

# Farmacogenetica

**L**a variabilità interindividuale nella risposta al trattamento farmacologico è uno dei problemi più rilevanti nella pratica clinica, essendo responsabile di fallimenti terapeutici e reazioni avverse che a loro volta, oltre a danneggiare il paziente, causano prolungati ricoveri e aumentati costi sanitari.

È noto oggi che questa variabilità non può essere spiegata solo guardando a fattori quali età, stato di funzionalità renale ed epatica, stile di vita o uso cronico di farmaci, ma anche alla luce di una componente genetica, che può rendere conto fino al 95 per cento della variabilità nella risposta a un farmaco. Infatti, la genetica, influenzando sia gli enzimi metabolici e le proteine trasportatrici, sia il target farmacologico, modifica la farmacocinetica e la farmacodinamica, con conseguenze sulla biodisponibilità del farmaco, sulla sua efficacia e sulla comparsa di eventi avversi (vedi tabella 1; Bhatthana & Spear, 2008).

DI **VALENTINA BOSCARO**  
RICERCATORE IN FARMACOLOGIA  
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

**ARIANNA CAROLINA ROSA**  
RICERCATORE IN FARMACOLOGIA  
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO;  
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

# e cure personalizzate

Le prime evidenze sull'importanza della componente genetica nella risposta ai farmaci, nate dall'osservazione di un prolungato rilassamento muscolare dopo somministrazione di suxametonio (a causa della carenza di colinesterasi plasmatica) e di emolisi causata da alcuni antimalarici (per la presenza di una variante della glucosio-6-fosfato deidrogenasi), hanno portato Vogel nel 1959 a coniare il termine farmacogenetica. Da questa si è sviluppata la farmacogenomica, che si interessa di come le nuove conoscenze sul genoma umano possano essere utilizzate nella scoperta e sviluppo di nuovi farmaci e come aiuto nell'individuazione delle dosi (Meyer, 2000). Poiché i due termini sono spesso utilizzati come sinonimi, nel 2002 l'Emea ha distinto le due discipline, definendo la farmacogenetica come «lo studio delle variazioni interindividuali nella sequenza del Dna in relazione alla risposta ai farmaci» e la farmacogenomica come «lo studio della variabilità dell'espressione di geni rilevanti per la suscettibilità a

malattie, così come per la risposta a farmaci a livello cellulare, tissutale, individuale o di popolazione», risultando quindi ampiamente applicabile a disegno, scoperta e sviluppo clinico.

## POLIMORFISMI E MUTAZIONI

Circa l'80 per cento dei geni umani contiene variazioni interindividuali, denominati polimorfismi se presenti almeno nell'1 per cento della popolazione e mutazioni se inferiori allo 0,1 per cento.

I polimorfismi possono essere di diverso tipo, ma i più comuni sono quelli a singolo nucleotide (Snp): individui diversi possono presentare in un'identica posizione due diversi nucleotidi. Gli Snp sono i principali responsabili dell'esistenza di forme diverse dello stesso gene, ossia di varianti alleliche (indicate con il simbolo \*), definite tali se presenti in almeno l'1 per cento della popolazione. I polimorfismi possono riguardare un solo allele (eterozigosi) o entrambi (omozigosi); nel caso degli enzimi metabolici, rispetto

**Una medicina più precisa, basata sulla scelta di farmaci in base alle caratteristiche genetiche dei pazienti, per rispettare e sfruttare le capacità di risposta individuale. Con risultati nettamente più significativi**

ai soggetti con entrambi gli alleli attivi, la presenza di una variante inattiva determina la produzione del 50 per cento dell'enzima nei soggetti eterozigoti e l'assenza totale dello stesso negli omozigoti. Tra i diversi polimorfismi del metabolismo dei farmaci di rilevanza clinica (vedi tabella 2) quelli più studiati sono a carico della famiglia del citocromo P450 (CYP); in particolare, gli studi molecolari in farmacogenetica sono iniziati con la clonazione e la caratterizzazione di CYP2D6, il cui primo polimorfismo è stato scoperto verso la fine degli anni Settanta, in relazione a risposte pressorie anomale in alcuni pazienti trattati con debrisoquina. A oggi sono state descritte oltre settanta varianti alleliche di CYP2D6, tra le quali almeno quindici codificano per un enzima non funzionale. Portatori di due alleli a ridotta funzionalità o con perdita di funzionalità sono definiti rispettivamente metabolizzatori intermedi (10-15 per cento della popolazione) e lenti (5-10 per cento); questi si contrappongono a individui omozigoti ed eterozigoti per enzimi *wild-type* o a normale attività (75-85 per cento della popolazione), ossia i metabolizzatori rapidi.

L'1-10 per cento della popolazione è invece rappresentato dai metabolizzatori ul-

VARIABILITÀ GENETICA DEGLI ENZIMI DEL METABOLISMO O DELLE PROTEINE TRASPORTATRICI			
concentrazione plasmatica	++++	++	±
efficacia	+	+	-
eventi avversi	+	-	-

VARIABILITÀ GENETICA DEL TARGET				
	Responders		Non responders	
risposta	++		±	
eventi avversi	-	+	-	+

++++ sovraottimale; ++ ottimale; ± subottimale o nulla; + presente; - assente

TABELLA 1

trarapidi, portatori di geni attivi duplicati o multiduplicati. Per esempio ne deriva la necessità di un aggiustamento del dosaggio degli antidepressivi tricyclici: se il 90 per cento dei pazienti richiede la somministrazione di 75-150mg/die di nortriptilina per raggiungere una concentrazione plasmatica allo *steady-state* pari a 200-600nmol/l, i metabolizzatori lenti ne richiedono solo 10-20mg/die e quelli ultrarapidi almeno 300-500mg/die. Questo implica che se il genotipo o il fenotipo dei pazienti non è noto, i metabolizzatori lenti riceveranno una dose troppo alta di farmaco e saranno a rischio di tossicità, mentre gli ultrarapidi saranno sottodosati.

Situazione opposta si presenta se l'effetto dipende dalla formazione di un metabolita attivo, per esempio morfina da codeina: i lenti non avranno alcun effetto, mentre gli ultrarapidi avranno una risposta eccessiva. Un altro esempio di rilevanza clinica è costituito dal polimorfismo della pseudocolinesterasi plasmatica, responsabile del metabolismo della succinilcolina. Varianti atipiche di questo enzima presentano una minore affinità per il substrato, quindi una minore velocità di metabolizzazione della succinilcolina e una conseguente accentuazione dei suoi effetti paralizzanti. La pratica clinica prevede quindi un test di fenotipizzazione, la

determinazione del numero di Dibucaina, indice dell'attività dell'enzima.

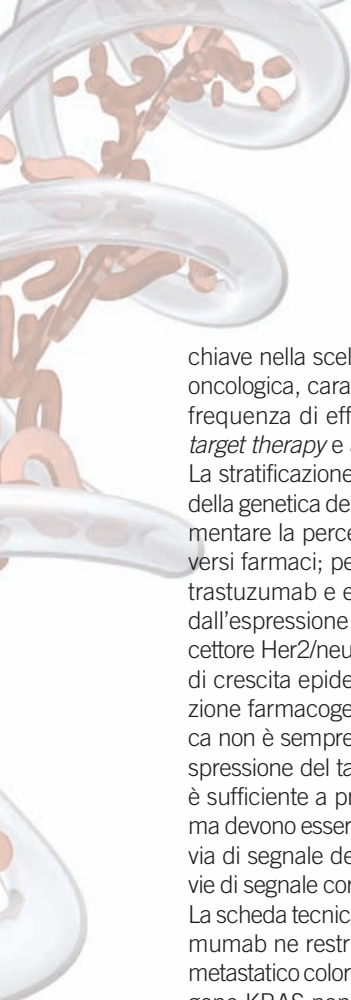
#### VERSO LA TARGET THERAPY

Mentre i polimorfismi che contribuiscono alla variabilità farmacocinetica interindividuale sono relativamente ben caratterizzati, l'identificazione di quelli che alterano la farmacodinamica è più difficile. In *tabella 3 e 4* sono riportati alcuni esempi di *biomarker* di efficacia e tossicità presenti nelle schede tecniche nelle sezioni indicazioni terapeutiche o controindicazioni/avvertenze. Come emerge dalla *tabella 3*, l'area in cui a oggi la farmacogenomica e la farmacogenetica giocano un ruolo

ESEMPI DI POLIMORFISMI GENETICI DEL METABOLISMO DEI FARMACI DI RILEVANZA CLINICA

Enzima	Principali varianti alleliche	Caucasici (%)	Conseguenze funzionali	Farmaco (esempio)	Effetto	
CITOCROMI (CYP)	CYP2C9	*2	8-13	↓ attività	warfarin	sanguinamento
		*3	6-9	alterazione della specificità di substrato	tolbutamide fenitoina glipizide losartan	ipoglicemia tossicità ipoglicemia ↓ effetto
	CYP2D6	*4	12-21	inattività	antiaritmici	aritmogeno
		*10	1-2	instabilità enzimatica	antidepressivi antipsicotici	tossicità nei metabolizzatori lenti, inefficacia in quelli rapidi discinesia tardiva
CYP2C19	*2xN	1-5	↑ attività	oppioidi beta bloccanti	inefficacia della codeina come analgesico, effetti avversi narcotici, dipendenza ↑ effetto	
ENZIMI DI FASE II	Diidropirimidina deidrogenasi (DPD)	*2A	0,1-1	↓ attività	fluorouracile capecitabina	neurotossicità, mielotossicità ↑ tossicità
	Pseudo-colinesterasi plasmatica		1-5	↓ affinità per il substrato	succinilcolina	apnea prolungata
	N-acetiltransferasi 2	*4, *11, *12 e *13	40-70	↑ attività	sulfonamide procainamide idralazina isoniazide	ipersensibilità <i>Lupus eritematosus</i> farmaco-indotto
	Tiopurina metiltransferasi (TPMT)	*2, *3, *3C	10	inattività	mercaptapurina tioguanina azatioprina	mielotossicità
	Glucuronosiltransferasi (UGT1A1)	*28	10-15	↓ attività	irinotecan	diarrea, mielosoppressione

TABELLA 2



chiave nella scelta del farmaco è quella oncologica, caratterizzata da una bassa frequenza di efficacia, abbondanza di *target therapy* e alti costi di trattamento. La stratificazione dei pazienti sulla base della genetica del tumore permette di aumentare la percentuale di risposta a diversi farmaci; per esempio l'efficacia di trastuzumab e erlotinib è condizionata dall'espressione rispettivamente del recettore Her2/neu e di quello per il fattore di crescita epidermico (EGFR). La relazione farmacogenetica-farmacodinamica non è sempre così lineare: a volte l'espressione del target farmacologico non è sufficiente a predire l'efficacia clinica, ma devono essere considerati i geni della via di segnale del farmaco e quelli delle vie di segnale correlate.

La scheda tecnica di cetuximab e panitumumab ne restringe l'uso al carcinoma metastatico coloretale EGFR positivo con gene KRAS non mutato. Infatti, è stato evidenziato come la determinazione dello stato mutazionale di KRAS (un effettore sottostante nella via di segnale di EGFR) possa permettere di identificare una porzione significativa di pazienti (42 per cento) che non risponderebbe al farmaco a causa di una mutazione di tale gene (Karapetis et al., 2008).

Leggendo i dati alla luce dell'alto costo che queste terapie comportano emerge che peso possa avere la farmacogenetica nel contenimento della spesa, permettendo di identificare i soli pazienti che potrebbero trarre un reale beneficio dal trattamento farmacologico.

Un discorso analogo vale per i *biomarker* genetici di tossicità (tabella 4); per esempio l'ipersensibilità da abacavir, inibitore nucleotidico della retrotrascrittasi per il trattamento di pazienti affetti da Hiv, che si manifesta nel 5-8 per cento dei pazienti durante le prime settimane di terapia, è stata associata all'espressione dell'allele del complesso maggiore di istocompatibilità, HLA-B\*5701. Ne consegue l'utilità clinica di valutare l'espressione di HLA-B\*5701 prima di iniziare la terapia per ridurre l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'abacavir (Aifa, 2008).

Nonostante l'aumentato numero di studi e di informazioni riportate sulle schede tecniche, la mancanza di studi prospettici che mostrino il valore dei test e la diffi-

BIOMARKER GENOMICI DI EFFICACIA		
Biomarker	Farmaco	Usi terapeutici
Espressione di c-KIT	imatinib	tumori stromali del tratto gastrointestinale maligni non operabili e/o metastatici, positivi al Kit (CD 117)
Recettore per chemochine CCR5	maraviroc	infezione solo da virus Hiv-1 CCR5-tropico
Espressione di EGFR	erlotinib	carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, EGFR-positivo
Espressione di EGFR KRAS	cetuximab panitumumab	carcinoma metastatico del colon retto con espressione di EGFR e con gene KRAS non mutato ( <i>wild-type</i> )
Over espressione di HER2	trastuzumab	carcinoma mammario metastatico con iperespressione HER2
Presenza del cromosoma Philadelphia (Ph1)	dasatinib busulfan	leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo e leucemia mieloide cronica in fase blastica linfoide leucemia granulocitica cronica con cromosoma Philadelphia positivo in età pediatrica
Delezione del cromosoma 5q	lenalidomide	anemia trasfusione-dipendente, sindromi mielodisplastiche a rischio basso o medio e delezione di parte del cromosoma 5*

\* solo Fda

TABELLA 3

BIOMARKER GENOMICI DI TOSSICITÀ		
Biomarker	Farmaco	Tossicità
Carenza di glucosio 6-fosfatodeidrogenasi	rasburicase primachina	anemia emolitica
Presenza dell'allele HLA-B*5701‡	abacavir	reazioni di ipersensibilità
Presenza dell'allele HLA-B*1502‡	carbamazepina	aumento del rischio di sindrome di Stevens-Johnson in pazienti di origine cinese di etnia Han o di origine Thailandese
Carenza di proteina C	warfarin	necrosi tissutale

‡ test richiesto

TABELLA 4

coltà nel tradurre i risultati in pratica clinica comporta che la quantità di indagini genetiche e genomiche effettuate prima di iniziare una terapia sia limitata. Il linguaggio della farmacogenetica nelle schede tecniche dei farmaci è spesso solo a scopo informativo (per esempio CYP2D6 per gli antidepressivi) o, in pochi casi, per raccomandare test specifici (HLA-B\*5701 per l'abacavir e HLA-B\*1502 per la carbamazepina), senza una standardizzazione su come riportare le informazioni per massimizzare l'utilità clinica. Si può ipotizzare che in futuro si assisterà a una variazione nelle modalità di prescrizione: un farmaco verrà prescritto solo ai soggetti nei quali è altamen-

te probabile, su base genetica, che funzioni. Si delinea quindi una pratica medica sempre più personalizzata, con una più razionale scelta della dose, un uso più sicuro dei farmaci e una riduzione dei ricoveri per eventi avversi, un contenimento della spesa e un più razionale sviluppo di strategie terapeutiche alternative.

## Bibliografia

Bhathena & Spear, *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8 639-46  
 Karapetis et al., *NEJM*, 2008, 359 1757-65  
 Meyer, *Lancet*, 2000, 356 1667-71  
[www.aifa.it](http://www.aifa.it), [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)