

L'Ondasetron facilita il passaggio della doxorubicina attraverso la barriera emato-encefalica in modello murino.

Abbiamo recentemente dimostrato in un modello murino che il pre-trattamento con morfina incrementa la concentrazione di doxorubicina nel tessuto cerebrale, in assenza di segni di aumento della tossicità acuta sistemica (Sardi et al. 2010, Cancer Chem Pharm). Abbiamo ipotizzato che questo avvenga per una facilitazione della diffusione del farmaco oltre la barriera emato-encefalica (BEE). Come spiegazione di questo fenomeno, ipotizziamo che la morfina inibisca la pompa di efflusso P-gp (MDR-1) localizzata sulla BEE e sulle cellule tumorali.

L'ondansetron, farmaco antiemetico comunemente utilizzato nella terapia di supporto ai pazienti sottoposti a chemioterapia, è un altro competitore della P-gp. Abbiamo pertanto analizzato, nel medesimo modello murino, l'alterazione indotta sulla BEE dal pre-trattamento con ondansetron, valutando la distribuzione della doxorubicina a livello cerebrale.

La concentrazione di doxorubicina è risultata significativamente più alta in tutte le aree del cervello dei ratti pretrattati con ondansetron rispetto ai controlli ($P < 0,001$), con un accumulo che raggiunge il doppio. Questo è evidente solo alla dose terapeutica di ondansetron (2 mg/kg I.P.), mentre dosi più basse non sono risultate efficaci. Il pre-trattamento con ondansetron non ha indotto un aumento dell'attività del LDH o della perossidazione lipidica rispetto ai controlli.

I dati suggeriscono che il pre-trattamento con l'ondansetron è in grado di aumentare l'accumulo di doxorubicina all'interno del cervello, verosimilmente modulando la permeabilità della BEE, senza indurre tossicità acuta cardiaca o renale.

Questi risultati potrebbero fornire il razionale per applicazioni cliniche nel trattamento dei tumori cerebrali refrattari e aprire la strada a nuove applicazioni di farmaci attivi, ma attualmente inutilizzabili.