



Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo
e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici

Sommario

- *Trial* di fase III con irinotecan/cisplatino vs etoposide/cisplatino nel carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso: risultati clinici e di farmacogenomica dello studio SWOG (*SouthWest Oncology Group*) S0124
- Rilevanza farmacogenetica del polimorfismo V433M del CYP450 4F2 nella terapia con acenocumarolo
- Fattori multipli genetici associati all'aumento ponderale indotto dal trattamento antipsicotico con olanzapina: uno studio di coorte
- Polimorfismi a livello dei geni che codificano per i recettori dopaminergici D2 e D3 influenzano l'efficacia terapeutica del trattamento del Morbo di Parkinson con pramipexolo

TRIAL DI FASE III CON IRINOTECAN/CISPLATINO VS ETOPOSIDE/CISPLATINO NEL CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE IN STADIO ESTESO: RISULTATI CLINICI E DI FARMACOGENOMICA DELLO STUDIO SWOG (*SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP*) S0124

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

Il tumore del polmone è la causa più comune di morte per cancro negli Stati Uniti, con circa 150000 morti all'anno; il tumore del polmone a piccole cellule (SCLC) è un'entità clinico-patologica distinta, responsabile fino al 20% di nuovi casi e di morti da carcinoma polmonare.

Nel 2002 uno studio giapponese di fase III (*Japan Clinical Oncology Group* [JCOG] 9511) ha evidenziato un aumento significativo della sopravvivenza di pazienti con SCLC in stadio esteso (metastatizzato – E-SCLC) trattati con irinotecan/cisplatino (IP) rispetto al gruppo trattato con etoposide/cisplatino (Noda K et al. *N Engl J Med* 2002, 346: 85-91). Lo studio presentava però diverse limitazioni, legate al numero ridotto di pazienti reclutati (174) e alla difficoltà di applicare i risultati osservati nella popolazione non-giapponese, visto le potenziali differenze nella biodisponibilità dei farmaci per la variabilità razziale nella distribuzione di polimorfismi a singolo nucleotide dei geni coinvolti nel metabolismo e nel trasporto dei farmaci.

Lo SWOG ha quindi disegnato e condotto uno studio di fase III (S0124) di adeguata potenza, utilizzando gli stessi criteri di inclusione e regimi terapeutici identici a quelli del *trial* giapponese, con l'obiettivo di confermare quei risultati nei pazienti del Nord America, prima di eventualmente modificare la normale pratica clinica. Inoltre è stato valutato lo stato di polimorfismi selezionati e i profili genotipici sono stati correlati agli *outcome* dopo la chemioterapia.

Dei 671 pazienti arruolati da novembre 2002 a marzo 2007, 652 sono stati considerati eleggibili: 324 sono stati assegnati al gruppo IP (età media 62 anni, maschi 188 - 58%, bianchi 93%) e 327 a quello EP (età media 63 anni, maschi 182 - 56%, bianchi 93%). La randomizzazione è avvenuta tenendo in considerazione i seguenti fattori di stratificazione: numero di siti di metastasi (singolo o multiplo), perdita di peso negli ultimi 6 mesi ($\leq 5\%$ vs $> 5\%$) e livelli di lattato deidrogenasi (\leq limite normale superiore vs $>$ limite normale superiore). Un paziente aveva ritirato il consenso informato.

Criteri di inclusione sono stati: SCLC confermato citologicamente o istologicamente; patologia in stadio esteso, nessuna precedente radioterapia, chemioterapia o chirurgia, *Zubrod performance status* tra 0 e 1, aspettativa di vita di almeno 3 mesi, adeguata funzionalità ematologica, renale e epatica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tomografia computerizzata toracica e dell'addome superiore entro 28 giorni prima della registrazione e ad un pretrattamento, e a una risonanza magnetica cerebrale per valutare metastasi intracraniali entro 42 giorni prima della registrazione.

Il regime IP consisteva di 4 cicli di irinotecan 60mg/m² ai giorni 1, 8 e 15 e cisplatino 60mg/m² nel giorno 1; ogni ciclo durava 4 settimane. Il regime EP consisteva invece di 4 cicli di etoposide 100mg/m² nei giorni 1, 2 e 3 e cisplatino 80mg/m² nel giorno 1. Entrambi i trattamenti richiedevano idratazione e somministrazione di farmaci antiemetici. I criteri di trattamento al giorno 1 includevano conta di neutrofili $\geq 1500/\mu\text{mol}$, conta piastrinica $\geq 100000/\mu\text{mol}$, creatinina serica \leq limite normale superiore e *clearance* della creatinina $\geq 50\text{ml/min}$. L'utilizzo del fattore ricombinante umano stimolante colonie di granulociti era a discrezione del medico, ma non entro 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia.

Gli eventi avversi sono stati classificati in accordo a *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (version 2.0). Nel gruppo irinotecan la terapia veniva sospesa per comparsa di neutropenia di grado 4, neutropenia febbrile, trombocitopenia di grado 4 e diarrea di grado 3 o 4, fino al ritorno della tossicità a grado inferiore o uguale a 1; quando la terapia veniva ricominciata, la dose del giorno 15 veniva saltata, la dose dell'irinotecan veniva ridotta di 10mg/m² e ulteriori cicli venivano somministrati ai giorni 1 e 8 ogni 3 settimane. Le dosi del cisplatino e dell'etoposide venivano ridotte del 25% nei cicli successivi per neutropenia di grado 4, neutropenia febbrile o trombocitopenia di grado 3; in entrambi i gruppi la dose di cisplatino veniva ridotta del 25% in caso di tossicità renale di grado 2.

La risposta del tumore è stata valutata secondo i *Response evaluation criteria in solid tumors* attraverso una tomografia computerizzata e attraverso gli stessi test usati inizialmente per determinare lo stadio del tumore. La risposta completa è stata definita come scomparsa di tutte le evidenze cliniche e radiologiche di tumore per almeno 4 settimane; la risposta parziale è stata definita come riduzione del 30% o più della somma dei diametri più lunghi di tutte le lesioni target misurabili. Tutte le altre circostanze sono state considerate come malattia stabile. I pazienti sono stati ritirati dallo studio in caso di: completamento dei 4 cicli di terapia, tossicità inaccettabile, progressione della malattia, ritardo uguale o superiore a 3 settimane nel trattamento secondo il protocollo per qualsiasi motivo, più di 3 riduzioni di dosi per qualsiasi farmaco.

Da 169 pazienti è stato raccolto un campione di sangue per l'analisi genomica prima dell'assegnazione ai gruppi.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative in risposta del tumore, sopravvivenza totale (OS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS) tra i due gruppi (IP: risposta del tumore 60%, PFS 5,7 mesi, OS 9,9 mesi; EP: risposta del tumore 57%, PFS 5,2 mesi, OS 9,1 mesi).

Sono stati segnalati 213 casi (67,2%) di eventi avversi di grado 3 o più nel gruppo IP, prevalentemente eventi gastrointestinali (soprattutto diarrea) e mielosoppressione, e 274 (84,6%) nel gruppo EP (principalmente mielosoppressione), nel quale 173 di grado 4. La diarrea severa è stata più frequente con IP (19% vs 3%), mentre la neutropenia e la trombocitopenia severa con EP (68% vs 33% e 15% vs 4% rispettivamente). Si sono registrate 11 morti trattamento-correlate nel braccio IP e 8 in quello EP.

Questa analisi preliminare ha evidenziato come due geni siano significativamente correlati a tossicità specifica: *ABCB1* (C3435T - *adenosine triphosphate binding cassette*), che attivamente trasporta SN-38, il metabolita attivo dell'irinotecan fuori dalle cellule, e *UGT1A1* (G-3156A - uridindifosfato glucuronil transferasi), responsabile della glucuronazione di SN-38. *ABCB1* (C3435T) T/T è associato ad un aumentato rischio di diarrea da irinotecan di grado 3 o peggiore (odds ratio [OR]=3.9; 95% CI, 1.1 to 13.8; $p=0.01$) rispetto a C/C e C/T. *UGT1A1* (G-3156A) A/A è invece associato ad un incremento del rischio di sviluppare neutropenia da irinotecan di grado 3 o superiore (OR=24; 95% CI, 2-282; $p=0.02$). la combinazione neutropenia e diarrea di grado 3 è correlata a *ABCB1* (C3435T) T/T (OR=5.0; 95% CI, 1.2-22.9; $p=0.03$) e *UGT1A1* (G-3156A) A/A (OR=7.6; 95% CI, 0.9-63; $p=0.06$). *UGT1A1**28 *TA7*, tipicamente associato alla tossicità di irinotecan, è stato osservato solo in 4 pazienti. Nessuno di questi genotipi sembra essere correlato agli *outcome* di efficacia.

Questo studio non ha quindi confermato i risultati precedentemente riportati nel *trial* giapponese JCOG 9511, con frequenza di risposta e sopravvivenza simile nei due gruppi e tossicità ematologica inferiore e gastrointestinale superiore nel gruppo IP. Le spiegazioni di tali differenze possono essere molteplici, tra cui l'interruzione precoce e le piccole dimensioni del campione del *trial* JCOG 9511, che possono avere

determinato una sovrastima degli effetti. L'incidenza di tossicità ematologica (neutropenia, leucopenia e anemia) è stata superiore nei pazienti giapponesi, a parità di regime terapeutico.

In questo studio è stata confermata come alcuni polimorfismi di geni coinvolti nel metabolismo (*UGT1A1*) e nel trasporto (*ABCB1*) dei farmaci siano associati a tossicità specifica, ma non è stata evidenziata alcuna chiara correlazione con l'efficacia terapeutica, probabilmente per il numero limitato di campioni.

In conclusione, EP rimane il trattamento standard per E-SCLC in Nord America. E' possibile che le differenze farmacogenetiche tra le popolazioni giapponese e nord-americana possano spiegare queste discrepanze, sottolineando l'importanza della farmacogenetica nell'interpretare i *trial* oncologici.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

Parole chiave: irinotecan/cisplatino, SCLC, *ABCB1*, *UGT1A1*

Riferimento bibliografico

[Lara PN](#) et al. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 6 [Epub ahead of print]

RILEVANZA FARMACOGENETICA DEL POLIMORFISMO V433M DEL CYP450 4F2 NELLA TERAPIA CON ACENOCUMAROLO

A cura del Prof. Diego Fornasari

L'inizio della terapia anticoagulante orale è associato ad uno degli eventi avversi più frequenti per singolo farmaco, il sanguinamento, prevalentemente ma non esclusivamente a carico del tratto gastro-enterico. Si stima che circa il 50% dei pazienti con fibrillazione atriale e nessuna controindicazione alla terapia con Warfarin non venga trattato a causa della riluttanza del medico ad iniziare la terapia con questo farmaco, lasciando i pazienti ad elevato rischio di ictus e di fenomeni trombo-embolici. In generale, l'inizio della terapia è sempre critico e la stabilizzazione del paziente difficile, a causa della grande variabilità nella appropriata dose di farmaco da somministrare, che può variare di 10 volte da individuo ad individuo. E' ormai noto che almeno parte di questa variabilità abbia chiare basi genetiche e che risieda in polimorfismi a carico dell'enzima che è bersaglio dell'azione del farmaco, VKORC1, e dell'enzima CYP450 2C9, responsabile del metabolismo ed inattivazione del Warfarin. Rispettivamente si stima che i polimorfismi in questi due geni predicano rispettivamente il 25% e il 10% della variabilità osservata nella risposta al trattamento tra i Caucasici e gli Asiatici. In un recente studio è stato dimostrato che una variante del CYP450 4F2 (V433M) influenza la richiesta di Warfarin in pazienti in trattamento cronico (Caldwell M.D et al. *CYP4F2 Blood* 2008, 111: 4106-12). Il CYP4F2 è un'ossidasi della Vitamina K1 e partecipa al mantenimento degli appropriati livelli di questo substrato dell'enzima VKORC1. I portatori del polimorfismo V433F presentano una ridotta attività di CYP4F2, con elevati livelli di VK1, una maggiore attività dell'enzima VKORC1 e quindi una maggiore richiesta di warfarin.

L'obiettivo principale del presente studio è stato di valutare gli effetti del polimorfismo V433M sulla riduzione di proteine emostatiche vitamina K-dipendenti e sull'INR di una popolazione selezionata di pazienti trattati per 3 giorni con 3 mg di acenocumarolo.

Cento maschi caucasici di età inferiore a 75 anni, di peso simile, con fibrillazione atriale non di origine valvolare venivano messi in trattamento con 3 mg di acenocumarolo e gli effetti della terapia erano valutati dopo 3 giorni in termini di riduzione di proteine emostatiche vitamina K-dipendenti e di effetto anticoagulante globale (INR) in relazione al genotipo V433M.

I portatori omozigoti del genotipo V433, pertanto con un'attività normale dell'enzima, presentavano una maggiore riduzione dei livelli plasmatici di fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (FII, FVII, FIX, FX) e tale effetto era dipendente dal numero di copie di allele V443, con gli eterozigoti che avevano livelli intermedi di riduzione rispetto agli omozigoti M433, i quali subivano la riduzione minore. Il genotipo

V433V era anche quello più sensibile in termini di INR ai 3 mg di acenocumarolo, con un maggiore aumento dell'INR. Anche in questo caso gli eterozigoti presentavano valori intermedi e gli omozigoti M433 erano quelli con il minore aumento.

Anche la dose di acenocumarolo richiesta per raggiungere lo *steady-state* a 3 mesi era dipendente dal genotipi del CYP4F2, con i portatori dell'allele M433 che necessitavano del 26% in più di farmaco. Lo studio combinato del genotipo VKORC1 e CYP4F2 esacerbava la risposta, con i doppi omozigoti VKORC1 1173 t e CYP4F2 che mostravano il più alto INR dopo 3 giorni e la minore richiesta di acenocumarolo allo *steady-state*.

Nel presente studio, i risultati di modelli diversi di regressione lineare multivariata escludevano il contributo di polimorfismi del CYP450 2C9.

La valutazione combinata dei polimorfismi del VKORC1 e del CYP4F2 potrebbe essere utilizzata per un uso più sicuro dell'acenocumarolo rispetto al tradizionale "*trial and error*". Il contributo dei polimorfismi nel CYP2C9 rimane da essere ulteriormente valutato in combinazione con i polimorfismi del CYP4F2.

Lo studio fornisce nuove informazioni circa la farmacogenetica delle terapie anticoagulanti orali, che confermano quanto già recentemente dimostrato per il Warfarin, dimostrando che il polimorfismo V433M del CYP4F2 influenza la risposta all'acenocumarolo a breve termine e la dose richiesta del farmaco nella terapia a lungo termine.

Parole chiave: CYP4F2, Warfarin, Acenocumarolo, VKORC1

Riferimento bibliografico

[Pérez-Andreu V et al. *Blood*. 2009, 113: 4977-9](#)

Fattori multipli genetici associati all'aumento ponderale indotto dal trattamento antipsicotico con olanzapina: uno studio di coorte

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

Lo studio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) ha evidenziato che l'olanzapina è uno degli antipsicotici atipici più efficaci nel ridurre i sintomi psicotici di pazienti affetti da schizofrenia. Tuttavia in circa il 30% degli individui in terapia con olanzapina si osserva un aumento ponderale significativo, maggiore rispetto a quello indotto dagli altri antipsicotici atipici. La comparsa di questo effetto avverso è clinicamente rilevante in quanto potrebbe compromettere la compliance alla terapia, in modo particolare nei pazienti a maggior rischio di obesità. Malgrado alcune evidenze suggeriscano che la variabilità dell'aumento ponderale indotto da farmaci possa avere una base genetica, non sono ancora noti i polimorfismi genici associati all'aumento ponderale indotto dal trattamento antipsicotico con olanzapina.

Questo studio multicentrico comprendeva 164 pazienti schizofrenici giapponesi ospedalizzati (100 uomini e 64 donne, età media 51.8 anni), in trattamento antipsicotico con olanzapina da almeno 8 settimane. I pazienti erano in terapia concomitante con altri antipsicotici, tra cui risperidone, aloperidolo, bromperidolo, zotepina e clorpromazina. Altre terapie concomitanti comprendevano stabilizzatori dell'umore (nel 28.7% dei pazienti) e farmaci antidepressivi (2.4%). La variazione ponderale è stata espressa in termini di BMI (*Body Mass Index*, Kg m⁻²). Le altre variabili cliniche comprendevano altezza, dose giornaliera di olanzapina, durata del trattamento, terapia concomitante con altri antipsicotici, fumo di sigaretta ed efficacia del trattamento, valutata secondo la scala *Clinical Global Impressions-Improvements* (CGI-I). In totale sono stati analizzati 21 polimorfismi in 17 geni candidati: il recettore dopaminergico DRD2, TNF α e i suoi recettori TNF α -1A e TNF α -1B, 3 recettori istaminergici (HRH1, HRH2, HRH3), 3 recettori serotoninergici (5HTR2A, 5HTR2C, 5HTR6), il recettore adrenergico β 3 (ADRB3), grelina, adiponectina, PPAR γ , SNAP25, subunità β 3 della G protein (GNB3) e l'amide idrolasi degli acidi grassi (FAAH).

Il trattamento con olanzapina (dose media=15.5 mg, durata media del trattamento= 17.9 settimane) determina un aumento medio del BMI pari al 4.3%. Nel 31.1% dei pazienti il trattamento antipsicotico l'olanzapina induce un aumento del BMI di almeno il 7%, un risultato in accordo con lo Studio CATIE. L'aumento ponderale indotto dal trattamento con olanzapina correla negativamente con il BMI iniziale ($p<0.001$), e positivamente con il punteggio ottenuto alla scala CGI ($p<0.001$) e la durata del trattamento con olanzapina ($p<0.001$). Le altre variabili cliniche considerate (dose giornaliera di olanzapina, trattamento antipsicotico concomitante, età, sesso e fumo di sigaretta) non sono associate all'aumento ponderale. Tra i polimorfismi analizzati, le varianti alleliche 102T del gene HTR2A ($p=0.0078$), 825T del gene GNB3 ($p=0.043$), ed il genotipo 64Arg/Arg del gene ADRB3 ($p=0.024$) risultano associati all'aumento ponderale. Inoltre, dall'analisi di regressione lineare *stepwise* si evidenzia che il BMI iniziale è in grado di predire il 12.5% della variabilità dell'aumento ponderale e che un ulteriore 6.8% è spiegato dai due fattori genetici allele 23Ser del gene 5HTR2C e genotipo 64 Arg/Arg del gene ADRB3. Al fine di valutare l'effetto dei fattori di rischio multipli, i pazienti sono stati suddivisi in base al numero di fattori di rischio posseduti, definiti come presenza delle varianti alleliche 102T del gene 5HTR2A, 23Ser del gene 5HTR2C, 825T del gene GNB3 e presenza del genotipo Arg64Arg del gene ADRB3. L'aumento ponderale risulta associato al numero di fattori di rischio genetico ($p< 0.006$). I pazienti con almeno 2 ($n=87$) o 3 ($n=13$) fattori di rischio genetico mostrano un aumento del BMI rispettivamente del 5.1% e 8.8%, mentre i pazienti con un fattore di rischio ($n=49$) oppure nessun fattore di rischio genetico ($n=12$) hanno un aumento di BMI di circa l'1%.

I risultati di questo studio mostrano che le varianti alleliche 102T del gene 5HTR2A, 23Ser del gene 5HTR2C, 825T del gene GNB3 e il genotipo 64Arg/Arg del gene ADRB3 sono associati all'aumento ponderale indotto dal trattamento antipsicotico con olanzapina. I fattori genetici identificati hanno un effetto additivo sull'aumento ponderale.

Il tentativo di identificare i fattori genetici di rischio associati all'aumento ponderale indotto dalla somministrazione di farmaci antipsicotici ha finora ottenuto risultati contrastanti o non confermati da studi successivi, probabilmente dovuto al fatto che l'aumento ponderale è il risultato dell'interazione di molti geni, il cui effetto singolo è relativamente piccolo. Questo studio ha il pregio di aver considerato numerose varianti geniche, tra cui i polimorfismi T1069C del gene SNAP25 e C825T del gene GNB3 che studi precedenti avevano mostrato essere associati all'aumento di peso indotto dalla clozapina, e polimorfismi noti in geni coinvolti nella regolazione dell'appetito e del peso corporeo. Da notare che non è stato preso in considerazione il polimorfismo VNTR del recettore dopaminergico DRD4, che in uno studio recente è stato associato all'aumento ponderale indotto dalla terapia antipsicotica in pazienti caucasici, come riportato nella Newsletter n°6 di Aprile. Altro punto di forza del lavoro risiede nella scelta di pazienti ospedalizzati, il cui ricovero rende più agevole il controllo sia della dieta che l'adesione del paziente al trattamento antipsicotico. Esistono tuttavia alcuni aspetti che limitano lo studio. Non si può infatti escludere che l'aumento ponderale osservato sia il risultato di un possibile effetto additivo o sinergico di olanzapina con la somministrazione concomitante di altri farmaci antipsicotici. Inoltre, malgrado il campione dello studio sia relativamente numeroso rispetto a studi precedenti, lo studio presenta una bassa potenza statistica dato che due dei fattori rischio genetico identificati, ossia l'allele 23Ser del gene HTR2C ed il genotipo 64Arg/Arg, sono stati trovati rispettivamente in solamente 9 e 7 pazienti della coorte. Malgrado queste limitazioni, se questi risultati dovessero essere confermati nella popolazione Caucasica in studi più ampi, i polimorfismi genetici identificati potrebbero risultare utili per l'individuazione dei pazienti schizofrenici maggiormente a rischio di aumento ponderale indotto dal trattamento antipsicotico con olanzapina.

Parole chiavi: Olanzapina, aumento ponderale, polimorfismi genici.

Riferimento bibliografico

[Ujike H](#) et al. *J Clin Psychiatry*. 2008 Sep;69(9):1416-22.

POLIMORFISMI A LIVELLO DEI GENI CHE CODIFICANO PER I RECETTORI DOPAMINERGICI D2 E D3 INFLUENZANO L'EFFICACIA TERAPEUTICA DEL TRATTAMENTO DEL MORBO DI PARKINSON CON PRAMIPEXOLO

A cura della dott.ssa Cristina Tonello

Il morbo di Parkinson (PD) è una malattia dovuta alla degenerazione cronica e progressiva che interessa alcune strutture del sistema extrapiramidale e in particolare un'area del sistema nervoso centrale, detta *substantia nigra*. Si tratta di un nucleo situato a livello del mesencefalo in cui viene prodotta la dopamina, un neurotrasmettitore essenziale per il controllo dei movimenti corporei, che svolge un'attività inibitoria. Nell'organismo si crea perciò uno squilibrio fra i meccanismi inibitori e quelli eccitatori, a favore di questi ultimi. L'innervazione eccitatoria (colinergica) prevale su quella inibitoria provocando progressivamente tremore a riposo, ipertonica con rigidità, incapacità al movimento senza riduzione della forza muscolare (acinesia), instabilità posturale, disturbi della parola e della scrittura, turbe vegetative e spesso sintomi ansioso-depressivi. Nonostante tutte le critiche e tutti i farmaci sperimentati per questa malattia, la levodopa resta il farmaco principale e più utilizzato. Essa va somministrata in associazione con un farmaco inibitore della decarbossilasi in modo da evitare gli effetti collaterali a livello sistemico. Dopo un certo numero di anni (in media 5) compaiono, però, una serie di complicazioni e di effetti collaterali denominati con il termine di *long term levodopa syndrome*. Questa sindrome è caratterizzata da: *wearing off*, ossia la riduzione del tempo di efficacia del farmaco, che in certi casi deve essere assunto ogni ora, con notevole peggioramento dei sintomi prima della dose successiva; fasi "on-off", caratterizzati da alternanza anche molto ampia di risposta alla terapia, con periodi di remissione (fasi on) associati a periodi di refrattarietà alla terapia (fasi off); turbe neuropsichiatriche, caratterizzate da disturbi del sonno e allucinazioni. Per questo motivo si è cercato di trovare dei farmaci che possano sostituire o essere associati a questo farmaco, in modo da ritardare l'insorgenza di queste manifestazioni collaterali. Gli agonisti dopaminergici stimolano, con diversa specificità rispetto ai diversi tipi, i recettori per la dopamina. Si dividono in ergolinici (bromocriptina, pergolide, lisuride, cabergolina), e non ergolinici (pramipexolo, ropinirolo, apomorfina). Così come il ropinirolo, il pramipexolo presenta una elevata affinità di legame per i recettori postsinaptici D2 e, soprattutto, per i sottotipi recettoriali D3, mentre ha scarsa specificità per i recettori dopaminergici D1, adrenergici, serotoninergici e colinergici. Circa il 75% dei pazienti trattati con levodopa per lunghi periodi di tempo sviluppa complicanze motorie, incluse discinesia e fluttuazioni motorie "on-off". I dati provenienti da uno studio della durata di 2 anni, condotto dal *Parkinson Study Group*, su 301 pazienti con morbo di Parkinson in fase iniziale randomizzati a ricevere come terapia iniziale pramipexolo o levodopa sembrano indicare che iniziare il trattamento con un agonista dopaminergico in pazienti selezionati, introducendo la levodopa se i sintomi non sono controllati, ritardi l'insorgenza di complicanze motorie. Rispetto alla levodopa, il pramipexolo ha comportato una minor incidenza di complicanze motorie di qualsiasi tipo (28% vs. 51%). Somministrato per via orale, il pramipexolo viene assorbito in modo rapido e completo. La biodisponibilità, superiore al 90%, non viene influenzata dal cibo. Viene metabolizzato solo in minima parte e viene eliminato quasi totalmente per via renale come farmaco immodificato. L'emivita è di circa 8 ore. Nei pazienti anziani e in quelli con ridotta funzionalità renale si rende necessaria una riduzione del dosaggio. Gli effetti indesiderati del pramipexolo sono quelli tipici dei farmaci agonisti dopaminergici: nausea, sonnolenza, insonnia, vertigini, ipotensione ortostatica, peggioramento delle discinesie, allucinazioni, astenia, stitichezza. Sono stati segnalati casi di addormentamento improvviso. A tutt'oggi non esistono segnalazioni di casi di reazioni broncopolmonari, di fibrosi retroperitoneale e di eritromelalgia riportati occasionalmente con i "vecchi" dopaminergici (es. bromocriptina, lisuride). I farmaci che vengono eliminati per via renale con un meccanismo di trasporto attivo o che inibiscono la secrezione tubulare come cimetidina, ranitidina, diltiazem, verapamil, chindina, procainamide, amantadina, possono ridurre la clearance renale del pramipexolo, determinandone un aumento dell'emivita plasmatica. In caso di somministrazione concomitante è necessario ridurre le dosi di pramipexolo.

A livello del recettore D3 sono stati descritti parecchi polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), di cui il più frequentemente studiato è Ser9Gly (anche conosciuto come Ball). Cellule transfettate con il recettore D3 mutato manifestano una affinità significativamente maggiore per la dopamina. Studi precedenti hanno inoltre dimostrato che la presenza del polimorfismo TaqIA a livello del recettore D2 è associata ad una minore densità del recettore a livello striatale e a un rischio più elevato di sviluppare complicanze motorie in seguito a trattamento con levodopa. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'impatto di questi due polimorfismi (D3-Ball e D2-TaqIA) sull'efficacia del trattamento con pramipexolo. Sono stati arruolati 30 pazienti con PD idiopatico (stadio 2,5 o minore, secondo Hoehn e Yahr), mai trattati con pramipexolo o con altri agonisti dopaminergici nei tre mesi precedenti lo studio. Erano esclusi pazienti con PD causato da altre malattie neurodegenerative, demenza, depressione, ictus, diabete e ipertensione. Lo studio prevedeva che medici e pazienti fossero tenuti all'oscuro dei risultati della genotipizzazione. La valutazione clinica del trattamento (0,125 mg tre volte al giorno, per due mesi) è stata condotta utilizzando l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) al tempo zero e dopo due mesi di trattamento. La genotipizzazione è stata ottenuta attraverso RLFP per entrambi gli SNP. Le frequenze alleliche sono risultate di 41,7 e 58,3% (rispettivamente A1 e A2, D2 Taq1A) e 68,3 e 31,7% (rispettivamente Ser e Gly, D3 Ball). Inizialmente, in base al miglioramento o meno degli *scores* ottenuti con UPDRS al tempo zero e dopo due mesi di trattamento, i partecipanti allo studio sono stati suddivisi in due gruppi: quelli che rispondevano al trattamento e quelli che risultavano resistenti.

I risultati riportati dagli autori dimostrano che non c'è correlazione tra lo SNP TaqIA a livello del recettore D2 e risposta al pramipexolo. E' invece presente una correlazione molto significativa tra l'efficacia del trattamento e i tre genotipi Ser/Ser, Ser/Gly e Gly/Gly del recettore D3. La frequenza di risposta nei pazienti Ser/Ser (81,8%) era maggiore rispetto agli eterozigoti Ser/Gly (18,2%) e agli omozigoti mutati Gly/Gly (0%).

Questo studio per la prima volta riporta una correlazione significativa tra il polimorfismo Ser9Gly del recettore D3 e la risposta al pramipexolo, dimostrando che nei portatori dell'allele Gly il farmaco ha un'efficacia minore.

Il lavoro presenta due limitazioni: la bassa numerosità del campione e il fatto che lo studio è stato condotto prendendo in considerazione un unico dosaggio del farmaco, quando questi polimorfismi probabilmente influenzano la densità dei recettori.

Parole chiave: Morbo di Parkinson, pramipexolo, efficacia terapeutica

Riferimento bibliografico

[Ying-Zi Liu](#) et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Apr 25 [Epub ahead of print]

GRUPPO DI LAVORO SULLA FARMACOGENETICA della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA

http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php

Direttore	Prof. Carlo Riccardi (Presidente eletto SIF, Università di Perugia)
Coordinatori	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Cristina Tonello (Università di Milano) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)

Supervisione

Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Prof. Diego Fornasari (Università di Milano)
Prof. Armando Genazzani (Università del Piemonte Orientale)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAMER – Leggere attentamente

Gli autori e redattori del Gruppo di Lavoro sulla Farmacogenetica sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Nulla su http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmacogenetica" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311
sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.
