

TEOFILLINA: EFFETTI POLMONARI ED EXTRAPOLMONARI NEI PAZIENTI CON ASMA E BPCO. NUOVE PROSPETTIVE

Prescrivere

GAETANO CARAMORI, ALBERTO PAPI,
ADALBERTO CIACCIA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Centro di Ricerca su Asma e BPCO,
Università di Ferrara*

Peter J. Barnes, capo del Dipartimento di Medicina Toracica del National Heart and Lung Institute di Londra e guru della pneumologia mondiale, ha recentemente scritto un articolo che riconsidera il ruolo della teofillina nella cura dell'asma e della BPCO. Presente sul mercato da circa 60 anni, questo farmaco, dopo momenti di gloria, è stato progressivamente lasciato da parte.

Oggi è ritenuto di seconda-terza fascia per impiego, per lo meno nelle linee guida più accreditate. Da molti è stato sottolineato in particolare che la teofillina ha una "finestra terapeutica" piuttosto stretta e che pertanto necessita di un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, pena l'induzione di importanti effetti collaterali.

La miglior comprensione dei meccanismi eziopatogenetici dell'asma e della BPCO ha portato in primo piano altre molecole, idealmente più corrispondenti agli obiettivi della terapia ed ai bisogni dei pazienti. Della teofillina non avevamo infatti, fino a qualche tempo fa, un'approfondita conoscenza dei meccanismi di azione. Oggi sono noti gli effetti sulla broncodilatazione e quelli extra-polmonari. Soprattutto conosciamo meglio il processo molecolare attraverso cui si determina l'effetto anti-infiammatorio, fondamentale nell'asma e nella BPCO.

I medici, quando lo hanno fatto, hanno peraltro abbandonato con una certa riluttanza questa molecola che in somministrazione endovena, almeno sul piano empirico, era sembrata piuttosto efficace. Credo che a molti colleghi farà piacere leggere la messa fuoco del problema "teofillina" che cominciamo a pubblicare in questo numero: tre interventi che pubblicheremo in momenti successivi: il primo tratterà degli effetti polmonari ed extra polmonari, il secondo dell'utilizzo nell'asma ed il terzo dell'uso nella BPCO.

Germano Bettoncelli

Responsabile Area Pneumologica, SIMG

Nel passato sono stati condotti numerosi studi, in alcuni casi controversi, che dimostrano come elevate concentrazioni plasmatiche di teofillina (comprese tra 10-20 mg/L) possano avere effetti non anti-infiammatori, polmonari ed extrapolmonari, potenzialmente utili clinicamente nei pazienti con asma bronchiale e broncopneumopatie croniche ostruttive, BPCO (Tab. I)¹³.

Attualmente, tuttavia, si ritiene che la maggior parte degli effetti clinicamente utili della teofillina nel controllo dell'asma e delle BPCO si hanno per la sua azione anti-infiammatoria a basse concentrazioni plasmatiche (minori di 10 mg/L), ritenute invece nel passato subterapeutiche^{23 24}.

TABELLA I Effetti non anti-infiammatori, polmonari ed extrapolmonari, potenzialmente utili clinicamente della teofillina ad elevate concentrazioni plasmatiche nei pazienti con asma e BPCO (da ¹³, mod.).

- Broncodilatazione⁺
- Aumento clearance[§] mucociliare
- Diminuzione permeabilità[§] vie aeree
- Azione inotropa[§] positiva sul diaframma
- Riduzione pressione⁺ arteria polmonare
- Aumento inotropismo⁺ cardiaco

+ = Presenza dell'effetto nella maggior parte degli studi;
§ = I dati sono contraddittori e/o insufficienti.

* Lavoro svolto con il supporto di: Associazione per la Ricerca e la Cura dell'Asma (ARCA).

EFFETTI NON ANTI-Infiammatori DELLA TEOFILLINA A LIVELLO DEI POLMONI DEI PAZIENTI CON ASMA E BPCO

Inizialmente la teofillina è stata usata nel trattamento dell'asma bronchiale come farmaco broncodilatatore.

Infatti, le curve dose-risposta condotte nei pazienti asmatici dimostrano che la teofillina a concentrazioni plasmatiche superiori a 10 mg/L (10 µg/mL; 55 µM) provoca una broncodilatazione acuta^{23,24}.

Poiché a concentrazioni plasmatiche di teofillina superiori a 20 mg/L (20 µg/mL) in genere compaiono effetti collaterali significativi (ad esempio nausea, vomito, tachicardia, tremori), i classici trattati di farmacologia clinica continuano a considerare il range terapeutico della teofillina, nel trattamento dell'asma e delle BPCO, compreso tra 10-20 mg/L, raccomandando di misurare periodicamente la teofillinemia aggiustando la dose per mantenerla entro questo range²³⁻²⁵.

In vitro, nei preparati di bronchi umani isolati e pretrattati da agonisti broncocostrittori, la teofillina è però un broncodilatatore molto debole in quanto riduce del 50% questa contrazione solo quando la sua concentrazione nel liquido di perfusione supera $1,5 \times 10^{-4}$ M che, assumendo una quota di legame alle proteine plasmatiche pari al 60%, corrisponde ad una concentrazione plasmatica di 67 mg/L e quindi molto superiore al precedente range terapeutico^{23,24}.

In vitro, come i farmaci β_2 agonisti, anche la teofillina agisce come un antagonista funzionale in quanto previene ed elimina gli effetti di tutti gli agonisti con azione broncocostrittrice^{23,24}.

Rimane controverso se concentrazioni plasmatiche di teofillina comprese nel classico range terapeutico provocano un aumento della clearance mucociliare nei pazienti con asma e BPCO, diminuzione della permeabilità delle vie aeree, vasodilatazione polmonare e diminuzione dell'ipertensione polmonare nei pazienti con BPCO^{13,23-25}.

EFFETTI NON ANTI-Infiammatori EXTRAPOLMONARI DELLA TEOFILLINA NEI PAZIENTI CON ASMA E BPCO

Rimane controverso se la teofillina ha un effetto sui muscoli respiratori, in particolare se aumenta la contrattilità diaframmatica e diminuisce l'affaticamento del diaframma. Rimane inoltre ancora da stabilire l'eventuale rilevanza clinica, in particolare nei pazienti con BPCO, di questi effetti sui muscoli respiratori della teofillina^{13,23,24}.

Rimane controverso se concentrazioni plasmatiche di teofillina comprese nel classico range terapeutico hanno un effetto inotropo positivo sul miocardio aumentando la frazione di eiezione del ventricolo destro e sinistro con modesto aumento della gittata cardiaca. Rimane inoltre ancora da stabilire l'eventuale rilevanza clinica, in particolare nei pazienti con BPCO, di questi effetti cardiovascolari della teofillina^{13,23,24}.

EFFETTI ANTI-Infiammatori DI BASSE CONCENTRAZIONI DI TEOFILLINA NELL'ASMA E NELLE BPCO

Un numero crescente di studi clinici controllati suggerisce che basse dosi di teofillina a lento rilascio, con concentrazioni plasmatiche di teofillina inferiori a 10 mg/L, hanno una significativa attività anti-infiammatoria a livello delle vie aeree inferiori nei pazienti con asma o BPCO^{7,16,26}.

Nei pazienti con asma atopico un trattamento regolare con basse dosi di teofillina a lento rilascio diminuisce l'aumento del numero di eosinofili e di linfociti CD4+ nella mucosa bronchiale dopo stimolazione con allergene specifico²⁶.

Nei pazienti con asma lieve persistente un trattamento regolare con basse dosi di teofillina a lento rilascio diminuisce il numero di granulociti eosinofili nell'espettorato, nel lavaggio broncoalveolare (BAL) e nella mucosa bronchiale⁷.

Nei pazienti con BPCO un trattamento regolare con basse dosi di teofillina a lento rilascio diminuisce nel loro espettorato il numero totale di cellule e la percentuale di neutrofili¹⁶.

MECCANISMI MOLECOLARI DELLA TEOFILLINA NELL'ASMA E NELLE BPCO

Il meccanismo di azione a livello molecolare della teofillina rimane controverso.

Molti dei meccanismi di azione a livello molecolare proposti in passato per la teofillina (Tab. II) sono stati dimostrati solo per concentrazioni di teofillina comprese, o superiori, al classico range terapeutico. Solo recentemente è stato dimostrato che concentrazioni di teofillina inferiori al classico range terapeutico possono avere un effetto significativo sulla regolazione della trascrizione genica in senso anti-infiammatorio.

MECCANISMI MOLECOLARI DI ELEVATE CONCENTRAZIONI DI TEOFILLINA NELL'ASMA E NELLE BPCO

Inibizione delle fosfodiesterasi

In vitro la teofillina è un debole inibitore non selettivo degli enzimi intracellulari fosfodiesterasi (PDE). Infatti, *in vitro*, in estratti di polmoni umani, le concentrazioni di teofillina nel classico range terapeutico inibiscono solo il 5-10% dell'attività totale delle PDE²³. Le fosfodiesterasi costituiscono una famiglia con almeno 12 isoenzimi, espressi selettivamente nei diversi tipi di cellule che catabolizzano l'adenosin monofosfato ciclico (AMPC) ed il guanosin monofosfato ciclico (GMPC), rispettivamente a 5'-AMP e 5'-GMP, inibendo l'attivazione cellulare. Quindi l'inibizione delle PDE causa un aumento della concentrazione intracellulare di AMPC e GMPC con conseguente inibizione dell'attivazione delle cellule infiammatorie e strutturali dei polmoni. *In vitro*, l'attività bron-

TABELLA II
Potenziati meccanismi di azione a livello molecolare della teofillina.

1) ELEVATE CONCENTRAZIONI DI TEOFILLINA

- Inibizione non selettiva delle fosfodiesterasi
- Antagonismo dei recettori dell'adenosina
- Stimolazione della liberazione di catecolamine
- Aumento dell'apoptosi di alcuni tipi di cellule infiammatorie
- Aumento della produzione di citochine anti-infiammatorie (IL-10)
- Diminuzione della produzione di mediatori pro-infiammatori (TNF- α)
- Antagonismo dei recettori delle prostaglandine
- Inibizione della liberazione intracellulare di calcio
- Inibizione dell'attivazione del NF- κ B
- Inibizione dell'attività delle chinasi del 3-PI

2) BASSE CONCENTRAZIONI DI TEOFILLINA

- Aumento dell'attività degli enzimi istone deacetilasi

IL-10 = Interleuchina (IL)- 10; TNF- α = Fattore di necrosi tumorale alfa; NF- κ B = Fattore nucleare κ B; 3-PI = 3-fosfoinositide. Compilata con i dati da ²³⁻²⁵.

codilatatrice della teofillina sui bronchi umani isolati e precontratti da agonisti broncocostrittori è sicuramente dovuta ad inibizione delle PDE (in particolare PDE3, PDE4 e PDE5) ma, come ricordato in precedenza, questo avviene solo per concentrazioni di teofillina molto superiori al classico range terapeutico ²³.

In vitro, per concentrazioni di teofillina nel classico range terapeutico non vi è nessuna evidenza che la teofillina abbia una particolare selettività per uno degli isoenzimi delle PDE, in particolare non sembra essere selettiva per la PDE4 che è considerata la principale PDE presente nelle cellule infiammatorie delle vie aeree ²³.

In base a questi dati si ritiene quindi che l'effetto di inibizione delle PDE che si ottiene per elevate concentrazioni plasmatiche di teofillina, più che avere valore terapeutico, potrebbe essere importante invece nel causare effetti collaterali come nausea e vomito.

Antagonismo dei recettori dell'adenosina

In vitro l'adenosina ha poco effetto sul bronco umano isolato, tuttavia l'adenosina somministrata per via inalatoria a pazienti asmatici causa broncocostrizione probabilmente tramite il rilascio di istamina e di cisteinil-leucotrieni dai mastociti delle vie aeree ²³. Alle classiche concentrazioni terapeutiche la teofillina è *in vitro* un potente antagonista dell'adenosina a livello dei recettori dell'adenosina (particolarmente A₁ e A₂, ma poco a livello A₃), e nei pazienti asmatici previene la broncocostrizione indotta dalla inalazione di adenosina ²³. *In vitro*, a concentrazioni terapeutiche l'enprofillina, che è una metilxantina con azione broncodilatatrice più potente della teofillina, ha un effetto antagonista solo sui recettori dell'adenosina A_{2B},

suggerendo un loro ruolo fondamentale nell'azione broncodilatatrice della teofillina ²⁵.

È possibile che l'antagonismo dei recettori dell'adenosina potrebbe anche essere responsabile di alcuni degli effetti collaterali più gravi delle elevate concentrazioni di teofillina, come le convulsioni e le aritmie cardiache ²³.

In uno studio, *in vitro*, concentrazioni di teofillina superiori a quelle del classico range terapeutico hanno un effetto inibitore sulla degranolazione degli eosinofili, attivando (invece che bloccando) i recettori A₃ dell'adenosina ²³.

Altri effetti molecolari di elevate concentrazioni di teofillina

La teofillina alle concentrazioni del classico range terapeutico aumenta la secrezione di catecolamine dalla zona midollare dei surreni, ma l'aumento della concentrazione plasmatica delle catecolamine è troppo piccolo per essere ritenuto clinicamente rilevante ¹³.

In vitro, elevate concentrazioni di teofillina stimolano l'apoptosi (diminuendone la sopravvivenza) dei granulociti neutrofili ed eosinofili. Questo non avviene tramite inibizione delle PDE, ma tramite antagonismo dei recettori A_{2A} dell'adenosina (nei neutrofili) ed aumentata espressione della proteina Bcl-2 che ha azione antiapoptotica ²³.

In vitro, concentrazioni di teofillina nel classico range terapeutico aumentano la liberazione di interleuchina (IL)-10, una citochina anti-infiammatoria, dalle cellule mononucleate di pazienti asmatici, ma nei pazienti con asma lieve persistente un trattamento regolare con basse concentrazioni di teofillina non aumenta la produzione di IL-10 da parte dei macrofagi del BAL e delle cellule del sangue.

In vitro, concentrazioni di teofillina nel classico range terapeutico diminuiscono la produzione di fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), una citochina pro-infiammatoria, dai monociti di soggetti normali, ma nei pazienti con asma lieve persistente un trattamento regolare con basse concentrazioni di teofillina non diminuisce la produzione di TNF- α da parte dei macrofagi del BAL.

In vitro, elevate concentrazioni di teofillina hanno un'azione antagonista sui recettori delle prostaglandine, inibiscono la liberazione intracellulare di calcio, inibiscono, forse tramite l'inibizione delle PDE, la degradazione della proteina inibitoria I- κ B α e quindi la traslocazione nucleare del fattore nucleare κ B (NF- κ B), inibiscono l'attività delle chinasi del 3-fosfoinositide (3-PI)^{23 24}. Rimane da stabilire se questi effetti possono contribuire in qualche misura all'azione terapeutica e/o agli effetti collaterali della teofillina nei pazienti con asma e BPCO.

MECCANISMI MOLECOLARI DI BASSE CONCENTRAZIONI DI TEOFILLINA NELL'ASMA E NELLE BPCO

Recentemente è stato proposto un nuovo meccanismo di azione di basse dosi di teofillina a lento rilascio che potrebbe spiegare, almeno in parte, anche la sua attività anti-infiammatoria. La teofillina a basse dosi si è dimo-

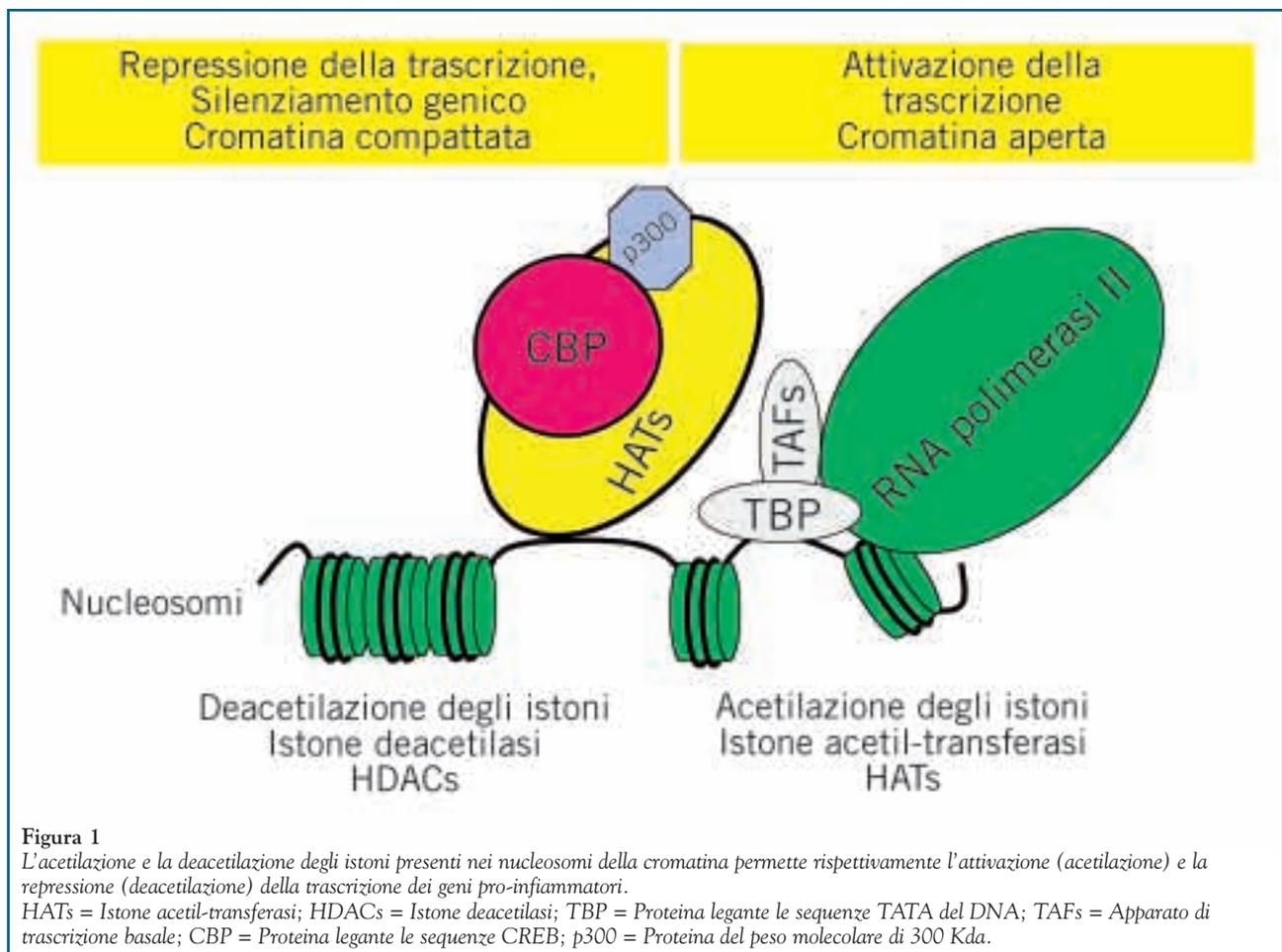
strata infatti essere in grado di diminuire la trascrizione genica di mediatori pro-infiammatori interferendo sul bilancio acetilazione/deacetilazione degli istoni⁷.

Infiammazione delle vie aeree inferiori, trascrizione genica e bilancio acetilazione/deacetilazione degli istoni nell'asma e nelle BPCO

L'asma bronchiale e le BPCO sono entrambe malattie infiammatorie croniche delle vie aeree inferiori^{1 8}. La risposta infiammatoria nell'asma bronchiale e nelle BPCO è associata ad un'aumentata espressione di geni che codificano per proteine infiammatorie, come ad esempio citochine, chemochine, fattori di crescita, altri mediatori pro-infiammatori, recettori e molecole di adesione²⁷.

Questi geni inducibili sono regolati da fattori di trascrizione, cioè proteine che sono attivate all'interno delle cellule in risposta a stimoli infiammatori extracellulari e che si legano nell'acido deossiribonucleico (DNA) alle regioni regolatorie di "geni infiammatori", modulando la loro velocità di trascrizione²⁸.

Il compattamento del DNA cromosomico viene raggiunto complessandolo con proteine che si legano al DNA. I cromosomi sono composti di cromatina che consiste di DNA complessato con proteine basiche (in particolare istoni) e proteine acide²⁸.



La trascrizione selettiva di alcuni geni pro-infiammatori durante le risposte infiammatorie si associa ad un cambiamento nella struttura della cromatina (chiamato rimodellamento della cromatina) nelle regioni di cromatina più o meno vicine a questi geni²⁸. Questi cambiamenti consistono soprattutto in un aumento nell'acetilazione degli istoni. Infatti l'accesso dei fattori di trascrizione al DNA nei cromosomi è grandemente facilitato dall'acetilazione delle code NH₂-terminali ricche di lisina degli istoni nei cromosomi²⁸. L'acetilazione delle proteine istoniche determina lo srotolamento del DNA avvolto attorno al nucleo istonico, causando l'apertura della struttura cromatinica che permette un più rapido legame dei fattori di trascrizione, aumentando perciò la trascrizione dei geni pro-infiammatori²⁸ (Fig. 1). L'inibizione dei geni inverte questo processo attraverso la deacetilazione degli istoni. La deacetilazione degli istoni, aumentando l'avvolgimento del filamento di DNA attorno agli istoni, fa assumere la struttura densa alla cromatina e riduce l'accesso dei fattori di trascrizione ai loro siti di legame, causando perciò l'inibizione della trascrizione dei geni pro-infiammatori²⁸ (Fig. 1). Lo stato di acetilazione degli istoni è regolato dinamicamente dalle opposte azioni di enzimi chiamati rispettivamente istone acetil-transferasi (HATs) ed istone deacetilasi (HDACs). Esistono numerose HATs (almeno 8) e numerose HDACs (almeno 13) ed esse in genere interagiscono con co-repressori e con l'apparato basale di trascrizione²⁸.

I principali fattori di trascrizione pro-infiammatori come il fattore nucleare κ B (NF- κ B) e la proteina attivatrice 1 (AP-1) sono in grado di attivare le HATs.

Nelle vie aeree inferiori dei pazienti con asma e BPCO vi è un'augmentata attivazione di NF- κ B e AP-1, un aumento dell'attività delle HATs ed una diminuzione dell'attività delle HDACs con conseguente aumento della trascrizione genica di proteine pro-infiammatorie, diverse a seconda della patologia, e automantenimento dell'infiammazione cronica delle vie aeree inferiori^{23 28-30}.

Nei pazienti con asma bronchiale persistente un trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria diminuisce l'attività delle HATs ed aumenta l'attività delle HDACs, con conseguente diminuzione della trascrizione genica di proteine pro-infiammatorie, dell'infiammazione cronica delle vie aeree inferiori e controllo dell'asma^{23 29}.

Nei pazienti con asma grave persistente o con BPCO il trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria è invece molto meno efficace in quanto vi sono numerosi meccanismi che causano una resistenza relativa all'azione dei glucocorticoidi sul bilancio acetilazione/deacetilazione degli istoni. In particolare, *in vitro*, lo stress ossidativo diminuisce l'attività delle HDACs e questo potrebbe essere responsabile in parte della resistenza all'azione anti-infiammatoria dei glucocorticoidi nei pazienti con BPCO¹².

ATTIVAZIONE DEGLI ENZIMI ISTONE DEACETILASI: UN NUOVO MECCANISMO DI AZIONE ANTI-INFIAMMATORIA DELLE BASSE CONCENTRAZIONI DI TEOFILLINA

Basse, ma non elevate, concentrazioni di teofillina aumentano l'attività delle HDACs sia *in vitro* che *in vivo* con un meccanismo di azione diverso da quello dei glucocorticoidi. Infatti i glucocorticoidi reclutano le HDACs verso le sedi di attiva trascrizione genica nel DNA aumentando localmente il numero di questi enzimi disponibili, mentre la teofillina causa un'attivazione diretta delle HDACs aumentando la loro attività funzionale, ma non il loro numero^{7 23}. *In vitro*, le HDACs non sono capaci di inibire la trascrizione di geni pro-infiammatori a meno che non siano reclutate dai recettori per i glucocorticoidi attivati nelle sedi di attiva trascrizione genica nel DNA. Per questo motivo mentre basse concentrazioni di teofillina hanno un effetto anti-infiammatorio relativamente piccolo esse sono in grado, *in vitro*, di potenziare marcatamente l'effetto anti-infiammatorio dei glucocorticoidi.

Questo spiegherebbe l'effetto sinergico della teofillina a lento rilascio e di basse-elevate dosi di glucocorticoidi per via inalatoria nel controllo dell'asma moderato-grave persistente. Inoltre poiché, *in vitro*, la teofillina attraverso la sua attivazione diretta delle HDACs è in grado di diminuire la resistenza all'azione anti-infiammatoria dei glucocorticoidi indotta dallo stress ossidativo del fumo di sigaretta.

Questo fa ipotizzare che un trattamento con basse dosi di teofillina associate a basse-moderate dosi di glucocorticoidi possa migliorare la resistenza ai glucocorticoidi presente nei pazienti con asma grave persistente e con BPCO. Sono attualmente in corso studi clinici controllati per confermare anche *in vivo* questa ipotesi.

CONCLUSIONI

In conclusione, stanno emergendo sempre più numerosi dati clinici sull'attività anti-infiammatoria di basse dosi di teofillina sia nell'asma che nelle BPCO e questo potrebbe cambiare radicalmente nell'immediato futuro il nostro approccio alla terapia di fondo delle BPCO.

Attualmente, sulla base degli studi clinici controllati disponibili la teofillina è efficace nel trattamento di fondo dei pazienti con asma persistente o con BPCO in fase stabile, mentre sembra essere poco utile nel trattamento delle riacutizzazioni di asma e BPCO.

Va inoltre ricordato che la teofillina è il farmaco meno costoso tra quelli disponibili nel trattamento regolare di asma e BPCO ed è uno dei pochi farmaci attivi per via orale usati nel trattamento di queste malattie.

Bibliografia

La bibliografia completa verrà pubblicata al termine del 3° articolo dedicato alla teofillina.