativamente l'assorbimento nel tratto gastrointestinale e l'eliminazione renale e biliare di molti farmaci. Questi trasportatori sono infatti localizzati nelle membrane apicali degli enterociti, epatociti e cellule del tubulo prossimale del rene (Fromm, 2004; Keppler, 2011).

I trasportatori per l'estruzione di farmaci e tossine 1 (MATE1) e 2-K (MATE2-K) sono altri trasportatori di efflusso per cationi localizzati nel fegato e nei reni (Minematsu e Giacomini, 2011).

Le proteine SLC sono invece trasportatori di influsso. Appartengono alla superfamiglia SLC la famiglia dei trasportatori degli anioni organici OATP (tra cui le proteine OATP1B1, OATP1B3 e OATP2B1), la famiglia dei trasportatori dei peptidi (pepT1), la

famiglia dei trasportatori dei cationi organici OCT (tra cui OCT1, OCT2 e OCT3) e la famiglia dei trasportatori degli anioni organici OAT.

I trasportatori OATP, OAT e OCT1 sono tutti localizzati nella membrana basolaterale degli epatociti dove mediano l'assorbimento dei farmaci dal sangue portale agli epatociti (**figura 6**; König, 2011; Niemi et al., 2011).

OCT2 è stato localizzato nella membrana basolaterale delle cellule del tubulo prossimale del rene, dove si ritrovano anche i trasportatori OATP, che mediano il primo passo dell'escrezione renale di alcuni farmaci (**figura 6**; Niemi et al., 2011).

Tabella 4. *Proteine di influsso e i rispettivi geni.*

proteina	OATP1B1	OATP1B3	OATP2B1	OAT	OCT1	OCT2
gene	SLCO1B1	SLCO1B3	SLCO2B1	SLC22A6	SLC22A1	SLC22A2

Tabella 5. *Proteine di efflusso e i rispettivi geni.*

proteina	P-gP	BCRP	MRP2	MATE1	MATE2-K
gene	ABCB1	ABCG2	ABCC2	SLC47A1	SLC47A2

IMATINIB

È il TKI per cui si hanno maggiori informazioni riguardanti il rapporto con i trasportatori di farmaci.

È dimostrato che imatinib è un substrato di OCT1 (Thomas et al., 2004), ma il trasportatore contribuisce all'assorbimento del farmaco in maniera modesta (Hu et al., 2008).

Esperimenti in vitro dimostrano che il farmaco non è trasportato da OATP1B1, OCT2, OCT3, OAT1, OAT2, OAT3 e OCTN1, mentre risulta essere un substrato di OATP1A2, OATP1B3 e OCTN2 ma la rilevanza in vivo di questo trasporto non è stata ancora dimostrata (Mandery et al., 2011).

Diversi studi confermano che imatinib è substrato ed inibitore della P-glicoproteina e di BCRP (Mandery et al., 2011). In uno studio condotto usando come modello cellule umane di osteosarcoma, imatinib ha ridotto la resistenza al topecan mediata da BCRP (Houghton et al., 2004). In un altro studio in vitro è stato osservato un aumento dell'assorbimento cellulare di nilotinib se cosomministrato con imatinib, riconducibile alla capacità di quest'ultimo di inibire la P-glicoproteina e BCRP (White et al., 2007).

Sono stati condotti parecchi studi per chiarire il ruolo che i polimorfismi di geni che codificano per i trasportatori di farmaci possono avere sulla farmacocinetica dei TKI e/o sul risultato clinico (**tabella 5**), anche perché la presenza di trasportatori altamente polimorfici potrebbe spiegare, almeno in parte, la grande variabilità interindividuale dell'esposizione al farmaco.

In uno studio recente è stata osservata una diminuzione della clearance di imatinib nei pazienti affetti da LMC con genotipo SLCO1A2 -361GG rispetto ai pazienti con genotipi -361GA o -361AA (Yamakawa et al., 2011).

Il trasportatore OCT1 è stato individuato come uno dei fattori in grado di influenzare l'esito clinico del trattamento con imatinib, infatti una maggiore espressione di questo trasportatore è associata ad una migliore risposta al trattamento rispetto ai pazienti che hanno una bassa espressione del gene o la cui proteina è scarsamente funzionante (White et

al., 2006; White et al., 2007; White et al., 2010; Wang et al., 2010). Esiste dunque una correlazione tra l'espressione e l'attività di OTC1 con la prognosi della malattia ma il meccanismo che sta alla base di ciò non è ancora chiaro. Da un ulteriore studio infatti è emerso che OTC1 è solo un trasportatore modesto di imatinib (Hu et al., 2008). Lo studio mostra anche che l'espressione del gene SLC22A1 nelle cellule leucemiche è interconnesso con l'espressione di SLCO1A2, ABCB1 e ABCG2 (Hu et al., 2008).

Visto il grande interesse per questo trasportatore, sono stati effettuati molti studi farmacogenetici sul gene SLC22A1 che codifica per OTC1 i cui risultati però sono spesso conflittuali. Uno studio ha dimostrato un aumento del rischio di resistenza al farmaco in pazienti portatori del polimorfismo c.480GG nel gene SLC22A1 (Kim et al., 2009) mentre in uno studio successivo non è stato provato che questo polimorfismo possa influenzare la risposta al farmaco (Takahashi et al., 2010). Il genotipo c.1222GG del gene SLC22A1, invece, è associato ad aumento delle risposte molecolari nel trattamento della LMC (Takahashi et al., 2010).

Come già discusso in precedenza, imatinib è un substrato di della P-glicoproteina e di BCRP, pertanto polimorfismi riguardanti i loro geni potrebbero influenzare l'assorbimento e l'eliminazione del farmaco, ma anche in questo caso i risultati degli studi condotti sono spesso in contrasto tra loro ed è necessario procedere con ulteriori ricerche. Per il gene ABCG2, ad esempio, sono stati condotti due studi sul polimorfismo c.421>A e l'impatto che esso può avere sul risultato clinico del trattamento della LMC con imatinib. Dal primo studio è emerso che tale polimorfismo causa un decremento della risposta, mentre nel secondo studio non è stato osservato nessun decremento (Takahashi et al., 2010).

Risultano interessanti degli studi effettuati sul gene ABCB1 riguardanti il polimorfismo c.3435C>T. Il genotipo c.3435TT conduce a un decremento della sopravvivenza generale

dei pazienti con LMC (Kim et al., 2009), invece il genotipo c.3435CC mostra una bassa resistenza ad imatinib (Ni et al., 2011).

GEFITINIB

Il farmaco è un substrato della P-glicoproteina e di BCRP (Agarwal et al., 2010). Studi condotti su animali hanno dimostrato che le basse concentrazioni di farmaco riscontrabili nel cervello dipendono dall'attività di queste proteine che limitano il passaggio di gefitinib attraverso la BEE (Agarwal et al., 2010; Kawamura et al., 2009).

Diversi studi indicano che gefitinib è in grado di inibire la P-glicoproteina; si è infatti dimostrato capace di ridurre in vitro, in modo dose dipendente, la resistenza a paclitaxel e docetaxel mediata proprio dalla P-gP (Kitazaki et al., 2005).

Gefitinib sembra essere inibitore anche della proteina BCRP (Yang et al., 2005) e del trasportatore MATE2-K (Minematsu e Giacomini, 2011).

Studi su cellule che sovraesprimevano OTC1 E OTC2 hanno dimostrato che il farmaco non è un substrato di questi trasportatori, ma è un loro inibitore come dimostrato in uno studio in cui ha ridotto l'assorbimento di MPP⁺ (1metil-4 fenil piridinio) normalmente mediato da questi trasportatori (Galetti et al., 2010).

I pazienti portatori del polimorfismo ABCG2 c.421C>A mostrano una maggiore esposizione al farmaco e hanno maggior rischio di avere diarrea rispetto a coloro che hanno il genotipo ABCG2 wild-type (Li et al., 2007; Cusatis et al., 2006). Gli aplotipi di ABCG2 c-15622C>T e c.1143C>T incrementano il rischio di diarrea (Lemos et al., 2010).

ERLOTINIB

Gli esperimenti in vitro hanno dimostrato che erlotinib e il suo metabolita OSI-420 sono substrati dei trasportatori OAT3 e OCT2 (Elmeliegy et al., 2011).

Il farmaco in vitro si è dimostrato substrato della P-glicoproteina e di BCRP (Marchetti et al., 2008; Kodaira et al., 2010; Elmeliegy et al., 2011), mentre in topi deficitari di queste proteine è stato osservato un aumento significativo della biodisponibilità orale (Marchetti et al., 2008; Kodaira et al., 2010; Elmeliegy et al., 2011). Oltre ad essere un loro substrato, erlotinib è anche un inibitore di questi trasportatori d'efflusso, è stato infatti dimostrato in studi in vitro che il farmaco è in grado di ridurre la resistenza a certi farmaci mediata da P-gP e BCRP (Shi et al., 2007; Noguchi et al., 2009). Inoltre, erlotinib è in grado di inibire anche MATE2-K e OCT1 (Minematsu e Giacomini, 2011).

Sono stati effettuati alcuni studi di farmacogenetica, tra questi uno studio sul polimorfismo c.421C>A del gene ABCG2 che è stato associato ad una diminuzione del 24% della clearance del farmaco (Thomas et al., 2009). In uno studio condotto su 80 pazienti è stato dimostrato che il diplotipo di due loci polimorfici di ABCG2, c.1143C/T e -15622C/T, causa una riduzione dell'espressione del trasportatore BCRP ed è associato ad un incremento dell'AUC di erlotinib (Rudin et al., 2008). In contrasto con quanto dimostrato da Thomas et al. (2009), in questo studio il polimorfismo di ABCG2 c.421C>A non è associato a variazioni della clearance di erlotinib (Rudin et al., 2008).

SUNITINIB

In vitro sunitinib si è dimostrato sia substrato che inibitore della P-gP e di BCRP, mentre il suo assorbimento pare non sia mediato dai principali trasportatori di ingresso (OATP, OCT1, OAT1, OAT3 e OCTN) (Hu et al., 2009; Tang et al., 2012; Shukla et al., 2009).

Il genotipo ABCG2 c.421AA è associato ad elevate concentrazioni plasmatiche di diversi farmaci; recentemente, in un paziente affetto da carcinoma renale portatore di tale polimorfismo, sono state riscontrate concentrazioni plasmatiche di sunitinib molto più alte di quelle normalmente riscontrate in pazienti aventi genotipo CA o CC (Mizuno et al., 2010).

In uno studio condotto su 136 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, l'aplotipo TCG di ABCB1 (c.3435C>T, c.1236C>T, c.2677G>T) è associato con un aumento significativo della sopravvivenza libera da progressione (van der Veldt et al., 2011).

In uno studio condotto su 219 pazienti trattati con sunitinib, in pazienti con aplotipo TT di ABCG2 (-15622C>T, c.1143C>T) si è osservato un aumento del rischio di manifestare tossicità di grado superiore a 2. Inoltre la presenza di una copia di TTT nell'aplotipo ABCB1 (c.3435C>T, c.1236C>T, c.2677G>T) aumenta significativamente il rischio di sviluppare la sindrome mano-piede (van Erp et al. 2009a).

SORAFENIB

In studi in vitro è stato osservato che l'assorbimento di sorafenib non è influenzato dai principali trasportatori di ingresso (Hu et al., 2009), è invece emerso che il farmaco è trasportato marginalmente dalla P-glicoproteina (Hu et al., 2009; Agarwal et al., 2011) e in misura maggiore da BCRP (Lagas et al., 2010; Agarwal et al., 2011). In studi condotti su

topi, le concentrazioni plasmatiche di sorafenib risultano inalterate in animali carenti di P-gP e/o BCRP, mentre le concentrazioni del farmaco nel cervello risultano aumentate nei topi deficitari di entrambe le proteine rispetto ai topi wild-type (Hu et al., 2009; Lagas et al., 2010; Agarwal et al., 2011).

Il ruolo del trasportatore MRP2 è per il momento poco chiaro, infatti in uno studio è emerso che sorafenib è un substrato di questo trasportatore (Shibayama et al., 2011), ma ciò non è stato riscontrato in uno studio successivo (Hu et al., 2009); è stato però dimostrato che è in grado di inibire MEP2 in vitro come anche MEP4 e P-gP (Hu et al., 2009; Agarwal et al., 2011).

NILOTINIB

Nilotinib non è un substrato di OCT1 ma è un suo inibitore (Davies et al., 2009), questa interazione probabilmente non è clinicamente rilevante poiché, affinché possa verificarsi, sono necessarie concentrazioni molto più alte di quelle normalmente usate nella pratica clinica (Minematsu e Giacomini, 2011).

In uno studio in vitro il farmaco ha inibito l'assorbimento cellulare della metformina mediato da OCT3 (Minematsu e Giacomini, 2011).

Sono stati effettuati molti studi per chiarire il ruolo svolto dalle proteine BCRP e P-g P, da cui sono emersi dati molto conflittuali. Uno studio condotto in vitro riporta che nilotinib è un substrato della P-glicoproteina dal momento che quando somministrato con verapamil, inibitore del trasportatore, non si ha più resistenza al TKI (Mahon et al., 2008). Tuttavia, in

uno studio più recente, l'inibizione della P-glicoproteina non ha modificato l'assorbimento cellulare di nilotinib (Haouala et al., 2010).

In uno studio nilotinib viene descritto come un substrato ad alta affinità per la proteina BCRP (Hegedus et al., 2009), ma in uno studio precedente l'affinità risultava modesta (Brendel et al., 2007). Infine altri dati indicano che nilotinib non è trasportato da P-gP, BCRP o MRP1 (Davies et al., 2009).

I risultati di vari studi indicano nilotinib come un potente inibitore sia della P-glicoproteina che di BCRP (Davies et al., 2009; Tiwari et al., 2009). Nilotinib è un inibitore di P-gP e BCRP più potente di dasatinib e imatinib (Dohse et al., 2010). Alcuni dati dimostrano che l'inibizione della P-gP mediata da nilotinib in cellule leucemiche ha portato ad un aumento dell'accumulo intracellulare di dasatinib, con delle implicazioni importanti per la combinazione dei due TKI nella pratica clinica.

Nilotinib è anche in grado di limitare la resistenza al paclitaxel mediata dalla proteina MRP7 tramite l'inibizione di questo trasportatore di efflusso (Shen et al., 2009)

LAPATANIB

Lapatanib è trasportato in vitro da BCRP e P-glicoproteina (Polli et al., 2008), ed è in grado di inibire in vitro P-gP, BCRP e MRP7 (Dai et al., 2008; Molina et al., 2008). Queste proprietà potrebbero essere sfruttate in terapia; l'attività dei chemioterapici convenzionali è spesso limitata da resistenza mediata proprio da questi trasportatori, pertanto l'associazione di questi farmaci con lapatanib potrebbe aumentare l'efficacia del trattamento. Molina et al. (2008) hanno dimostrato che la combinazione di lapatanib con il topecan, substrato di BCRP e P-glicoproteina, ha una maggiore efficacia nel trattamento del cancro alla mammella.

L'inibizione della proteina P-gP mediata da lapatanib può modificare la farmacocinetica di farmaci che sono substrati del trasportatore, come è stato osservato in vitro per la digossina la cui AUC è stata aumentata di circa l'80% (Fachinformation, 2010).

DASATINIB

Dasatanib è trasportato in vitro dalla P-glicoproteina e da BCRP (Chen et al., 2009; Hegedus et al., 2009), ma non è un potente inibitore di questi trasportatori (Hiwase et al., 2008).

Tabella 6. *Principali trasportatori degli inibitori delle tirosin-chinasi.*

Farmaco	Trasportatore	In vitro	Animali
Imatinib	OATP1A2	cellule HeLa(Eechoute et al., 2011) oociti Xenopus laevis(Hu et al., 208 ;Yamakawa et al., 2011; Eechoute et al., 2011)	
	OATP1BB3	Oociti Xenopus laevis(Hu et al., 2008)	
	OCT1	Cellule CEM (Thomas et al., 2004) Cellule CML (white et al., 2006 ; Wang et al., 2008) Cellule HEK293 (Hu et al., 2008)	
	OCTN2	Cellule HEK293(Hu et al., 2008)	
	P-gp	Cellule K562(Mahon et al., 2003) Cellule LLC-PK1(Hu et al., 2008) Cellule MDCKII (Dai et al., 2003; Thomas et al., 2004)	Topi Abcb1a/1b(-/-) (Dai et al., 2003, Zhou et al., 2009) Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Zhou et al., 2009)
	MRP4	Cellule Saos2 (Hu et al., 2008)	
	BCRP	Cellule HEK293(Burger et al., 2004) Cellule MCF7(Burger et al., 2004) Cellule MDCKII(Breedveld et al., 2005) Cellule Saos2(Hu et al., 2008)	Topi Abcg2(-/-) (Zhou et al., 2009) Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Zhou et al., 2009)
Gefitinib	P-gp	Cellule MDCKII(Agarwal et al., 2010)	Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Kawamura et al., 2009; Agarwal et al., 2010)
	BCRP	Cellule HEK293(Li et al., 2007) Cellule MDCKII(Argarwal et al., 2010)	Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Kawamura et al., 2009; Agarwal et al., 2010)
Erlotinib	OAT3	Cellule HEK293(Elmeliegy et al., 2011)	
	OCT2	Cellule HEK293(Elmeliegy et al., 2011)	
	P-gp	Cellule LLC-PK1(Marchetti et al.,2008; Kodaira et al., 2010) Cellule MDCKII(Marchetti et al 2008)	Topi Abcb1a/1b(-/-) (Marchetti et al., 2008) Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Marchetti et al., 2008; de Vries et al., 2010 ; Kodaira et al., 2010)
	BCRP	Cellule HEK293(Li et al., 2007) Cellule MDCKII(Marchetti et al.,2008; Kodaira et al., 2011)	Topi Abcg2 (-/-) (Kodaira et al., 2010) Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Marchetti et al., 2008; de Vries et al., 2010 ; Kodaira et al., 2010; Elmeliegy et al., 2011.)

Sunitinib	P-gp	Cellule K562(Haouala et al., 2010) Cellule LLC-PK1 (Hu et al., 2009) Cellule MDCKII (Tang et al., 2011)	Topi Abcb1a/1b(-/-) (Hu et al., 2009 ;Tang et al., 2011) Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Tang et al., 2011)
	BCRP	Cellule MDCKII (Tang et al., 2011)	Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Tang et al., 2011)
Sorafenib	P-gp	Cellule epiteliali di adenocarcinoma coloretale umane (Caco-2, Gnoth et al., 2010) Cellule K562 (Haouala et al., 2010) Cellule LLC-PK1(Hu et al., 2009 ; Gnoth et al., 2010) Cellule MDCKII(Lagas et al., 2010)	Topi Abcb1a/1b(-/-) (Hu et al., 2009 ;Gnoth et al., 2010) Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Lagas et al., 2010 Asakawa et al.,2011)
	MRP2	Cellule LLC-PK1(Shibayama et al., 2011)	
	BCRP	Cellule MDCKII(Lagas et al., 2010 ; Agarwal et al., 2011)	Topi Abcg2(-/-) (Lagas et al., 2010 Agarwal et al.,2011) Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Lagas et al., 2010 ;Agarwal et al 2011 ;Asakawa et al.,2011)
Nilotinib	P-gp	Cellule K562(Mahon et al., 2008)	
	BCRP	Cellule K562(Haegedus et al., 2009)	
Lapatinib	P-gp	Cellule MDCKII(Polli et al., 2008)	Topi Abcb1a/1b(-/-)(Polli et al., 2009) Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Polli et al., 2009)
	BCRP	Cellule MDCKII(Polli et al., 2008)	Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Polli et al., 2009)
Dasatinib	P-gp	Cellule CCRF-CEM(Hiwase et al., 2008) Cellule K562(Hiwase et al., 2008 ; Hegedus et al., 2009 Haouala et al., 2010) Cellule MDCKII (Chen et al., 2009 ; Lagas et al., 2009)	Topi Abcb1a/1b(-/-) (Lagas et al., 2009) Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Chen et al., 2009 ; Lagas et al., 2009)
	BCRP	Cellule K562(Hiwase et al., 2008 ; Hegedus et al., 2009) Cellule MDCKII (Chen et al., 2009 ; Lagas et al., 2009)	Topi Abcb1a/1b(-/-) Abcg2(-/-) (Chen et al., 2009 ; Lagas et al., 2009)

Tabella 7. *Effetto dei polimorfismi dei trasportatori sulla farmacocinetica e/o farmacodinamica degli inibitori delle tirosin chinasi.*

Farmaco	Proteina	Gene	Polimorfismo	Effetto sulla PK	Effetto sulla PD(esito/tossicità)
IMATINIB	OATP1A2	SLCO1A2	-361GG	Riduce la clearance (LMC)	
	OCT1	SLC22A1	c.480GG		↓ della risposta. ↑ del rischio di resistenza
			c.1222GG	Non influenza le concentrazioni minime	↑ il tasso di risposta
	BCRP	ABCG2	c.421C>A	Non influenza la clearance(GIST) Incrementa le Concentrazioni minime(LMC)	Non influenza le risposte molecolari
	P-g P	ABCB1	c.3435TT		↓Sopravvivenza generale
GEFITINIB	BCRP	ABCG2	c.421C>A	↑Accumulo di farmaco	↑Rischio di diarrea(tumori solidi)
			Aplotipo TT c.1143C>T -15622C>T		↑Rischio di diarrea(tumore al polmone non a piccole cellule)
ERLOTINIB	BCRP	ABCG2	C.421>A	↓ Della clearance del 24%(tumore al polmone non a piccole cellule)	
			c.1143/ -15622diplotipo CC/TT o TT/TT	↑Espressione BCRP ↑AUC e Cmax	Non c'è ↑di tossicità (diarrea o tossicità cutanea)

SUNITINIB	BCRP	ABCG2	c.421AA	↑Concentrazioni plasmatiche	
			Aplotipo TT-15622C>T c.1143C>T		↑Rischio tossicità >grado 2(GIST)
	P-gP	ABCB1	Aplotipo TCG c.3435C>T c.1236C>T c.2677G>T		↑Sopravvivenza libera da professione(carcinoma renale metastatico)
			Aplotipo TTT c.1236C>T c.2677G>T c.3435C>T		↑rischio di sindrome mano piede(GIST, carcinoma metastatico)

5 Le interazioni farmacologiche degli anticorpi monoclonali (mAb)

Le interazioni tra farmaci di sintesi e anticorpi monoclonali rappresentano una nuova area di ricerca farmacologica. A differenza delle interazioni tra i farmaci convenzionali i meccanismi con cui si verificano sono piuttosto complessi e, allo stato attuale, poco compresi.

Ad oggi, si conoscono pochi cambiamenti nell'esposizione sistemica di farmaci cosomministrati con anticorpi monoclonali terapeutici e in pochi casi è stato necessario uno specifico aggiustamento delle dosi. Tuttavia, sono necessarie ricerche più ampie che possano delucidare i meccanismi che stanno alla base di interazioni farmacologiche dirette o indirette e che chiariscano l'impatto che queste possono avere sull'uso clinico degli mAb. È infatti ormai importante per gli scienziati che sviluppano farmaci, per l'industria farmaceutica e per le agenzie di regolamentazione, conoscere le possibili interazioni di questi farmaci. Tale necessità sarà ancora più pressante quando saranno messi in commercio mAb somministrabili attraverso vie di somministrazione alternative quali, ad esempio quella inalatoria e nasale.

5.1 mAb come promotori di interazioni

L'eliminazione degli mAb avviene attraverso vie diverse da quelle utilizzate per i farmaci di sintesi, così da un punto di vista meccanicistico, sembra improbabile che si possano verificare interazioni farmacologiche durante la somministrazione concomitante dei due.

Alcuni anticorpi monoclonali, tuttavia, possono alterare in modo indiretto la clearance dei farmaci di sintesi attraverso le loro proprietà farmacologiche. È stato infatti dimostrato che le citochine proinfiammatorie hanno effetti significativi sull'espressione di alcune isoforme enzimatiche del citocromo P450. Così, gli mAbs che hanno come target citochine in grado di modulare l'espressione di certe isoforme CYP possono alterare il metabolismo e dunque

la clearance di quei farmaci metabolizzati da queste vie enzimatiche (**Figura 7**) (Zhou e Mascelli, 2011).

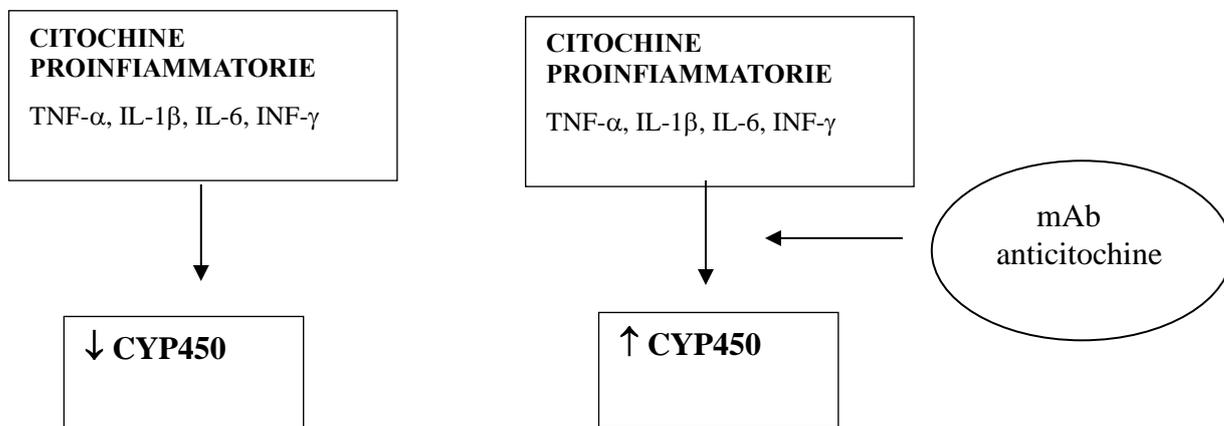


Figura 7. Effetto degli mAb sull'attività del CYP450.

Il fegato risponde alle infezioni e alle infiammazioni aumentando i livelli di proteine di fase acuta e diminuendo l'espressione delle proteine coinvolte nel metabolismo dei farmaci. Il processo infiammatorio conduce alla down-regulation degli enzimi del CYP450, principali responsabili del metabolismo dei farmaci (Morgan, 1997). Ciò può essere causa di decremento della clearance e aumento del rischio di tossicità di alcuni farmaci. Una delle prime osservazioni al riguardo si ebbe in uno studio condotto su topi nei quali era stata indotta epatite virale. L'infezione, modulando l'espressione enzimatica, aveva modificato il metabolismo della stricnina e dello exobarbital (Kato et al., 1963). Successivamente nell'uomo è stato osservato che l'infezione influenzale può ridurre la clearance della teofillina (Chang et al., 1978), determinando in alcuni casi l'ospedalizzazione di pazienti che hanno manifestato effetti tossici sul sistema nervoso

centrale (cefalea, crisi epilettiche). In uno studio clinico condotto su pazienti affetti da epatite cronica è stato poi dimostrato che la somministrazione di interferone (INF)- α diminuisce la clearance della teofillina, confermando l'ipotesi che l'interferone endogeno è in grado di modulare l'espressione di certe isoforme enzimatiche (Williams et al., 1987). Inoltre, in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo, la produzione di citochine infiammatorie è stata correlata con un significativo incremento dell'esposizione sistemica alla ciclosporina (Chen et al., 1994).

I livelli plasmatici di IL-6 sono stati collegati ad una diminuzione del metabolismo CYP-dipendente di alcuni farmaci in pazienti oncologici (Rivory et al., 2002) e in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia (Frye et al., 2002).

Un aumento della produzione endogena di citochine proinfiammatorie si ha anche dopo alcuni interventi chirurgici. È stato riscontrato un aumento delle concentrazioni sistemiche di carbamazepina, correlate ad un aumento della concentrazione di IL-6, successivamente a interventi di chirurgia dell'epilessia (Gidal et al., 1996).

Sono stati condotti numerosi studi che documentano gli effetti delle citochine sul CYP450. Quello condotto da Aitken e Morgan analizza gli effetti di vari agenti proinfiammatori quali interleuchina-(IL) 1 β , IL-6, fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , fattore di crescita trasformante (TGF)- β e lipopolisaccaride batterico (LPS), sull'espressione genica del CYP450 negli epatociti umani, caratterizzando le isoforme CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C18 e CYP3A4, precedentemente valutate negli epatociti dei roditori. Aitken e Morgan (2007) indicano che le singole isoforme enzimatiche rispondono in maniera diversa alle varie citochine, suggerendo che nell'uomo la regolazione sul sistema CYP dipende dalla natura dello stimolo infiammatorio e che il fine controllo che hanno le citochine sugli enzimi CYP, può avere effetti critici sulla risposta ai farmaci durante i diversi stadi di malattia.

Per effettuare lo studio sono state utilizzate colture di epatociti umani provenienti da 9 donatori diversi di età compresa tra i 15 mesi e gli 84 anni, i risultati sono stati presentati come media dei dati provenienti dai singoli preparati (Aitken e Morgan, 2007).

In questo studio è stato dimostrato che l'espressione dell'enzima CYP2C8 subisce una notevole riduzione in tutti i trattamenti saggiati (**Figura 8A**). Il lipopolissaccaride è la sostanza con cui si verifica la maggiore riduzione dei livelli di mRNA (circa l'80% rispetto al controllo), mentre tutte le citochine causano una riduzione dell'espressione genica compresa tra il 40% e il 60%.

L'espressione genica delle isoforme CYP2C9 e CYP2C19 si riduce in modo significativo (circa del 30-50%), solo in presenza rispettivamente delle citochine IL-6 e TGF (**Figura 8B e 8D**).

Sebbene l'enzima CYP2C18 sia poco espresso negli epatociti umani (Aitken e Morgan 2007), i livelli di mRNA di questa isoforma enzimatica non sono modificati dal trattamento con citochine (**Figura 8C**).

L'enzima CYP3A4 è modulato da tutte le citochine. La risposta ai trattamenti è dunque simile a quella del CYP2C8, ma molto più ampia. Infatti, LPS, IL-1 e IL-6 ne riducono i livelli al di sotto del 5% del valore ottenuto nei controlli (**Figura 8E**).

Il CYP2B6 subisce un decremento significativo di circa l'80% solo in presenza di IL-6 e IFN γ (**Figura 8F**), mentre le cellule trattate con TGF mostrano un incremento di circa 2,5 volte dell'espressione genica di questo isoenzima (non statisticamente significativo).

Quindi, tutti i trattamenti con citochine causano una significativa down-regulation delle isoforme CYP2C8 e CYP3A4. L'isoforma CYP2C18, che è espressa a bassi livelli nel fegato, è l'unica a non essere regolata da citochine, mentre, tutte le altre isoforme CYP2C e quella CYP2B6 sono regolate solo da citochine specifiche. CYP2C9 e CYP2C19, in maniera simile tra loro, vanno incontro a down-regulation in presenza di IL-6 e TGF,

mentre la loro espressione genica non viene modificata. CYP2B6 risponde solo a IL-6 e IFN. È interessante notare che la citochina IL-6 è in grado di causare down-regulation di tutte le isoforme enzimatiche studiate (Aitken e Morgan, 2007).

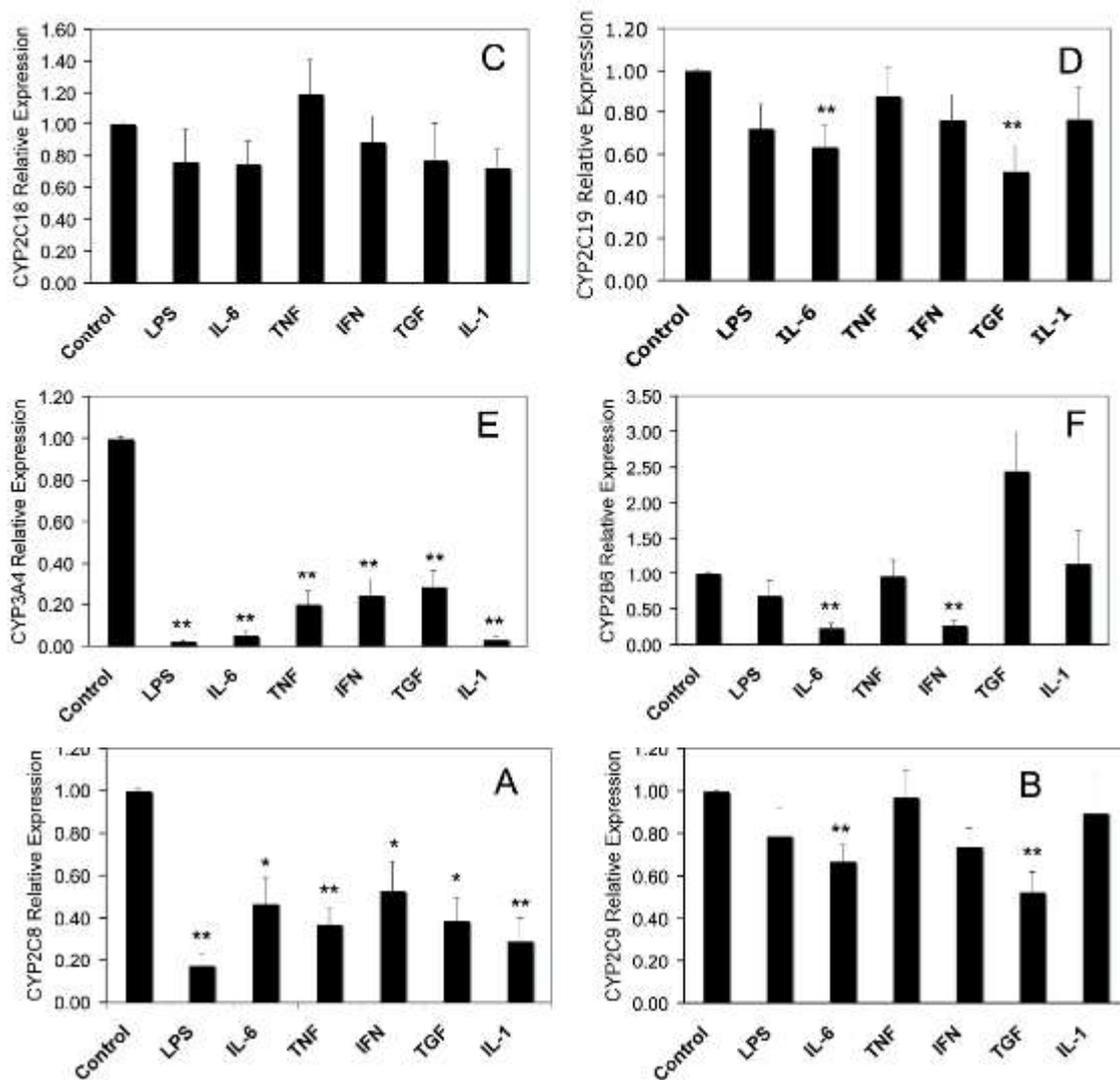


Figura 8. Effetti delle citochine sull'espressione dell'mRNA del CYP negli epatociti umani. Le cellule sono trattate con un tampone fosfato salino (1 μ l/ml, controllo), lipopolisaccaride (LPS, 10 μ g/ml), interleuchina-6 (IL-6, 10 ng/ml), fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α , 10 ng/ml), interferone- γ (INF- γ 10 ng/ml), fattore di crescita trasformante- β (tgf, 10 ng/ml) o interleuchina-1 (IL-1, 5ng/ml) per 24 ore per poi determinare i livelli di mRNA di (A) CYP2C8, (B) CYP2C9, (C) CYP2C18, (D) CYP2C19, (E) CYP3A4 (F) e CYP2B6. Tutti i trattamenti sono stati portati a termine in triplice copia e ogni risultato è la media di 9 preparati in ogni gruppo. Differenze significative comparate con il controllo sono denotate da *= p < 0,05 e **= p < 0,005. (Aitken and Morgan, 2007).

Tabella 8. *Sommario degli effetti di citochine proinfiammatorie sull'espressione genica del CYP450 (Aitken and Morgan, 2007).*

CYP mRNA	LPS	IL-6	TNF- α	IFN	TGF	IL-1
CYP2C8	↓	↓	↓	↓	↓	↓
CYP2C9	↔	↓	↔	↓	↔	↔
CYP2C18	↔	↔	↔	↔	↔	↔
CYP2C19	↔	↓	↔	↔	↓	↔
CYP3A4	↓	↓	↓	↓	↓	↓
CYP2B6	↔	↓	↔	↓	↔	↔

I meccanismi molecolari attraverso cui l'infiammazione e le singole citochine proinfiammatorie sopprimono gli isoenzimi CYP non sono stati ancora del tutto stati chiariti. Gli studi condotti su animali indicano che le citochine sono in grado di modificare l'espressione e l'attività di specifici fattori di trascrizione (**Figura 9**). Dunque, la diminuzione della trascrizione genica conduce ad una diminuzione dell'mRNA e alla sua traduzione in proteine, con conseguente diminuzione dell'attività enzimatica.

Altri meccanismi proposti coinvolgono processi post-trascrizionali, come ad esempio un aumento della degradazione dell'mRNA o delle proteine stesse. Inoltre, le citochine attivano l'ossido nitrico sintetasi 2 (NOS2), l'enzima responsabile della produzione di ossido nitrico (NO) il quale sembra inibire direttamente l'attività del CYP (Morgan et al., 2007).

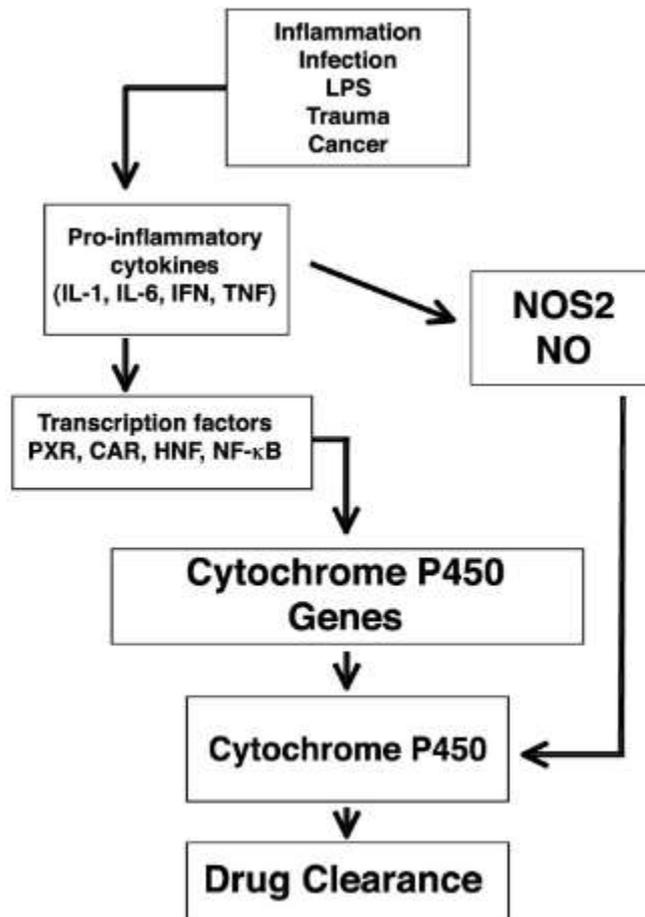


Figura 9. Le malattie che stimolano la produzione di citochine da parte dei macrofagi, monociti e cellule stromali, conducono alla modulazione dell'attività dei fattori di trascrizione epatici causando la down regulation dei geni che codificano per alcune isoforme del CYP450. Le citochine inoltre attraverso l'attivazione di NOS2 conducono ad un aumento dei livelli di NO che inibisce direttamente l'attività delle proteine CYP tramite la loro destabilizzazione. Abbreviazioni: CAR, recettore costitutivo dell'androstano; HNF, fattore nucleare epatocitario; NF-κB nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; NO, ossido nitrico; NOS2, ossido nitrico sintetasi 2; PXR, recettore X del pregnano. (Morgan et al., 2007).

Recentemente, sulla base di dati provenienti da studi in vitro, studi clinici o condotti su tessuti umani, è stata stilata una lista delle isoforme enzimatiche la cui attività è alterata in presenza di citochine o da modulatori di citochine, come certi mAb. Da questo lavoro si evince che IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, basiliximab (mAb anti IL-2), muromonab-CD3 e

tolicizumab (mAb anti IL-6), possono tutti alterare l'attività del CYP450 (Huang et al., 2010).

Anche infliximab, un anticorpo monoclonale anti-TNF α è in grado di modulare l'attività di certe isoforme CYP nei ratti (Ling e Jamali, 2009).

L'artrite indotta da adiuvante (AIA) nei ratti, essendo associata ad alti livelli di citochine proinfiammatorie, è un buon modello sperimentale per valutare l'impatto delle malattie infiammatorie sull'attività del sistema del CYP450. Nei ratti AIA è stata osservata una diminuzione della clearance di verapamil, dovuta ad una diminuzione dell'attività del CYP450 (Ling e Jamali, 2005), e un aumento del tempo di addormentamento durante il trattamento con pentobarbital (Dipasquale et al., 1974) ed exobarbital (Baumgartner et al., 1974). Inoltre, è stata osservata una significativa riduzione della clearance del propranololo (Guirguis e Jamali, 2003).

Infliximab si è dimostrato in grado di modulare l'attività del CYP450 ripristinandone parzialmente i livelli nel modello AIA. Tuttavia, la somministrazione di infliximab nei ratti affetti da artrite indotta da adiuvante non ha effetti significativi sulla clearance di verapamil che rimane diminuita (Ling e Jamali, 2009).

Dal momento che infliximab nel modello AIA si dimostra comunque in grado di aumentare significativamente i livelli totali del CYP1A e del CYP3A (Ling e Jamali, 2009), è necessario continuare ad investigare sugli effetti che questo può comportare sull'uomo e sulla clearance di altri farmaci.

Diversi studi scientifici mostrano le capacità di IL-6 di ridurre l'espressione dei principali enzimi del metabolismo. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche di IL-6 sono inversamente correlate con la clearance di alcuni farmaci metabolizzati da certe isoforme del CYP450.

Lo studio condotto da Aitken e Morgan (2007) ha dimostrato come IL-6 sia in grado di inibire l'espressione di CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 e CYP2C8. Uno studio in vitro successivo ha confermato le capacità inibitorie di IL-6 su varie isoforme enzimatiche, dimostrando che IL-6 è in grado di ridurre notevolmente la trascrizione in mRNA del gene che codifica per l'enzima CYP3A4 e, in misura minore, di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6. Inoltre, il trattamento delle colture cellulari con tolicizumab, un mAb anti-IL6, previene la diminuzione dell'espressione di mRNA indotta dalla citochina (Zhang et al., 2009).

Il blocco della via di segnalazione di IL-6, dunque, può alterare la farmacocinetica di farmaci che subiscono metabolismo epatico mediante il CYP450. L'incremento dell'attività enzimatica che deriva da questa interazione, può quindi ridurre la biodisponibilità dei farmaci e, in alcuni casi, condurre al fallimento terapeutico.

Tabella 9. Studi in vitro che valutano l'interazione tra IL-6 e gli enzimi del CYP450.

Autori	Isoforma CYP450	Effetti di IL-6 sull'attività enzimatica	Effetti di tolicizumab
Zhang et al.(2009)	CYP1A2 CYP2B6 CYP2C9 CYP2C1 CYP2D6 CYP3A4	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	il co-trattamento con tolicizumab previene queste variazioni
Aitken e Morgan (2007)	CYP2B6 CYP2C8 CYP2C9 CYP2C18 CYP2C19 CYP3A4	↓ al 20% del controllo ↓ al 50% del controllo ↓ al 65% del controllo Invariato ↓ al 35% del controllo ↓ al 5% del controllo	non valutato

Zhang e colleghi, in una seconda fase del loro studio, hanno anche valutato l'effetto di tolicizumab sulla simvastatina, substrato dell'isofoma enzimatica CYP3A4, e del destromorfano, substrato di CYP2D6 e CYP3A4, in pazienti affetti da artrite reumatoide. La biodisponibilità della simvastatina (AUC) è stata ridotta del 57% dopo una singola infusione di 10 mg/kg di tolicizumab (la scheda del farmaco prevede una dose standard di 8 mg/kg). La biodisponibilità del destromorfano non ha subito variazioni significative (Zhang et al., 2009).

In un altro studio è stato confermato che la biodisponibilità della simvastatina e del suo metabolita subisce una riduzione significativa durante il trattamento con tolicizumab (Schmitt et al., 2011).

Infine, uno studio ha evidenziato una riduzione di circa il 30% della biodisponibilità dell'omeprazolo, substrato dell'enzima CYP2C19, dopo quattro somministrazioni di tolicizumab (dose 8 mg/kg). Nello stesso studio era stata valutata anche la biodisponibilità del destromorfano che invece non ha subito variazioni (Terao et al., 2010).

Tabella 10. Studi clinici sulle interazioni tra tolicizumab e farmaci metabolizzati dal CYP450

Bibliografia	Farmaco	Isoforma CYP450 responsabile metabolismo	AUC del farmaco dopo trattamento con tolicizumab
Zhang et al. 2009	Simvastatina Destromorfano	CYP3A4 CYP2D6, CYP3A4	↓ invariata
Terao et al. 2010	Omeprazolo Destromorfano	CYP2C19 CYP2D6, CYP3A4	↓ invariata
Schmitt et al. 2011	Simvastatina	CYP3A4	↓

La diminuzione della biodisponibilità della simvastatina riscontrata nei due studi in vivo ha una potenziale importanza clinica dal momento che il 24% dei pazienti riceventi

tolicizumab durante gli studi clinici ha avuto un aumento significativo del colesterolo totale ($\geq 6,2$ mmol/L) e il 15% ha mostrato un incremento delle LDL ($\geq 4,1$ mmol/L). I pazienti affetti da artrite reumatoide hanno una tendenza maggiore a sviluppare malattie cardiovascolari, così, un aumento di un fattore di rischio come l'iperlipidemia può essere critico e va evitato. Nel caso di co-prescrizione di tolicizumab e simvastatina sarebbe opportuno procedere con un aggiustamento della dose della statina (Kim et al., 2012).

La biodisponibilità dell'omeprazolo è diminuita a causa dell'induzione esercitata da tolicizumab sul CYP2C9, ma in misura minore rispetto a quanto osservato per la simvastatina (Terao et al., 2010). Questo è in accordo con i dati in vitro che indicano che la riduzione dell'attività del CYP3A4, causata dall'esposizione a IL-6, è molto più elevata se confrontata con la riduzione dell'attività delle altre isoforme enzimatiche. Anche l'assenza di interazione tra tolicizumab e il destromorfano, la cui biodisponibilità rimane invariata, si può spiegare con il minore potere induttivo di tolicizumab sull'isoforma CYP2D6, principale responsabile del metabolismo del destromorfano.

Dal momento che il CYP3A4, che rappresenta il principale sistema enzimatico coinvolto nel metabolismo dei farmaci, è indotto in maniera significativa da tolicizumab, è ragionevole pensare che la biodisponibilità di molti altri farmaci, possa essere ridotta dal trattamento con questo anticorpo monoclonale.

I farmaci che inducono gli enzimi CYP3A4, come ad esempio la rifampicina, sono associati ad una riduzione dell'efficacia o al fallimento della contraccettione orale con 17α -etinilestradiolo.

Dato che l'attività del CYP3A4 è incrementata, anche se indirettamente, dal tolicizumab, è importante considerare le potenziali implicazioni cliniche della co-somministrazione dei due farmaci nelle donne che assumono contraccettivi orali.

Non va comunque sottovalutata la capacità di tolicizumab di indurre le altre isoforme enzimatiche, seppur in maniera minore rispetto al CYP3A4.

Il warfarin, noto anticoagulante orale usato per prevenire la formazione di trombi, è metabolizzato principalmente dall'enzima CYP2C9, ed è noto che polimorfismi a carico del gene che codifica per questa isoforma possono alterare il metabolismo del farmaco. Al momento non sono note interazioni tra il warfarin e tolicizumab, tuttavia, dal momento che gli studi in vitro indicano che anche CYP2C9 subisce una notevole riduzione di attività in presenza di IL-6, si può dedurre che tolicizumab possa incrementare molto l'attività di questo enzima, causando un aumento del metabolismo del warfarin che potrebbe rendere necessario l'aggiustamento della dose da somministrare e un monitoraggio più frequente dell'INR (Kim et al., 2012).

Tabella 11. Alcuni farmaci metabolizzati dalle isoforme CYP450 che in vitro sono state inibite da tolicizumab.

Isoforma enzimatica	Farmaci
CYP1A2	Teofillina e warfarin
CYP2C9	Fenitoina e warfarin
CYP2C19	Benzodiazepine e warfarin
CYP3A4	Ciclosporina, atorvastatina, simvastatina, bloccanti dei canali al Ca ²⁺

La capacità di tolicizumab di ridurre la biodisponibilità di alcuni farmaci può avere delle serie implicazioni, pertanto, è necessario continuare ad effettuare studi che possano determinare la reale sicurezza di tolicizumab in queste situazioni cliniche. Nel frattempo, bisogna usare cautela quando si prescrivono altri farmaci durante il trattamento con

tolicizumab. Inoltre, è importante procedere con la ricerca di eventuali interazioni tra altri anticorpi monoclonali e farmaci metabolizzati dal complesso enzimatico CYP450.

5.2 mAb come vittime di interazioni farmacologiche

Le interazioni farmacologiche difficilmente possono alterare processi di grande complessità, come ad esempio la fagocitosi, l'endocitosi o il catabolismo. Mentre processi più specifici, quali lo sviluppo di anticorpi contro il farmaco, l'eliminazione target-mediata e l'interazione tra IgG e recettore FcRn, hanno una maggiore propensione a causare interazioni (Zhou et al., 2011).

Per esempio, il metotrexato riduce in modo significativo la clearance di infliximab (un anticorpo chimerico impiegato nel trattamento di patologie autoimmuni) e l'effetto è direttamente correlato con l'effetto immunosoppressore del farmaco (Maini et al., 1998). Il trattamento ripetuto con infliximab, senza metotrexato, alle dosi di 1, 3 e 10 mg/ kg fa registrare tassi di immunogenicità rispettivamente del 53%, 21% e 7%. La co-somministrazione con metotrexato riduce notevolmente questi tassi (che arrivano al 15%, 7% e 0%), come conseguenza dell'effetto immunosoppressivo del metotrexato. Effetti simili sono stati riscontrati con altri farmaci immunosoppressivi come l'azatioprina e la mercaptopurina, che prevenendo la formazione di anticorpi contro infliximab ne aumentano la durata della risposta (Baert et al., 2003). Il metotrexato ha effetti analoghi su golimumab (Xu et al., 2009), un altro mAb anti-TNF α .

È stato riportato che l'azatioprina e il micofenolato mofetile riducono rispettivamente del 22% e 51% la clearance di basiliximab in pazienti sottoposti a trapianto renale, un risultato che non dipende dai meccanismi di interazioni convenzionali (Kovarik et al., 2001). Anche in questo caso si ritiene che i farmaci in questione rallentino l'eliminazione di basiliximab

sopprimendo la produzione di anticorpi contro il mAb (Kimbal et al., 1995; Smith et al., 1998).

5.3 Interazioni tra mAb

Il recettore FcRn svolge un ruolo fondamentale nella farmacocinetica delle IgG endogene e dei mAb. Il tasso di eliminazione delle IgG aumenta quando aumentano le concentrazioni plasmatiche delle stesse IgG, fenomeno attribuito alla saturazione del recettore FcRn che ha quindi un ruolo protettivo nei confronti della clearance anticorpale (Junghans e Anderson, 1996). Sebbene la capacità di riciclaggio attribuita al recettore sia limitata, è difficile che un anticorpo monoclonale possa saturare questo meccanismo. Infatti, la quantità di IgG endogene è di circa 50-100 g mentre gli mAb solitamente sono somministrati a dosi inferiori di 10 mg/ kg, incrementando il carico totale di IgG solo del 1- 2% (Wang et al., 2008). Dunque, teoricamente, quando si co-somministrano due mAb non si dovrebbero verificare interazioni con questo meccanismo. Le seppur limitate osservazioni cliniche disponibili ad oggi, confermano questa ipotesi.

Quando bevacizumab, mAb umanizzato diretto contro il VEGF-A, è stato somministrato per via endovenosa ad una dose di 15 mg/ kg seguito da una dose di 375 mg m⁻² di rituximab, mAb chimerico che ha come target il CD20, non sono state osservate interazioni (Ganjoo et al., 2006).

I risultati di un trial clinico condotto su pazienti affetti da cancro al seno metastatico indicano che la co-somministrazione per via endovenosa di trastuzumab, a dosi di 3, 5, o 10 mg/ kg ogni due settimane, e bevacizumab settimanale, alle dosi di 4 mg/Kg (carico) e 2 mg/kg (mantenimento), non hanno evidenziato alcun effetto sulla farmacocinetica di entrambi i farmaci (Barni et al., 2007).

Come previsto, la saturazione del sistema FcRn dopo somministrazione endovenosa di una dose elevata di IgG (2 g/kg), incrementa di circa tre volte la clearance di $7E3$, un frammento Fab di un mAb diretto contro la glicoproteina umana IIb/IIIa, e di una IgG1 murina anti-metotrexato (Hansen e Balthasar, 2002).

6 Le interazioni farmacologiche degli inibitori delle tirosin-chinasi

La maggior parte pazienti oncologici trattati con agenti chemioterapici sono sottoposti a regimi di politerapia con lo scopo di controllare i sintomi della malattia, ridurre al minimo la tossicità legata alla chemioterapia e curare eventuali malattie concomitanti. Circa l'80% dei pazienti malati di cancro che hanno più di 65 anni al momento della diagnosi, sono affetti da malattie concomitanti (Yancik et al., 2001). Pertanto, l'introduzione sul mercato di nuovi farmaci con diversi meccanismi d'azione rispetto ai chemioterapici, ma che vengono metabolizzati dalle stesse vie dei farmaci tradizionali, può condurre a interazioni non desiderate.

6.1 Interazioni in fase di assorbimento

A differenza dei chemioterapici tradizionali, somministrati per via parenterale, i TKI sono somministrati per via orale. La somministrazione orale ha molti vantaggi, ma rende possibili interazioni con altre sostanze nella fase di assorbimento.

La biodisponibilità di alcuni TKI è fortemente influenzata dalla contemporanea assunzione di cibo.

L'esposizione sistemica a lapatinib, erlotinib e nilotinib, aumenta enormemente se questi farmaci vengono assunti durante i pasti, con conseguente aumento del rischio di tossicità del farmaco (van Erp et al., 2009).

L'incremento dell'esposizione sistemica è dovuto ad una maggiore solubilizzazione micellare dei farmaci, come conseguenza dell'aumentata secrezione biliare e dal rallentamento dello svuotamento gastrico.

Molti TKI sono facilmente solubili in ambiente acido, mentre si riscontra una consistente riduzione della solubilità a valori di pH maggiori di 5 (van Erp et al., 2009). Pertanto, le sostanze in grado di causare un innalzamento significativo del pH gastrico, potrebbero ridurre la solubilità di questi farmaci, portando ad una diminuzione dell'assorbimento e dunque della biodisponibilità del farmaco, con conseguente possibile diminuzione dell'efficacia del trattamento farmacologico. È necessario, quindi, prestare attenzione alla somministrazione concomitante di inibitori di pompa protonica (PPI), antagonisti dei recettori H2 istaminergici e antiacidi contenenti idrossido di alluminio o magnesio.

IMATINIB

L'assorbimento di questo farmaco non sembra essere influenzata dal cibo (Reckmann et al., 2001). In uno studio condotto per verificare gli effetti di antiacidi come idrossido di alluminio e idrossido di magnesio sull'assorbimento di imatinib, non sono stati osservati effetti significativi (Sparano et al., 2009).

GEFITINIB

I livelli di esposizione al farmaco variano moderatamente quando è somministrato in concomitanza con i pasti, ma queste variazioni sono considerate clinicamente irrilevanti (Cohen et al., 2004).

Le sostanze che causano un aumento del pH gastrico possono ridurre le concentrazioni plasmatiche del farmaco e pertanto ridurre l'efficacia; uno studio ha, infatti, dimostrato che la co-somministrazione di gefitinib e alte dosi di ranitidina, un antagonista dei recettori H2 istaminergici, conduce a una riduzione del 44% dell'AUC di gefitinib a causa dell'innalzamento del pH a valori maggiori di 5 (U.S. Food and Drug Administration, 2005).

ERLOTINIB

Il cibo è in grado di incrementare le concentrazioni plasmatiche di erlotinib in maniera rilevante, pertanto il farmaco deve essere assunto 1 ora prima, o 2 ore dopo i pasti (Ling et al., 2008).

La solubilità di erlotinib diminuisce sensibilmente a valori di pH maggiori di 5. Quando somministrato insieme all'omeprazolo, la biodisponibilità del farmaco diminuisce di circa il 50%, mentre la co-somministrazione con ranitidina produce una riduzione compresa tra il 30% e il 50%. La concomitante somministrazione di erlotinib e PPI andrebbe evitata (Food and Drug Administration, 2010); nel caso in cui la terapia con antiacidi fosse necessaria durante il trattamento con il TKI, dovranno essere assunti 4 ore prima, o 3 ore dopo l'assunzione di erlotinib (Pajares et al., 2012).

SORAFENIB

Ad oggi, i dati pubblicati riguardanti l'effetto del cibo sulla farmacocinetica di sorafenib sono molto contraddittori. Sebbene in alcuni trial clinici non sia stata osservata una sostanziale modifica della biodisponibilità del farmaco, se assunto in concomitanza ai pasti (Strumberg et al., 2007), la FDA riporta una riduzione di assorbimento del farmaco pari al 30% e raccomanda l'assunzione di sorafenib senza cibo (U.S. Food and Drug Administration, 2009).

Non sono noti gli effetti di farmaci antiacidi, come inibitori di pompa protonica o antagonisti del recettore istaminergico H₂, sulla biodisponibilità del farmaco, pertanto la co-somministrazione non è raccomandata.

La neomicina, interferendo con la circolazione enteroepatica, è in grado di ridurre l'esposizione a sorafenib di circa il 54%. Non si conosce il valore clinico di questa

riduzione e non ci sono dati riguardanti altri agenti antimicrobici. L'interazione sembra dipendere dalla capacità dell'antibiotico di ridurre l'attività delle glucuronidasi intestinali (U.S. Food and Drug Administration, 2009).

SUNITINIB

La biodisponibilità di sunitinib non è influenzata dall'assunzione di cibo e non sono state osservate interazioni con altri farmaci in fase di assorbimento (Pajares et al., 2012).

In un caso è stata riportata la riduzione dell'AUC in un paziente obeso (Desar et al., 2009), suggerendo che l'indice di massa corporea può incidere sull'esposizione sistemica al farmaco.

DASATINIB

Il cibo modifica in maniera marginale l'AUC del farmaco tanto che l'effetto si ritiene clinicamente irrilevante (Brave et al., 2008).

Farmaci in grado di modificare il pH gastrico riducono sensibilmente la biodisponibilità di dasatinib, pertanto va evitata la co-somministrazione. Se proprio necessari, sono da preferire gli antiacidi ai PPI o agli antagonisti del recettore istaminergico H₂. Tali farmaci vanno comunque assunti 2 ore prima o dopo l'assunzione di dasatinib (U.S. Food and Drug Administration, 2011).

LAPATINIB

La biodisponibilità del farmaco è incrementata di 4 volte se esso viene assunto durante i pasti soprattutto se il cibo è particolarmente ricco di grassi. Per questo è raccomandata l'assunzione di lapatinib 1 ora prima o 1 ora dopo i pasti (Medina e Goodin, 2008).

La solubilità del farmaco è pH dipendente e si riduce con l'aumento del pH (Bence et al., 2005), pertanto, va evitata l'assunzione di antiacidi. La tossicità gastrointestinale, che si manifesta con diarrea, è associata a un mancato assorbimento del farmaco, poiché l'effetto è proporzionale alla dose ma non alle concentrazioni plasmatiche del farmaco (Burris, 2004).

NILOTINIB

L'esposizione sistemica al farmaco è aumentata dell'82% quando nilotinib è assunto in concomitanza a cibi particolarmente ricchi di grassi (van Erp et al., 2009). Si consiglia l'assunzione 2 ore prima o 1 ora dopo i pasti (U.S. Food and Drug Administration, 2012).

Non sono note interazioni tra nilotinib e farmaci in grado di modificare il pH gastrico.

Tabella 12. *Influenza del cibo sull'assorbimento dei TKI.*

Farmaco	Variazioni PK	Somministrazione
IMATINIB	↑AUC non clinicamente rilevante	con o senza cibo
GEFITINIB	↑AUC non clinicamente rilevante	con o senza cibo
ERLOTINIB	↑AUC clinicamente rilevante	1 h prima o 2 h dopo l'assunzione di cibo
SORAFENIB	↑AUC (dati clinici contraddittori)	1h prima o 2h dopo l'assunzione di cibo
SUNITINIB	AUC invariata	con o senza cibo
DASATINIB	↑AUC non clinicamente rilevante	con o senza cibo
LAPATINIB	↑AUC clinicamente rilevante	1h prima o 1 h dopo l'assunzione di cibo
NILOTINIB	↑AUC clinicamente rilevante	2h prima o 1 h dopo l'assunzione di cibo

Tabella 13. Effetti dei farmaci in grado di modificare il pH gastrico.

Farmaco	Effetto di modificatori del pH gastrico	Co-somministrazione di modificatori del pH gastrico
IMATINIB	AUC modificata in modo clinicamente irrilevante	Possibile.
GEFITINIB	↓ AUC (44%)	Sconsigliata.
ERLOTINIB	↓ AUC (50%) ↓ AUC (30%-50)	Sconsigliata.
SORAFENIB	? AUC	Sconsigliata.
SUNITINIB	AUC non modificata	Possibile.
DASATINIB	↓ AUC	È consigliabile l'uso di idrossido di Al o Mg al posto di antagonisti H ₂ o PPI. Da assumere 2 ore prima o 2 ore dopo l'uso di dasatinib.
LAPATINIB	↓ AUC	Sconsigliata.
NILOTINIB	AUC non modificata	Possibile

6.2 Interazioni in fase di metabolismo.

I TKI sono substrati di diversi trasportatori di farmaci ed enzimi del metabolismo su cui spesso esercitano un effetto induttivo o inibitore. Gli enzimi responsabili del metabolismo dei TKI sono isoenzimi CYP450. Questa complessa superfamiglia enzimatica ha numerosi substrati, inibitori, induttori e sono state riportate diverse varianti alleliche in grado di modificarne l'espressione e/o l'attività.

Gli isoenzimi CYP450 possono condurre a interazioni tra farmaci tradizionali e TKI, spesso difficili da prevedere, per la scarsità di studi pubblicati a riguardo e per la grande variabilità interindividuale nella biodisponibilità. Risulta, inoltre, complicato estrapolare queste informazioni dalla pratica clinica, dove i TKI sono utilizzati per trattare pazienti

oncologici che frequentemente assumono molteplici farmaci e, spesso, hanno funzionalità epatica o renale ridotta (Pajares et al., 2012).

Molto rimane da chiarire sui profili di sicurezza di questa nuova classe di farmaci.

IMATINIB

Imatinib è metabolizzato nel fegato dagli enzimi CYP450, l'isoforma più coinvolta è l'enzima CYP3A4 che converte il farmaco nel metabolita circolante CGP74588. Al metabolismo partecipa anche l'enzima CYP2D6 ma in misura minore rispetto a CYP3A4 (Pajares et al., 2012).

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica di imatinib

Induttori del CYP3A4. Alcuni farmaci antiepilettici come la carbamazepina e la fenitoina o l'antibiotico rifampicina sono dei potenti induttori del CYP3A4 e il loro uso ha fatto osservare una riduzione di circa il 70% delle concentrazioni plasmatiche di imatinib (Pusche et al., 2008; Bolton et al., 2004). Risultati simili sono stati osservati quando imatinib è stato somministrato insieme all'*hypericum perforatum* (erba di San Giovanni) (Smith et al., 2004). Alla luce di questi dati, la co-somministrazione di induttori del CYP3A4 e di imatinib, quando possibile, va evitata. L'interazione può rendere le concentrazioni plasmatiche di imatinib insufficienti per ottenimento dell'effetto terapeutico.

Inibitori del CYP3A4. La co-somministrazione di imatinib e ketoconazolo ha determinato un aumento del 40% della AUC e del 26% di Cmax (Dutreix et al., 2004).

In un altro studio, dove erano valutati gli effetti del ritonavir, un altro potente CYP3A4 inibitore, non sono stati osservati effetti significativi sulla clearance e la biodisponibilità del farmaco. Questo fa ipotizzare che durante la soppressione del CYP3A4, imatinib possa essere metabolizzato da vie alternative (van Erp et al., 2007).

Rimane sconosciuto l'effetto di altri inibitori del CYP3A4, come itraconazolo, eritromicina o claritromicina, sulle concentrazioni plasmatiche di imatinib. Fino a quando non ci saranno dati sufficienti, la somministrazione concomitante con questi farmaci va evitata (Pajares et al., 2012).

Effetti di imatinib sulla farmacocinetica di altri farmaci

Substrati di CYP3A4. Uno studio ha evidenziato un incremento dell'AUC della simvastatina quando somministrata insieme ad imatinib, dimostrando che quest'ultimo è un inibitore del CYP3A4. Questa interazione non ha rilevanza clinica, tuttavia è necessaria cautela nel caso di substrati del CYP3A4 che hanno una finestra terapeutica ristretta, come nel caso della ciclosporina o della pimozide (O' Brien et al., 2003).

Non ci sono dati sugli effetti della combinazione di imatinib e altri substrati di CYP3A4 come le benzodiazepine e i calcio antagonisti (Pajares et al., 2012).

Substrati CYP2D6. In vitro imatinib si è dimostrato un inibitore dell'isoenzima CYP2D6. È stato valutato l'effetto della co-somministrazione di imatinib e del substrato CYP2D6, metoprololo, i risultati dello studio indicano un leggero aumento delle concentrazioni plasmatiche del beta bloccante che però sono da considerarsi clinicamente irrilevanti (Wang et al., 2008).

Substrati CYP2C9. È sconsigliabile la co-somministrazione con warfarin (U.S. Food and Drug Administration, 2010).

Studi in vitro hanno mostrato che imatinib impedisce la O-glucuronidazione del paracetamolo che pertanto va somministrato con cautela, evitando alte dosi (U.S. Food and Drug Administration, 2010).

GEFITINIB

Gefinitib è metabolizzato nel fegato dagli enzimi CYP3A4, CYP3A5 e CYP2D6 e dall'enzima extraepatico, CYP1A1. Il farmaco è un inibitore del CYP2C19 e CYP2D6 ma la rilevanza clinica di questa inibizione rimane da determinare (van Erp et al., 2009).

Effetto di altri farmaci sulla farmacocinetica di gefitinib

L'esposizione sistemica a gefitinib (AUC) è incrementata del 78% quando somministrato insieme al kateconazolo o itraconazolo e ridotta del 73% se co-somministrato con rifampicina (Swaisland et al., 2005).

Il sorafenib riduce le concentrazioni plasmatiche di gefitinib del 38% mentre gefitinib non modifica la biodisponibilità di sorafenib (Adjei et al., 2007).

Effetto di gefitinib sulla farmacocinetica di altri farmaci

Studi in vitro hanno dimostrato che il metabolismo del midazolam è incrementato quando somministrato insieme a gefitinib (Li et al., 2007).

Quando gefitinib è co-somministrato con metoprololo, le concentrazioni di quest'ultimo aumentano del 35%, indicando che il TKI è un inibitore del CYP2D6 (Swaisland et al., 2005).

ERLOTINIB

Erlotinib è estesamente metabolizzato nel fegato principalmente dal CYP3A4, CYP3A5 e, in misura minore, da CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2D6. Il suo principale metabolita è OSI-420. A livello extraepatico il metabolismo può verificarsi per opera del CYP3A4 nell'intestino, del CYP1A1 nei polmoni, o nel tessuto tumorale grazie al CYP1B1.

L'induzione del CYP1A1 e del CYP1A2 ha considerevoli effetti sulla clearance di erlotinib indicando che questi enzimi svolgono un ruolo più importante nel metabolismo del farmaco in vivo rispetto a quanto sia emerso dagli studi in vitro (van Erp et al., 2009).

Il farmaco è un moderato inibitore del CYP3A4 e CYP2C8, e in vitro un potente inibitore del CYP3A4 e UGT1A1 (Pajares et al., 2012).

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica di erlotinib

Inibitori del CYP3A4. Da uno studio è emerso che l'uso di ketoconazolo durante la terapia con erlotinib incrementa le concentrazioni plasmatiche di quest'ultimo di circa due volte. Non è stato osservato un aumento della tossicità del farmaco, ma bisogna sottolineare che lo studio è stato condotto su un numero ristretto di pazienti. Si stima che una crescita del 33% delle concentrazioni di erlotinib sia associato ad aumento della tossicità del farmaco, per cui, quando si assumono potenti inibitori del CYP3A4 la dose di erlotinib andrebbe ridotta (Rakhit et al., 2008).

Induttori del CYP3A4. Da un trial clinico è emerso che la concomitante somministrazione di erlotinib e rifampicina causa un decremento del 60% dell'esposizione a erlotinib, ciò indica che quest'ultimo non può essere somministrato insieme ad un induttore del CYP3A4. Qualora la co-somministrazione risultasse necessaria, la dose di erlotinib andrebbe aumentata fino a 300 mg (Pajares et al., 2012).

Inibitori del CYP1A2. La ciprofloxacina, moderato inibitore del CYP1A2, incrementa significativamente (39%) l'AUC di erlotinib. Non è stato osservato nessun cambiamento significativo di C_{max}. La rilevanza clinica di questa interazione è ancora da stabilire, si devono comunque usare con cautela gli inibitori del CYP1A2, come ad esempio la

fluvoxamina, poichè questa isoforma enzimatica è responsabile del 30% del metabolismo di erlotinib (Rakhit et al., 2008).

Induttori del CYP1A2. Il tabacco è un forte induttore del CYP1A2, pertanto, i fumatori mostrano delle concentrazioni plasmatiche di erlotinib ridotte rispetto ai non fumatori (Hamilton et al., 2006). Durante la terapia i pazienti non devono fumare altrimenti rischiano di non avere benefici terapeutici a causa delle concentrazioni insufficienti del farmaco.

Effetti di erlotinib sulla farmacocinetica di altri farmaci

Substrati del CYP1A1. Erlotinib è un potente inibitore del CYP1A1, ma non si conosce la rilevanza di questa inibizione.

Substrati del CYP3A4. Erlotinib è un moderato inibitore del CYP3A4, ma non sono note interazioni tra erlotinib e eritromicina, paclitaxel o midazolam, substrati di tale isoforma enzimatica.

Un *case report* ha descritto un aumento di circa tre volte delle concentrazioni della fenitoina quando co-somministrata con erlotinib (Grenader et al., 2007). In un altro caso riportato in letteratura, è stata osservata rabdomiolisi dopo la somministrazione di erlotinib e simvastatina. In alternativa alla simvastatina si può utilizzare la pravastatina, che non interagisce con erlotinib (Veeraputhiran e Sundermeyer, 2008).

Substrati del CYP2C9. I pazienti che fanno uso di warfarin devono essere monitorati affinché non si abbiano cambiamenti nel tempo di protrombina. Alcuni trial clinici riportano l'incremento dell'INR e reazioni avverse collegate al sanguinamento dovuto

all'uso concomitante di erlotinib e warfarin o farmaci antiinfiammatori non steroidei (U.S. Food and Drug Administration, 2010).

SORAFENIB

Sorafenib è metabolizzato principalmente nel fegato tramite reazioni ossidative mediate dal CYP3A4, seguite da glucuronidazione mediata da UGT1A9 (van Erp et al., 2009).

Nei test in vitro il farmaco è stato in grado di inibire l'attività del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 e UGT1A9 (Kane et al., 2006).

Effetto di altri farmaci sulla farmacocinetica di sorafenib

Induttori del CYP3A4. La somministrazione di rifampicina nei 5 giorni precedenti alla somministrazione di una singola dose di sorafenib, causa una riduzione del 37% dell'AUC di quest'ultimo. Anche altri induttori come la fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbital e il desametasone, potrebbero incrementare le concentrazioni del farmaco (Pajares et al., 2012).

Inibitori del CYP3A4. Il ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, somministrato una volta al giorno per sette giorni, non ha alterato l'esposizione sistemica di sorafenib (Lathia et al., 2006).

Effetto di sorafenib sulla farmacocinetica di altri farmaci

Substrati del CYP2C9. Sebbene sorafenib abbia dimostrato capacità inibenti sul CYP2C9 in vitro, il farmaco non altera i parametri di coagulazione (PT/INR) quando somministrato insieme al warfarin, substrato di questa isoforma enzimatica. Tuttavia è raccomandabile monitorare questi parametri (Pajares et al., 2012).

Substrati del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 e UGT1A9. Sorafenib è un inibitore di tutti questi enzimi, anche se non si conoscono interazioni clinicamente rilevanti causate da questa inibizione (Pajares et al., 2012) .

SUNITINIB

Il principale enzima responsabile del metabolismo di sunitinib è il CYP3A4 che lo converte nel suo principale metabolita, SU-12662, ulteriormente metabolizzato dallo stesso enzima (van Erp et al., 2009). Il farmaco e il metabolita sembrano non avere effetti induttivi né inibitori sulle varie isoforme CYP (Pajares et al., 2012).

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica di sunitinib

Induttori del CYP3A4. La co-somministrazione di una dose di sunitinib di 50 mg e rifampicina, potente induttore dell'isoforma CYP3A4, per 17 giorni, riduce la C_{max} e l'AUC di sunitinib, rispettivamente del 56% e 78% (Bello et al., 2005).

Si hanno informazioni insufficienti sull'effetto di altri induttori dell'isofoma enzimatica, come il desametasone, la fenitoina, la carbamazepina e il fenobarbital, ma si presume abbiano un comportamento simile (Pajares et al., 2012).

Inibitori del CYP3A4. La cosomministrazione di ketoconazolo, potente CYP3A4 inibitore, per 7 giorni insieme ad una dose singola di sunitinib da 10 mg, incrementa la C_{max} e la AUC di sunitinib di circa due volte (Washington et al., 2003). L'effetto clinico dell'interazione in pazienti che assumono dosi piene in modo continuativo, non è conosciuto.

Gli effetti di altri inibitori di questa forma enzimatica su sunitinib, come ritonavir, itraconazolo, eritromicina o claritromicina, non sono stati ben studiati, per questo, la loro combinazione va evitata (Pajares et al., 2012).

Effetto di sunitinib sull'intervallo QT

I dati provenienti da test preclinici in vitro e in vivo, condotti utilizzando dosaggi maggiori di quelli normalmente usati in terapia, hanno mostrato che sunitinib è in grado di inibire la ripolarizzazione cardiaca e quindi prolungare l'intervallo QT. Questo effetto è stato analizzato anche in studi clinici che, però, hanno mostrato una bassa frequenza di prolungamento dell'intervallo QT che si evidenziava a dosi doppie di quelle terapeutiche. Nessun caso di prolungamento dell'intervallo QT ha causato aritmie o può essere considerato grave. Tuttavia, pazienti con aritmie che fanno uso del farmaco devono essere attentamente monitorati (U.S. Food and Drug Administration, 2010).

DASATINIB

Il CYP3A4 è l'enzima maggiormente coinvolto nel metabolismo di dasatinib. Il farmaco si è anche dimostrato un inibitore di questa isoforma enzimatica (van Erp et al., 2009).

Effetti di altri farmaci sul metabolismo di dasatinib

Inibitori del CYP3A4. In uno studio condotto su volontari sani l'uso concomitante di ketoconazolo e dasatinib ha condotto a un aumento di 5 volte dell'esposizione sistemica al dasatinib. Pertanto, l'uso di forti inibitori del CYP3A4 durante il trattamento con dasatinib va evitato.

Induttori del CYP3A4. La rifampicina decresce l'esposizione sistemica al dasatinib di circa l'80%. È sconsigliato l'uso di forti induttori del CYP3A4 durante la terapia con dasatinib.

Effetto di dasatinib sul metabolismo di altri farmaci

L'uso concomitante di dasatinib e di un substrato del CYP3A4 può aumentare l'esposizione al substrato stesso. In uno studio condotto su soggetti sani, dasatinib ha aumentato l'AUC alla simvastatina, substrato del CYP3A4, del 20%. Pertanto i substrati del CYP3A4 che hanno una finestra terapeutica ristretta, come astemizolo, terfenadina, cisapride o pimozide, devono essere somministrati con cautela nei soggetti che fanno uso di dasatinib (Brave et al., 2008).

LAPATINIB

Lapatinib è metabolizzato nel fegato dal CYP3A4 e CYP3A5 e, in misura minore, dal CYP2C19 e dal CYP2C8. In vitro, si è dimostrato inibitore di CYP3A4 e CYP2C8 (van Erp et al., 2009).

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica di lapatinib

Inibitori del CYP3A4. La cosomministrazione di lapatinib e il kateconazolo, potente inibitore del CYP3A4, aumenta di circa tre volte l'esposizione sistemica al lapatinib. La concomitante somministrazione di lapatinib e forti inibitori di questa isoforma enzimatica va evitata, qualora fosse necessario l'uso di questi farmaci, è necessario ridurre la dose di lapatinib a 500 mg/giorno fino a una settimana dopo la sospensione dell'inibitore (Smith et al., 2009).

Induttori del CYP3A4. L'uso concomitante di lapatinib e induttori del CYP3A4 andrebbe evitata, poiché porta ad una riduzione dell'esposizione sistemica a lapatinib. Studi effettuati al riguardo hanno dimostrato che la carbamazepina, induttore del CYP3A4, riduce l'AUC di lapatinib del 72%. Se durante il trattamento con lapatinib è necessario l'uso di un

induttore di questa isoforma enzimatica il dosaggio di lapatinib deve essere gradualmente aumentato fino a 4500 mg/giorno, a seconda del livello di tolleranza (Smith et al., 2009).

Effetto di lapatinib sul metabolismo di altri farmaci

Le informazioni al riguardo sono carenti.

NILOTINIB

Nilotinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Dati provenienti da studi in vitro indicano che nilotinib è inibitore di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e UGT1A1, ed è induttore del CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9 (van Erp et al., 2009).

Effetto di altri farmaci sulla farmacocinetica di nilotinib

Inibitori del CYP3A4. La cosomministrazione di nilotinib e kateconazolo incrementa l'esposizione sistemica di quest'ultimo di 3 volte (U.S. Food and Drug Administration, 2010).

Induttori del CYP3A4. L'uso concomitante di nilotinib e rifampicina conduce a un decremento dell'esposizione sistemica di nilotinib dell'80% (U.S. Food and Drug Administration, 2010).

L'uso di potenti induttori o inibitori del CYP3A4 andrebbe evitata, ma se necessario sarebbe opportuno un aggiustamento della dose di nilotinib.

Effetto di nilotinib sulla farmacocinetica di altri farmaci.

La co-somministrazione di nilotinib e midazolam in volontari sani mostra un incremento del 30% della AUC del midazolam (van Erp et al., 2009). Nilotinb è dunque in grado di modificare le concentrazioni plasmatiche di altri substrati CYP.

Tabella 14. Farmaci in grado di modificare il metabolismo dei TKI.

TKI	Farmaci induttori del CYP450	Farmaci inibitori del CYP450	Effetti sulla PK dei TKI
Imatinib	-Fenitoina -Rifampicina -Erba di San Giovanni -Farmaci antiepilettici (Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o primidone)		↓AUC ↓AUC (70%) ↓Cmax (54%) ↓AUC ↓AUC ↓Cmax
		-Ketoconazolo	↑AUC (40%) ↑Cmax (26%)
Gefinitib	-Rifampicina		↓AUC (83%)
		-Itraconazolo	↑AUC (78%)
		-Ketoconazolo -Sorafenib	↑AUC (78%) ↑AUC (38%)
Erlotinib	-Rifampicina -Tabacco		↓AUC (60%) ↓AUC (di 3 volte)
		-Ketoconazolo -Ciprofloxacina	↑AUC (86%) ↑AUC (39%)
Sorafenib	-Rifampicina		↓AUC (37%)
Sunitinib	-Rifampicina		↓AUC (78%)
		-Ketoconazolo	↑AUC (50%)
Dasatinib	-Rifampicina		↓AUC (82%)
		-Ketoconazolo	↑AUC (di 5 volte)
Lapatinib	-Carbamazepina		↓AUC (75%)
		-Ketoconazolo	↑AUC (di 3 volte)
Nilotinib	-Rifampicina		↓AUC (80%)

Tabella 15. *Effetto dei TKI sul metabolismo dei farmaci.*

Farmaco	TKI	Effetto sulla PK del farmaco
Simvastatina	Imatinib	↑AUC (di 3 volte)
Ciclosporina		↑AUC
Warfarin		Variazioni dell'INR
Metoprololo		↑AUC (17%-24%)
Metoprololo	Gefinitib	↑AUC (35%)
Midazolam		↑AUC
Simvastatina	Erlotinib	↑AUC
Warfarin		Variazioni dell'INR
Fenitoina		↑AUC
Warfarin	Sorafenib	Non altera l'INR ma è bene monitorare
-		
Simvastatina	Dasatinib	↑AUC (20%)
-		

Tabella 16. Raccomandazioni generali sul dosaggio dei TKI durante la co-somministrazione con altri farmaci (Pajares et al., 2012)

Farmaco inducente	Imatinib (400 mg/24 h)	Gefinitib (250 mg/24 h)	Erlotinib (150 mg/24 h)	Sorafenib (400 mg/12 h)	Sunitinib (50 mg/24 h)	Dasatinib (100 mg/24 h)	Lapatinib (1250 mg/24 h)	Nilotinib (300 mg/12 h)
Rifampicina	↑ dose a 600-700 mg/24 h		↑ dose a 300 mg/24 h	↑ dose a 1.000 mg/24 h	↑ dose a 75 mg/24 h	↑ dose		↑ dose
Ketoconazolo	↓ dose a 300 mg/24 h		↓ dose a 75 mg/24 h		↓ dose a 25 mg/24 h	↓ dose	↓ dose a 500 mg/24 h	↓ dose
Neomicina				↑ dose a 1.000 mg/24 h				
Ciprofloxacina			↓ dose a 75 mg/24 h					
Carbamazepina	↑ dose a 600-700 mg/24 h						↑ dose fino a 4000 mg/24 h	
Fenitoina	↑ dose a 600-700 mg/24 h							

Tabella 17. Raccomandazioni generali sull'uso di altri farmaci durante il trattamento con TKI (Pajares et al., 2012)

Farmaco/TKI	Imatinib (400 mg/24 h)	Gefinitib (250 mg/24 h)	Erlotinib (150 mg/24 h)	Sorafenib (400 mg/12 h)
Digossina				Stretto monitoraggio
Simvastatina	↓ dose simvastatina		Preferire l'uso di pravastatina	
Metoprololo	Considerare ↓ dose metoprololo	Considerare ↓ dose metoprololo		
Warfarin	Evitare la combinazione		Evitare la combinazione	Stretto monitoraggio
Midazolam		Considerare ↑ dose midazolam		

6.3 Interazioni con i trasportatori di farmaci

IMATINIB

Il principale trasportatore di imatinib è la proteina P-gp. In studi preclinici, l'uso di sostanze in grado di inibire le glicoproteine producono un incremento dell'esposizione sistemica ad imatinib (Oostendorp et al., 2009).

GEFINITIB

Il farmaco è substrato della P-gp (Agarwal et al., 2010). In vitro, gefitinib si è dimostrato capace di ridurre, in modo dose-dipendente, la resistenza a paclitaxel e docetaxel mediante l'inibizione della P-gp (Kitazaki et al., 2005). I dati disponibili non attribuiscono, comunque, alcuna conseguenza clinica derivante da questo effetto.

ERLOTINIB

Erlotinib è un substrato di P-gp, per tanto la somministrazione con inibitori di queste proteine, come ad esempio la ciclosporina o il verapamil, può alterarne la distribuzione e/o l'eliminazione. Le conseguenze di tale interazione, ad esempio, la tossicità a carico del SNC, non sono state studiate (Pajares et al., 2012).

SORAFENIB

In vitro, sorafenib ha mostrato di inibire la P-gp. In caso di trattamento concomitante con sorafenib non si può escludere un aumento della concentrazione plasmatica di substrati della P-gp; pertanto è necessario monitorare farmaci con una stretta finestra terapeutica come la digossina (Pajares et al., 2012).

SUNITINIB

Sunitinib, in vitro, è sia un substrato che un inibitore della P-gp e di BCRP (Shulka et al., 2009). Le conoscenze attuali non indicano che questo sia causa di interazioni con altri farmaci.

DASATINIB

Dasatinib è trasportato in vitro dalla P-glicoproteina e BCRP (Chen et al., 2009; Hegedus et al., 2009) ma, attualmente, non è noto se ciò possa interferire con la farmacocinetica di altri farmaci.

LAPATINIB

Lapatinib, in vitro, è sia substrato che inibitore della P-gp (Polli et al., 2008).

L'inibizione della P-gp mediata da lapatinib può modificare la farmacocinetica di farmaci che sono substrati del trasportatore, come è stato osservato in vitro per la digossina, la cui AUC è stata aumentata da lapatinib (Fachinformation, 2010).

NILOTINIB

Sono stati effettuati molti studi, per chiarire se nilotinib sia trasportato da BCRP e P-gP, da cui sono emersi dati non concordanti.

Il farmaco si è dimostrato un inibitore di BCRP e P-gP, più potente di imatinib e dasatinib (Dohse et al., 2010). Inoltre, è stato evidenziato un accumulo di dasatinib in cellule leucemiche, dovuto all'inibizione della P-gP mediata da nilotinib. Questo potrebbe avere delle importanti implicazioni farmacologiche cliniche per la combinazione dei TKI (Hiwase et al., 2010).

Conclusioni

Anche se le interazioni tra farmaci possono verificarsi con vari meccanismi, probabilmente le più importanti si verificano durante il metabolismo. I mAb non sono metabolizzati dal sistema enzimatico CYP450, per cui a lungo è stato parere comune considerarli incapaci di interagire con i farmaci di sintesi. Effettivamente i mAb non esercitano un effetto diretto sulla clearance di altri farmaci, tuttavia, le proprietà immunomodulatorie di certi mAb possono modificarne la clearance in modo indiretto attraverso l'attenuazione di vie enzimatiche non cataboliche.

Ad oggi, in pochi casi, sono state osservate variazioni delle concentrazioni sistemiche tali da rendere necessario un opportuno aggiustamento della dose del farmaco cosomministrato. Va però sottolineato che lo studio delle interazioni dei mAb è solo un'area emergente della ricerca farmacologica e, a differenza di quanto non accada per i farmaci tradizionali, le interazioni sono poco documentate. Poiché l'uso dei mAb è ormai consolidato nella farmacoterapia, è evidente la necessità di procedere con ulteriori studi e rendere quest'area di ricerca farmacologica sempre più rilevante.

I TKI sono substrati di diversi trasportatori di farmaci e degli enzimi CYP450 su cui spesso esercitano un effetto induttivo o inibitore, rendendo possibili interazioni con molti altri farmaci.

Anche per i TKI le conoscenze sulle interazioni sono piuttosto frammentarie; spesso le informazioni provengono da modelli sperimentali o da studi effettuati su volontari sani a cui viene somministrata una singola dose, mentre nella pratica clinica sono usati in schemi terapeutici più complessi. Così è difficile estrapolare informazioni circa la rilevanza clinica dell'interazione o fornire indicazioni di tipo pratico e molto rimane da chiarire sui profili di sicurezza di questi farmaci. Approfondire ulteriormente la conoscenza di tutte le possibili interazioni è di fondamentale importanza per questi farmaci, per ottimizzare il loro effetto

terapeutico ed evitare la comparsa di effetti collaterali, aspetto che assume notevole importanza dal momento che questi medicinali sono impiegati in pazienti oncologici che frequentemente sono sottoposti a regimi di politerapia.

Bibliografia

Adjei AA, Molina JR, Mandrekar SJ, Marks R, Reid JR, Croghan G, Hanson LJ, Jett JR, Xia C, Lathia C, Simantov R. 2007. *Phase I trial of sorafenib in combination with gefitinib in patients with refractory or recurrent non-small cell lung cancer.*

Clin Cancer Res. 13(9):2684-91.

Agarwal S, Sane R, Gallardo JL, Ohlfest JR, Elmquist WF. 2010. *Distribution of gefitinib to the brain is limited by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2)-mediated active efflux.*

J Pharmacol Exp Ther. 334(1):147-55.

Agarwal S, Sane R, Ohlfest JR, Elmquist WF. 2011. *The role of the breast cancer resistance protein (ABCG2) in the distribution of sorafenib to the brain.*

J Pharmacol Exp Ther. 336(1):223-33.

Aitken AE, Morgan ET. 2007. *Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes.*

Drug Metab Dispos. 35(9):1687-93.

Akira S, Taga T, Kishimoto T. 1993. *Interleukin-6 in biology and medicine.*

Adv Immunol. 54:1-78.

Amlot PL, Rawlings E, Fernando ON, Griffin PJ, Heinrich G, Schreier MH, Castaigne JP, Moore R, Sweny P. 1995. *Prolonged action of a chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation.*

Transplantation. 60(7):748-56.

An X, Tiwari AK, Sun Y, Ding PR, Ashby CR Jr, Chen ZS. 2010. *BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review.*

Leuk Res. 34(10):1255-68.

Ayantunde AA, Parsons SL. 2007. *Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study.*

Ann Oncol. 18(5):945-9.

Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. 2003. *Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease.*

N Engl J Med. 13;348(7):601-8.

Bareschino MA, Schettino C, Troiani T, Martinelli E, Morgillo F, Ciardiello F. 2007. *Erlotinib in cancer treatment.*

Ann Oncol. 18 Suppl 6:vi35-41.

Barni S, Petrelli F, Cabiddu M, Cazzaniga ME, Cremonesi M. 2007. *From the trastuzumab era to new target therapies: beyond revolution.*

Ann Oncol. 18 Suppl 6:vi1-4.

Baumann A. 2006. *Early development of therapeutic biologics--pharmacokinetics.*

Curr Drug Metab. 7(1):15-21.

Baumgartner WA, Beck FW, Lorber A, Pearson CM, Whitehouse MW. 1974. *Adjuvant disease in rats: biochemical criteria for distinguishing several phases of inflammation and arthritis.*

Proc Soc Exp Biol Med. 145(2):625-30.

Baxter LT, Jain RK. 1991. *Transport of fluid and macromolecules in tumors. IV. A microscopic model of the perivascular distribution.*

Microvasc Res. 41(2):252-72.

Bello C, Houk B, Sherman L et al. 2005. *Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of SU11248 in healthy volunteers.*

J Clin Oncol 23(16):3078.

Bence AK, Anderson EB, Halepota MA, Doukas MA, DeSimone PA, Davis GA, Smith DA, Koch KM, Stead AG, Mangum S, Bowen CJ, Spector NL, Hsieh S, Adams VR. 2005. *Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple doses of oral GW572016, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor, in healthy subjects.*

Invest New Drugs. 23(1):39-49.

Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, Green D, Rosenberg J, McLaughlin P, Shen D. 1998. *Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma.*

Ann Oncol. 9(9):995-1001.

Blick SK, Keating GM, Wagstaff AJ. 2007. Ranibizumab.

Drugs. 67(8):1199-206.

Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. 2011. Trastuzumab.

Oncologist. 16(6):800-10.

Bolton AE, Peng B, Hubert M, Krebs-Brown A, Capdeville R, Keller U, Seiberling M. 2004. *Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects.*

Cancer Chemother Pharmacol. 53(2):102-6.

Borvak J, Richardson J, Medesan C, Antohe F, Radu C, Simionescu M, Ghetie V, Ward ES. 1998. *Functional expression of the MHC class I-related receptor, FcRn, in endothelial cells of mice.*

Int Immunol. 10(9):1289-98.

Bouschey Homer A, Jr, Md. 2001. Experiences with monoclonal antibody therapy for allergic asthma.

The Journal of Allergy and Clinical Immunology . 108(2):77-83.

Bouyain S, Longo PA, Li S, Ferguson KM, Leahy DJ. 2005. *The extracellular region of ErbB4 adopts a tethered conformation in the absence of ligand.*

Proc Natl Acad Sci U S A. 102(42):15024-9.

Brambell FW. 1966. *The transmission of immunity from mother to young and the catabolism of immunoglobulins.*

Lancet. 19;2(7473):1087-93.

Brave M, Goodman V, Kaminskas E, Farrell A, Timmer W, Pope S, Harapanhalli R, Saber H, Morse D, Bullock J, Men A, Noory C, Ramchandani R, Kenna L, Booth B, Gobburu J, Jiang X, Sridhara R, Justice R, Pazdur R. 2008. *Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate.*
Clin Cancer Res. 15;14(2):352-9.

Brendel C, Scharenberg C, Dohse M, Robey RW, Bates SE, Shukla S, Ambudkar SV, Wang Y,

Brophy S, Calin A. 2001. *Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression.*
J Rheumatol. 28(10):2283-8.

Burgess AW, Cho HS, Eigenbrot C, Ferguson KM, Garrett TP, Leahy DJ, Lemmon MA, Sliwkowski MX, Ward CW, Yokoyama S. 2003. *An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors.*
Mol Cell. 12(3):541-52.

Burriss HA 3rd. 2004. *Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib.*
Oncologist. 9 Suppl 3:10-5.

Chang KC, Bell TD, Lauer BA, Chai H. 1978. *Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness.*
Lancet. 27;1(8074):1132-3.

Chatenoud L, Bach JF. 1991. *[T lymphocyte activation induced by monoclonal anti-CD3 antibodies: physiopathology of cytokine release].*
C R Seances Soc Biol Fil. 185(5):268-77.

Chelius D, Ruf P, Gruber P, Plösch M, Liedtke R, Gansberger E, Hess J, Wasiliu M, Lindhofer H. 2010. *Structural and functional characterization of the trifunctional antibody catumaxomab.*
MAbs. 2(3):309-19.

Chen Y, Agarwal S, Shaik NM, Chen C, Yang Z, Elmquist WF. 2009. *P-glycoprotein and breast cancer resistance protein influence brain distribution of dasatinib.*

J Pharmacol Exp Ther. 330(3):956-63.

Chen YL, Le Vraux V, Leneveu A, Dreyfus F, Stheneur A, Florentin I, De Sousa M, Giroud JP, Flouvat B, Chauvelot-Moachon L. 1994. *Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics.*

Clin Pharmacol Ther. 55(6):649-60.

Choy EH, Panayi GS. 2001. *Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis.*

N Engl J Med. 344(12):907-1.

Christopher LJ, Cui D, Li W, Barros A Jr, Arora VK, Zhang H, Wang L, Zhang D, Manning JA, He K, Fletcher AM, Ogan M, Lago M, Bonacorsi SJ, Humphreys WG, Iyer RA. 2008. *Biotransformation of [14C]dasatinib: in vitro studies in rat, monkey, and human and disposition after administration to rats and monkeys.*

Drug Metab Dispos. 36(7):1341-56.

Ciardello F. 2000. *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents.*

Drugs. 60 Suppl 1:25-32.

Coffey GP, Stefanich E, Palmieri S, Eckert R, Padilla-Eagar J, Fielder PJ, Pippig S. 2004. *In vitro internalization, intracellular transport, and clearance of an anti-CD11a antibody (Raptiva) by human T-cells.*

J Pharmacol Exp Ther. 310(3):896-904.

Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, Benson K, Leighton J, Kim SK, Wood R, Rothmann M, Chen G, U KM, Staten AM, Pazdur R. 2002. *Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia.*

Clin Cancer Res. 8(5):935-42.

Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, McGuinn WD Jr, Morse D, Abraham S, Rahman A, Liang C, Lostritto R, Baird A, Pazdur R. 2004. *United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets.*

Clin Cancer Res. 10(4):1212-8.

Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, McGuinn WD Jr, Morse D, Abraham S,

Rahman A, Liang C, Lostritto R, Baird A, Pazdur R. 2004. *United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets.*
Clin Cancer Res. 15;10(4):1212-8.

Comber PG, Gomez F, Rossman MD, Schreiber AD. 1989. *Receptors for the Fc portion of immunoglobulin G (Fc gamma R) on human monocytes and macrophages.*
Prog Clin Biol Res. 297:273-85.

Comer GM, Ciulla TA, Criswell MH, Tolentino M. 2004. *Current and future treatment options for nonexudative and exudative age-related macular degeneration.*
Drugs Aging. 21(15):967-92.

Dai CL, Tiwari AK, Wu CP, Su XD, Wang SR, Liu DG, Ashby CR Jr, Huang Y, Robey RW, Liang YJ, Chen LM, Shi CJ, Ambudkar SV, Chen ZS, Fu LW. 2008. *Lapatinib (Tykerb, GW572016) reverses multidrug resistance in cancer cells by inhibiting the activity of ATP-binding cassette subfamily B member 1 and G member 2.*
Cancer Res. 68(19):7905-14.

Davies A, Jordanides NE, Giannoudis A, Lucas CM, Hatzieremia S, Harris RJ, Jørgensen HG, Holyoake TL, Pirmohamed M, Clark RE, Mountford JC. 2009. *Nilotinib concentration in cell lines and primary CD34(+) chronic myeloid leukemia cells is not mediated by active uptake or efflux by major drug transporters.*
Leukemia. (11):1999-2006.

Dawson JP, Berger MB, Lin CC, Schlessinger J, Lemmon MA, Ferguson KM. 2005. *Epidermal growth factor receptor dimerization and activation require ligand-induced conformational changes in the dimer interface.*
Mol Cell Biol. 25(17):7734-42.

de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Vrieze H, van Denderen JC, Dijkmans BA, Aarden LA, van der Horst-Bruinsma IE. 2007. *Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation.*
Ann Rheum Dis. 66(9):1252-4.

Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. 2000. *The molecular biology of chronic myeloid leukemia.*
Blood. 96(10):3343-56.

DeNardo GL, Bradt BM, Mirick GR, DeNardo S. 2003. *Human antiglobulin response to foreign antibodies: therapeutic benefit?*

Cancer Immunol Immunother. 52(5):309-16.

Desar IM, Burger DM, Van Hoesel QG, Beijnen JH, Van Herpen CM, Van der Graaf WT. 2009. *Pharmacokinetics of sunitinib in an obese patient with a GIST.*

Ann Oncol. 20(3):599-600.

Dipasquale G, Welaj P, Rassaert CL.1974. *Prolonged pentobarbital sleeping time in adjuvant-induced polyarthritic rats.*

Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 9(2):253-64.

Dohse M, Scharenberg C, Shukla S, Robey RW, Volkmann T, Deeken JF, Brendel C, Ambudkar SV, Neubauer A, Bates SE. 2010. *Comparison of ATP-binding cassette transporter interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib.*

Drug Metab Dispos. 38(8):1371-80.

Dohse M, Scharenberg C, Shukla S, Robey RW, Volkmann T, Deeken JF, Brendel C, Ambudkar SV, Neubauer A, Bates SE. 2010. *Comparison of ATP-binding cassette transporter interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib.*

Drug Metab Dispos. 38(8):1371-80.

Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL. 2001. *Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia.*

N Engl J Med. 344(14):1031-7.

Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J, Lydon NB. 1996. *Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells.*

Nat Med. 2(5):561-6.

Dutreix C, Peng B, Mehring G, Hayes M, Capdeville R, Pokorny R, Seiberling M. 2004. *Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in*

healthy subjects.

Cancer Chemother Pharmacol. 54(4):290-4.

Eckel F, von Delius S, Mayr M, Dobritz M, Fend F, Hosius C, Schleyer E, Schulte-Frohlinde E, Schmid RM, Lersch C. 2005. *Pharmacokinetic and clinical phase II trial of imatinib in patients with impaired liver function and advanced hepatocellular carcinoma.*

Oncology. 69(5):363-71.

Elmeliegy MA, Carcaboso AM, Tagen M, Bai F, Stewart CF. 2011. *Role of ATP-binding cassette and solute carrier transporters in erlotinib CNS penetration and intracellular accumulation.*

Clin Cancer Res. 17(1):89-99.

Ennis BW, Lippman ME, Dickson RB. 1991. *The EGF receptor system as a target for antitumor therapy.*

Cancer Invest. 9(5):553-62.

Erikson J, Griffin CA, ar-Rushdi A, Valtieri M, Hoxie J, Finan J, Emanuel BS, Rovera G, Nowell PC, Croce CM. 1986. *Heterogeneity of chromosome 22 breakpoint in Philadelphia-positive (Ph+) acute lymphocytic leukemia.*

Proc Natl Acad Sci U S A. 83(6):1807-11.

Eter N, Krohne TU, Holz FG. 2006. *New pharmacologic approaches to therapy for age-related macular degeneration.*

BioDrugs. 20(3):167-79.

Fachinformation. 2010. ("German summary of product Characteristics"). Drug label Tyverb®, 07/2010.

Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, Bello C, Deprimo S, Brega N, Massimini G, Armand JP, Scigalla P, Raymond E. 2006. *Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer.*

J Clin Oncol. 24(1):25-35.

Flessner MF, Dedrick RL. 1994. *Monoclonal antibody delivery to intraperitoneal tumors in*

rats: effects of route of administration and intraperitoneal solution osmolality.

Cancer Res. 54(16):4376-84.

Frampton JE. 2012. *Catumaxomab: in malignant ascites.*

Drugs. 72(10):1399-410.

Fromm MF. 2004. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers.

Trends Pharmacol Sci. 25(8):423-9.

Frye RF, Schneider VM, Frye CS, Feldman AM. 2002. *Plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are inversely related to cytochrome P450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure.*

J Card Fail. 8(5):315-9.

Funk C. 2008. *The role of hepatic transporters in drug elimination.*

Expert Opin Drug Metab Toxicol. 4(4):363-79.

Galetti M, Alfieri RR, Cavazzoni A, La Monica S, Bonelli M, Fumarola C, Mozzoni P, De Palma G, Andreoli R, Mutti A, Mor M, Tiseo M, Ardizzoni A, Petronini PG. 2010. *Functional characterization of gefitinib uptake in non-small cell lung cancer cell lines.*

Biochem Pharmacol. 80(2):179-87.

Ganjoo KN, An CS, Robertson MJ, Gordon LI, Sen JA, Weisenbach J, Li S, Weller EA, Orazi A, Horning SJ. 2006. *Rituximab, bevacizumab and CHOP (RA-CHOP) in untreated diffuse large B-cell lymphoma: safety, biomarker and pharmacokinetic analysis.*

Leuk Lymphoma. 47(6):998-1005.

Gardner ER, Burger H, van Schaik RH, van Oosterom AT, de Bruijn EA, Guetens G, Prenen H, de Jong FA, Baker SD, Bates SE, Figg WD, Verweij J, Sparreboom A, Nooter K. 2006. *Association of enzyme and transporter genotypes with the pharmacokinetics of imatinib.*

Clin Pharmacol Ther. 80(2):192-201.

Garg A, Balthasar JP. 2007. *Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model to predict IgG tissue kinetics in wild-type and FcRn-knockout mice.*

J Pharmacokinet Pharmacodyn. 34(5):687-709.

Getman KE, Balthasar JP. *Pharmacokinetic effects of 4C9, an anti-FcRn antibody, in rats: implications for the use of FcRn inhibitors for the treatment of humoral autoimmune and alloimmune conditions.*

J Pharm Sci. 94: 718-29.

Ghetie V, Ward ES. 2000. *Multiple roles for the major histocompatibility complex class I-related receptor FcRn.*

Annu Rev Immunol. 18:739-66.

Gidal BE, Reiss WG, Liao JS, Pitterle ME. 1996. *Changes in interleukin-6 concentrations following epilepsy surgery: potential influence on carbamazepine pharmacokinetics.*

Ann. Pharmacother. 30(5):545-6.

Gladman DD. 2003. *Established criteria for disease controlling drugs in ankylosing spondylitis.*

Ann Rheum Dis. 62(9):793-4.

Gollob JA, Wilhelm S, Carter C, Kelley SL. 2006. *Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway.*

Semin Oncol. 33(4):392-406.

Grenader T, Gipps M, Shavit L, Gabizon A. 2007. *Significant drug interaction: phenytoin toxicity due to erlotinib.*

Lung Cancer. 57(3):404-6.

Gschwind HP, Pfaar U, Waldmeier F, Zollinger M, Sayer C, Zbinden P, Hayes M, Pokorny R, Seiberling M, Ben-Am M, Peng B, Gross G. 2005. *Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers.*

Drug Metab Dispos. 33(10):1503-12.

Guirguis MS, Jamali F. 2003. *Disease-drug interaction: Reduced response to propranolol despite increased concentration in the rat with inflammation.*

Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 105:24-29.

Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, Beard SE, Clark GM, Witt K, Cagnoni PJ. 2006. *Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib.*

Clin Cancer Res. 12(7 Pt 1):2166-71.

Hansen RJ, Balthasar JP. 2002. *Effects of intravenous immunoglobulin on platelet count and antiplatelet antibody disposition in a rat model of immune thrombocytopenia.*

Blood. 15;100(6):2087-93.

Haouala A, Rumpold H, Untergasser G, Buclin T, Ris HB, Widmer N, Decosterd LA. 2010. *siRNA-Mediated Knock-Down of P-Glycoprotein Expression Reveals Distinct Cellular Disposition of Anticancer Tyrosine Kinases Inhibitors.*

Drug Metab Lett. 4(2):114-119.

Hazarika M, Jiang X, Liu Q, Lee SL, Ramchandani R, Garnett C, Orr MS, Sridhara R, Booth B, Leighton JK, Timmer W, Harapanhalli R, Dagher R, Justice R, Pazdur R. 2008. *Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome--positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib.*

Clin Cancer Res. 14(17):5325-31.

Hegedus C, Ozvegy-Laczka C, Apáti A, Magócsi M, Németh K, Orfi L, Kéri G, Katona M, Takáts Z, Váradi A, Szakács G, Sarkadi B. 2009. *Interaction of nilotinib, dasatinib and bosutinib with ABCB1 and ABCG2: implications for altered anti-cancer effects and pharmacological properties.*

Br J Pharmacol. 158(4):1153-64.

Herbst RS, Onn A, Sandler A. 2005. *Angiogenesis and lung cancer: prognostic and therapeutic implications.*

J Clin Oncol. 23(14):3243-56.

Hiwase DK, Saunders V, Hewett D, Frede A, Zrim S, Dang P, Eadie L, To LB, Melo J, Kumar S, Hughes TP, White DL. 2008. *Dasatinib cellular uptake and efflux in chronic myeloid leukemia cells: therapeutic implications.*

Clin Cancer Res. 14(12):3881-8.

Hiwase DK, White D, Zrim S, Saunders V, Melo JV, Hughes TP. 2010. *Nilotinib-mediated inhibition of ABCB1 increases intracellular concentration of dasatinib in CML cells: implications for combination TKI therapy.*

Leukemia. 24(3):658-60.

Ho RH, Kim RB. 2005. *Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease.*

Clin Pharmacol Ther. 78(3):260-77.

Holtz MS, Slovak ML, Zhang F, Sawyers CL, Forman SJ, Bhatia R. 2002. *Imatinib mesylate (STI571) inhibits growth of primitive malignant progenitors in chronic myelogenous leukemia through reversal of abnormally increased proliferation.*

Blood. 99(10):3792-800.

Hong JC, Kahan BD. 2000. *Immunosuppressive agents in organ transplantation: past, present, and future.*

Semin Nephrol. 20(2):108-25.

Houghton PJ, Germain GS, Harwood FC, Schuetz JD, Stewart CF, Buchdunger E, Traxler P. 2004. *Imatinib mesylate is a potent inhibitor of the ABCG2 (BCRP) transporter and reverses resistance to topotecan and SN-38 in vitro.*

Cancer Res. 64(7):2333-7.

Houssiau FA, Devogelaer JP, Van Damme J, de Deuxchaisnes CN, Van Snick J. 1988. *Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides.*

Arthritis Rheum. 31(6):784-8.

Hu S, Chen Z, Franke R, Orwick S, Zhao M, Rudek MA, Sparreboom A, Baker SD. 2009. *Interaction of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib with solute carriers and ATP-binding cassette transporters.*

Clin Cancer Res. 15(19):6062-9.

Hu S, Franke RM, Filipinski KK, Hu C, Orwick SJ, de Bruijn EA, Burger H, Baker SD, Sparreboom A. 2008. *Interaction of imatinib with human organic ion carriers.*

Clin Cancer Res. 15;14(10):3141-8.

Huang SM, Zhao H, Lee JI, Reynolds K, Zhang L, Temple R, Lesko LJ. 2010. *Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development.*

Clin Pharmacol Ther. 87(4):497-503.

Illidge T, Morschhauser F. 2011. *Radioimmunotherapy in follicular lymphoma.*

Best Pract Res Clin Haematol. 24(2):279-93.

Izzedine H, Etienne-Grimaldi MC, Renée N, Vignot S, Milano G. 2009. *Pharmacokinetics of sunitinib in hemodialysis.*

Ann Oncol. 20(1):190-2.

Jackson JM. 2007. *TNF- alpha inhibitors.*

Dermatol Ther. 20(4):251-64.

Jensen PB, Birkeland SA, Rohrp N, Elbirk A, Jørgensen KA. 1996. *Development of anti-OKT3 antibodies after OKT3 treatment.*

Scand J Urol Nephrol. 30(3):227-30.

Johnson JR, Cohen M, Sridhara R, Chen YF, Williams GM, Duan J, Gobburu J, Booth B, Benson K, Leighton J, Hsieh LS, Chidambaram N, Zimmerman P, Pazdur R. *Approval summary for erlotinib for treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen.*

Clin Cancer Res. 15;11(18):6414-21.

Junghans RP, Anderson CL. 1996. *The protection receptor for IgG catabolism is the beta2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor.*

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:5512-16.

Kane RC, Farrell AT, Saber H, Tang S, Williams G, Jee JM, Liang C, Booth B, Chidambaram N, Morse D, Sridhara R, Garvey P, Justice R, Pazdur R. 2006. *Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma.*

Clin Cancer Res.12(24):7271-8.

Kato R, Nakamura Y, Chiesara E. 1963. *Enhanced phenobarbital induction of liver microsomal drug-metabolizing enzymes in mice infected with murine hepatitis virus*

Biochem Pharmacol. 12:365-70.

Kawamura K, Yamasaki T, Yui J, Hatori A, Konno F, Kumata K, Irie T, Fukumura T, Suzuki K, Kanno I, Zhang MR. 2009. *In vivo evaluation of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein modulation in the brain using [(11)C]gefitinib.*

Nucl Med Biol. 36(3):239-46.

Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JH. 2010. Bevacizumab.

Oncologist. 15(8):819-25.

Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. 2010. *Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.*

Clin Pharmacokinet. 49(8):493-507.

Kenanova V, Olafsen T, Crow DM, Sundaresan G, Subbarayan M, Carter NH, Ikle DN, Yazaki PJ, Chatziioannou AF, Gambhir SS, Williams LE, Shively JE, Colcher D, Raubitschek AA, Wu AM. 2005. *Tailoring the pharmacokinetics and positron emission tomography imaging properties of anti-carcinoembryonic antigen single-chain Fv-Fc antibody fragments.*

Cancer Res. 15;65(2):622-31.

Keppler D. 2011. *Multidrug resistance proteins (MRPs, ABCs): importance for pathophysiology and drug therapy.*

Handb Exp Pharmacol. (201):299-323.

Kimball JA, Pescovitz MD, Book BK, Norman DJ. 1995. *Reduced human IgG anti-ATGAM antibody formation in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil.*

Transplantation. 60(12):1379-83.

Kim DH, Sriharsha L, Xu W, Kamel-Reid S, Liu X, Siminovitch K, Messner HA, Lipton JH. 2009. *Clinical relevance of a pharmacogenetic approach using multiple candidate genes to predict response and resistance to imatinib therapy in chronic myeloid leukemia.*

Clin Cancer Res. 15(14):4750-8.

Kim S, Östör AJ, Nisar MK. 2012. *Interleukin-6 and cytochrome-P450, reason for concern?*

Rheumatol Int. 32(9):2601- 4.

Kimura H, Sakai K, Arao T, Shimoyama T, Tamura T, Nishio K. 2007. *Antibody-dependent*

cellular cytotoxicity of cetuximab against tumor cells with wild-type or mutant epidermal growth factor receptor.

Cancer Sci. 98(8):1275-80.

Kitazaki T, Oka M, Nakamura Y, Tsurutani J, Doi S, Yasunaga M, Takemura M, Yabuuchi H, Soda H, Kohno S. 2005. *Gefitinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor, directly inhibits the function of P-glycoprotein in multidrug resistant cancer cells.*

Lung Cancer. 49(3):337-43.

Kobayashi N, Suzuki Y, Tsuge T, Okumura K, Ra C, Tomino Y. *FcRn-mediated transcytosis of immunoglobulin G in human renal proximal tubular epithelial cells.*

Am J Physiol Renal Physiol. 282(2):F358-65.

Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, Lewis NL, Whitehead B, Mackay K, Stead A, Beelen AP, Lewis LD. 2009. *Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients*

J Clin Oncol. 27(8):1191-6.

Kodaira H, Kusuhara H, Ushiki J, Fuse E, Sugiyama Y. *Kinetic analysis of the cooperation of P-glycoprotein (P-gp/Abcb1) and breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in limiting the brain and testis penetration of erlotinib, flavopiridol, and mitoxantrone.*

J Pharmacol Exp Ther. 333(3):788-96.

König J. 2011. *Uptake transporters of the human OATP family: molecular characteristics, substrates, their role in drug-drug interactions, and functional consequences of polymorphisms.*

Handb Exp Pharmacol. (201):1-28.

Kovarik JM, Pescovitz MD, Sollinger HW, Kaplan B, Legendre C, Salmela K, Book BK, Gerbeau C, Girault D, Somberg K. 2001. *Differential influence of azathioprine and mycophenolate mofetil on the disposition of basiliximab in renal transplant patients.*

Clin Transplant. 15(2):123-30.

Kvasnicka HM, Thiele J, Staib P, Schmitt-Graeff A, Griesshammer M, Klose J, Engels K, Kriener S. 2004. *Reversal of bone marrow angiogenesis in chronic myeloid leukemia following imatinib mesylate (STI571) therapy.*

Blood. 103(9):3549-51.

Lagas JS, van Waterschoot RA, Sparidans RW, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH. 2010. *Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein limit sorafenib brain accumulation.*

Mol Cancer Ther. 9(2):319-26.

Lathia C, Lettieri J, Cihon F, Gallentine M, Radtke M, Sundaresan P. 2006. *Lack of effect of ketoconazole-mediated CYP3A inhibition on sorafenib clinical pharmacokinetics.*

Cancer Chemother Pharmacol. 57(5):685-92.

le Coutre P, Kreuzer KA, Pursche S, Bonin Mv, Leopold T, Baskaynak G, Dörken B, Ehninger G, Ottmann O, Jenke A, Bornhäuser M, Schleyer E. 2011. *Pharmacokinetics and cellular uptake of imatinib and its main metabolite CGP74588.*

Cancer Chemother Pharmacol. 53(4):313-23.

Lee JH, Jun JB, Jung S, Bae SC, Yoo DH, Kim TY, Kim SY, Kim TH. 2002. *Higher prevalence of peripheral arthritis among ankylosing spondylitis patients.*

J Korean Med Sci. 17(5):669-73.

Legros L, Bourcier C, Jacquelin A, Mahon FX, Cassuto JP, Auberger P, Pagès G. 2004. *Imatinib mesylate (STI571) decreases the vascular endothelial growth factor plasma concentration in patients with chronic myeloid leukemia.*

Blood. 104(2):495-501.

Lemos C, Giovannetti E, Zucali PA, Assaraf YG, Scheffer GL, van der Straaten T, D'Incecco A, Falcone A, Guchelaar HJ, Danesi R, Santoro A, Giaccone G, Tibaldi C, Peters GJ. 2011. *Impact of ABCG2 polymorphisms on the clinical outcome and toxicity of gefitinib in non-small-cell lung cancer patients.*

Pharmacogenomics. 12(2):159-70.

Li J, Karlsson MO, Brahmer J, Spitz A, Zhao M, Hidalgo M, Baker SD. 2006. *CYP3A phenotyping approach to predict systemic exposure to EGFR tyrosine kinase inhibitors.*

J Natl Cancer Inst. 98(23):1714-23.

Li J, Zhao M, He P, Hidalgo M, Baker SD. 2007. *Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes.*

Clin Cancer Res. 13(12):3731-7.

Ling J, Fettner S, Lum BL, Riek M, Rakhit A. 2008. *Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor, in healthy individuals.*

Anticancer Drugs. 19(2):209-16.

Ling J, Johnson KA, Miao Z, Rakhit A, Pantze MP, Hamilton M, Lum BL, Prakash C. 2006. *Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in healthy male volunteers.*

Drug Metab Dispos. 34(3):420-6.

Ling S, Jamali F. 2005. *Effect of early phase adjuvant arthritis on hepatic P450 enzymes and pharmacokinetics of verapamil: an alternative approach to the use of an animal model of inflammation for pharmacokinetic studies.*

Drug. Metab. Dispos. 33:579-86.

Ling S, Jamali F. 2009. *The effect of infliximab on hepatic cytochrome P450 and pharmacokinetics of verapamil in rats with pre-adjuvant arthritis: a drug-disease and drug-drug interaction.*

Basic Clin Pharmacol Toxicol. 105(1):24-9.

Linke R, Klein A, Seimetz D. 2010. *Catumaxomab: clinical development and future directions.*

MAbs. 2(2):129-36.

Liu L, Garcia AM, Santoro H, Zhang Y, McDonnell K, Dumont J, Bitonti A. 2007. *Amelioration of experimental autoimmune myasthenia gravis in rats by neonatal FcR blockade.*

J Immunol. 178(8):5390-8.

Lobo ED, Soda DM, Balthasar JP. 2003. *Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to predict the kinetic and dynamic effects of anti-methotrexate antibodies in mice*

J Pharm Sci. 92(8):1665-76.

Lu JF, Eppler SM, Wolf J, Hamilton M, Rakhit A, Bruno R, Lum BL. 2006. *Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety*

relationship in patients with non-small cell lung cancer.

Clin Pharmacol Ther. 80(2):136-45.

Ma P, Yang BB, Wang YM, Peterson M, Narayanan A, Sutjandra L, Rodriguez R, Chow A. 2009. *Population pharmacokinetic analysis of panitumumab in patients with advanced solid tumors.*

J Clin Pharmacol. 49(10):1142-56.

Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. 1993. *Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity.*

Ann Rheum Dis. 52(3):232-4.

Mahmud N, Klipa D, Ahsan N. 2010. *Antibody immunosuppressive therapy in solid-organ transplant: Part I.*

Mabs. 2(2):148-56.

Mahon FX, Hayette S, Lagarde V, Belloc F, Turcq B, Nicolini F, Belanger C, Manley PW, Leroy C, Etienne G, Roche S, Pasquet JM. 2008. *Evidence that resistance to nilotinib may be due to BCR-ABL, Pgp, or Src kinase overexpression.*

Cancer Res. 68(23):9809-16.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B,

Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M. 1998. *Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis.*

Arthritis Rheum. 41(9):1552-63.

Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, O'Brien S, Sennino B, Nakahara T, Yao VJ, Inai T, Brooks P, Freimark B, Shalinsky DR, Hu-Lowe DD, McDonald DM. 2006. *Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition.*

J Clin Invest. 116(10):2610-21.

Mandery K, Glaeser H, Fromm MF. *Interaction of innovative small molecule drugs used for cancer therapy with drug transporters.*

Br J Pharmacol. 2012 Jan;165(2):345-62.

Manley PW, Cowan-Jacob SW, Mestan J. 2005. *Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia.*

Biochim Biophys Acta. 30;1754(1-2):3-13.

Marchetti S, de Vries NA, Buckle T, Bolijn MJ, van Eijndhoven MA, Beijnen JH, Mazzanti R, van Tellingen O, Schellens JH. 2008. *Effect of the ATP-binding cassette drug transporters ABCB1, ABCG2, and ABCC2 on erlotinib hydrochloride (Tarceva) disposition in in vitro and in vivo pharmacokinetic studies employing Bcrp1-/-/Mdr1a/1b-/- (triple-knockout) and wild-type mice.*

Mol Cancer Ther. 7(8):2280-7.

McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. 2009. *The nail as a musculoskeletal appendage--implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis.*

Dermatology. 218(2):97-102.

McKillop D, Hutchison M, Partridge EA, Bushby N, Cooper CM, Clarkson-Jones JA, Herron W, Swaisland HC. 2004. *Metabolic disposition of gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in rat, dog and man.*

Xenobiotica. 34(10):917-34.

McKillop D, Partridge EA, Kemp JV, Spence MP, Kendrew J, Barnett S, Wood PG, Giles PB, Patterson AB, Bichat F, Guilbaud N, Stephens TC. 2005. *Tumor penetration of gefitinib (Iressa), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.*

Mol Cancer Ther. 4(4):641-9.

Mease PJ. 2002. *Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors.*

Ann Rheum Dis. 61(4):298-304.

Medina PJ, Goodin S. 2008. *Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases.*

Clin Ther. 30(8):1426-47.

Mellman I, Plutner H. 1984. *Internalization and degradation of macrophage Fc receptors bound to polyvalent immune complexes.*

J Cell Biol. 98(4):1170-7.

Mihara M, Ohsugi Y, Kishimoto T. 2011. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for treatment of rheumatoid arthritis.

Open Access Rheumatology: Research and Reviews. (3):19-29.

Miller AA, Murry DJ, Owzar K, Hollis DR, Kennedy EB, Abou-Alfa G, Desai A, Hwang J, Villalona-Calero MA, Dees EC, Lewis LD, Fakih MG, Edelman MJ, Millard F, Frank RC, Hohl RJ, Ratain MJ. 2009. *Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301.*

J Clin Oncol. 27(11):1800-5.

Minematsu T, Giacomini KM. 2011. *Interactions of tyrosine kinase inhibitors with organic cation transporters and multidrug and toxic compound extrusion proteins.*

Mol Cancer Ther. 10(3):531-9.

Mizuno T, Terada T, Kamba T, Fukudo M, Katsura T, Nakamura E, Ogawa O, Inui K. 2010. ABCG2 421C>A polymorphism and high exposure of sunitinib in a patient with renal cell carcinoma.

Ann Oncol. 21(6):1382-3.

Molina JR, Kaufmann SH, Reid JM, Rubin SD, Gálvez-Peralta M, Friedman R, Flatten KS, Koch KM, Gilmer TM, Mullin RJ, Jewell RC, Felten SJ, Mandrekar S, Adjei AA, Erlichman C. 2008.

Clin Cancer Res. 14(23):7900-8.

Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, Renton KW, Robertson GR, et al. 2008. *Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer.*

Drug Metab. Dispos. 36:205-16.

Morgan ET. 1997. *Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection.*

Drug Metab Rev. 29(4):1129-88.

Müller F, Fromm MF. 2011. *Transporter-mediated drug-drug interactions.*

Pharmacogenomics. 12(7):1017-37.

Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, Brown D, Robinson

M, Bourne T. 2007. *Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents.*

Inflamm Bowel Dis. 13(11):1323-32.

Ng EW, Adamis AP. 2005. *Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration.*

Can J Ophthalmol. 40(3):352-68.

Ni LN, Li JY, Miao KR, Qiao C, Zhang SJ, Qiu HR, Qian SX. 2011. *Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms correlate with imatinib response in chronic myeloid leukemia.*

Med Oncol. 28(1):265-9.

Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. 2011. *Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake.*

Pharmacol Rev. 63(1):157-81.

Noguchi K, Kawahara H, Kaji A, Katayama K, Mitsuhashi J, Sugimoto Y. 2009. *Substrate-dependent bidirectional modulation of P-glycoprotein-mediated drug resistance by erlotinib.*

Cancer Sci. 100(9):1701-7.

O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, Beck J, Peng B, Dutreix C, Mehring G, Milosavljev S, Huber C, Capdeville R, Fischer T. 2003. *Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia.*

Br J Cancer. 17;89(10):1855-9.

O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, Cowan-Jacob SW, Lee FY, Heinrich MC, Deininger MW, Druker BJ. 2005. *In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants.*

Cancer Res. 65(11):4500-5.

Oostendorp RL, Buckle T, Beijnen JH, van Tellingen O, Schellens JH. 2009. *The effect of P-gp (Mdr1a/1b), BCRP (Bcrp1) and P-gp/BCRP inhibitors on the in vivo absorption, distribution, metabolism and excretion of imatinib.*

Invest New Drugs. 27:31-40.

Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, Goldman JM, Reiffers J, Silver RT, Tura S, Fischer T, Deininger MW, Schiffer CA, Baccarani M, Gratwohl A, Hochhaus A, Hoelzer D, Fernandes-Reese S, Gathmann I, Capdeville R, O'Brien SG. 2002. *A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias.*

Blood. 100(6):1965-71.

Pajares B, Torres E, Trigo JM, Sáez MI, Ribelles N, Jiménez B, Alba E. 2012. *Tyrosine kinase inhibitors and drug interactions: a review with practical recommendations.*

Clin Transl Oncol. 14(2):94-101.

Pappas P, Karavasilis V, Briasoulis E, Pavlidis N, Marselos M. 2005. *Pharmacokinetics of imatinib mesylate in end stage renal disease. A case study.*

Cancer Chemother Pharmacol. 56(4):358-60.

Pescovitz MD. 2006 *Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action.*

Am J Transplant. 6(5 Pt 1):859-66.

Pirron U, Schlunck T, Prinz JC, Rieber EP. 1990. *IgE-dependent antigen focusing by human B lymphocytes is mediated by the low-affinity receptor for IgE.*

Eur J Immunol. 20(7):1547-51.

Polli JW, Humphreys JE, Harmon KA, Castellino S, O'Mara MJ, Olson KL, John-Williams LS, Koch KM, Serabjit-Singh CJ. 2008. *The role of efflux and uptake transporters in [N-{3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-6-[5-({[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino}methyl)-2-furyl]-4-quinazolinamine (GW572016, lapatinib) disposition and drug interactions.*

Drug Metab Dispos. 36(4):695-701.

Pursche S, Schleyer E, von Bonin M, Ehninger G, Said SM, Prondzinsky R, Illmer T, Wang Y, Hosius C, Nikolova Z, Bornhäuser M, Dresemann G. 2008. *Influence of enzyme-inducing antiepileptic drugs on trough level of imatinib in glioblastoma patients.*

Curr Clin Pharmacol. 3(3):198-203.

Raghavan M, Bonagura VR, Morrison SL, Bjorkman PJ. 1995 *.Analysis of the pH*

dependence of the neonatal Fc receptor/immunoglobulin G interaction using antibody and receptor variants.

Biochemistry. 14;34(45):14649-57.

Rakhit A, Pantze MP, Fettner S, Jones HM, Charoin JE, Riek M, Lum BL, Hamilton M. 2008. *The effects of CYP3A4 inhibition on erlotinib pharmacokinetics: computer-based simulation (SimCYP) predicts in vivo metabolic inhibition.*

Eur J Clin Pharmacol. 64(1):31-41.

Reckmann AH, Fischer T, Peng B et al. 2009. *Effect of food on STI571 Glivec pharmacokinetics and bioavailability.*

Proc Am Soc Clin Oncol. 20:abstract 1223.

Redlich K, Hayer S, Ricci R, David JP, Tohidast-Akrad M, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Wagner EF, Schett G. 2002. *Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction.*

J Clin Invest. 110(10):1419-27.

Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, Hanna N, Anderson DR. 1994. *Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20.*

Blood. 83(2):435-45.

Rivory LP, Slaviero KA, Clarke SJ. 2002. *Hepatic cytochrome P450 3A drug metabolism is reduced in cancer patients who have an acute-phase response.*

Br J Cancer. 29;87(3):277-80.

Robbins, Cotran.: a cura di V. Kumar, A.K.Abbas, N. Fausto; ed. it. a cura di V. Eusebi. 2006. *Le basi patologiche delle malattie.* Elsevier Italia, Milano.

Rochat B, Zoete V, Grosdidier A, von Grünigen S, Marull M, Michielin O. 2008. *In vitro biotransformation of imatinib by the tumor expressed CYP1A1 and CYP1B1.*

Biopharm Drug Dispos. 29(2):103-18.

Rochat B. 2005. *Role of cytochrome P450 activity in the fate of anticancer agents and in drug resistance: focus on tamoxifen, paclitaxel and imatinib metabolism.*

Clin Pharmacokinet. 44(4):349-66.

Rosenwasser LJ, Meng J. 2005. *Anti-CD23*.
Clin Rev Allergy Immunol. 2005 Aug;29(1):61-72.

Rowley JD. 1973. *Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining*.
Nature. 243(5405):290-3.

Rudin CM, Liu W, Desai A, Karrison T, Jiang X, Janisch L, Das S, Ramirez J, Poonkuzhali B, Schuetz E, Fackenthal DL, Chen P, Armstrong DK, Brahmer JR, Fleming GF, Vokes EE, Carducci MA, Ratain MJ. 2008. *Pharmacogenomic and pharmacokinetic determinants of erlotinib toxicity*.
J Clin Oncol. 26(7):1119-27.

Rudwaleit M, Baeten D. 2006. *Ankylosing spondylitis and bowel disease*.
Best Pract Res Clin Rheumatol. 20(3):451-71.

Sawyers CL. 1999. *Chronic myeloid leukemia*.
N Engl J Med. 340(17):1330-40.

Sawyers CL. *Signal transduction pathways involved in BCR-ABL transformation*.
Baillieres Clin Haematol. 10(2):223-31.

Schellekens H. 2002. *Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects*.
Clin Ther. 24(11):1720-40.

Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S. 2011. *Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis*.
Clin Pharmacol Ther. 89(5):735-40.

Smith KG, Isbel NM, Catton MG, Leydon JA, Becker GJ, Walker RG. 1998. *Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil*.

Nephrol Dial Transplant. 13(1):160-4.

Serarslan G, Güler H, Karazincir S. 2007. *The relationship between nail- and distal phalangeal bone involvement severity in patients with psoriasis.*

Clin Rheumatol. 26(8):1245-7.

Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK. 2012. *Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy.*

Expert Opin Ther Targets. 2012 Jan;16(1):15-31.

Sevmis S, Emiroglu R, Karakayali F, Yagmurdu MC, Dalgic A, Moray G, Haberal M. 2005. *OKT3 treatment for steroid-resistant acute rejection in kidney transplantation.*

Transplant Proc. 37(7):3016-8.

Shedlofsky SI, Israel BC, McClain CJ, Hill DB, Blouin RA. 1994. *Endotoxin administration to humans inhibits hepatic cytochrome P450-mediated drug metabolism.*

J. Clin. Investig. 94:2209-14.

Shen T, Kuang YH, Ashby CR, Lei Y, Chen A, Zhou Y, Chen X, Tiwari AK, Hopper-Borge E, Ouyang J, Chen ZS. 2009. *Imatinib and nilotinib reverse multidrug resistance in cancer cells by inhibiting the efflux activity of the MRP7 (ABCC10).*

PLoS One. 4(10):e7520.

Shi Z, Peng XX, Kim IW, Shukla S, Si QS, Robey RW, Bates SE, Shen T, Ashby CR Jr, Fu LW, Ambudkar SV, Chen ZS. *Erlotinib (Tarceva, OSI-774) antagonizes ATP-binding cassette subfamily B member 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2-mediated drug resistance.*

Cancer Res. 67(22):11012-20.

Shibayama Y, Nakano K, Maeda H, Taguchi M, Ikeda R, Sugawara M, Iseki K, Takeda Y, Yamada K. 2011. *Multidrug resistance protein 2 implicates anticancer drug-resistance to sorafenib.*

Biol Pharm Bull. 34(3):433-5.

Shih T, Lindley C. 2006. *Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies.*

Clin Ther. 28(11):1779-802.

Shitara Y, Sato H, Sugiyama Y. 2005. *Evaluation of drug-drug interaction in the hepatobiliary and renal transport of drugs.*

Annu Rev Pharmacol Toxicol. 45:689-723.

Shukla S, Robey RW, Bates SE, Ambudkar SV. 2009. *Sunitinib (Sutent, SU11248), a small-molecule receptor tyrosine kinase inhibitor; blocks function of the ATP-binding cassette (ABC) transporters P-glycoprotein (ABCB1) and ABCG2.*

Drug Metab Dispos. 37(2):359-65.

Singer JB, Shou Y, Giles F, Kantarjian HM, Hsu Y, Robeva AS, Rae P, Weitzman A, Meyer JM, Dugan M, Ottmann OG. 2007. *UGT1A1 promoter polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia.*

Leukemia. 21(11):2311-5.

Siwak DR, Carey M, Hennessy BT, Nguyen CT, McGahren Murray MJ, Nolden L, Mills GB. 2010. *Targeting the epidermal growth factor receptor in epithelial ovarian cancer: current knowledge and future challenges.*

J Oncol. 2010:568938.

Smith DA, Koch KM, Arya N, Bowen CJ, Herendeen JM, Beelen A. 2009. *Effects of ketoconazole and carbamazepine on lapatinib pharmacokinetics in healthy subjects.*

Br J Clin Pharmacol. 67(4):421-6.

Smith PF, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. 2004. *Induction of imatinib metabolism by hypericum perforatum.*

Blood. 15;104(4):1229-30.

Smolen JS, Steiner G. 2003. *Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis.*

Nat Rev Drug Discov. 2(6):473-88.

Smolen JS, Emery P. 2011. *Infliximab: 12 years of experience.*

Arthritis Res Ther. 13 Suppl 1:S2.

Sparano BA, Egorin MJ, Parise RA, Walters J, Komazec KA, Redner RL, Beumer JH. 2009. *Effect of antacid on imatinib absorption.*

Cancer Chemother Pharmacol. 63(3):525-8.

Strumberg D, Clark JW, Awada A, Moore MJ, Richly H, Hendlisz A, Hirte HW, Eder JP, Lenz HJ, Schwartz B. 2007. *Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors.*

Oncologist. 12(4):426-37.

Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Schleucher N, Korfee S, Tewes M, Faghieh M, Brendel E, Voliotis D, Haase CG, Schwartz B, Awada A, Voigtmann R, Scheulen ME, Seeber S. 2005. *Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors.*

J Clin Oncol. 23(5):965-72.

Sunada H, Magun BE, Mendelsohn J, MacLeod CL. 1986. *Monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor is internalized without stimulating receptor phosphorylation.*

Proc Natl Acad Sci U S A. 83(11):3825-9.

Swaishland H, Laight A, Stafford L, Jones H, Morris C, Dane A, Yates R. 2001. *Pharmacokinetics and tolerability of the orally active selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 in healthy volunteers.*

Clin Pharmacokinet. 40(4):297-306.

Swaishland HC, Cantarini MV, Fuhr R, Holt A. 2006. *Exploring the relationship between expression of cytochrome P450 enzymes and gefitinib pharmacokinetics.*

Clin Pharmacokinet. 45(6):633-44.

Swaishland HC, Ranson M, Smith RP, Leadbetter J, Laight A, McKillop D, Wild MJ. 2005. *Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol.*

Clin Pharmacokinet. 44(10):1067-81.

Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. 2006. *Elimination mechanisms of therapeutic*

monoclonal antibodies.

Drug Discov Today. 11(1-2):81-8.

Takahashi N, Miura M, Scott SA, Kagaya H, Kameoka Y, Tagawa H, Saitoh H, Fujishima N, Yoshioka T, Hirokawa M, Sawada K. 2010. *Influence of CYP3A5 and drug transporter polymorphisms on imatinib trough concentration and clinical response among patients with chronic phase chronic myeloid leukemia.*

J Hum Genet. 55(11):731-7.

Tang SC, Lagas JS, Lankheet NA, Poller B, Hillebrand MJ, Rosing H, Beijnen JH, Schinkel AH. 2012. *Brain accumulation of sunitinib is restricted by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) and can be enhanced by oral elacridar and sunitinib coadministration.*

Int J Cancer. 130(1):223-33.

Tanimoto K, Yoshiga K, Eguchi H, Kaneyasu M, Ukon K, Kumazaki T, Oue N, Yasui W, Imai K, Nakachi K, Poellinger L, Nishiyama M. 2003. *Hypoxia-inducible factor-1alpha polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance.*

Carcinogenesis. 24(11):1779-83.

Terao K, Tsuru T, Suzaki M, Ishida Y, Amamoto T, Amamoto H, Higuchi S, Nishimoto N. 2010.

Drug-disease interaction study of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis—IL-6 signalinhibition normalised cytochrome P-450 enzymes expression which was reduced by inflammation.

Int J Rheum Dis 13:1756–84.

Thomas F, Rochaix P, White-Koning M, Hennebelle I, Sarini J, Benlyazid A, Malard L, Lefebvre JL, Chatelut E, Delord JP. 2009. *Population pharmacokinetics of erlotinib and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in head and neck squamous cell carcinoma.*

Eur J Cancer. 45(13):2316-23.

Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M. 2004. *Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance.*

Blood. 104(12):3739-45.

Thomas SM, Grandis JR. 2004. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of EGFR inhibitors under clinical investigation.*

Cancer Treat Rev. 30(3):255-68.

Tiwari AK, Sodani K, Wang SR, Kuang YH, Ashby CR Jr, Chen X, Chen ZS. 2009. *Nilotinib (AMN107, Tasisign) reverses multidrug resistance by inhibiting the activity of the ABCB1/Pgp and ABCG2/BCRP/MXR transporters.*

Biochem Pharmacol. 78(2):153-61.

Treiber G, Wex T, Schleyer E, Troeger U, Hosius C, Malfertheiner P. 2008. *Imatinib for hepatocellular cancer--focus on pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and liver function.*

Cancer Lett. 260(1-2):146-54.

Tzahar E, Waterman H, Chen X, Levkowitz G, Karunakaran D, Lavi S, Ratzkin BJ, Yarden Y. 1996. *A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor.*

Mol Cell Biol. 16(10):5276-87.

U.S Food and Drug Administration, 2011. Nexavar (Sorafenib) label approved 2005.
<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/>.

U.S. Food and Drug Administration. 2005. Drug label iressa. labeling revision.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.

U.S. Food and Drug Administration. 2009. Drug label Vectibix (panitumumab). Approved 2006.
<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/>.

U.S. Food and Drug Administration. 2009. Drug label Nexavar approved 12.20.2005.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.

U.S. Food and Drug Administration. 2009. Drug label Gleevec approved on 05-20-2003
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.

U.S. Food and Drug Administration. 2010. Drug label Imatinib approved 2003
<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/>.

U.S. Food and Drug Administration. 2010. Drug label Sunitinib approved 2006.
<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/>.

U.S. Food and Drug Administration. 2010. Drug label Tasigna (nilotinib) approved 2007
<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/>.

U.S. Food and Drug Administration. 2010. Drug label Erlotinib approved 15.09.2005.
<http://www.accessdata.fda.gov/drug-satfa/>.

U.S. Food and Drug Administration. 2011. Drug label Sprycel (Dasatinib).
<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/>.

Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. 2005. *Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels.*

Nat Biotechnol. 23(10):1283-8.

van der Veldt AA, Eechoute K, Gelderblom H, Gietema J, Guchelaar HJ, van Erp NP, van den Eertwegh AJ, Haanen JB, Mathijssen RH, Wessels JA. 2011. *Genetic polymorphisms associated with a prolonged progression-free survival in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib.*

Clin Cancer Res. 17(3):620-9.

van Erp NP, Eechoute K, van der Veldt AA, Haanen JB, Reyners AK, Mathijssen RH, Boven E, van der Straaten T, Baak-Pablo RF, Wessels JA, Guchelaar HJ, Gelderblom H. 2009a. *Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity.*

J Clin Oncol. 27(26):4406-12.

van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. 2009. *Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors.*

Cancer Treat Rev. 35(8):692-706.

van Erp NP, Gelderblom H, Karlsson MO, Li J, Zhao M, Ouwerkerk J, Nortier JW, Guchelaar HJ, Baker SD, Sparreboom A. 2007. *Influence of CYP3A4 inhibition on the steady-state pharmacokinetics of imatinib.*

Clin Cancer Res. 15;13(24):7394-400.

van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, Carneiro F, Seruca R, Bosman FT, Quirke P, Fléjou JF, Plato Hansen T, de Hertogh G, Jares P, Langner C, Hoefler G, Ligtenberg M, Tiniakos D, Tejpar S, Bevilacqua G, Ensari A. *KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program.*

Virchows Arch. 453(5):417-31.

Veeraputhiran M, Sundermeyer M. 2008. *Rhabdomyolysis resulting from pharmacologic interaction between erlotinib and simvastatin*

Clin. Lung. Cancer. 9:232-234.

Wakeling AE, Barker AJ, Davies DH, Brown DS, Green LR, Cartlidge SA, Woodburn JR. 1996. *Specific inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase by 4-anilinoquinazolines.*

Breast Cancer Res Treat. 38(1):67-73.

Waldmann TA, Strober W. 1969. *Metabolism of immunoglobulins.*

Prog Allergy. 13:1-110.

Wang L, Christopher LJ, Cui D, Li W, Iyer R, Humphreys WG, Zhang D. 2008. *Identification of the human enzymes involved in the oxidative metabolism of dasatinib: an effective approach for determining metabolite formation kinetics.*

Drug Metab Dispos. 36(9):1828-39.

Wang L, Giannoudis A, Lane S, Williamson P, Pirmohamed M, Clark RE. 2008. *Expression of the uptake drug transporter hOCT1 is an important clinical determinant of the response to imatinib in chronic myeloid leukemia.*

Clin Pharmacol Ther. 83(2):258-64.

Wang W, Wang EQ, Balthassar JP. 2008. *Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.*

Clin. Pharmacol. Ther. 84:548-58.

Wang Y, Zhou L, Dutreix C, Leroy E, Yin Q, Sethuraman V, Riviere GJ, Yin OQ, Schran H, Shen ZX. 2008. *Effects of imatinib (Glivec) on the pharmacokinetics of metoprolol, a*

CYP2D6 substrate, in Chinese patients with chronic myelogenous leukaemia.

Br J Clin Pharmacol. 65(6):885-92.

Washington C, Eli M, Bello C et al. 2003. *The effect of ketoconazole a potent CYP 3A4 inhibitor on SU 011248 pharmacokinetics in Caucasian and Asian healthy subjects.*

Proc Am Soc Clin Oncol 22:abstr 553.

Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. 2006. *AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL.*

Br J Cancer. 19;94(12):1765-9.

Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A, Huntly B, Fabbro D, Fendrich G, Hall-Meyers E, Kung AL, Mestan J, Daley GQ, Callahan L, Catley L, Cavazza C, Azam M, Neuberg D, Wright RD, Gilliland DG, Griffin JD. 2005. *Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl.*

Cancer Cell. 7(2):129-41.

Wennemuth G, Burchert A, Boudriot U, Neubauer A. 2007. *Imatinib mesylate and nilotinib (AMN107) exhibit high-affinity interaction with ABCG2 on primitive hematopoietic stem cells.*

Leukemia. 21(6):1267-75.

White DL, Saunders VA, Dang P, Engler J, Hughes TP. 2010. *OCT-1 activity measurement provides a superior imatinib response predictor than screening for single-nucleotide polymorphisms of OCT-1.*

Leukemia. 24(11):1962-5.

White DL, Saunders VA, Dang P, Engler J, Zannettino AC, Cambareri AC, Quinn SR, Manley PW, Hughes TP. 2007. *OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib.*

Blood. 108(2):697-704.

White DL, Saunders VA, Quinn SR, Manley PW, Hughes TP. 2007. *Imatinib increases the intracellular concentration of nilotinib, which may explain the observed synergy between these drugs.*

Blood. 109(8):3609-10.

Widmer N, Decosterd LA, Csajka C, Leyvraz S, Duchosal MA, Rosselet A, Rochat B, Eap CB, Henry H, Biollaz J, Buclin T. 2006. *Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein.*

Br J Clin Pharmacol. 62(1):97-112.

Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. 2008. *Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling.*

Mol Cancer Ther. 7(10):3129-40.

Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA. 2004. *BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis.*

Cancer Res. 64(19):7099-109.

Williams SJ, Baird-Lambert JA, Farrell GC. 1987. *Inhibition of theophylline metabolism by interferon.*

Lancet. 24;2(8565):939-41.

Wiseman LR, Faulds D. 1999. *Daclizumab: a review of its use in the prevention of acute rejection in renal transplant recipients.*

Drugs. 58(6):1029-42.

Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, Stapel S, Tak PP, Aarden L, Dijkmans B. 2006. *Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis.*

Arthritis Rheum. 54(3):711-5.

Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, Dijkmans BA, Aarden L. 2005. *Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis.*

Ann Rheum Dis. 64(5):704-7.

Xie B, Wang DH, Spechler SJ. 2012. *Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review.*

Dig Dis Sci. 57(5):1122-9.

Xu Z, Seitz K, Fasanmade A, Ford J, Williamson P, Xu W, Davis HM, Zhou H. 2008. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. J Clin Pharmacol. 48(6):681-95.

Xu Z, Vu T, Lee H, Hu C, Ling J, et al. 2009. *Population pharmacokinetics of golimumab, an anti-tumor necrosis factor-alpha human monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis.*

J. Clin. Pharmacol. 49(9):1056-70.

Yamakawa Y, Hamada A, Shuto T, Yuki M, Uchida T, Kai H, Kawaguchi T, Saito H. 2011. *Pharmacokinetic impact of SLCO1A2 polymorphisms on imatinib disposition in patients with chronic myeloid leukemia.*

Clin Pharmacol Ther. 90(1):157-63.

Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. 2001. *Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base.*

J Clin Oncol. 15;19(4):1147-51.

Yang CH, Huang CJ, Yang CS, Chu YC, Cheng AL, Whang-Peng J, Yang PC. 2005. *Gefitinib reverses chemotherapy resistance in gefitinib-insensitive multidrug resistant cancer cells expressing ATP-binding cassette family protein.*

Cancer Res. 65(15):6943-9.

Yarden Y, Sliwkowski MX. 2001. *Untangling the ErbB signalling network.*

Nat Rev Mol Cell Biol. 2(2):127-37.

Yu Z, Lennon VA. 1999. *Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases.*

N Engl J Med. 340(3):227-8.

Zhang X, Schmitt C, Grange S, Terao K, Miya K, Kivitz A, Marino M. 2009. *Disease-drug interaction studies of tolicizumab with cytochrome P450 substrates in vitro and in vivo.*
Clin Pharmacol Ther 85:0009-9236.

Zhou H, Mascelli MA. 2011. *Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions.*
Annu Rev Pharmacol Toxicol.;51:359-72.

Zondor SD, Medina PJ. *Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor with efficacy in colorectal and other malignancies.*
Ann Pharmacother. 2004 Jul-Aug;38(7-8):1258-64.

