



UNIVERSITÀ
DI SIENA
1240



DIPARTIMENTO DI
SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE
E NEUROSCIENZE

Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione

Nome: Alfonso

Cognome: Sagnella

Ciclo: 38°

Laurea: Medicina e Chirurgia

ORCID: 0000-0003-2247-9027



Progetto di Ricerca/Research Project

Farmacogenetica del lenvatinib nei pazienti affetti da tumore tiroideo avanzato: correlazione con gli eventi avversi e l'andamento clinico

Gli inibitori delle tirosin-chinas (TKI) rappresentano attualmente la migliore opzione terapeutica nei pazienti affetti da tumore tiroideo avanzato per la capacità di inibire i recettori tirosino-chinasici e altri driver coinvolti nella proliferazione tumorale, tuttavia con un'efficacia e una tossicità molto eterogenee e difficili da prevedere prima dell'inizio del trattamento. Studi recenti hanno mostrato come ciò possa essere strettamente collegato alla biodisponibilità dei TKI valutandone la farmacocinetica ed evidenziando il ruolo chiave degli enzimi della famiglia del citocromo P450 nel metabolismo e dei trasportatori ATP-binding cassette (ABC) nella distribuzione tissutale di questi farmaci. La presenza di polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) a livello dei geni codificanti per tali proteine potrebbe influenzare l'efficienza del metabolismo e del trasporto dei TKI e di conseguenza variarne la concentrazione plasmatica e in definitiva l'efficacia e la tossicità. Un ruolo importante potrebbe essere svolto inoltre dai cambiamenti del microbiota intestinale indotti dal trattamento. Caratterizzare l'impatto di tali variabili potrebbe ottimizzare e massimizzare i benefici clinici del trattamento.

Obiettivi dello studio: (i) correlazione prospettica della concentrazione plasmatica del lenvatinib con SNPs, eventi avversi (AE) e outcome clinico; (ii) correlazione retrospettiva e prospettica delle alterazioni genetiche



UNIVERSITÀ
DI SIENA
1240



DIPARTIMENTO DI
SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE
E NEUROSCIENZE

tumorali con l'andamento clinico; (iii) analisi delle alterazioni del microbiota e associazione con il grado degli AE gastro-intestinali.

Pharmacogenetics of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer: correlation with adverse events and clinical outcome

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) currently represent the best therapeutic option for patients with advanced thyroid cancer due to their ability to inhibit tyrosine kinase receptors and other drivers involved in tumour proliferation, but with very heterogeneous efficacy and toxicity that is difficult to predict prior to treatment initiation. Recent studies have shown how this may be closely linked to the bioavailability of TKIs by evaluating their pharmacokinetics and highlighting the key role of cytochrome P450 family enzymes in metabolism and ATP-binding cassette (ABC) transporters in the tissue distribution of these drugs. The presence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) at the level of the genes encoding these proteins could influence the efficiency of metabolism and transport of TKIs and consequently change their plasma concentration and ultimately their efficacy and toxicity. Treatment-induced changes in the gut microbiota could also play an important role. Characterising the impact of such variables could optimise and maximise the clinical benefit of treatment.

Study objectives: (i) prospective correlation of lenvatinib plasma concentration with SNPs, adverse events (AEs) and clinical outcome; (ii) retrospective and prospective correlation of tumour genetic alterations with clinical course; (iii) analysis of microbiota alterations and association with the severity of gastrointestinal AEs.