

Meccanismi immunologici e molecolari del danno epatico da farmaci

A. Licata,¹ S. Aiello,² V. Calvaruso,¹ P.L. Almasio¹

¹Gastroenterology Unit, Department of Internal and Specialized Medicine, University of Palermo;

²Physiology and Pharmacology Unit, Department of Legal, Social and Sports Sciences, University of Palermo, Italy

Il fegato è la centrale metabolica del nostro organismo. I farmaci, in seguito alle reazioni di fase I e II vengono trasformati in metaboliti attivi meno tossici, ma idrofili pronti per essere eliminati. Il sistema responsabile di questa trasformazione è il citocromo P450 presente nel reticolo endoplasmatico liscio dell'epatocita. In seguito, intervengono le glucuronosil-transferasi, le sulfotransferasi e le GSH-transferasi che idrolizzano definitivamente il composto. Il trasporto del metabolita del farmaco fuori dall'epatocita avviene attraverso il polo biliare ed è mediato da un sistema di trasportatori di membrana, l'ATP Binding Cassette (ABC) Transporter Superfamily. L'alterazione dell'attività dei trasportatori, a diversi livelli, molecolare e trascrizionale, è uno dei meccanismi responsabile di epatotossicità.

I polimorfismi genetici e/o i fattori ambientali, ad esempio l'alcol e/o i farmaci concomitanti, contribuiscono alla suscettibilità individuale nel determinare il danno epatico da farmaci. L'HLA si è dimostrato essere uno dei più importanti predittori di suscettibilità individuale anche per quei farmaci per i quali questa non era stata mai sospettata. A questo proposito, è stato dimostrato che c'è una forte associazione tra il danno epatico indotto da fluocloxacillina e l'allele HLA B*5701, e tra aptotipi HLA di classe II e danno epatico da amoxicillina-clavulanico e zime-lagatran.

I farmaci, in generale, possono avere un effetto diretto sugli epatociti o suscitare una reazione immune che può essere di due tipi: innata o adattativa. Nella maggior parte dei casi, la bioattivazione di un farmaco porta ad un metabolita reattivo che determina una disfunzione mitocondriale con conseguente riduzione dei livelli di ATP, disaggregazione del citoscheletro e quindi rottura della membrana cellulare epatocitaria. I metaboliti attivi influenzano il trasporto delle proteine (MDR3) attraverso il polo biliare della membrana eritrocitaria determinando l'interruzione del flusso biliare, il blocco di escrezione della bilirubina e infine la colestasi.

In alternativa ad una azione diretta sulla membrana cellulare, lo stress epatocitario determina l'attivazione del sistema immune innato attraverso le cellule natural killer (NK) del fegato che secernono interferone-

gamma (IFN γ) ed interleuchina (IL)-4, e sono in grado di uccidere direttamente le cellule tramite il sistema Fas/FasLigand. Cellule di Kupffer ed NK contribuiscono alla progressione del danno epatico producendo mediatori pro-infiammatori (citochine, chemochine, ROS); questi possono avere azione citotossica diretta (perossido d'idrogeno, ossido nitrico) degradando la matrice extracellulare, oppure promuovendo l'adesione e l'infiltrazione cellulare dei leucociti polimorfocelati.

Nella patogenesi del danno epatico è coinvolto anche il sistema immune adattativo. Il metabolita reattivo può infatti legarsi in modo covalente ed alterare le proteine del fegato, promuovendo l'attivazione delle cellule T citotossiche e la produzione di citochine (razione immuno-mediata). Il meccanismo del danno da farmaci immuno mediato non è ben chiaro, e comporta un'azione *apten-like*. Generalmente infatti le sostanze chimiche a basso PM non sono immunogeni ma possono diventare tali quando sono legati ad una macromolecola, come una proteina. Se un metabolita attivo di un farmaco prodotto dal citocromo P450 è in grado di agire come un aptene, e si lega covalentemente ad una proteina del fegato, il sistema immunitario la percepirà come *non-self* causando una reazione autoimmune. Il risultato di questi eventi, sia attraverso una reazione diretta sulla membrana cellulare, sia attraverso l'induzione di una risposta immunitaria, è la morte cellulare: necrosi o apoptosi.

L'induzione dell'apoptosi piuttosto che la necrosi dipende da diversi fattori, tra cui lo stato energetico (ATP). Una lesione grave per i mitocondri determina deplezione energetica della cellula, che perde la regolazione osmotica e va in necrosi. Una lesione meno grave senza importante deplezione di ATP è in grado di mantenere la regolazione osmotica e porta all'apoptosi. La necrosi epatocellulare è l'evento principale di cui è responsabile il danno epatico da farmaci; ne possono essere bersaglio sia cellule endoteliali che quelle dei dotti biliari. In fatti distinguiamo il danno epatico da farmaci di tipo epatocellulare (nimesulfide), di tipo colestatico (amoxicillina-clavulanico) e misto.

Correspondence: Anna Licata, Gastroenterology Unit, Department of Internal and Specialized Medicine, University of Palermo, Piazza delle Cliniche 2, 90127 Palermo, Italy.
Tel: +39.091.23867516.
E-mail: anna.licata@unipa.it

©Copyright A. Licata et al., 2015
License PAGEPress, Italy
Journal of Biological Research 2015; 88:5161

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License (by-nc 3.0) which permits any non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.