

Farmacogenetica: dalla ricerca alla pratica clinica

Nonostante le difficoltà etiche, le segnalazioni sull'importanza della farmacogenetica per lo studio dell'efficacia e degli effetti collaterali dei trattamenti farmacologici sono sempre più numerose. L'approccio farmacogenetico appare comunque un'opportunità clinica per arrivare a una medicina il più possibile a misura di paziente

Numerose evidenze scientifiche accumulate negli ultimi anni suggeriscono che alcune varianti genetiche possono essere responsabili della variabilità interindividuale di efficacia terapeutica e di suscettibilità alle reazioni avverse ai farmaci.

È noto che i polimorfismi, cioè mutazioni del DNA presenti comunemente nella popolazione, sono responsabili di cambiamenti fenotipici modesti, come per esempio i gruppi sanguigni. Così, polimorfismi nei geni che codificano gli enzimi che metabolizzano i farmaci o le molecole bersaglio dei farmaci, influenzano rispettivamente la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci stessi¹.

Codificazione

Oltre il 60% dei farmaci impiegati nella pratica clinica sono substrati di enzimi della super-famiglia del citocromo P450 (CYP). Nell'uomo sono stati identificati almeno 57 geni nella super-famiglia CYP, suddivisi in famiglie (identificate da un numero: CYP1, CYP2, CYP3, ecc) e sottofamiglie (identificate da una lettera: CYP2A, CYP2B, CYP2C, ecc). I geni che codificano gli enzimi funzionanti sono pertanto classificati con una sigla che indica la famiglia, la sottofamiglia e numero progressivo che lo identifica all'interno della sottofamiglia (CYP2A1, CYP2A2, CYP2A3, ecc). La variante genetica (allelica) del singolo gene viene poi identificata con un asterisco seguito da un numero (CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, ecc).

Fenotipi

A causa anche di un solo polimorfismo in uno di questi geni, l'efficienza dell'attività enzimatica può risultare variabile, dando così origine a diversi fenotipi. Infatti, per molti di questi enzimi sono stati descritti soggetti metabolizzatori lenti, intermedi, rapidi e/o ultrarapidi.

In generale gli individui con:

■ **fenotipo di metabolizzatore lento:** avranno un maggiore accumulo di farmaco e quindi saranno potenzialmente più a rischio di reazioni avverse;

■ **fenotipo di metabolizzatore rapido o ultrarapido:** saranno maggiormente a rischio di non avere concentrazioni efficaci del farmaco nel sito di azione e quindi di risultare resistenti ad una specifica terapia².

Nell'uomo i citocromi maggiormente coinvolti nel metabolismo dei farmaci comunemente impiegati nella pratica clinica sono i CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19³ (tabella 1).

Segnalazioni in letteratura

Attualmente appaiono numerose le segnalazioni sull'importanza clinica della farmacogenetica per lo studio dell'efficacia e della tossicità da farmaci. Per esempio è ben documentato che la dose ottimale della warfarina è determinata da polimorfismi nel gene CYP2C9, che influenza il metabolismo del farmaco, e nel gene VKORC1, che codifica la molecola target del farmaco (il com-

plesso 1 epossido riduttasi della vitamina K). La caratterizzazione di questi polimorfismi effettuata prima del trattamento anticoagulante può minimizzare il rischio di emorragia senza, d'altra parte, compromettere l'efficacia del trattamento⁴. Anche gli effetti dei farmaci antidepressivi inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI) sono influenzati da polimorfismi dei geni che ne regolano il metabolismo (principalmente i geni CYP2D6 e CYP2C19) o l'espressione della molecola target (il gene 5HTT che codifica l'enzima trasportatore della serotonina). Recenti studi confermano che l'analisi di tali polimorfismi prima del trattamento farmacologico permette di identificare gli eventuali soggetti "non responders"⁵ o che presenteranno effetti collaterali⁶. Polimorfismi del gene CYP2D6 associati al fenotipo di metabolizzatore lento (circa il 7% dei soggetti caucasici) sono risultati associati a un aumentato rischio di effetti collaterali anche da farmaci antipsicotici o betabloccanti³, mentre una significativa resistenza al trattamento con donepezil, inibitore dell'acetilcolinesterasi impiegato nel trattamento della demenza di Alzheimer, è stata riportata da uno studio multicentrico italiano in pazienti portatori di variante polimorfica CYP2D6 compatibile con il fenotipo di metabolizzatore ultrarapido (circa il 10% di tutta la popolazione caucasica)⁷. Polimorfismi del CYP2C19 giustificano invece la variabilità di risposta ai trattamenti con gli inibitori di

pompa protonica (PPI). Nei soggetti trattati con tali farmaci e portatori di varianti genetiche CYP2C19 associate al fenotipo di metabolizzatore rapido è stato riscontrato un minore effetto anti-secretorio acido del farmaco associato a ridotte percentuali di cura dell'esofagite e di eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* rispetto ai soggetti metabolizzatori lenti⁸. Questi ultimi, d'altra parte, quando trattati in maniera continuativa a lungo termine con PPI presentano un aumento di gastrina e di cromogranina A (indicatore di iperplasia delle cellule enterocromaffini) e/o una riduzione di vitamina B12 e di pepsinogeno I (indice di atrofia gastrica), che potrebbero suggerire una potenziale maggiore suscettibilità al danno morfo-funzionale gastrico associato alla prolungata inibizione farmacologica della secrezione acida gastrica⁸.

La grande utilità che lo studio dei polimorfismi genetici può offrire al clinico pratico è stata recentemente confermata da uno studio condotto

in pazienti con emorragia digestiva da Fans quali diclofenac, ibuprofene, naprossene, piroxicam o celecoxib. Nei pazienti portatori delle varianti *1/*3 e *1/*2 del gene CYP2C9, responsabile del metabolismo di questi Fans, il rischio di emorragia associata all'uso di questi farmaci è maggiore rispettivamente di circa 13 volte e 4 volte in confronto ai soggetti portatori della variante più comune "wild type" *1/*1⁹.

Utilità nella pratica clinica

Appare evidente che la possibilità di calcolare attraverso lo studio genetico condotto prima di iniziare un trattamento la probabilità di risposta/non risposta o di effetto collaterale di una terapia è estremamente utile nella pratica clinica. Nonostante le difficoltà tecniche ed etiche connesse agli studi di farmacogenetica e l'evidenza che multipli geni, interagendo tra loro e con l'ambiente, sono probabilmente responsabili della risposta dell'individuo a uno specifico trattamento,

di fatto oggi molti dati preliminari di associazione tra polimorfismi di singoli geni e risposta terapeutica vengono confermati su casistiche sempre più ampie.

Un'indagine condotta su oltre 600 pazienti seguiti presso tre ambulatori di medicina generale negli Stati Uniti ha dimostrato che un approccio farmacogenetico potrebbe giovare alla gestione di quasi il 30% dei pazienti in termini di sorveglianza degli effetti collaterali delle terapie farmacologiche¹⁰.

Per questo l'approccio farmacogenetico appare, più che una sfida futura, una grande opportunità presente per trattare in maniera veramente personalizzata il paziente¹¹.

Tabella 1

Farmaci comunemente usati nella pratica clinica che sono substrati per i geni della famiglia del citocromo P450

Citocromo P450 (CYP) gene	Farmaci
CYP3A 4,5,7	<i>Calcioantagonisti:</i> diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamil <i>Benzodiazepine:</i> alprazolam, midazolam, triazolam <i>Statine:</i> atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina <i>Antibiotici:</i> eritromicina, claritromicina <i>Agenti anti-HIV:</i> indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir <i>Altri:</i> salmeterolo, sildenafil, trazodone, metadone
CYP2D6	<i>Betabloccanti:</i> carvedilolo, metoprololo, propranololo, timololo <i>Antidepressivi:</i> amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina <i>Antipsicotici:</i> aloperidolo, risperidone, perfenazina <i>Opioidi:</i> codeina, oxicodone <i>Antiaritmici:</i> flecainide, mexiletina, propafenone
CYP2C9	<i>Fans:</i> diclofenac, naprossene, piroxicam, ibuprofene, celecoxib <i>Antidiabetici orali:</i> glipizide, tolbutamide, glibenclamide <i>Sartanici:</i> irbesartan, losartan <i>Anticoagulante orale:</i> warfarina
CYP2C19	<i>PPI:</i> lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, <i>Antidepressivi:</i> amitriptilina, citalopram, clomipramina <i>Benzodiazepine:</i> diazepam

mod da: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

BIBLIOGRAFIA

- Pilotto A, Seripa D, Matera MG et al. La genetica in geriatria: dal fattore di rischio alla farmacogenetica. *Geriatrics* 2007; 19 (suppl): 24-28.
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211-21.
- Guzey G, Spigset O. Genotyping as a tool to predict adverse drug reactions. *Curr Top Med Chem* 2004; 4: 1411-21.
- Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics* 2007; 7: 99-111.
- Smits KM, Smits LJ, Schouten JS et al. Does pretreatment testing for serotonin transporter polymorphisms lead to earlier effects of drug treatment in patients with major depression? A decision-analytical model. *Clin Ther* 2007; 29: 691-702.
- Popp J, Leucht S, Heres S, Steimer W. Serotonin transporter polymorphisms and side effects in antidepressant therapy. A pilot study. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 159-66.
- Seripa D, Pilotto A, Paris F et al. Impact of the CYP2D6 polymorphisms on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer dementia. A prospective, controlled, multicenter study. *Adv Gerontol* 2007; 20: 69.
- Furuta T, Shirai N, Sugimoto M et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 153-67.
- Pilotto A, Seripa D, Franceschi M et al. Genetic susceptibility to NSAID-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology* 2007; 133: 465-71.
- Grice GR, Seaton TL, Woodland AM, McLeod HL. Defining the opportunity for pharmacogenetic intervention in primary care. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 61-5.
- Roden DM, Altman RB, Benowitz NL et al. Pharmacogenomics: challenges and opportunities. *Ann Intern Med* 2006; 145: 749-57.