



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.**

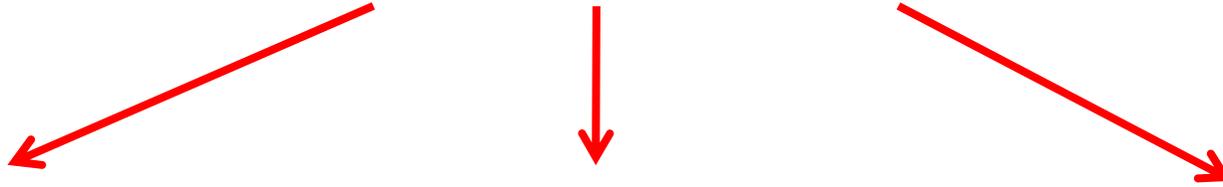


# OBIETTIVI

- § **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



## **COMPONENTE GENETICA**

ANALISI DEI  
PRINCIPALI  
POLIMORFISMI  
GENETICI

## **COMPONENTE NEUROTRAMETTITORIALE**

VALUTAZIONE DEL  
TRUNOVER  
DOPAMINA, SEROTONINA,  
NORDRENALINA

## **COMPONENTE FARMACOCINETICA**

DOSAGGI SERICI DI  
MTD, BPN, BPN/NLX

## **VALUTAZIONE PISCOMETRICA DEI PAZEINTI**

SCID I	BDHI
SCID II	WURS
TCI	CECA-Q
MMPI	ACEs
	PBI



## GENI/POLIMORFISMI VALUTATI

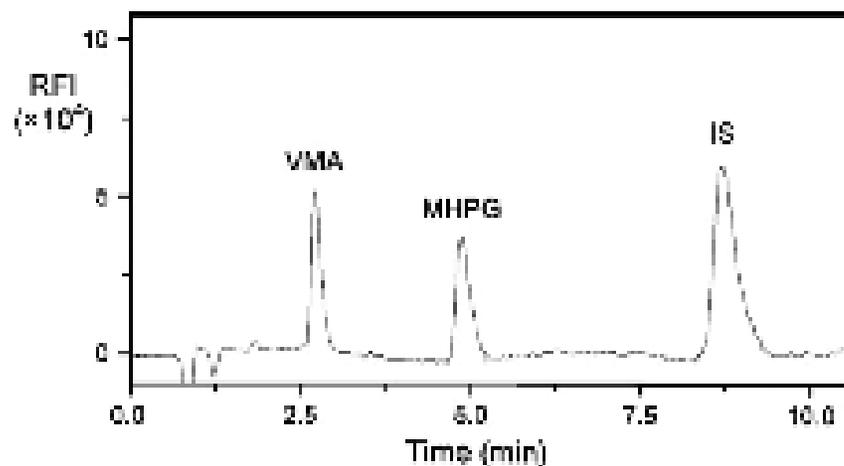
Per quanto riguarda la analisi della componente genetica sono state messe a punto, in questa prima fase, le metodiche di analisi genetica dei seguenti polimorfismi su 25 soggetti sani.

GENE	FUNZIONE	POLIMORFISMO
OPRM1	CODIFICANTE PER IL RECETTORE $\mu$ OPPIOIDI	118>G
OPRD1	CODIFICANTE PER IL RECETTORE $\delta$ OPPIOIDI	921T>C
OPRDK1	CODIFICANTE PER IL RECETTORE $\kappa$ 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

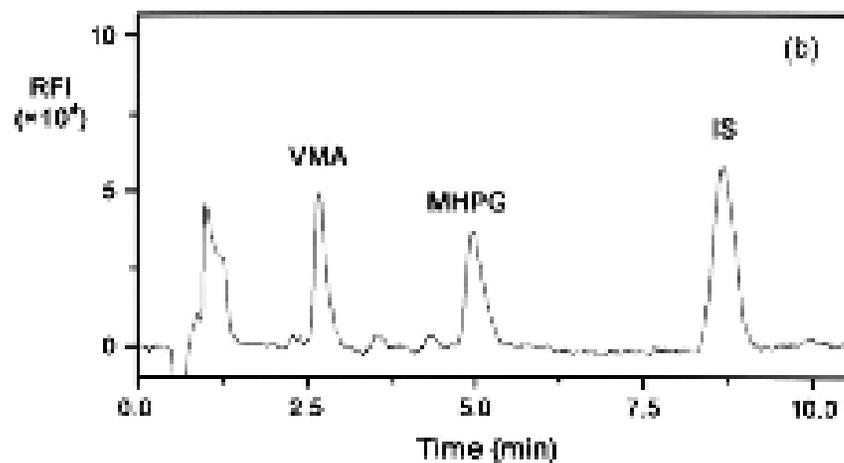


- A questo proposito si deve sottolineare che non esistono metodi standard di analisi, e che questi sono stati messi a punto su sangue raccolto su FTA paper.
- Sono stati scelti i primers per l'amplificazione del DNA e messe a punto le migliori condizioni per la Polymerase Chain Reaction (PCR).
- Gli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

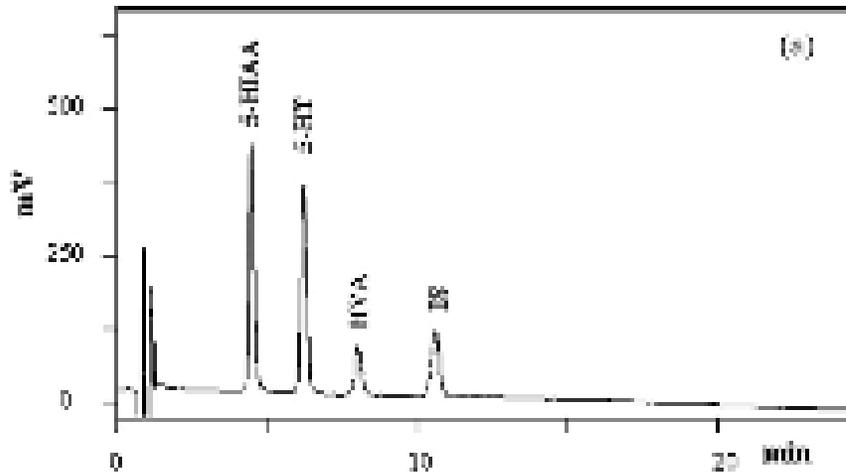
## COMPONENTE NEURO-TRASMETTITORIALE



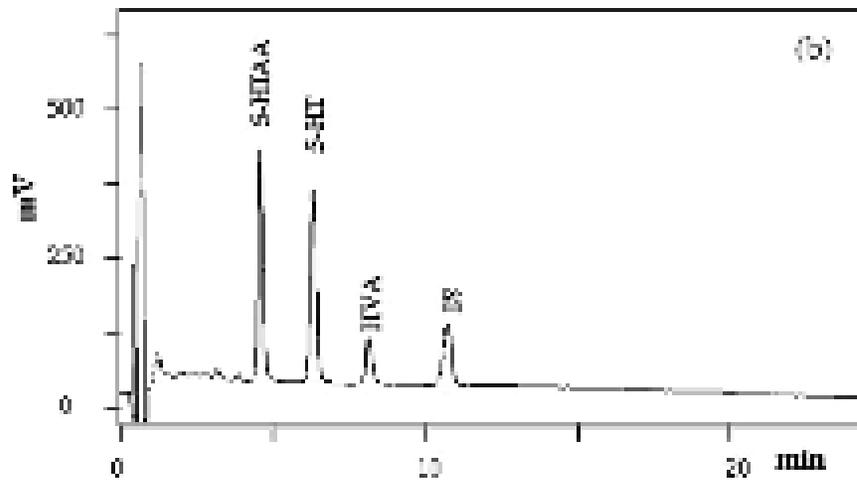
Cromatogramma di una soluzione standard contenente 10 ng/mL di MHPG, e 20 ng/ml di VMA e standard interno (IS).



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).

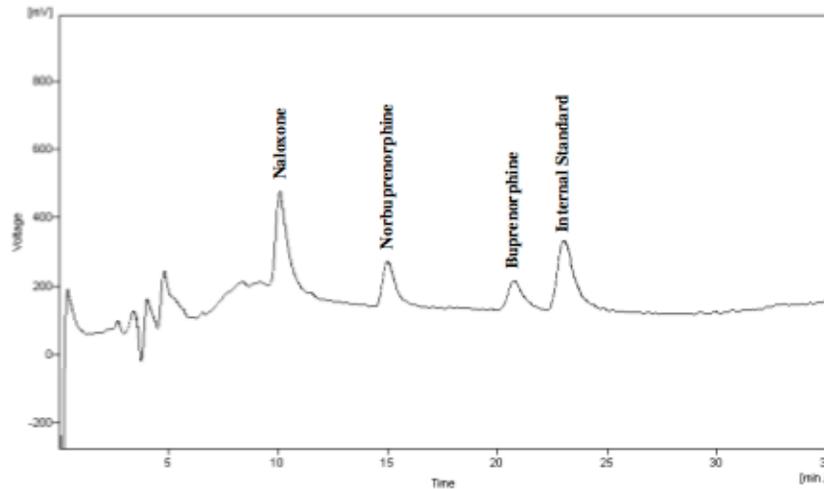


Cromatogramma di un campione di plasma di volontario sano spiked contenente 10 ng/mL di 5-HT, 5-HIAA e HVA e 50 ng/ml di standard interno (IS).

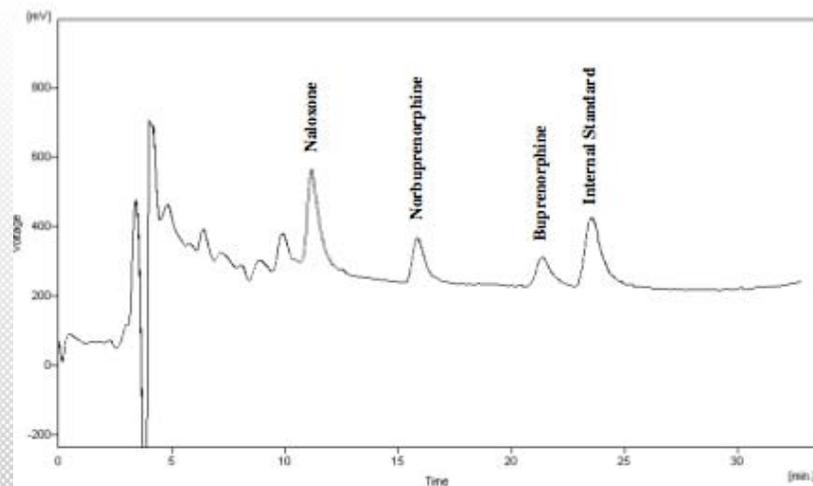
La valutazione dei livelli di serotonina è stata effettuata su goccia di sangue essiccata.



# 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.**