

[home](#)

Sperimentazione clinica con il glutoxim ® nel tumore del polmone negli U.S.A.

[Il glutoxim ®, o BAM 002](#), è un farmaco con effetti sul sistema immunitario e sulla produzione delle "cellule del sangue" (emopoiesi). Viene proposto dal produttore come farmaco antitumorale ed antivirale.

Questo farmaco ha diverse azioni specifiche :

- **contribuisce alla stimolazione ed alla regolazione del sistema immunitario;**
- **è in grado di stimolare la proliferazione e la maturazione delle cellule normali;**
- **induce le cellule malate, siano esse tumorali od infettate da virus, ad accelerare la propria morte (apoptosi);**
- **migliora la funzionalità dei tessuti e del sangue favorendone il ripristino sia strutturale che fisiologico.**

Il glutoxim è un derivato del [glutazione](#) normalmente contenuto all'interno di tutte le cellule del corpo umano e responsabile del mantenimento dello stato ossidoriduttivo intracellulare. Il glutoxim, al pari del glutazione, esercita un'importante attività nel mantenimento di tale equilibrio cellulare. Il surplus di glutoxim che eccede i fabbisogni cellulari è disponibile per altre attività biologiche ed in particolare per la modulazione di alcuni processi metabolici intracellulari che svolgono un ruolo essenziale nella regolazione genetica e metabolica delle cellule.

I meccanismi alla base di tali attività sono:

1. azione immunomodulatrice ed immunostimolante, tramite:
 - a. induzione alla produzione di numerose sostanze stimolanti il sistema immunitario chiamate citochine ed interleuchine (IL) quali IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, Interferone alfa e gamma, Tumor Necrosis Factor, Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor ed Eritropoietina;
 - b. riproduzione degli effetti di IL-2 tramite l'induzione all'espressione dei recettori per l'IL-2 stessa;
2. attività stimolante la produzione di cellule del sangue (emopoiesi) tramite la produzione di alcune delle citochine sopra menzionate;
3. attività stimolante la fagocitosi anche nelle condizioni di immunodeficienza;
4. induzione dell'apoptosi p53 dipendente, ma anche utilizzando una via non p53 dipendente. In tale maniera si ottiene la morte cellulare anche nelle cellule tumorali il cui gene p53 è danneggiato.

Il glutoxim ® è nato in Russia nella prima metà dello scorso decennio. Dopo ampi studi clinici e grazie agli interessanti risultati ottenuti, è stato approvato per uso commerciale e registrato dal Ministero della Sanità della Federazione Russa; **viene impiegato fin dal 1998 in associazione alle cure chirurgiche, radioterapiche e chemioterapiche nel trattamento dei tumori, e per la cura delle epatiti croniche attive indotte da virus**

(epatite B e C).

La sintesi dei risultati sperimentali, ottenuti e pubblicati in Russia, conferma che **il farmaco aumenta la probabilità di sopravvivenza dei pazienti nella maggior parte dei tipi di tumore trattati: un sunto dei risultati ottenuti nel carcinoma polmonare non a piccole cellule potete trovarlo sul sito ufficiale della Pharma Bam, la società di biotecnologie che produce il farmaco (<http://www.glutoxim.ru/eng/index.php?id=9&issueld=7>).**

Nei lavori russi viene inoltre descritta la notevole azione palliativa del glutoxim nel controllo dei sintomi della malattia e degli effetti collaterali della radio- e della chemioterapia oltre ad una azione generale di stimolazione funzionale dei tessuti .

Il farmaco, già commercializzato nei Paesi ex sovietici, è stato sottoposto all' esame della Food and Drug Administration americana; la corrispondente sperimentazione ha avuto inizio nel 2001, in quattro centri ospedalieri ed universitari degli Stati Uniti (Arlington-Fairfax Hematology-Oncology, Arlington, VA; Cancer Research of Long Island, Great Neck, NY; Samuel S. Stratton VA Medical Center, Albany, NY; University of Florida Health Science Center, FL), con lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione del farmaco per via endovenosa, intramuscolare o sottocutanea, in associazione alla chemioterapia, nei pazienti con carcinoma polmonare del tipo non a piccole cellule (comprendente quindi i 3 sottotipi adenocarcinoma, squamoso od epidermoidale ed a grosse cellule) in stadio IIIB o IV e pertanto inoperabile. In tale sperimentazione si vogliono analizzare i risultati ottenuti nei pazienti che ricevono il glutoxim associato alla chemioterapia nei confronti di quelli che ricevono soltanto la chemioterapia. Per fare ciò ogni singolo paziente viene casualmente inserito in uno dei seguenti tre gruppi con diverse possibilità di trattamento: il primo gruppo viene trattato con chemioterapia e glutoxim per via endovenosa ed intramuscolare (gruppo A); il secondo con chemioterapia e glutoxim per via endovenosa e sottocutanea (gruppo B) ed il terzo con la sola chemioterapia (gruppo C).

Gli obiettivi principali dello studio sono:

valutare la sicurezza del glutoxim somministrato prima, durante e dopo il trattamento con chemioterapia (carboplatino + paclitaxel somministrati per via endovenosa) monitorando la frequenza, la durata e la gravità degli effetti collaterali lamentati dai pazienti dei gruppi A e B, e comparandoli successivamente con quelli manifestatisi nei pazienti che hanno ricevuto solo chemioterapia (gruppo C);

valutare la risposta antitumorale nei pazienti dei gruppi A e B in seguito a multipli cicli di chemioterapia e confrontare tale risposta antitumorale con quella ottenuta nei pazienti appartenenti al gruppo C;

misurare la percentuale di pazienti con sopravvivenza superiore ad un anno dall'inizio del trattamento per i gruppi A e B e confrontarla con la percentuale di pazienti con sopravvivenza superiore all'anno del gruppo C;

misurare le capacità di recupero dell'emopoiesi, con particolare riguardo ad emoglobina, globuli bianchi e loro formula, e piastrine, dei pazienti dei gruppi A e B e confrontare tale dato con quello ottenuto nei pazienti del gruppo C.

Gli obiettivi secondari dello studio sono:

valutare la frequenza con la quale, nei gruppi A e B compaiono complicanze correlate alla malattia od alla chemioterapia, compreso il tipo e la gravità delle infezioni e la necessita di trasfusioni, e confrontarla con quella dei pazienti del gruppo C;

studiare l'effetto del glutoxim sulle funzioni del sistema immunitario tramite il dosaggio della concentrazione nel sangue dei pazienti dei gruppi A e B di alcune citochine (sostanze stimolanti e modulanti le attività del sistema immunitario) e delle sottopopolazioni linfocitarie (le cellule responsabili dell'immunità) e confrontare tali dati con quelli ottenuti nei pazienti del gruppo C.

Conclusioni e risultati del trial.

Com'è noto chemioterapia e radioterapia hanno la funzione specifica di danneggiare, fino ad uccidere, le cellule anomale, ma nel contempo, come azione secondaria ed indesiderata, provocano il danneggiamento funzionale e la morte anche di molte cellule "sane" appartenenti ai diversi organi e tessuti, specialmente di quelle che presiedono alla funzione immunitaria inducendo pertanto immunodepressione. Questa moria di cellule sane è responsabile degli effetti collaterali di queste terapie (nausea, scarso appetito, perdita di capelli, perdita di lucidità intellettuale, sensazione di malessere ecc.).

In Russia è stato dimostrato che **il Glutoxim possiede una potente azione di stimolo della riproduzione e della maturazione funzionale delle cellule sane che di conseguenza riescono a riparare più rapidamente i danni tissutali provocati dalle disfunzioni e dalla morte delle cellule (tumorali o meno). Pertanto, il glutoxim può essere considerato come coadiuvante delle terapie "tradizionali" avendo una considerevole effetto sul controllo dei sintomi della malattia e degli effetti collaterali della radio- e della chemioterapia oltre ad una azione generale di stimolazione funzionale dei tessuti .**

Recentemente la Novelos ha annunciato i risultati ottenuti nello studio clinico randomizzato americano (<http://novelos.com/docs/Novelos%20PR%20Phase%201-2%20NSCLC%208-8-05.pdf>) che possono essere così riassunti:

Sono stati individuati 44 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato (IIIB/IV) che non avevano mai ricevuto precedentemente chemioterapia e sono stati divisi in tre gruppi :

Gruppo A: composto da 13 pazienti che sono stati trattati con chemioterapia e glutoxim per via endovenosa ed intramuscolare;

Gruppo B: composto da 16 pazienti che sono stati trattati con chemioterapia e glutoxim per via endovenosa e sottocutanea;

Gruppo C: composto da 15 pazienti che sono stati trattati con sola chemioterapia.

E' stata osservata una riduzione della massa tumorale superiore al 50% della stessa nel 69% dei pazienti appartenenti al gruppo B (glutoxim endovenoso e sottocutaneo e chemioterapia) contro solo il 33% dei pazienti appartenenti al gruppo C (solo chemioterapia). Dall'analisi statistica è risultata una risposta statisticamente significativa ($p=0.044$). Il gruppo A (glutoxim endovenoso ed intramuscolare associato alla chemioterapia) ha avuto una percentuale di risposta nel 46% dei pazienti.

Inoltre i pazienti trattati con glutoxim hanno tollerato meglio la chemioterapia come dimostrato dalla loro capacità di riceverne un maggior numero di cicli rispetto al gruppo di controllo. Infatti tutti i pazienti del gruppo B e l'85% del gruppo A hanno completato i 4 cicli di chemioterapia mentre solo il 50% dei pazienti del gruppo C ha tollerato i 4 cicli. Tale differenza è statisticamente significativa ($p=0.004$).

Infine il glutoxim è stato molto ben tollerato e non sono stati riportati casi di tossicità legata al questo farmaco

Ho potuto osservare di persona, oltre ad aver analizzato la casistica russa ed i ottenuti da questo primo trial clinico americano, l'efficacia del Glutoxim su molti dei miei pazienti che hanno assunto il farmaco assieme alle tradizionali cure antitumorali specifiche per le diverse patologie dai cui erano affetti e ho potuto concludere che **il farmaco agisce come coadiuvante delle terapie "tradizionali" non solo nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, oggetto della sperimentazione americana, ma sostanzialmente in tutte le forme tumorali.**

Anche se l'attività antitumorale specifica del glutoxim, e delle tiopoietine in genere, risulta allo stato dei fatti ancora "sub judice", (per quanto la conferma dei risultati "russi" da parte della sperimentazione americana abbia conferito maggiore certezza sull'efficacia antitumorale di questo "nuovo" prodotto), **il suo impiego per migliorare la qualità della vita dei pazienti in terapia è, a mio parere, certamente da raccomandare in quanto aumenta considerevolmente la tollerabilità dei trattamenti oncologici senza effetti collaterali di rilievo.**

Dott. Giorgio Castello
Corso Torino, 32/6
16129 – Genova
Tel: 010589495
Cellulare: 335.628.34.24
e-mail: castello@tiopoietine.info

© 2005. Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di questo lavoro può essere riprodotta senza il permesso scritto dell'autore.

[Altri articoli sull'argomento](#)

[home](#)

[home](#)

Glutoxim - Scheda tecnica.

In tutti i medicinali è contenuto un foglietto che illustra al paziente le principali caratteristiche del farmaco, gli effetti collaterali, le modalità di conservazione e così via. Quando però il paziente apre la scatola del glutoxim resta costernato perchè il foglietto illustrativo è..... in caratteri cirillici ([pag.1](#) e [pag.2](#)) e pertanto illeggibile ai più.

Ciò che segue è la traduzione in italiano del foglietto illustrativo del Glutoxim eseguita da un medico russo che lavora in Italia consigliato dal Consolato della Federazione Russa di Genova.

Ministero della SANITÀ di Russia

Approvato dal comitato statale di farmacologia presso il Ministero della Sanità di Russia

"1" luglio 1999 - dec. Nr. 7b

Istruzioni d'uso del medicinale

GLUTOXIM

Soluzione di Glutoxim

0,5%, 1%, 3% per iniezioni

(Soluzione 0,5%, 1%, 3% pro injectionibus)

Denominazione internazionale non brevettata: bis-(gamma-L-glutamyl)-L-cisteinil-bis-glicina sale bisodico.

Principio attivo - glutoxim (bis-(gamma-L-glutamyl)-L-cisteinil-bis- glicina sale bisodico.)

Sostanza eccipiente - soluzione isotonica di Cloruro di Sodio.

Liquido incolore trasparente.

AZIONE FARMACEUTICA

Glutoxim rappresenta una nuova classe di farmaci, le tiopoietine, dotata di azione modulatrice nei processi intracellulari sul metabolismo dei tioli, i quali svolgono un'azione importante nella regolazione dei processi genetici e metabolici nei tessuti e nelle cellule.

Il meccanismo di azione della sostanza farmaceutica consiste in un accrescimento regolabile della condizione redox delle cellule. Il nuovo livello dei sistemi redox e la

dinamica di fosforilazione delle proteine chiave dei sistemi responsabili di trasporto del segnale e dei fattori di trascrizione (NFkB e AP-1), soprattutto a carico delle cellule immunocompetenti, determina l'effetto immunomodulante e citoprotettivo sistemico del medicinale.

Glutoxim svolge un'azione differenziata sulle cellule normali (stimolazione della proliferazione e differenziazione) e sulle cellule trasformate (induzione dell'apoptosi - morte delle cellule programmata geneticamente). Tra le principali caratteristiche immuno-fisiologiche del medicinale possiamo considerare: un alto tropismo del medicinale verso le cellule degli organi centrali del sistema immunitario e dei tessuti linfatici; potenziamento dell'emopoiesi midollare e cioè dei processi di eritropoiesi, linfopoiesi e granulocito-monocitopoiesi; attivazione del sistema di fagocitosi, anche nelle condizioni di deficit immunitario; rigenerazione del livello di neutrofili, monociti e linfociti nel sangue periferico e dell'attività funzionale degli istiociti tissutali. Tra gli effetti immunobiochimici bisogna segnalare: l'azione stimolante del medicinale sui meccanismi a cascata della fosforilazione delle principali proteine dei sistemi responsabili del trasporto del segnale; la stimolazione alla produzione di numerose citochine endogene, tra cui l'interleuchina 1 (IL-1), l'interleuchina 6 (IL-6), il Tumor Necrosis Factor (TNF), gli interferoni (IFN), l'eritropoietina (EPO); la riproduzione degli effetti dell'interleuchina 2 (IL-2) tramite l'induzione dell'espressione dei suoi recettori.

FARMACODINAMICA

Glutoxim fa parte del gruppo dei metaboliti naturali, e le caratteristiche del suo metabolismo sono regolate da parte dei sistemi enzimatici intracellulari esistenti. Dopo l'iniezione intramuscolare, endovenosa o sottocutanea la biodisponibilità del farmaco supera il 90 %. Si nota una dipendenza lineare tra la dose e la concentrazione del medicinale nel plasma sanguigno. La concentrazione massima del medicinale nel plasma nel caso di iniezione endovenosa si osserva dopo 2 - 5 minuti, nel caso di iniezione intramuscolare dopo 7 - 10 minuti. Essendo il prodotto naturale di origine peptidica, il Glutoxim viene metabolizzato negli organi e nei tessuti dell'organismo, con l'eliminazione per via renale.

INDICAZIONI

Glutoxim è indicato negli adulti come medicinale per la prevenzione e la cura delle condizioni di deficit immunitario secondario, dovuto a radioattività, a sostanze chimiche ed infettive, per il ripristino delle reazioni immunitarie depresse e nei casi di depressione dell'emopoiesi midollare; per aumentare la resistenza dell'organismo verso varie cause patologiche - agenti infettivi, fattori chimici e/o fisici (intossicazione, radiazione etc.); come medicinale epatoprotettivo nel caso di epatiti virali acuti o cronici (B e C), con la liquidazione dei sintomi obiettivi del portatore cronico di virus; per potenziare gli effetti curativi della terapia antibatterica delle malattie ostruttive croniche dei polmoni, per la prevenzione delle complicazioni postoperatorie di origine piogenica.

CONTROINDICAZIONI

Il farmaco è controindicato nei pazienti con sviluppo dell'ipersensibilità individuale verso il prodotto, nelle donne in gravidanza, nel periodo di allattamento.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni pazienti si può verificare un leggero aumento della temperatura corporea (fino a 37,1°C - 37,5°C); alcuni soggetti riferiscono dolore nel punto d'iniezione del farmaco. In caso di bassa tolleranza e persistenza di questa sensazione di dolore anche nelle somministrazioni successive si consiglia di iniettare il farmaco Glutoxim insieme con 1 - 2 ml di soluzione di Novocaina allo 0.5%.

FORMA FARMACEUTICA

Fiale da 1 e 2 ml.

CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

In luogo protetto dalla luce, alla temperatura 4° - 6° C.

VALIDITÀ

2 anni.

VENDITA IN FARMACIA

Dietro presentazione di ricetta medica.

Produttore "FARMA VAM" Ltd., Myasnitskaya str.,47 - Mosca.

Dott. Giorgio Castello
Corso Torino, 32/6
16129 – Genova
Tel: 010589495
Cellulare: 335.628.34.24
e-mail: castello@tiopietine.info

[Altri articoli sull'argomento](#)

[home](#)