

FARMACOGENETICA E FARMACOGENOMICA

Da dove nasce la necessità di sviluppare queste due branche?

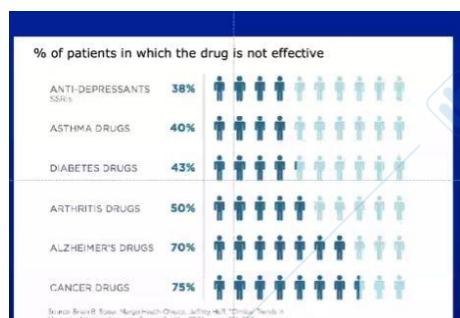
Dal fatto che una serie di pazienti possono rispondere in maniera differente ad un farmaco, possiamo avere stessa diagnosi ma:

- Benefici senza effetti tossici
- Nessun beneficio ed effetti tossici
- Nessun beneficio e nessuna tossicità
- Beneficio e tossicità

Farmacogenomica: studia l'intero profilo genetico, DNA ed espressione di alcune geni e come questo possa influenzare la risposta farmacologica. Studia l'intero profilo perciò permette di individuare anche nuovi profili genetici perciò può essere utile per lo studio di nuovi farmaci.

Farmacogenetica: studia alcune varianti geniche all'interno di geni *candidati* per valutare come queste variazioni nella sequenza nucleotidica possano influenzare la risposta al trattamento farmacologico o l'induzione di effetti avversi.

La variabilità nella risposta ad un farmaco è un problema a livello medico e sociale. I pazienti sono diversi, i farmaci sono molti, ma non sempre correlabili al paziente adulto, perciò l'obiettivo di queste branche è proprio fornire al paziente giusto il farmaco corretto, ma ad oggi non è stato ancora raggiunto.



Come conseguenza almeno un 30% dei pazienti non trae beneficio dal farmaco prescritto e può avere effetti collaterali anche gravi.

In questa diapositiva sono illustrate le % di pazienti che non rispondono al trattamento farmacologico: la percentuale è molto ampia per la cura del cancro (70%), ma rimane comunque importante per pazienti con depressione (30%).

Da qui la necessità di sapere come un farmaco agisce su un soggetto per non aggravare la situazione, soprattutto nel caso di patologie depressive.

Fattori che influenzano la risposta:

- Genetica: è un fattore leader nell'influenzare la risposta
- Fattori ambientali: dieta, fumo, supporto sociale, esercizio fisico, personalità etc...

La farmacogenetica nasce in seguito all'osservazione di una risposta individuale ai farmaci: pazienti con un difetto metabolico nella G6Pdh sviluppavano emolisi acuta con somministrazione di anti-malarici in modo differente, perciò da qua nascono le prime evidenze di questo concetto di variabilità.

La farmacogenetica studia:

- Varianti geniche che riguardano il metabolismo
- Varianti geniche che riguardano il gene target del farmaco

È importante in quanto negli UK un numero molto elevato di ricoveri ospedalieri è causato da una reazione avversa ad un farmaco e negli USA ogni anno q06 mila pazienti muoiono in seguito a reazioni avverse alla terapia farmacologica.

La relazione tra varianti genica e farmacogenetica:

L' **SNP** (singol nucleotide polimorfism) è una variante genica a singolo nucleotide molto comune, non come la mutazione genica, è una differenza interindividuale che consente di identificare una differente risposta al farmaco.

L'individuazione di essi permette d'individuare l'efficacia di un trattamento piuttosto che l'insorgenza di effetti collaterali di un farmaco.

I test genetici sono correlati sia all'individuazione di geni per individuare una diversa risposta al trattamento che all'individuazione di mutazioni geniche:

- Se si parla della genetica della malattia, per esempio per malattie caratterizzate da mutazioni geniche rare, il test determina la presenza del gene mutato per identificare la patologia e per apportare una maggiore comprensione della patologia stessa
- Per la farmacogenetica non si parla di veri e propri test genetici, ma di test utilizzati per studiare il ruolo di diversi geni nel metabolismo per studiare il comportamento e le reazioni ad una terapia

La farmacogenetica e la farmacogenomica si prefiggono di identificare un farmaco ideale per il singolo paziente, si parla di *medicina personalizzata*.

Sono stati condotti diversi studi soprattutto per terapie personalizzate in depressione (più passa il tempo maggiore può essere la compromissione della patologia), cancro e AIDS.

La variabilità inter-individuale si può esplicitare a diversi livelli:

- A livello dell'interazione possiamo averne una più o meno efficiente
- A livello del metabolismo possiamo avere metabolizzatori di diverso tipo
- A livello dell'interazione tra farmaci con sviluppo di reazioni avverse
- A livello di assorbimento o escrezione possiamo avere soggetti più lenti o più rapide

Biomarker

Biomarker: è una caratteristica misurabile in maniera oggettiva e che è un indice di un processo biologico normale o patogenetico o legato ad un trattamento farmacologico. Possono essere utilizzati a diverse fasi della terapia:

- Biomarcatori di rischio: a livello del sangue può dirti se il soggetto svilupperà la malattia
- Biomarcatori per determinare la prognosi e predire lo sviluppo di effetti collaterali

Può essere una proteina ricavabile da un campione di sangue, un gene presente nel DNA o ancora nell'mRNA.

Esistono una serie di siti online approvati da FDA ed EMA dove si propongono una serie di test genetici per individuare la terapia corretta o la suscettibilità all'insorgenza di effetti collaterali.

Quando è necessario valutare il profilo genetico?

Esempio: in patologie infettive nel trattamento con abacavir secondo la FDA è raccomandato il test genetico, mentre secondo l'EMA è richiesto prima di iniziare la terapia. Infatti alcuni pazienti che presentano un allele particolare a livello dell'HLA sono ad alto rischio di sviluppo di ipersensibilità all'Abacavir.

Esempio: per la leucemia un polimorfismo sul gene TPMT (tiopurina metil transferasi) va a sviluppare un effetto avverso alla Mercaptopurina quale leucopenia estesa, perciò il test è raccomandato. Pazienti omozigoti avranno una tossicità maggiore rispetto a soggetti eterozigoti.

Esempio: per il Warfarin si trova che una variazione genetica, sommata ad una serie di fattori esterni come il fumo, determina la dose ideale per quel soggetto.

La farmacogenetica delle patologie psichiatriche

Uno degli aspetti più frustranti nelle patologie psichiatriche per il clinico è che non esiste una linea guida da seguire per assicurare la risposta farmacologica, molto spesso si procede per tentativi, perciò il clinico può cambiare il farmaco diverse volte prima di trovare la terapia corretta: più tempo "perdo" più la situazione si aggrava e più sarà difficile che la terapia successiva funzioni.

Ad oggi un 30% dei pazienti NON risponde a nessun trattamento farmacologico.

Ad influenzare la risposta al trattamento farmacologico intervengono anche

- La farmacocinetica influenza la risposta di un farmaco su un paziente: per esempio un SSRI può avere concentrazioni plasmatiche molto diverse in pazienti con risposta diversa.
- La farmacodinamica influenza anche l'efficacia, importante per determinare l'effetto terapeutico.
-

Farmacocinetica

Molte variazioni farmacocinetiche sono dovute a differenze nel metabolismo dei farmaci, il sistema più conosciuto nell'influenzarlo è il **CYP450**, i citocromi che si trovano negli epatociti e nella parete addominale e si dividono in differenti famiglie:

Nell'ambito di farmaci antidepressivi i citocromi più diffusi sono:

- CYP2D6
- CYP2C19
- CYP3A4
- CYP1A2

La maggior parte degli antidepressivi è metabolizzata dal CYP2D6, fatta eccezione per alcuni farmaci come citalopram, erboxetina, mianserina.

Il CYP3A4 agisce per il metabolismo della sertralina.

1. Farmacogenetica → studio del polimorfismo di geni coinvolti nel metabolismo

Le potenziali conseguenze di polimorfismi a livello dei geni del metabolismo:

- Effetto farmacologico aumentato o diminuito
- Reazioni avverse
- Tossicità
- Incremento dose efficace
- Interazione con altri farmaci

Ricordiamo che i farmaci metabolizzati dal CYP2D6 sono la maggior parte degli antidepressivi e degli psicotropi in generale. Molti farmaci, come mirtazapina, sono metabolizzati sia dal CYP2D6 che dal CYP2C19, CYP3A4 e CYP1A2.

CYP2D6

Ci possono essere diverse varianti che sono associate alla funzionalità del soggetto. In particolare:

- Varianti polimorfiche: alcuni alleli a livello di questo citocromo detti alleli attivi (1,2) per far sì che ci sia un buon funzionamento del gene
- Varianti deficienti: con queste varianti la funzione del CYP diminuisce
- Varianti intermedie: si passa da attività bassa ad attività intermedia del CYP.

I soggetti possono essere:

- *Poor metabolizers* → la stessa dose sarà presente per più tempo nell'organismo, attenzione alla dose terapeutica e alla finestra terapeutica oltre che agli effetti collaterali del farmaco.
- *Intermediate metabolizers*
- *Extensive metabolizers*
- *Ultrarapid metabolizers* → dose presente solo in un tempo limitato perciò dovrò usare dosi più massicce o finestre terapeutiche più ristrette

La Clearance del farmaco sarà variata per i vari soggetti.

La variabilità dei livelli plasmatici del farmaco dopo la stessa dose orale sono determinati quasi esclusivamente dal genotipo di CYP2D6, quindi la maggioranza degli effetti collaterali con SSRI è dovuto a copie inattive o iperattive di CYP2D6.

Perciò è importantissimo conoscere il *dosaggio*, tuttavia ad oggi questo non viene utilizzato in pratica clinica perché nessuno studio prospettico ha dimostrato la superiorità dell'aggiustamento basato sul genotipo rispetto alla corrente pratica clinica.

In realtà identificare i *poor metabolizers* sarebbe molto importante per fare uno screening dei farmaci e per trovare la terapia migliore per quel soggetto

Da qui nasce un approccio: utilizzare dei CYP per studiare le varianti geniche nei due citocromi più importanti CYP2D6 e CYP2C19.

Esempio: se un uomo di 32 anni trattato con venlafaxina per depressione maggiore, ma la risposta dopo un mese è solo parziale alla dose massima di 225 mg, una volta conosciuto lo screening fatto tramite il CYP si sa che è un UR metabolizers perciò per migliorare il trattamento si aumenterà la dose (375 mg) per assicurare la risposta.

Questa pratica è importante anche per il trattamento combinato di farmaci, infatti nella depressione molto spesso vengono co-somministrati più farmaci: antidepressivi, farmaci antiansia oppure sedativi che agiscono per migliorare il sonno etc.... Infatti la co-somministrazione di due farmaci può cambiare lo stato metabolizzatore dell'individuo.

Farmacocinetica:

Per la farmacocinetica bisogna considerare che la barriera ematoencefalica contiene differenti trasportatori per passare dal sistema circolatorio al parenchima cerebrale e viceversa tra cui il più noto è **MDR1** che è una glicoproteina P, una pompa coinvolta nel riassorbimento di diversi farmaci dal SNC.

Diversi polimorfismi genici a livello del gene MDR1 influenzano l'accesso di molti farmaci antidepressivi nel SNC, perché il profilo genico di MDR1 influenza la permeabilità della barriera ematoencefalica, perciò possiamo avere permeabilità bassa o permeabilità accelerata.

A seconda della situazione bisogna aggiustare il dosaggio.

Farmacodinamica:

Esempio: quanto un farmaco influenza il riciclo di alcuni neurotrasmettitori: il **SERT** è un gene che codifica per il trasportatore coinvolto nel riciclo della serotonina, un polimorfismo a livello del gene del SERT può portare a varianti long (proteina più attiva) e short (proteina meno attiva).

Dal punto di vista del genotipo possiamo avere omozigoti LL (più funzionanti) o SS (meno funzionanti) oppure eterozigoti SL. La risposta agli SSRI sarà variata a seconda del soggetto, viene influenzato il re-uptake della serotonina.

2. *Farmacogenetica* → studio di geni che codificano per recettori/molecole target note

Esempio: varianti geniche sul trasportatore della serotonina influenza il trattamento con fluvoxamina (SSRI), i soggetti con variante short e long avranno una scala di Hamilton molto differente: durante le settimane di trattamento il punteggio si abbasserà molto di più nei pazienti omozigoti per L rispetto a quelli omozigoti per S.

Altri target studiati dalla farmacogenetica sono molecole target del farmaco stesso: gli anti-depressivi agiscono sul sistema ipotalamo-ipofisi-surrene influenzato dallo stress che agisce a livello del SNC, si ha rilascio di una serie di ormoni fino al rilascio finale degli ormoni dello stress: i glucocorticoidi come il cortisolo.

I glucocorticoidi vanno ad agire su diversi organi andando ad agire sul recettore per i glucocorticoidi e mineralocorticoidi, una molecola che interferisce è **FKBP5** che a seconda della variante genetica presente darà una differente risposta al farmaco anti-depressivo ed influenzerà la recurrenza degli eventi anti-depressive.

Vi sono delle varianti geniche che vanno ad influenzare la quantità del gene che viene prodotto e così influenzare la risposta al trattamento farmacologico, ad esempio i livelli di proteina prodotta sono diversi a seconda del genotipo del soggetto.

Queste stesse varianti vanno anche ad influenzare la risposta al trattamento farmacologico con diversi farmaci: soggetti con un certo genotipo dopo 5 settimane hanno un miglioramento della sintomatologia depressiva rispetto ad altre non solo per gli SSRI, ma anche per farmaci triciclici etc...

Un altro aspetto per cui valutare la farmacogenetica in trattamenti con farmaci antidepressivi sono gli effetti collaterali differenti che possono insorgere: aumento di peso, sindrome metabolica e agranulocitosi indotta dal trattamento con la clozapina etc...

Esempio: Si è visto che differenti varianti a livello del genotipo influenzano il trattamento con la clozapina perché possono portare in modo differente ad agranulocitosi in pazienti con schizofrenia.

Esempio: diversi geni come HTR2C HTR2A influenzano la risposta al trattamento farmacologico.

Esempio: sempre più studi evidenziano come diversi polimorfismi per il recettore di tipo 2 per la dopamina influenzano l'insorgenza della dischinesia tardiva.

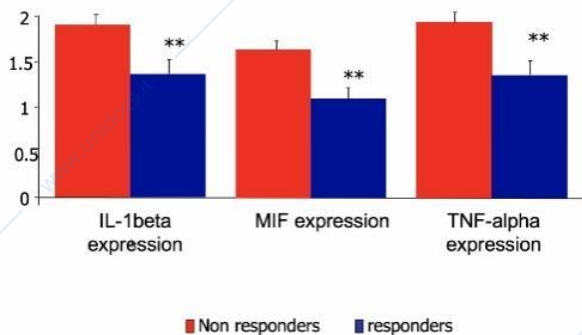
Esempio: varianti geniche DRD3 portano ad insorgenza di effetti collaterali in modo differente.

Partendo dai singoli geni candidati si vuole arrivare ad analizzare l'intero profilo genomico dell'individuo per individuare una terapia specifica per il soggetto nella patologia psichiatrica capendo così sia le eventuali vulnerabilità che l'efficacia del trattamento su quel soggetto.

Oltre a marcatori genetici visti fino ad ora (polimorfismo di geni noti) possiamo utilizzare marcatori di mRNA.

Esempio: nella depressione maggiore il mezzo che possiamo ottenere con maggiore facilità è il prelievo di sangue da cui possiamo ottenere e misurare proteine, varianti geniche del DNA e mRNA che può essere utilizzato a due scopi differenti:

- Si può studiare il marcatore noto in due gruppi diversi di cui uno di controllo e uno di depressi
- Si studia il marcatore in un gruppo di depressi per prevedere o monitorare la risposta farmacologica: capire chi risponderà o meno ad una terapia per iniziare la terapia personalizzata e risparmiare tempo e tentativi.



Molto importanti per la depressione maggiore sono i marcatori legati all'infiammazione (alterata nella depressione maggiore), per esempio i livelli di citochine in pazienti diversi prevede poi una diversa risposta al trattamento.

Questo approccio può essere usato per predire la risposta ed individuare una risposta più vicino possibile al 100%.

Concetti principali:

- Identificare marcatori sia per predire lo sviluppo di effetti collaterali che per il trattamento farmacologico adatto
- Tra i biomarcatori possiamo avere tipi differenti: di tipo genetico, quantità di proteine, quantità di mRNA

Patologie psichiatriche sono complesse, perciò dobbiamo usare un approccio complesso combinando differenti test per aumentare l'attendibilità.