

Ulipristal acetato: farmacologia e meccanismi d'azione nella fibromatosi

Alessandra Graziottin

*Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
www.alessandragraziottin.it
www.fondazionegraziottin.org*

Introduzione

Ulipristal acetato è uno steroide di sintesi derivato dal 19-norprogesterone. La molecola appartiene alla classe dei **Modulatori Selettivi del Recettore del Progesterone (SPRM)** ed è il primo di questa classe di composti ad aver ottenuto l'indicazione per il **trattamento dei fibromi uterini sintomatici**.

I modulatori selettivi del recettore del progesterone sono composti che legano il **recettore del progesterone (PR)** e possiedono un'attività mista agonista-antagonista.

Questi recettori si esprimono attraverso due principali isoforme: l'**isoforma A (PRA)** e l'**isoforma B (PRB)**, che possiedono distinte funzioni dipendenti dal tipo di cellula che li esprime (Chabbert-Buffet et Al 2005).

Il legame del progesterone (P) al suo recettore induce un riarrangiamento conformazionale che determina l'attivazione del complesso P-PR, il reclutamento di co-attivatori e la trascrizione genica.

Gli SPRM possono espletare **un'attività mista agonista o antagonista** in base alla relativa espressione dei **co-attivatori** o **co-repressori** in uno specifico contesto cellulare (Chabbert-Buffet et Al 2005).

Il ruolo del progesterone nella crescita dei fibromi è ormai assodato (Kim e Sefton 2012): i fibromi hanno una più elevata espressione dei PRs rispetto al miometrio circostante, e il **progesterone regola l'espressione di diversi fattori di crescita** quali il fattore di crescita dell'epidermide (EGF), il fattore di crescita trasformante (TGFB1 e TGFB3), il fattore di crescita piastrine derivato (PDGF). La maggiore espressione di questi fattori di crescita e dei loro recettori è responsabile della crescita dei fibromi (Maruo et Al 2004).

Inoltre, il progesterone è responsabile della regolazione dei geni associati alla proliferazione cellulare e all'apoptosi. I fibromi uterini mostrano livelli più elevati, rispetto al miometrio circostante, dell'antigene nucleare della proliferazione cellulare (PCNA), che è associato alla proliferazione cellulare. E' stato anche dimostrato che il progesterone, attraverso l'induzione del gene bcl-2 e l'inibizione del TNF-, inibisce l'apoptosi nelle cellule del fibroma uterino, aggiungendo così ulteriori

evidenze sul suo ruolo stimolatorio nella crescita e sviluppo dei fibromi (Maruo et Al 2004).

Stabilito il ruolo del progesterone nello sviluppo e nella crescita dei fibromi uterini, è nato l'interesse per molecole che ne potessero modulare l'attività al fine di poter intervenire sulla patologia del mioma.

La modulazione selettiva del recettore estrogenico

Risalgono al 2012 i primi studi (Donnez et Al 2012a; Donnez et Al 2012b) che hanno dimostrato la capacità di ulipristal acetato di controllare il sanguinamento uterino, alleviare i sintomi addominali e ridurre il volume dei miomi e dell'utero. In letteratura vengono proposti i seguenti meccanismi:

- ❖ attività pro-apoptotica e anti-proliferativa sui fibromi, effetto anti-fibrotico sulla matrice extracellulare ed effetto anti-angiogenico;
- ❖ induzione di anovulazione e amenorrea nella maggior parte delle donne trattate con ulipristal acetato;
- ❖ impatto sulla maturazione dell'endometrio, anche se non è noto come ciò avvenga e se contribuisca all'efficacia del farmaco.

Tali meccanismi saranno di seguito dettagliati.

Meccanismo d'azione di ulipristal acetato

❖ Azione sulle cellule del fibroma uterino

Uno degli effetti del trattamento con ulipristal acetato osservati nei trial clinici di fase II e III è la **riduzione del volume del fibroma uterino**, che si è mantenuto in molte pazienti fino a sei mesi dopo la fine del trattamento (Donnez et Al 2012a; Donnez et Al 2012b).

Alcuni studi condotti in vitro su colture di cellule umane di leiomioma provenienti da tessuto uterino di pazienti isterectomizzate o miomectomizzate dimostrano degli effetti ex-vivo di ulipristal acetato sulle cellule miomatose, come l'apoptosi (morte cellulare programmata) e l'inibizione della proliferazione (Xu et Al 2005).

❖ Apoptosi

E' noto che il progesterone inibisce l'apoptosi nelle cellule coltivate di leiomioma e stimola il Bcl-2 (Maruo et Al 2004). Vi sono evidenze nella letteratura scientifica che il trattamento con l'SPRM ulipristal acetato può portare all'apoptosi delle cellule miomatose in vitro e in vivo. Alla concentrazione ≥ 10 nM, ulipristal acetato ha inibito la proliferazione di cellule miomatose inibendo significativamente l'espressione dell'antigene nucleare della proliferazione cellulare e inducendo apoptosi mediante

l'attivazione di fattori pro-apoptotici come la caspasi-3, la scissione della poli (ADP-ribosio)polimerasi e l'inibizione di un fattore anti-apoptotico, espressione della proteina Bcl-2 (Xu et Al 2005).

Questo effetto in vitro non è stato osservato nelle colture di cellule miometriali normali, suggerendo che questa azione di ulipristal acetato avvenga specificamente nelle cellule dei fibromi uterini (Xu 2006). Nel contesto clinico ciò può stimolare la riduzione del volume del fibroma mediante la soppressione della proliferazione e della sopravvivenza cellulare. Vi sono evidenze che ulipristal acetato può anche promuovere l'apoptosi delle cellule del leiomioma in vivo: un piccolo studio della durata di 12 settimane ha dimostrato una differenza significativa nell'indice apoptotico (numero di cellule miomatose apoptotiche per 1000) tra le pazienti trattate con ulipristal acetato e pazienti trattate con placebo o con gonadorelina agonista (media di 158.9 ± 193.2 versus 2.0 ± 2.1 e 27.5 ± 62.3 , $p=0.01$ in entrambe i confronti) (Horak et Al 2012). Questo effetto è mediato con ogni probabilità **dall'azione antagonizzante il progesterone**. Tuttavia, il meccanismo attraverso cui ulipristal acetato induce apoptosi nelle cellule del mioma non è ancora stato interamente chiarito. Uno studio recente (Courtoy et Al 2015), condotto su fibromi uterini prelevati da donne pre-trattate con UPA, ha riportato un meccanismo multifattoriale: il ruolo dell'apoptosi (nel trattamento a breve termine) e meccanismi legati alle metalloproteinasi (MMP-2) e al rimodellamento della matrice extracellulare.

❖ Studi in vitro su meccanismi addizionali

I meccanismi addizionali per i quali esistono dati in vitro in cellule di leiomioma umano comprendono gli effetti **anti-angiogenetici**, suggeriti dall'inibizione dei fattori di crescita angiogenici da parte di ulipristal acetato (Xu 2006) e gli effetti **anti-fibrotici sulla matrice extracellulare (ECM) per riduzione della sintesi del collagene di tipo I e III e degli enzimi che modulano il rimodellamento della ECM**. La crescita tumorale è alimentata dall'apporto ematico e il tumore a sua volta stimola a questo scopo l'angiogenesi, mentre la deposizione di matrice extracellulare (ECM) svolgerebbe un ruolo nello sviluppo dei leiomiomi (Walker e Stewart 2005). In effetti, i leiomiomi presentano una matrice extracellulare caratteristica composta primariamente di collagene, fibronectina e proteoglicani (Stewart et Al 1994).

Gli effetti apoptotici dei SPRMs si sono dimostrati specifici per le cellule miomatose, ma non per le cellule miometriali normali (Xu et Al 2005). Si ipotizza che questa specificità possa essere mediata da fattori di crescita quali IGF1 (insulin like growth factor 1), IGF2 (insulin like growth factor 2), EGF (epidermal growth factor), FGF (fibro-blast growth factor), dal momento che tali fattori sono espressi in modo differente nelle cellule miomatose rispetto alle cellule miometriali normali (Kim and Sefton 2012).

❖ Effetti sull'ovulazione e sul sanguinamento uterino

A seguito di somministrazione giornaliera di ulipristal acetato, almeno 5 mg per un periodo fino a 3 mesi in pazienti adulte e in volontarie sane, **l'ovulazione è soppressa** (80% delle pazienti trattate) e nella maggior parte dei soggetti si manifesta amenorrea. Gli estrogeni si mantengono a livelli medio-follicolari; nessun consistente effetto è stato osservato nell'uomo sull'ormone follicolo stimolante (FSH), sull'ormone luteinizzante (LH) o sulla prolattina (PL) (Chabbert-Buffet et Al 2007; Levens et Al 2008). Nella maggior parte delle pazienti non si verificano rialzi del progesterone, in linea con la mancanza di ovulazione. **Gli effetti del farmaco sul ciclo mestruale sono reversibili** e, quando il trattamento con ulipristal acetato viene interrotto, generalmente le mestruazioni ricompaiono entro quattro settimane.

Non è chiaro il modo con cui la somministrazione giornaliera di ulipristal acetato inibisce l'ovulazione, ma si pensa sia diverso dal meccanismo d'azione dei progestinici contraccettivi (Chabbert-Buffet et Al 2007).

L'amenorrea indotta dai SPRMs potrebbe essere dovuta almeno in parte all'**anovulazione** (Chabbert-Buffet et Al 2007). Tuttavia, è stato proposto un secondo meccanismo d'azione. I dati morfologici finora ottenuti indicano che l'SPRM può direttamente o indirettamente agire sull'endometrio e la vascolarizzazione uterina in modo tessuto-specifico. Arteriole endometriali a parete ispessita sono costantemente osservabili nell'endometrio di soggetti trattati con asoprisnil o con ulipristal acetato. Questi vasi differiscono chiaramente da quelli osservati in molte donne utilizzatrici di progestinici long-acting, che stimolano la formazione di microvasi a parete sottile responsabili dei fastidiosi sintomi di breakthrough bleeding e spotting (Hickey et Al 2001). Quindi le alterazioni morfologiche indotte dai SPRM nei vasi endometriali e nello stroma perivascolare potrebbero essere almeno in parte responsabili del controllo del sanguinamento.

❖ Effetto sull'endometrio

E' stato suggerito anche un effetto diretto sull'endometrio (Mutter et Al 2008) che potrebbe rendere conto dell'azione rapida che ulipristal acetato possiede sul controllo del sanguinamento. L'azione di ulipristal acetato e di altri SPRM sull'endometrio può risultare in alterazioni istologiche benigne e reversibili classe-specifiche, denominate Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrium Changes (PAEC) (Mutter et Al 2008). Tipicamente l'aspetto istologico è quello di un epitelio inattivo e debolmente proliferativo associato con asimmetria stromale e crescita epiteliale, risultante in ghiandole prominenti dilatate come cisti con effetti epiteliali misti estrogenici (mitotici) e progestinici (secretori). In uno studio con asoprisnil, un altro SPRM che induce PAEC, non si è mai verificato un

aumento dei marker istologici proliferativi o precancerosi nei campioni endometriali delle pazienti trattate rispetto alle pazienti con placebo (Wilkens et Al 2008).

Conclusioni

Ulipristal acetato è un modulatore selettivo del recettore progesterinico con azione specifica sui miomi uterini. Il meccanismo di azione è articolato. L'efficacia della molecola consente di considerarlo come prima scelta nel trattamento dei fibromi uterini sintomatici, quando il sintomo principe sia il sanguinamento eccessivo. L'efficacia sulla riduzione della massa del mioma costituisce un ulteriore beneficio, prezioso prima dell'intervento chirurgico o di radiologia interventistica.

Bibliografia

- Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum. Reprod. Update* 2005;11:293-307
- Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92:3582-3589.
- Courtoy GE, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil. Steril.* 2015;104:426-34
- Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 2012a; 366:409-20.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2012b ; 366:421-32.
- Hickey M, Higham JM, Fraser IS. Hormone replacement therapy and irregular bleeding. *Climacteric* 2001;4(2):95-101.
- Horak P, Mara M, Dunder P, Kubinova K, Kuzel D, Hudecek R, Chmel R. Effect of a Selective Progesterone Receptor Modulator on Induction of Apoptosis in Uterine Fibroids In Vivo. *Int. J. Endocrinol.* 2012;2012:436174
- Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 358(2):223-31
- Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, Blocker W, Nieman LK.
- CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111:1129-1136.
- Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum. Reprod. Update* 2004;10:207-20
- Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L., Ferenczy A., et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Modern Pathology* 2008. 1-8.
- Stewart EA, Friedman AJ, Peck K, Nowak RA. Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79:900-906.
- Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science* 2005; 308:1589-1592.
- Wilkens J, Chwalisz K, Han C, Walker J, Cameron IT, Ingamells S, Lawrence A, Lumsden MA, Hapangama D, Williams AR. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93:4664-4671.
- Xu Q, Takekida S, Ohara N, Chen W, Sitruk-Ware R, Johansson ED, Maruo T. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2

protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:953-961.

- Xu Q. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum. Reprod.* 2006; 21:2408-2416.

Alessandra Graziottin
(a cura di)

ATTI E
APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

FIBROMATOSI UTERINA, DALL'A ALLA Z

**anemia, dolore, comorbidità
e strategie terapeutiche**

MILANO 21 OTTOBRE 2016

 **Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

8.15 - 8.45 **Registrazione**

8.45 - 9.00 **Introduzione e saluti**

9.00 11.50

FIBROMATOSI UTERINA: IMPLICAZIONI PER LA SESSUALITÀ, LA FERTILITÀ E LA SALUTE IN LIFE-SPAN

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Rodolfo Sirito (Genova)

Discussant: Anna Maria Paoletti (Cagliari)

9.00 - 9.30 **Fibromatosi uterina: implicazioni su salute e sessualità**
Alessandra Graziottin (Milano)

9.30 - 9.50 **Anemia sideropenica: il lato oscuro della fibromatosi**
Audrey Serafini (Milano)

9.50 - 10.10 **Miomi e fertilità**
Mauro Costa (Genova)

10.10 - 10.30 **Gravidanza e parto nella donna con fibromatosi**
Enrico Ferrazzi (Milano)

10.30 - 10.50 **Fibromatosi in menopausa: come affrontarla?**
Marco Gambacciani (Pisa)

10.50 - 11.10 **La donna e i fibromi: le domande cruciali in ambulatorio chirurgico**
Stefano Uccella (Varese)

11.10 - 11.20 **Discussione**

11.20 - 11.50 **Coffee break**

11.50 15.00

TERAPIE MEDICHE DEI MIOMI

Moderatori: Claudio Crescini (Milano), Marco Gambacciani (Pisa)

Discussant: Franca Fruzzetti (Pisa)

11.50 - 12.10 **Ruolo dei progestinici nella fibromatosi**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12.10 - 12.30 **Contraccezione e miomi: ruolo dei regimi estesi**
Franca Fruzzetti (Pisa)

12.30 - 12.50 **Fibromatosi, IUD e controllo del ciclo. Indicazioni e limiti**
Novella Russo (Roma)

12.50 - 13.10 **Ulipristal acetato nella fibromatosi**
Nicoletta Biglia (Torino)

13.10 - 13.30 **Discussione**

13.30 - 14.30 **Lunch**

14.30 - 15.00 *Lettura:*
Fibromatosi uterina: ruolo della radiologia interventistica (HIFU)
Franco Orsi (Milano)
Presenta: Alessandra Graziottin (Milano)

**FIBROMATOSI UTERINA:
TERAPIE CHIRURGICHE**

Moderatori: Fabio Landoni (Milano), Mario Meroni (Milano)

Discussant: Nicoletta Biglia (Torino)

- 15.00 - 15.20** **Fibromatosi e adenomiosi: strategie diagnostiche e terapeutiche**
Marcello Ceccaroni (Verona)
- 15.20 - 15.40** **Miomectomia isteroscopica: quando, a chi, perché**
Claudio Crescini (Milano)
- 15.40 - 16.00** **Miomectomia laparoscopica: le trappole da evitare**
Mario Meroni (Milano)
- 16.00 - 16.20** **Morcellement laparoscopico: insidia o vantaggio?**
Fabio Landoni (Milano)
- 16.20 - 16.40** **L'isterectomia laparoscopica: i semafori rossi da rispettare**
Rodolfo Siritò (Genova)
- 16.40 - 17.00** **Isterectomia per fibromatosi. Perché no**
Federica Scrimin (Trieste)
- 17.00 - 17.20** **Fibromatosi e dolore, dalla patofisiologia ai fattori iatrogeni**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 17.20 - 17.40** **Discussione plenaria**
- 17.40 - 18.15** **Conclusioni e Take Home Message**

INDICE

Acido alfa-lipoico nel dolore cronico nella fibromatosi pag. 133

Ulipristal acetato: farmacologia e meccanismi d'azione nella fibromatosi pag. 139