

## TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE: EFFETTI SUL METABOLISMO GLICO-LIPIDICO

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

Le terapie a bersaglio molecolare sono divenute, negli ultimi anni, dei capisaldi nel trattamento di varie forme tumorali, solide o ematologiche. Gli inibitori delle tirosin-kinasi (TKI) e quelli di mTOR fanno ormai parte dell'armamentario terapeutico degli oncologi. Entrambe le classi di farmaci agiscono su meccanismi molto selettivi: le TK catalizzano la fosforilazione di specifici residui tirosinici, che fungono da importanti regolatori nelle vie di segnale che controllano la proliferazione, la differenziazione e l'apoptosi cellulare, ma anche l'angiogenesi, l'invasività vascolare e la diffusione metastatica; mTOR favorisce la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali principalmente attraverso la via di trasduzione del segnale che coinvolge PI3K/AKT, ma è coinvolta anche nei processi di controllo della trascrizione e della sintesi proteica, così come nei processi di diffusione metastatica e nella neo-angiogenesi tumorale.

Queste innovative classi di farmaci possono tuttavia influenzare il sistema endocrino e il metabolismo. **L'impiego clinico di queste molecole ha fatto emergere reazioni avverse non sempre attese, riguardanti prevalentemente il metabolismo del glucosio e dei lipidi, il compenso pressorio, la funzionalità tiroidea, il metabolismo scheletrico, la crescita somatica, la funzione gonadica e lo sviluppo fetale (1).**

Un'interessante *review* pubblicata dal Prof. Bruno Vergès e coll. sullo *European Journal of Endocrinology* (2) ha analizzato le evidenze attualmente disponibili sui meccanismi alla base delle alterazioni del metabolismo glico-lipidico dipendenti da TKI e mTOR, prendendo in considerazione le molecole per le quali sono disponibili risultati derivanti da studi di fase III (tabella).

Effetti sul compenso glico-lipidico dei farmaci anti-tumorali presi in esame e loro indicazioni					
	Colesterolo		Trigliceridi	Glucosio	Indicazioni
	totale/LDL	HDL			
<b>Inibitori di mTOR</b>					
Sirolimus	↑↑	↑/↔	↑↑	↑/↑↑	Terapia anti-rigetto
Temsirolimus	↑/↑↑	nr	nr	↑/↑↑	RCC, linfoma mantellare
Everolimus	↑/↑↑	↑	↑/↑↑	↑/↑↑	Terapia anti-rigetto RCC, carcinoma mammario e PNET in stadio avanzato, SEGA
<b>Inibitori di tirosin-kinasi</b>					
Imatinib	effetti limitati		↑/↓	LMC, LLA Ph+, LEC, GIST	
Sunitinib			↑/↓	RCC, GIST, PNET in stadio avanzato	
Pazopanib			↑/↓	RCC, sarcomi dei tessuti molli in stadio avanzato	
Nilotinib			↑/↑↑	LMC Ph+	
<b>Legenda</b>					
NR = non riportato					
GIST = tumori stromali gastrointestinali; LEC = leucemia eosinofila cronica; LLA = leucemia linfoblastica acuta; LMC = leucemia mieloide cronica; Ph+ = positività per il cromosoma Philadelphia; PNET = tumori neuroendocrini pancreatici; RCC = carcinoma renale; SEGA = astrocitoma subependimale a cellule giganti					

### Inibitori di mTOR

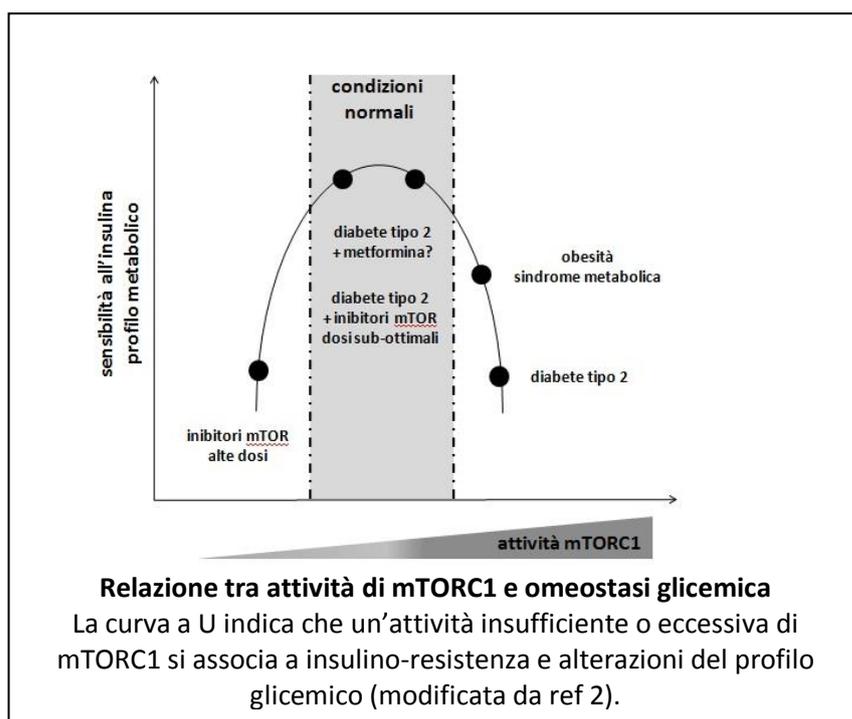
In oncologia vengono attualmente impiegati l'everolimus e il temsirolimus. Queste molecole agiscono principalmente attraverso l'inibizione del complesso multiproteico mTORC1, che svolge un ruolo su enzimi chiave della regolazione della lipogenesi, sul metabolismo dei carboidrati, nonché sui processi replicativi cellulari.

Il trattamento con inibitori di mTOR è risultato associato a un **incremento significativo dei trigliceridi plasmatici e dei livelli di colesterolo totale e LDL**. Questi effetti sfavorevoli si accompagnano a un incremento del colesterolo HDL, la cui origine non è stata ancora chiarita.

La terapia con questa classe di farmaci si accompagna non infrequentemente a **rialzi glicemici** (tra il 12 e il 50% dei soggetti arruolati nei trial clinici), anche se gli eventi iperglicemici di grado 3-4 sono stati meno frequenti (4-22%). **In alcuni casi è stata segnalata l'insorgenza di diabete o di IGT** (alterata tolleranza al glucosio) in soggetti senza precedenti alterazioni del metabolismo glucidico, mentre più spesso è stato riportato il **peggioramento del compenso glicemico di individui con diabete noto**. L'iperglicemia indotta dagli inibitori di mTOR sembra essere indipendente dal tipo di neoplasia per la quale vengono utilizzati.

I meccanismi responsabili dell'iperglicemia sono poco chiari, derivando probabilmente da un **aumento della**

**resistenza insulinica associato alla compromissione della secrezione dell'ormone**. Sembra che gli inibitori di mTOR esercitino un ruolo bifronte ("effetto Giano") sul metabolismo del glucosio. Essendo noto come la metformina, agendo anche attraverso un effetto inibitorio su mTORC1, svolga un'azione insulino-sensibilizzante, sarebbe logico aspettarsi un effetto favorevole sull'omeostasi glicemica dagli inibitori di mTOR. Pare invece che l'effetto finale dipenda dalla durata e dall'entità dell'inibizione dell'attività di mTORC1, descritto da una "curva a U", secondo la quale un'attività insufficiente o eccessiva del complesso proteico si associano a effetti deleteri sul metabolismo sistemico (figura).



L'effetto sfavorevole dell'everolimus sul compenso glicemico può tradursi in un effetto vantaggioso nel trattamento degli insulinomi pancreatici aggressivi.

### Inibitori delle tirosin-kinasi

I TKI attualmente in uso sembrano esercitare effetti limitati sui lipidi, mentre alcuni di essi influenzano in maniera sicuramente maggiore l'omeostasi glicemica. Il trattamento con alcuni di questi farmaci (come imatinib, sunitinib, pazopanib e nilotinib) è risultato associato **sia a incrementi che a riduzioni dei livelli glicemici, segnalati talvolta addirittura con la stessa molecola** (imatinib e sunitinib).

Le alterazioni glicemiche non sono tra le complicanze più comuni o invalidanti di questi farmaci. Il farmaco con maggior effetto iperglicemizzante, rilevato nel 12-38% dei soggetti trattati, risulta il nilotinib, utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica. Anche se tale complicanza non ha mai determinato l'interruzione del trattamento, risultando agevolmente controllabile, è **importante acquisire consapevolezza in merito a questo possibile effetto, che può comportare modificazioni della gestione di un diabete già noto o la slatentizzazione di forme iniziali**.

### Conclusioni

È consigliabile un *follow-up* specifico e personalizzato dei livelli glicemici durante terapia con TKI, da estendere a quelli lipidici con gli inibitori di mTOR.

**Gli autori propongono il controllo del profilo lipidico, della glicemia basale e dell'emoglobina glicata prima d'iniziare il trattamento e quindi a cadenza periodica, intensificando l'automonitoraggio glicemico nei soggetti con diabete noto.**

Nei soggetti con dislipidemia già presente prima dell'avvio di una terapia con inibitori di mTOR, viene raccomandato d'iniziare un **appropriato trattamento ipolipemizzante**, preferibilmente con pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina, che al contrario di simvastatina e atorvastatina non interagirebbero con la terapia anti-tumorale attraverso inibizione competitiva del citocromo P3A4. In caso di ipertrigliceridemia severa isolata, vengono proposti fenofibrato e acidi grassi omega-3, per limitare il rischio di pancreatite, mentre la **metformina** si conferma come farmaco di **prima scelta in caso di diabete** (a meno di controindicazioni).

Vengono proposti degli **obiettivi di compenso glicemico e lipidico** non dissimili da quelli della popolazione generale; nell'opinione di chi scrive **è buona prassi considerare la prognosi e l'aspettativa di vita del soggetto trattato**, giacché spesso si tratta di persone con neoplasie in stadio avanzato che difficilmente avranno ripercussioni o danni d'organo indotti dall'iperglicemia o dall'iperlipidemia.

La *review* non comprende le terapie con anticorpi monoclonali, né gli effetti cardiovascolari e/o sul compenso pressorio di molti di questi nuovi agenti anti-tumorali, alcuni dei quali (su tutti, sunitinib e trastuzumab) possono esercitare effetti sfavorevoli dei quali occorre tener conto nella gestione di persone con diabete e cardiovasculopatie pre-esistenti. Non sono stati valutati neppure gli effetti sul metabolismo calcio-fosforico degli inibitori di mTOR.

### Bibliografia

1. Lodish MB. Clinical review: kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system. J Clin Endocrinol Metab [2013, 98: 1333-42](#).
2. Vergès B, Walter T, Cariou B. Effects of anti-cancer targeted therapies on lipid and glucose metabolism. Eur J Endocrinol [2013, doi: 10.1530/EJE-13-0586](#).