

ANTAGONISTA DEL RECETTORE PER NEUROKININA 3: NUOVO FARMACO NON ORMONALE PER I SINTOMI VASOMOTORI IN MENOPAUSA?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Nella maggior parte delle donne in post-menopausa la carenza estrogenica provoca vampate di calore, come conseguenza di un disordine della termo-regolazione a livello ipotalamico, anche se rimane tuttora sconosciuta la precisa eziopatogenesi delle vampate.

Lo stato post-menopausale è caratterizzato dall'assenza di follicoli ovarici e dall'aumento di secrezione di FSH e LH per il calo estrogenico. Sebbene sia stata riscontrata simultaneità tra picchi di LH e vampate in peri- e post-menopausa, questa correlazione non sembra essere causale. Tuttavia, poiché i picchi di LH sono causati dall'aumentata secrezione di GnRH, la correlazione temporale tra incremento di LH e vampate ha fatto ipotizzare che i sintomi vasomotori post-menopausali siano correlati a meccanismi ipotalamici.

Le recenti dimostrazioni sulla compartecipazione dei neuroni KNDy nella generazione della pulsatilità del GnRH sono un forte sostegno all'ipotesi che possano rivestire un ruolo eziopatogenetico anche per le vampate. Lo studio della morfologia ipotalamica *post-mortem* di donne in pre- e post-menopausa ha dimostrato, infatti, come solo nelle donne in post-menopausa vi sia ipertrofia di un tipo di neuroni del nucleo infundibolare che presentano recettori per la kisspeptina (essenziale per l'avvio della pubertà e per la riproduzione) e la neurokinina B, neuropeptide codificato dal gene *TAC3*, che si lega con elevata affinità al recettore per la neurokinina 3 (NK3-R) e che ha un ruolo critico nella salute riproduttiva femminile. L'ipertrofia dei neuroni KNDy in menopausa aumenta l'espressione genica di neurokinina B e kisspeptina. I neuroni KNDy arrivano in prossimità delle terminazioni dei neuroni GnRH-secernenti e giungono inoltre in aree ipotalamiche che esprimono NK3-R e controllano la dispersione di calore (1-3). L'interazione ormoni sessuali-neuropeptidi ipotalamici e sintomatologia vasomotoria potrebbe essere spiegata da:

- la mancanza di follicoli ovarici si riflette in un calo estrogenico, con perdita del *feed-back* negativo degli estrogeni a livello ipotalamico;
- aumentano la secrezione ipofisaria di LH e ipotalamica di kisspeptina e neurokinina B, con successiva attivazione dei neuroni delle strutture pre-ottiche attraverso l'iperpressione di NK3-R (1).

Due studi recenti hanno valutato l'efficacia di un antagonista di NK3-R sui sintomi vasomotori.

Il primo, in 37 donne di età tra 40 e 62 anni, in menopausa da almeno 1 anno e con almeno 7 vampate/die intense o invalidanti, randomizzate in doppio cieco per 4 settimane a un antagonista selettivo di NK3-R (MLE4901, 40 mg x 2/die per *os*) vs *placebo*, ha dimostrato che la somministrazione del farmaco ha significativamente:

- ridotto frequenza e intensità delle vampate (sino al 72% e al 48%, rispettivamente, rispetto al basale) e l'interferenza della sintomatologia vasomotoria sulla vita sociale/lavorativa (sino al 70%);
- ha migliorato la sintomatologia vasomotoria diurna e notturna, la qualità del sonno, la capacità di concentrazione, il senso di affaticamento e la qualità della vita (QoL).

Il trattamento è stato generalmente ben tollerato; in 3 donne è stato registrato un aumento delle transaminasi (ALT > AST), senza sintomi associati (2,4).

Nel secondo studio, lo stesso farmaco è stato somministrato per 7 giorni in 11 donne di età compresa tra 46 e 62 anni, in menopausa spontanea da oltre 2 anni, con o senza vampate di calore, misurando FSH, LH e monitorando i sintomi vasomotori nelle donne sintomatiche in condizioni basali. I risultati hanno mostrato:

- soppressione della secrezione di LH (già al 7° giorno di trattamento);
- nessun effetto sulla secrezione di FSH;
- riduzione della frequenza e dell'intensità della sintomatologia vasomotoria di circa il 70%, dei risvegli notturni e dell'interferenza delle vampate sulla QoL nelle donne sintomatiche (5).

In **conclusione**, l'antagonista selettivo di NK3-R sembra una promettente terapia non ormonale per la gestione dei sintomi vasomotori in donne che non possono effettuare la terapia ormonale sostitutiva, ma occorrono ulteriori studi clinici a lungo termine per valutarne efficacia, sicurezza e dose ottimale.



Simona Ambroggio¹ (bambroggio@gmail.com) & Commissione Farmaci AME

¹Ginecologia endocrinologica, CIDIMU Torino

Agostino Paoletta (Coordinatore) (scandiffio@libero.it)

Enrica Ciccarelli, Alfonso Massimiliano Ferrara, Angelo Gasparre,

Vincenzo Novizio, Barbara Pirali, Agostino Specchio

Bibliografia

1. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, Neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol* [2013, 34: 211-27.](#)
2. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, et al. Neurokinin 3 receptor as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [2017, 389: 1809-20.](#)
3. Prague JK, Dhillon WS. Neurokinin 3 receptor antagonism – the magic bullet for hot flushes? *Climacteric* [2017, 6: 505-9.](#)
4. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause* [2018, DOI: 10.1097/GME.0000000000001090.](#)
5. Skorupskaite K, George JT, Veldhuis JD, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism reveals roles for neurokinin B in the regulation of gonadotropin secretion and hot flushes in postmenopausal women. *Neuroendocrinology* [2018, 106: 148-57.](#)
6. Paoletta A, Ambroggio S. Terapia della menopausa. [Endowiki.](#)