

Valutazione *in vitro* del potenziale dei farmaci di indurre reazioni immuno-mediate

V. Galbiati, D. Corti, N. Gatti, M. Marinovich, C.L. Galli, E. Corsini

DISFEB, Università degli Studi di Milano, Milano

Nonostante l'importante effetto sulla salute e l'impatto economico delle reazioni di ipersensibilità sistemica o autoimmunitarie indotte da farmaci, per tali endpoints non sono attualmente disponibili metodi preclinici affidabili.

All'interno di un progetto europeo, abbiamo recentemente sviluppato un test *in vitro* per identificare gli allergeni da contatto e gli allergeni respiratori utilizzando la linea promielocitica umana THP-1 e la produzione di interleuchina-8 (IL-8) come fattore discriminante (Mitjans et al., 2010). La finalità del presente studio è stata quella di valutare la possibilità di utilizzare il THP-1 Activation Assay per la valutazione *in vitro* del potenziale immunogenico di farmaci noti essere associati *in vivo* all'induzione di reazioni di ipersensibilità.

Le cellule sono state esposte a farmaci associati a reazioni sistemiche di ipersensibilità (streptozotocina, sulfametossazolo, neomicina, clonidina, procainamide, ofloxacina, metil salicilato), mentre la metformina è stato utilizzato come farmaco negativo. Diversamente dai prodotti chimici, la maggior parte dei farmaci testati è risultata ben tollerata senza segni di citotossicità fino a 1 mg/ml, e solo per la clonidina è stato possibile stabilire la CV75 (0,75 mg/ml). Il THP-1 Activation Assay è stato quindi modificato in modo da stabilire le condizioni sperimentali per una corretta identificazione delle sostanze positive. Utilizzando la produzione di IL-8 e/o l'espressione di CD86 abbiamo trovato le condizioni che consentono di identificare correttamente tutti i farmaci sensibilizzanti.

Abbiamo quindi identificato, utilizzando opportuni inibitori farmacologici e la streptozotocina come composto di riferimento, alcune delle vie di trasduzione coinvolte nell'attivazione delle THP-1 da parte dei farmaci allergenici. I risultati ottenuti hanno mostrato il coinvolgimento di PKC- β e p38 MAPK, vie di trasduzione attivate anche dagli allergeni chimici, indicando quindi che i farmaci condividono con gli allergeni chimici le stesse vie di attivazione.

Referenze

Mitjans et al. Toxicol In Vitro. 24:1803-9, 2010.