

Citocromi P450 e farmacogenetica

■ Autore

Dr ès sc. Pierre-Alain Menoud,
Specialista FAMH in genetica medica

■ Introduzione

La risposta individuale ai trattamenti medici varia in funzione dei livelli plasmatici, i quali possono variare da 1 a 1000 in funzione dell'assorbimento/escrezione, delle interazioni tra farmaci, dell'età, del sesso o della gravidanza. Solo il 30-60% dei pazienti risponde agli antidepressivi, agli antipsicotici, ai betabloccanti o alle statine. Fino al 30% dei pazienti di oltre 70 anni viene ricoverato in ospedale a causa degli effetti collaterali. La farmacogenetica, responsabile di queste differenze per il 20-95%, studia l'influenza del genotipo sulla variabilità della risposta ad un trattamento medico, anche attraverso l'effetto che il genotipo ha sulla differenza di attività enzimatica della famiglia dei citocromi P450 coinvolti nel metabolismo dei medicinali.

■ Citocromi P450 e metabolismo dei medicinali

I citocromi P450 (58 differenti geni noti), prodotti per la maggior parte nel fegato, sono enzimi ossidativi, principali responsabili del metabolismo dei composti endogeni (steroidi, acidi biliari, acidi grassi, ecc.) ed esogeni (prodotti chimici e farmaceutici). Gli enzimi della famiglia da 1 a 3 (abbreviati come CYP1A1, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, ecc.) sono particolarmente attivi nella detossificazione dei prodotti di sintesi chimica. Le loro funzioni sono utilizzate anche per l'attivazione di promedicali. Ad esempio, la codeina, alcaloide inattivo, necessita di una biotrasformazione in morfina mediante il CYP2D6. O ancora l'attivazione del Clopidogrel, un anti-aggregante piastrinico che, se l'attività del CYP450 è troppo rapida, si assiste ad un aumento del rischio di sanguinamenti. In funzione dei polimorfismi del CYP 450, si distinguono individui con metabolismo ultrarapido, normale, intermedio o lento. Tale distinzione apre la strada a trattamenti personalizzati.

■ Tabella: Cyp450 importanti in clinica

Il fenotipo riflette l'espressione dei geni CYP2C9, 2C19 e 2D6, e di conseguenza il metabolismo dei medicinali

Fenotipo	Conseguenze
Ultrarapido	Aumenta il rischio di emorragia e i rischi cardiovascolari con Clopidogrel Diminuzione della risposta agli antidepressivi, intossicazione con Codeina, Tramadolo
Normale	Risposte normali
Intermedio	Diminuzione della risposta al Tamoxifene o agli analgesici
Lento	Diminuzione della risposta al Tamoxifene o agli analgesici, all'Acenocumarolo e derivati: emorragie

■ Tumore al seno e CYP2D6

In qualità di modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, il Tamoxifene è utilizzato da oltre 30 anni per il trattamento, fra l'altro, del cancro al seno metastatico, e recentemente, per prevenire le recidive. Esso è infatti associato ad una riduzione del 50% dell'incidenza di cancro al seno controlaterale, anche nelle donne portatrici di mutazioni sui geni di predisposizione BRCA1 e BRCA2. Per essere attivo, il Tamoxifene deve essere biotrasformato dal CYP2D6 in un potente antiestrogeno, l'endoxifene. Tuttavia, mutazioni sul gene CYP2D6 possono determinare una diminuzione o persino l'assenza dell'attività enzimatica del CYP2D6. L'attività di questo enzima può essere fortemente diminuita da sostanze utilizzate per trattare gli "hot flashes" o a causa delle condizioni psichiatriche di pazienti colpiti da tumore. Il CYP2D6 non è l'unico enzima coinvolto nell'attivazione e nel metabolismo del Tamoxifene e dei suoi metaboliti, pur restando l'enzima principale.

■ Altri marker utili

Obiettivo dei medici è prescrivere il medicinale giusto nella giusta dose e al momento giusto al paziente giusto. Le aziende farmaceutiche hanno recepito il messaggio e attualmente preferiscono immettere sul mercato dei medicinali destinati ad un pubblico mirato piuttosto che coprire il 60-80% di una popolazione indifferenziata. La terapia personalizzata del tumore è riconosciuta e raccomandata sia dalla Food and Drug Administration (FDA) americana che dalle autorità europee. Ecco alcuni esempi che consentono di effettuare una terapia personalizzata: la determinazione dello stato di amplificazione o delle mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), responsabili della resistenza al trattamento di un tumore al seno con anticorpi monoclonali; mutazioni sui geni KRAS e BRAF che necessitano di adattare la terapia del carcinoma coloretto e ancora, un polimorfismo sul gene UGT1A1, che predispone a manifestare una grave epatotossicità nel corso della terapia con Irinotecano. Un test analogo potrebbe essere sviluppato a breve per l'aspirina, essendo un sempre maggior numero di persone intollerante all'acido acetilsalicilico.

I laboratori Unilabs possono fornirvi una preziosa assistenza nel settore della medicina personalizzata e della farmacogenetica. I nostri medici e collaboratori scientifici possono consigliarvi la scelta delle analisi, fornendovi rapporti semplici e utili per la pratica quotidiana.

■ Referenze

Su richiesta

■ Informazioni

Dr ès sc. Pierre-Alain Menoud 021 321 40 36
Specialista FAMH in genetica medica
Dr.ssa in scienze Lorena Miele 091 960 73 44
Specialista FAMH in genetica medica

■ Redazione

Prof. em. Raymond Auckenthaler, Direttore medico