

Farmacogenomica: facciamo il punto

Alessandro Filippi

Responsabile Area Cardiovascolare SIMG

Definizione

La farmacogenomica è la branca della farmacologia che si occupa dell'influenza della variabilità genetica sulla risposta al farmaco da parte dei pazienti, correlando l'espressione genica o la variazione dei singoli nucleotidi con l'efficacia, la tossicità e le interazioni tra i farmaci.

La farmacogenetica è parte della farmacogenomica e riguarda l'interazione del singolo gene con il farmaco.

Il concetto di "personalizzazione della terapia farmacologica" è familiare sia ai medici sia al largo pubblico e si basa sull'esperienza comune che individui diversi possono avere risposte differenti allo stesso farmaco. L'attrattiva di una cura "su misura" è rafforzata dal fatto che gran parte delle terapie farmacologiche hanno scopo preventivo (primario o secondario): si trattano quindi "inutilmente" molti pazienti non destinati a sviluppare la malattia per evitarla solo in alcuni che altrimenti sarebbero destinati ad un evento patologico. Non potendo distinguere chi non si ammalerà mai da chi potrebbe invece farlo, diventa di grande importanza almeno identificare chi è a rischio di maggiori effetti collaterali e chi ha caratteristiche tali da rendere più o meno efficace il farmaco. La farmacogenomica può quindi contribuire grandemente allo sviluppo di una "medicina personalizzata" dove i farmaci e le loro combinazioni sono ottimizzate in base alle caratteristiche genetiche del singolo individuo; naturalmente non si deve dimenticare che le caratteristiche genetiche non sono tutto e che altri fattori possono influenzare la risposta ai farmaci: età, stile di vita, ambiente, copatologie, ecc.

La recente identificazione dell'intero genoma umano e lo sviluppo di nuove (e più economiche) tecnologie che permettono di analizzare più geni contemporaneamente hanno reso più vicina la possibilità di un uso clinico "routinario" della farmacogenomica. Alcuni importanti esempi si ritrovano già in campo oncologico: la mutazione per *growth factor receptor* (EGFR) identifica

i pazienti che beneficerebbero degli inibitori della tirosina chinasi, mentre la presenza del gene *KRAS wild type* (circa il 65% dei pazienti colpiti da tumore metastatico del colon retto) indica chi avrà vantaggio dal cetuximab, tanto che l'*European Medicines Agency* (EMA) ha indicato che questo farmaco dovrebbe essere utilizzato nel tumore metastatico del colon retto esclusivamente in presenza di *KRAS wild type*. Non si intende però effettuare qui una disamina esaustiva della letteratura, ma semplicemente esaminare gli aspetti più vicini alla pratica quotidiana del medico di medicina generale (MMG) e gli sviluppi che potrebbero interessare in un futuro più o meno prossimo le cure primarie. Tratteremo quindi solo dei farmaci cardiovascolari che vengono utilizzati normalmente dal medico di famiglia. In questo campo particolare interesse ha lo studio del citocromo P450, il gruppo di enzimi responsabili del metabolismo di più di 30 tipi di farmaci, tra i quali antidepressivi, inibitori di pompa protonica (PPI), anticoagulanti orali e antiaggreganti piastrinici. Le modalità con cui un farmaco viene metabolizzato contribuiscono a determinare quanto farmaco sarà disponibile (e per quanto tempo) nell'organismo; se poi si tratta di un pro farmaco, la metabolizzazione determina anche quanto farmaco "attivo" sarà disponibile. Oltre a ciò è possibile che il processo di metabolizzazione produca metaboliti con attività farmacologica più o meno elevata, con conseguente variabilità negli effetti clinici dipendente dalle differenze genetiche che influenzano il metabolismo di queste molecole. Un esempio in questo senso può essere il losartan: il 14% della dose assorbita subisce carbossilazione epatica che produce E 3174, metabolita molto più attivo del losartan, responsabile di gran parte dell'azione antipertensiva di questo farmaco; la carbossilazione non avviene però in una piccola quota di pazienti ipertesi che traggono quindi scarso o nullo beneficio dalla terapia.

Più recentemente studi di farmacocinetica hanno mostrato l'importanza delle proteine di trasporto della famiglia ABC nell'assorbimento e biodisponibilità di molti farmaci, tra i quali diuretici tiazidici e d'ansa e numerosi anti-ipertensivi¹.

Un profarmaco è una sostanza farmacologicamente inattiva che viene trasformata in vivo in una sostanza farmacologicamente attiva. La conversione del profarmaco in farmaco avviene attraverso l'azione di enzimi o per decomposizione chimica spontanea.

La sintesi di un profarmaco come precursore di un farmaco è uno degli approcci più diffusi nella chimica farmaceutica. Attraverso questo approccio è possibile migliorare alcune caratteristiche di un dato farmaco, come la solubilità in acqua, la biodisponibilità orale, la distribuzione nei tessuti.

È evidente che, da un punto di vista teorico, le caratteristiche genetiche individuali possono influire sull'efficacia del farmaco a partire dall'assorbimento, passando per la formazione di metaboliti più o meno attivi, fino all'eliminazione dall'organismo. Fortunatamente, dal punto di vista pratico ciò ha rilevanza per un numero relativamente limitato di molecole; ad esempio, anche se la gran parte dei ACE-inibitori e dei beta-bloccanti sono profarmaci, non vi sono rilevanti differenze interindividuali nella loro efficacia. La difficoltà nel traslare nella pratica gli studi di farmacogenomica è ben evidenziato dalle conclusioni di una recente revisione della letteratura nel campo dell'ipertensione ², secondo cui la recente ricerca nella farmacogenetica dell'ipertensione arteriosa ha aggiunto nuove evidenze, ha identificato nuovi geni ed ha sviluppato nuove tecnologie e, quindi, mantiene alto l'iniziale ottimismo dei ricercatori; nonostante ciò la transizione dalla scienza genomica alla pratica clinica non ha mantenuto il passo delle aspettative circa la possibilità di una vera medicina personalizzata.

Oltre che sull'efficacia, la farmagenomica può avere rilevanza sulla sicurezza dei farmaci, non solo per quanto riguarda le interazioni tra loro, ma anche nell'ambito della monoterapia: ad esempio varianti genetiche rendono il rischio di rhabdmiolisi con statine più o meno probabile.

Anche in questo campo, però, l'applicazione pratica di queste evidenze è ancora molto lontana. Attualmente le applicazioni cliniche della farmacogenomica (in campo cardiovascolare) sembrano essere limitate solo al campo della terapia antitrombotica.

Nell'ambito delle terapie più utilizzate in Medicina Generale, il warfarin è sicuramente l'esempio più rilevante di come le variazioni genetiche del citocromo 450 possano influenzare la gestione del farmaco. Per questo anticoagulante orale il dosaggio di mantenimento può mediamente variare fino a dieci volte (da 1 a 10 mg/die). L'allele VKORC1 -1639G>A e gli alleli CYP2C9*2 e *3 (frequenza cumulata: 90% negli asiatici, 65% negli europei e 20% negli africani) giustifica il 45% della variabilità nella risposta terapeutica negli europei e nel 30% degli africani ³. Per questo motivo la *Food and Drug Administration* (FDA) riconosce, nella scheda tecnica del farmaco, l'utilità dell'analisi genotipica per la gestione della terapia anticoagulante orale. L'importanza della caratterizzazione genomica è stata ulteriormente dimostrata da un recente studio americano ⁴: nei sei mesi successivi all'inizio

della terapia i soggetti con tipizzazione genomica avevano il 31% di riduzione delle ospedalizzazioni totali e il 28% in meno dei ricoveri per sanguinamento o tromboembolismo rispetto al gruppo di controllo. Nella pratica clinica, però, la norma è che il trattamento con warfarin inizi in assenza d'informazioni genomiche. Anche se richiesti, questi dati non sono immediatamente disponibili e il medico può disporre solitamente quando il paziente ha assunto già 5-10 dosi di farmaco. L'utilità di queste informazioni si riduce però man mano che passa il tempo dall'inizio della terapia: dopo 4-6, 7-9 e 14 giorni dall'inizio della terapia la percentuale di miglioramento nel determinare la dose di farfari passa rispettivamente da 4-15% a 2-14% e a 4%. Secondo alcuni autori, quindi, venire a conoscenza della tipizzazione genomica è sostanzialmente irrilevante dopo una settimana dall'inizio della terapia ⁵. Nel caso l'informazione genomica fosse disponibile si segnala che è disponibile uno strumento per la determinazione del dosaggio di warfarin in relazione al genotipo VKORC1 2 CYP2C9 ⁶.

Il clopidogrel, uno dei farmaci più utilizzati nei pazienti con malattia coronarica, è un pro farmaco e necessita quindi di essere metabolizzato dal citocromo CYP450. Negli ultimi anni sono emersi dati che suggerivano un'efficacia differente a seconda del genotipo CYP2C19. Nel marzo 2010 la FDA ha pubblicato le seguenti raccomandazioni dirette ai medici:

- essere consapevoli che alcuni pazienti possono essere ipometabolizzatori, non in grado di convertire in modo adeguato il clopidogrel nella sua forma attiva a causa di una scarsa attività CYP2C19; in questi casi vi è quindi una ridotta efficacia preventiva;
- essere consapevoli che esistono test in grado di determinare il grado di attività CYP2C19;
- considerare la possibilità di terapie alternative in caso d'ipofunzionamento CYP2C19;
- essere consapevoli che, sebbene siano possibili dosi di clopidogrel più elevate (doppie) in caso di soggetti ipometabolizzatori, non esistono schemi di terapia approvati per questi pazienti.

Metabolizzazione del clopidogrel

Una volta assorbito solo il 15% circa del clopidogrel viene bioattivato a livello epatico.

L'enzima epatico CYP2C19 è il principale (ma non unico) responsabile della formazione del metabolita attivo del clopidogrel (R130964).

I livelli plasmatici e l'attività antiaggregante piastrinica differiscono a seconda del genotipo dell'enzima CYP2C19.

Gli alleli del CYP2C19 che possono essere responsabili dello scarso metabolismo del clopidogrel sono i 2-3-4-5-6-7-8. Si è in presenza di un ipometabolizzatore quando due dei precedenti alleli hanno perso la loro funzionalità.

La contemporanea perdita di funzionalità degli alleli 2 e 3 è alla base dello stato d'ipometabolizzatore nell'85% dei casi in Europa e del 99% dei casi in Asia.

A seguito della presa di posizione della FDA, l'*American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACCF)*⁷ hanno elaborato un documento articolato su questi aspetti. Si sintetizza qui solo quanto riguarda l'opportunità di eseguire i test genetici prima di prescrivere il farmaco, dato che si tratta di un problema che può interessare anche il MMG, soprattutto in caso di richieste da parte di specialisti e/o di domande da parte dei pazienti.

Come premessa si ricorda che esiste una sostanziale variabilità nella risposta a clopidogrel, con inibizione piastrinica che va dal 10 al 100%; non esiste quindi una separazione in due gruppi di "responders" e "non responders". Questa variabilità è legata non solo ad elementi genetici (sia relativi al metabolismo, che all'assorbimento del farmaco), ma anche ad elementi clinici non chiaramente definiti.

La FDA non ritiene indispensabile il test, ma semplicemente ricorda il problema, lasciando la decisione ai clinici. I test genetici attualmente disponibili considerano solo gli alleli 2 e 3 (vedi *metabolizzazione del clopidogrel*) e non possono fornire un risultato immediato al letto del paziente. Questo aspetto è irrilevante per il MMG, ma riveste una grande importanza per il cardiologo che tratta il paziente nella fase acuta. Non è inoltre definito come utilizzare test alternativi, come quelli che valutano l'efficacia sull'aggregazione piastrinica. Tutti questi elementi debbono essere considerati dal clinico al momento di decidere se richiedere o meno l'esame.

Ulteriori elementi sono stati forniti da studi resi disponibili dopo la pubblicazione del documento AHA/ACCF. Una metanalisi sul significato clinico della presenza di 1 o 2 geni ipofunzionanti⁸ ha mostrato che anche un solo gene ipofunzionante comporta un aumento del rischio e, in particolare, un aumento della trombosi dello stent coronarico. Si tratta di soggetti con metabolismo intermedio, non contemplati nel documento FDA. Un altro studio⁹, che ha esaminato i pazienti arruolati in due precedenti trial, non ha invece mostrato significative differenze nel vantaggio clinico del clopidogrel in relazione alle caratteristiche genetiche. Questi risultati, apparentemente contrastanti, sottolineano la necessità di ulteriori dati (ed ulteriori riflessioni) prima di ipotizzare un uso estensivo dei test genetici prima di prescrivere clopidogrel che,

quindi, deve essere utilizzato nei casi già previsti dalla scheda tecnica e dal piano terapeutico.

Conclusioni

Nonostante le interessanti premesse teoriche e i numerosi dati sperimentali la farmacogenomica non ha prodotto un corrispondente ritorno in termini clinici, perlomeno nel campo delle cure primarie. Anche per quanto riguarda l'anticoagulazione orale e l'utilizzo di clopidogrel il ruolo dei test genetici nella gestione clinica dei pazienti non è ancora ben definito, anche se sicuramente promettente.

Bibliografia

- 1 Delou JMA, Lopes AG, Capella MAM. *Unveiling the role of multidrug resistance proteins in hypertension*. *Hypertension* 2009;54:210-6.
- 2 Arnett DK, Claas SA, Lynch AI. *Has pharmacogenetics brought us closer to 'personalized medicine' for initial drug treatment of hypertension?* *Curr Opin Cardiol* 2009;24:333-9.
- 3 Seip RL, Duconge J, Ruaño G. *Implementing genotype-guided antithrombotic therapy*. *Future Cardiol* 2010;6:409-24.
- 4 Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. *Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study)*. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2804-12.
- 5 Rane A, Lindh JD. *Pharmacogenetics of anticoagulants*. *Hum Genomics Proteomics* 2010;2010:754919.
- 6 <http://www.warfarindosing.org/>.
- 7 Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, et al. *ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons*. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:321-41.
- 8 Mega JL, Simon T, Collet J-P, et al. *MPH Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI*. *JAMA* 2010;304:1821-30.
- 9 Paré G, Mehta SR, Yusuf S, et al. *Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment*. *N Engl J Med* 2010;363:1704-14.