



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga

Progress Report Piano Progetti 2010

I Workshop di presentazione e valutazione dei risultati

**Caratteristiche farmacogenetiche e psicobiologiche e
risposta ai trattamenti farmacologici
con metadone e buprenorfina**

Responsabile scientifico: Dr. Lorenzo SOMAINI

**Centro Collaborativo: Azienda Sanitaria Locale di Biella
Servizio Tossicodipendenze ed Alcologia Distretto II di Cossato**

**Giovedì 11 e Venerdì 12 Novembre 2010
Sala Mercede della Camera dei Deputati**



Collaboratori

- **Prof. Claudia Donnini**
 - **Dr. Matteo Manfredini**
 - **Dr. Mirca Lazzaretti**
 - **Prof. Maria Augusta Raggi**
 - **Prof. Nadia Ghedini**
 - **Dr. Saracino Maria**
 - **Tossicologiche**
 - **Dr. Roberto Mandrioli**
 - **Dr. Chiara Marcheselli**
 - **Dr. Michela Querci**
- Dipartimento di Genetica, Biologia
dei Microrganismi, Antropologia,
Evoluzione. Università di Parma.**
- Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Laboratorio di Analisi Farmaco –
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**
- Università di Milano.**

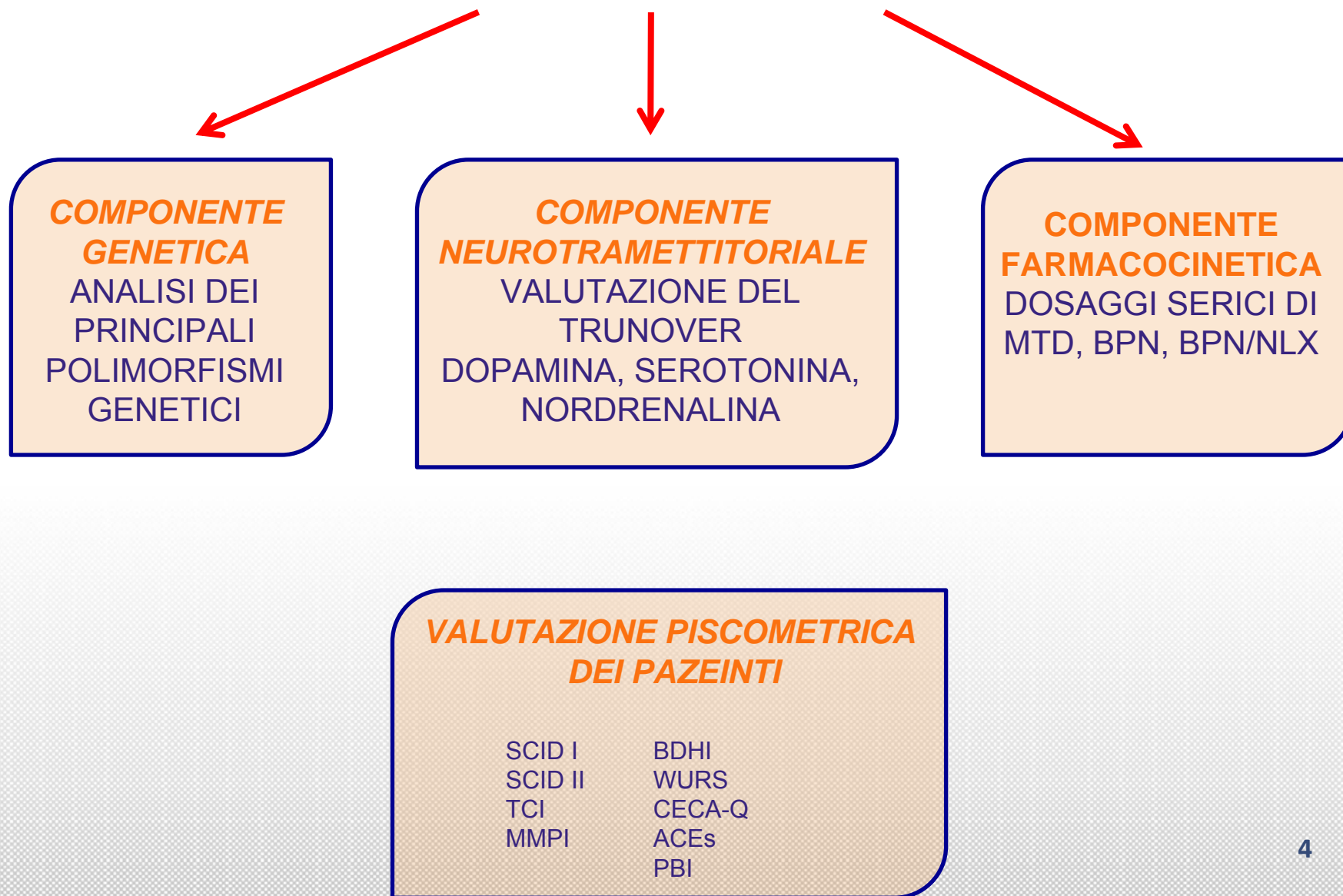


OBIETTIVI

- § **Valutare i polimorfismi dei geni coinvolti nell'influenzare la risposta ai trattamenti con farmaci oppiacei long acting (metadone, buprenorfina, buprenorfina/naloxone);**
- § **Valutazione dei livelli plasmatici di alcuni indicatori neuroendocrini espressione del turnover della dopamina, noradrenalina, serotonina;**
- § **Valutazione dei livelli plasmatici dei diversi farmaci oppiacei long acting utilizzati nella popolazione di riferimento;**
- § **Correlare le caratteristiche genetiche con specifici indicatori psicometrici in grado di individuare nella popolazione oggetto di studio tratti di personalità e del temperamento, alcuni aspetti del comportamento aggressivo, le ACEs e i disturbi psichiatrici in funzione della risposta al trattamento;**



METODOLOGIA DI LAVORO



GENI/POLIMORFISMI VALUTATI

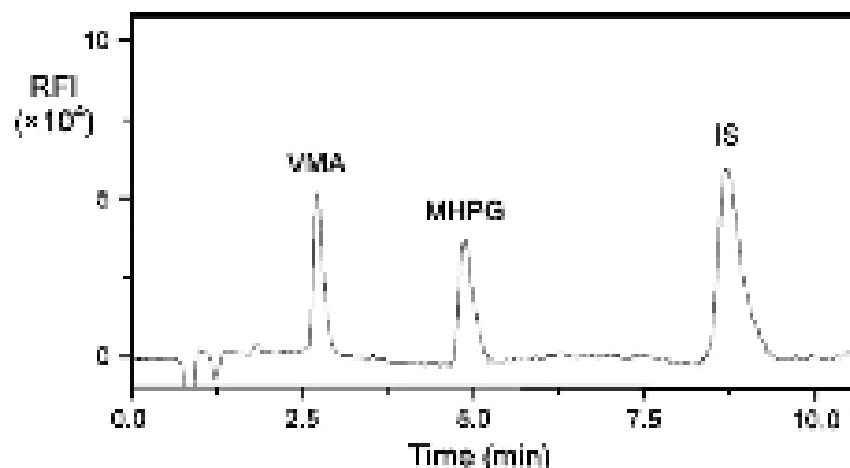
Per quanto riguarda la analisi della componente genetica sono state messe a punto, in questa prima fase, le metodiche di analisi genetica dei seguenti polimorfismi su 25 soggetti sani.

GENE	FUNZIONE	POLIMORFISMO
OPRM1	CODIFICANTE PER IL RECETTORE μ OPPIOIDI	118>G
OPRD1	CODIFICANTE PER IL RECETTORE δ OPPIOIDI	921T>C
OPRDK1	CODIFICANTE PER IL RECETTORE κ OPPIOIDI	36G>T
DRD2	CODIFICANTE PER IL RECETTORE D2 DOPAMINA	957>T
ANKK1	CODIFICANTE PER IL FATTORE REGOLATORIO NELLA TRADUZIONE DI DRD2	Taq1A
DAT1	CODIFICANTE PER IL TRASPORTORE DELLA DOPAMINA	9R
P450 3A41B	CIROCROMO METABOLIZZATORE DI METADONE E BUPRENORFINA	1*B

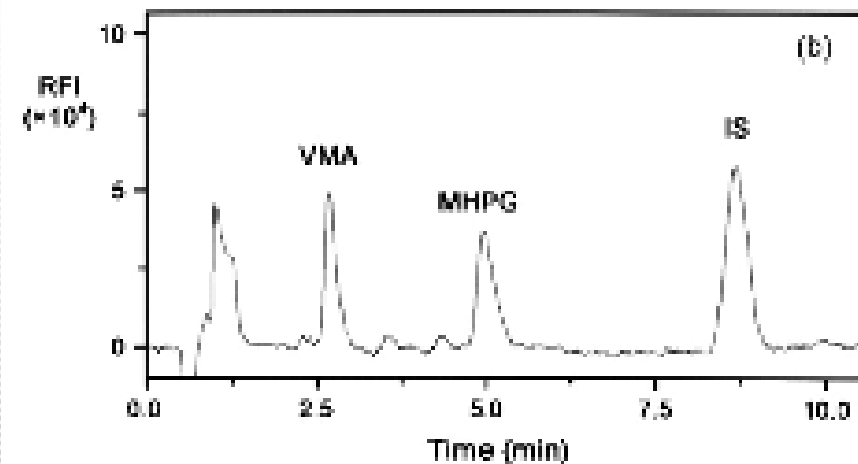


- A questo proposito si deve sottolineare che non esistono metodi standard di analisi, e che questi sono stati messi a punto su sangue raccolto su FTA paper.
- Sono stati scelti i primers per l'amplificazione del DNA e messe a punto le migliori condizioni per la Polymerase Chain Reaction (PCR).
- Gli amplificati sono stati poi sottoposti ad analisi elettroforetica e/o sequenziamento. Per alcuni polimorfismi l'analisi elettroforetica era preceduta da specifiche digestioni enzimatiche.

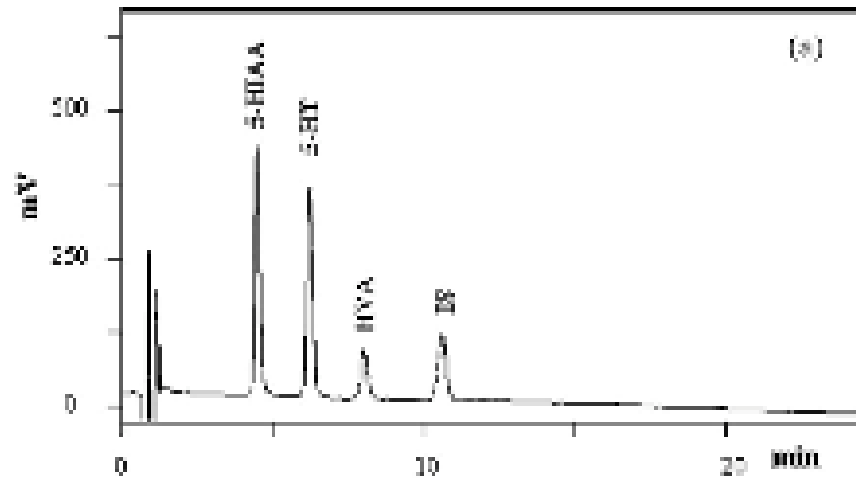
COMPONENTE NEURO-TRASMETTITORIALE



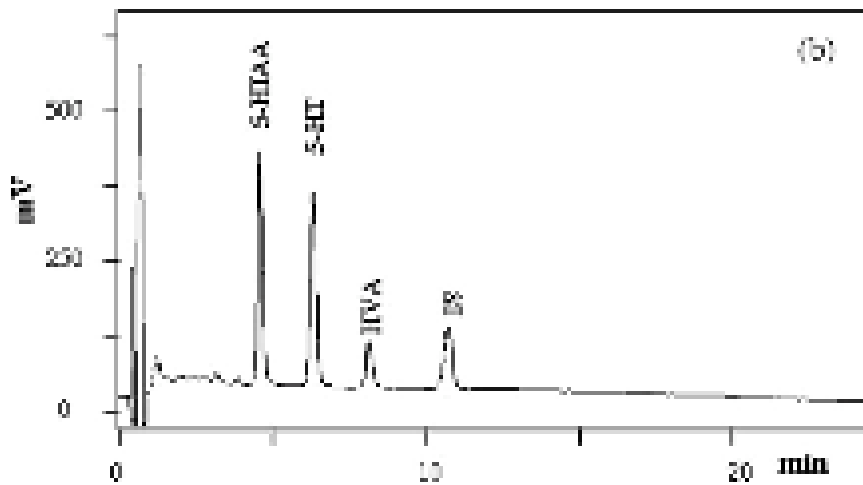
Cromatogramma di una soluzione standard contenente 10 ng/mL di MHPG, e 20 ng/ml di VMA e standard interno (IS).



Cromatogramma di un campione di plasma di volontario sano spiked con una soluzione contenente 5 ng/mL di MHPG, 10 ng/ml di VMA e 20 ng/ml di standard interno (IS).



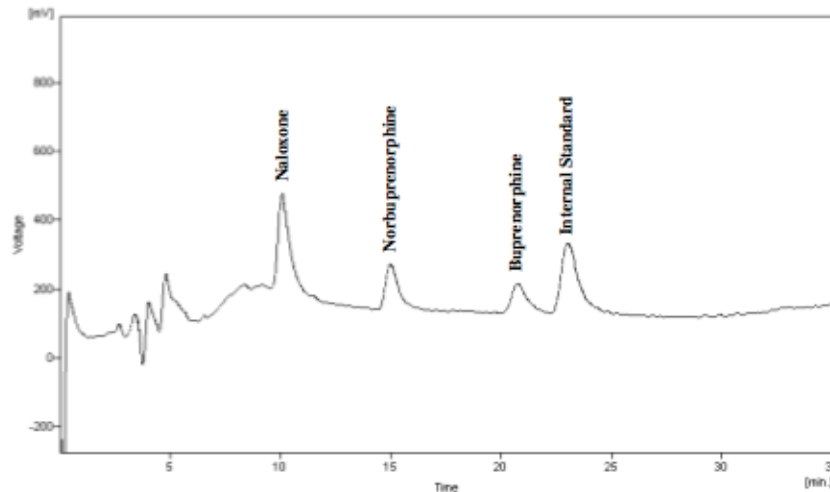
Cromatogramma di una soluzione standard contenente 10 ng/mL di 5-HT, 5-HIAA e HVA e 50 ng/ml di standard interno (IS).



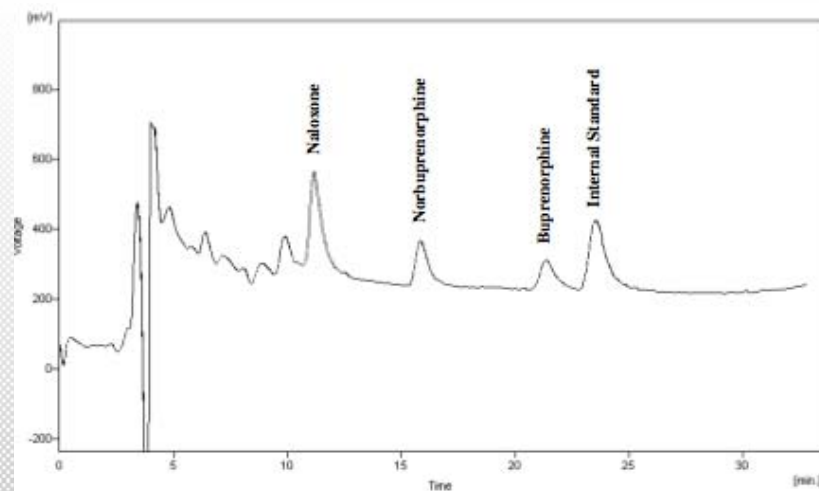
Cromatogramma di un campione di plasma di volontario sano spiked contenente 10 ng/mL di 5-HT, 5-HIAA e HVA e 50 ng/ml di standard interno (IS).

La valutazione dei livelli di serotonina è stata effettuata su goccia di sangue essiccata.

COMPONENTE FARMACOCINETICA



Cromatogramma di una soluzione standard contenente 10 ng/mL di naloxone, buprenorfina, norbuprenorfina e standard interno (IS).



Cromatogramma di un campione di plasma di volontario sano spiked con una soluzione contenente 10 ng/mL di naloxone, buprenorfina, norbuprenorfina e standard interno (IS).

CONCLUSIONI

- Sono state messa a punto delle metodiche di analisi genetica su 25 controlli sani relative alla determinazione dei polimorfismi dei geni OPRM1, OPRD1, OPRK1, DRD1, DRD2, ANKK1, DAT1, CYP3A41B.
- Sono state sviluppate le metodiche analitiche per la valutazione delle concentrazioni seriche di buprenorfina e buprenorfina/naloxone.
- Sono state sviluppate le metodiche analitiche per l'analisi del turnover dei diversi neurotrasmettitori (dopamina, serotonina, noradrenalina).
- Stesura del protocollo sperimentale per l'applicazione delle diverse metodiche messe a punto su pazienti in trattamento con farmaci oppiacei long acting (metadone, buprenorfina, buprenorfina/naloxone).
- Elaborazione della documentazione relativa al presente progetto per la sottomissione al Comitato Etico.