

LA TERZA VITA DEL VIAGRA? UN POSSIBILE ANTITUMORALE

Iniziano a essere pubblicati in letteratura dati preclinici e clinici a favore di un potenziale utilizzo degli inibitori selettivi della fosfodiesterasi 5 (sildenafil, tadalafil e vardenafil) in ambito oncologico. Gli effetti più interessanti riguardano l'attività immunomodulatoria in combinazione con gli inibitori del check point immunitario e una riduzione della cardiotoxicità da chemioterapia

► **Cristina Tognaccini**
AboutPharma and Medical Devices
ctognaccini@aboutpharma.com

Non bastava una nuova vita al Viagra (sildenafil) e agli altri inibitori selettivi della fosfodiesterasi cG-MP-specifica di tipo 5 (Pde-5), tadalafil e vardenafil, che oggi si apprestano a conquistarne addirittura una terza, come agenti oncologici. Certo non diventeranno farmaci antitumorali da usare in monoterapia, come cautamente riferisce Gianni Sava, professore di farmacologia all'Università di Trieste e consigliere della Società italiana di farmacologia (Sif), "ma saranno di aiuto nell'ambito di terapie combinate". "Possono, o meglio potranno perché è ancora tutto da dimostrare, avere un ruolo in determinate e particolari situazioni" continua il farmacologo. "In letteratura infatti esistono molti studi che mostrano come i risultati dipendano dal tumore preso in considerazione e dalle sue caratteristiche biologiche".

LA FAMIGLIA DEGLI INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI

Il primo inibitore della Pde-5 ad arrivare sul mercato fu appunto il sildenafil. Alla fine degli anni '80 Pfizer ne iniziò lo sviluppo commerciale per il trattamento dell'angina pectoris. Più tardi nel 1991, partirono i primi trial clinici durante i quali ci si accorse che tra gli effetti collaterali riportati vi era anche l'erezione del pene. Il resto è noto. Al tempo non esistevano trattamenti orali per la disfunzione erettile per cui nel 1993 ci fu un cambio di rotta da parte dell'azienda che puntò tutto sulla nuova indicazione. Nel 1998 la Food and drug administration (Fda) e l'Agenzia europea dei medicinali

(Ema) approvarono il Viagra. Ma successivamente il farmaco è stato riproposto come trattamento per l'ipertensione arteriosa polmonare ed è stato studiato come possibile trattamento per una serie di altre condizioni e in particolare la sindrome di Raynaud. Al Viagra fece seguito il Cialis (tadalafil) sviluppato come trattamento per la disfunzione erettile ed approvato per l'ipertensione arteriosa polmonare e l'iperplasia prostatica benigna in diversi Paesi. Infine vardenafil e avanafil furono approvati da Ema e Fda per la disfunzione erettile, mentre l'udenafile – non approvato dalla Fda – ha ottenuto la designazione di farmaco orfano da parte dell'Ema per il trattamento della cardiopatia congenita funzionale del ventricolo singolo; e l'approvazione in Corea del Sud e Malesia per il trattamento della disfunzione erettile.

IL REPURPOSING COME FARMACI ONCOLOGICI

Oggi gli inibitori selettivi della fosfodiesterasi 5 sono già presenti sul mercato come generici e sono usati soprattutto nel trattamento della disfunzione erettile e dell'ipertensione arteriosa polmonare. Iniziano però ad accumularsi prove precliniche – in vitro e in vivo – e cliniche a conferma di un effetto in ambito oncologico, soprattutto in associazione con altri farmaci: ne è stata dimostrata infatti una potente attività immunomodulatoria in combinazione con gli inibitori del check point immunitario (una delle strategie che più convince e interessa al momento i ricercatori) e una riduzione della cardiotoxicità dovuta a chemioterapia

come nel caso della doxorubicina. Sembrano dunque avere un effetto sinergizzante o di potenziamento degli effetti terapeutici di altri agenti, così come una inversione o riduzione della resistenza ai trattamenti esistenti, tra cui radioterapia, chemioterapia e terapia endocrina; e un possibile uso come terapie perioperatorie. "Oggi sappiamo che le fosfodiesterasi – enzimi degradativi deputati alla rottura dei legami fosfodiesterici – hanno un ruolo nel mantenere la malignità di alcuni tumori" spiega Sava. "Quindi è logico pensare che l'aggiunta di un inibitore possa avere un ruolo nel contrastare la malattia. È stato questo il punto di partenza di studi preclinici e clinici che stanno provando a dimostrarne un effetto in associazione: usati singolarmente non hanno riportato grandi effetti ma in combinazione con i farmaci oncologici convenzionali e biotecnologici hanno mostrato una sinergia. Poi chissà che non rivelino altre sorprese. Ma bisogna avere cautela, perché per esempio l'uso continuativo degli inibitori delle Pde-5 per la disfunzione erettile è stato associato a un maggiore rischio di sviluppare melanoma. Non è chiaro se il motivo sia casuale o meno ma sembra che ci sia una maggiore predisposizione".

GLI STUDI PRE CLINICI

Un lavoro pubblicato di recente su ecanermedicalscience, giornale open access dell'Istituto europeo di oncologia (Ieo) e dell'Oeci (Organisation of european cancer institutes) (Repurposing drugs in oncology (ReDO) – selective PDE5 inhibitors as anti-cancer agents) ha preso in esame tutti i



ABOUT PHARMA

dati scientifici noti – preclinici e clinici – sul riposizionamento degli inibitori della Pde-5 in ambito oncologico. In vitro e in vivo, le molecole hanno mostrato un effetto – seppur diverso a seconda del tumore – in numerose patologie: dalla leucemia linfatica cronica al tumore alla prostata, del colonretto e del cervello. Sildenafil, tadalafil e vardenafil per esempio non hanno mostrato nessun effetto sulla proliferazione delle linee cellulari di tumore prostatico in vitro, anche ad alte concentrazioni. Mentre l'associazione con la doxorubicina ha portato a una riduzione della crescita cellulare e un incremento del tasso di apoptosi nelle cellule tumorali. Anche in vivo la combinazione tra doxorubicina e sildenafil ha ridotto la proliferazione tumorale rispetto ai controlli. Inoltre gli autori della ricerca hanno osservato un miglioramento della cardiotoxicità indotta dalla doxorubicina. “La riduzione della tossicità a livello cardiaco è uno degli aspetti più interessanti del repurposing degli inibitori delle Pde-5 – sottolinea Sava – è un problema grave che riguarda soprattutto le donne che fanno uso delle antracicline per curare il tumore al seno. Proteggerle contro questo evento che non è solo sgradevole ma anche pericoloso è importante”.

IL MECCANISMO IMMUNOMEDIATO

Per quanto riguarda il tumore del colon retto, test in vivo hanno dimostrato un effetto anti tumorale immunomediato da parte di sildenafil e tadalafil. In alcuni modelli animali che hanno espresso diverse forme della malattia, il trattamento con gli

inibitori delle Pde-5 ha mostrato una riduzione della crescita tumorale del 50-70% rispetto ai controlli. Lo stesso esperimento ripetuto in animali immunodepressi non ha mostrato nessuna differenza rispetto al gruppo non trattato.

A livello cerebrale invece, in modelli animali di gliosarcoma alcuni ricercatori hanno dimostrato che la combinazione di vardenafil e doxorubicina aumenta la sopravvivenza rispetto al gruppo non trattato o trattato con i singoli farmaci. Gli inibitori delle Pde-5 infatti sembrano essere strumenti potenzialmente utili, come conferma anche Sava, perché riescono a passare la barriera ematoencefalica più facilmente rispetto ad altri farmaci antitumorali e potrebbero essere usati per aumentare la permeabilità a livello cerebrale.

EVIDENZE CLINICHE

La prima evidenza clinica di un'attività antitumorale da parte degli inibitori della fosfodiesterasi 5 risale al 2004, quando un gruppo di ricercatori pubblicò un report di cinque casi in cui i pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenstrom, un tumore maligno di cellule B raro e incurabile, avevano risposto al trattamento con sildenafil. Sulla base di questi risultati casuali è stata avviata una piccola sperimentazione clinica in aperto di fase II. Sempre per caso è stato riscontrato un effetto del sildenafil sulle gravi malformazioni linfatiche. In seguito e in particolare dal 24 agosto 2017, sono partiti numerosi studi clinici con l'obiettivo di studiare l'effetto antitu-

morale di sildenafil, tadalafil e vardenafil. Gli autori del lavoro pubblicato su *ecancer* riportano ben undici trial clinici aperti o in corso, al momento della pubblicazione dello studio. A proposito degli studi clinici, Sava commenta di aver letto perlopiù studi di tossicologia, “che cercano di capire come e quanto si possono combinare le molecole in modo da non avere effetti collaterali sui pazienti. E studi di fase II in cui si ha la prova di principio. Mancano però studi di fase III, multicentrici, significativi e complessi”.

SE NESSUNO È INTERESSATO

Le aziende d'altra parte non sembrano molto interessate a sostenere studi costosi per verificare questa possibile e nuova indicazione. La stessa Pfizer ha dichiarato di non avere al momento nessun tipo di studio in corso. A conferma di ciò Francesco Bertolini direttore del Laboratorio di ematologia clinica presso l'Leo ed esperto di repurposing in ambito oncologico, spiega che non avendo più la copertura brevettuale, le case farmaceutiche sono poco interessate al riposizionamento di queste molecole perché avrebbero un ritorno economico basso. “Quello che gli esperti dei farmaci chiedono da tempo alle agenzie regolatorie dei farmaci – continua – è di costruire un circolo virtuoso nel quale chi è interessato a sostenere le spese di studi clinici di riposizionamento di patologie importanti come il cancro, abbia un riconoscimento brevettuale per la nuova indicazione, tale da garantire un'eventuale ritorno economico. Al momento non accade niente di simile se non in pochissimi casi. Ci sono tre farmaci oggi molto promettenti per il repurposing in oncologia – conclude – acido acetil salicilico, beta bloccanti e metformina. Sono tutti farmaci che costano poco ma non i relativi studi clinici. La situazione va affrontata a livello legislativo, anche perché considerando che i nuovi farmaci oncologici possono arrivare a costare anche un milione per paziente all'anno, ai sistemi sanitari converrebbe favorire le sperimentazioni”.

Parole chiave

Inibitori della fosfodiesterasi 5, viagra, cialis, tumori

Aziende/Istituzioni

Università degli studi di Trieste, Società italiana di farmacologia Sif, Istituto europeo di oncologia (Ieo), Agenzia europea dei medicinali (Ema), Food and drug administration (Fda), Organisation of european cancer institutes (Oeci)