

## **L'alterata espressione dei biomarker immunologici per la valutazione di tossicità non clinica**

M.M. Rosado<sup>1</sup>, C. Getuli<sup>2</sup>, L. Monetini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>External RTC Immunology Consultant

<sup>2</sup>Research Toxicology Centre, Pomezia, Roma

Il sistema immunitario è un apparato assai complesso, diversificato e allo stesso tempo ridondante che gioca un ruolo fondamentale per la preservazione della omeostasi.

E' nota l'importanza di fattori genetici nel predisporre l'individuo a patologie immunitarie, ma anche condizioni ambientali interne ed esterne possono avere un notevole impatto sul sistema immunitario condizionandone la risposta. A causa della sua complessità, della sua flessibilità, della variabilità di risposta individuale e, in alcuni casi, del manifestarsi tardivo degli effetti, stabilire con certezza che un prodotto chimico o un farmaco non causi danno diretto o indiretto al sistema immunitario è estremamente complesso.

Negli anni sono state pubblicate diverse linee guida internazionali nel tentativo di uniformare i test e stabilire la strategia di analisi e i parametri più rappresentativi per valutare eventuali effetti di immunotossicità. Il principale documento di riferimento nella valutazione di effetti immunotossici durante lo sviluppo preclinico di farmaci è la linea guida ICH S8 che da una parte indica la strategia di valutazione, dall'altra fornisce delle raccomandazioni generali per determinare la immunosoppressione o immunostimolazione non voluta. Nell'ambito della valutazione della sicurezza dei prodotti chimici è riconosciuta l'importanza di studi che valutino l'impatto sia sull'adulto che sull'organismo in sviluppo (vedi indicazioni della linea guida OECD 443). Assistiamo ad un continuo progresso nelle conoscenze della immunologia che hanno portato a sviluppo di nuove tecnologie tradotte in farmaci innovativi e in sofisticate metodiche analitiche che permettono una rapida e facile identificazione degli effetti immunotossici.

Nonostante il progresso della tecnologia e la crescente applicazione di metodi in vitro, la sperimentazione animale rimane una scelta imprescindibile per valutare un rischio di immunotossicità nell'uomo ed è fondamentale scegliere un modello animale predittivo e sviluppare la capacità di traslare le informazioni dall'animale all'uomo. L'uso di test immunologici ormai diffusamente disponibili nei laboratori di ricerca permette di disegnare studi di immunotossicologia notevolmente più robusti del passato che si basino sulla combinazione delle osservazioni di carattere strutturale e dei parametri funzionali. Le analisi così integrate permettono di apprezzare il quadro complessivo degli effetti immunotossici. In questo modo è possibile identificare effetti esigui, ma che potrebbero avere una considerevole rilevanza in ambito clinico. Nel corso della presentazione verranno anche portati alcuni dati sperimentali a supporto dell'importanza di un'interpretazione competente per coniugare la corretta applicazione di tecnologie di punta con metodi tradizionali.