

Modelli di *abuse liability* nel roditore nell'ambito della valutazione della sicurezza del farmaco

M. Tessari, L. Dacome, B., Compagnucci, B. Spurio, M. Pilla

Dipartimento di Valutazione Preclinica della Sicurezza del Farmaco

Durante le fasi avanzate dello sviluppo di una sostanza che agisce a livello del SNC, qualunque sia la sua indicazione terapeutica, dovrebbe essere effettuata una valutazione del potenziale di abuso a supporto dei successivi studi clinici. Il rischio di abuso è più probabile per le molecole che non sono mai state valutate o per quelle il cui meccanismo d'azione è noto esser simile a quello di sostanze già classificate come controllate. Un'ulteriore valutazione del rischio di abuso potrebbe essere necessaria anche nel caso in cui venga proposta una diversa forma farmaceutica, via di somministrazione o una nuova indicazione terapeutica di farmaci già approvati e per cui il potenziale di abuso di un farmaco era già stato esaminato.

Le linee guida internazionali suggeriscono di effettuare un'analisi preliminare su dati già esistenti derivanti da studi di farmacologia, sia in-vitro che in-vivo, di farmacocinetica e tossicologia. Successivamente generalmente viene richiesta anche la valutazione nei modelli animali. Il roditore rappresenta la prima scelta, e solo nel caso in cui non vi sia similitudine di profilo farmacocinetico e/o target d'azione tra l'umano e il roditore, viene richiesto l'utilizzo di primati non umani.

I modelli animali utilizzati per la valutazione del potenziale di abuso mirano ad investigare due aspetti: a) se la nuova molecola ha proprietà di rinforzo e se possa essere utilizzata in maniera illecita, b) se l'uso prolungato può indurre dipendenza. I modelli di prima scelta per valutare le proprietà rinforzanti sono l'autosomministrazione per via endovenosa e il test di discriminazione.

Nell'autosomministrazione, in una prima fase gli animali imparano a compiere un'azione, ad esempio premere una leva, per ottenere iniezioni di una nota droga d'abuso. Date le proprietà di rinforzo della droga, gli animali acquisiranno un robusto comportamento di autosomministrazione. A questo punto, la droga d'abuso viene sostituita con la molecola da investigare (o veicolo come controllo negativo), per cui alla pressione della leva, l'animale non otterrà più la droga ma una sostanza diversa: se il comportamento di pressione della leva sarà maggiore rispetto al controllo negativo, allora la probabilità che la nuova sostanza sia dotata di proprietà rinforzanti sarà elevata.

Con il test di discriminazione è possibile valutare se una nuova molecola produce stimoli enterocettivi simili a quelli di una droga di abuso nota. A questo scopo gli animali vengono sottoposti ad un lungo periodo di addestramento in cui imparano a premere una leva se prima dell'inizio della sessione hanno ricevuto una dose di droga o l'altra leva se hanno ricevuto una somministrazione di veicolo. Quando gli animali dimostrano di aver acquisito la capacità di discriminare gli effetti della dose di droga dal veicolo senza errori, in sessioni distinte vengono somministrate diverse dosi della nuova sostanza e si valuta se l'animale, in base allo stimolo enterocettivo che prova, sceglie di premere la leva precedentemente associata alla droga di abuso o quella associata al veicolo.

La dipendenza viene invece investigata valutando se l'improvvisa interruzione di un trattamento prolungato (e.g. 4 settimane) induce l'espressione di sintomi caratteristici delle

dipendenza, quali variazioni significative di parametri fisiologici, dell'attività locomotoria, risposte alterate del sistema autonomo e alterazioni del comportamento.

Oltre alla presentazione di alcuni esperimenti condotti per la valutazione del potenziale di abuso, verranno brevemente discussi i principi generali ed alcuni aspetti critici per una corretta scelta della strategia da adottare per la pianificazione degli studi quali ad esempio la scelta del controllo positivo, delle dosi della sostanza da testare, la via di somministrazione, tempi di pretrattamento.