

Svelami che citocromo hai e ti dirò che pillola prendere

Con le scoperte della farmacogenomica si apre l'era delle terapie personalizzate. Nascono le "wonder drugs": luce verde alla prima medicina per la fibrosi cistica

MARIA PIA BOZZETTI
UNIVERSITA' DEL SALENTO

Ogni tanto, meno spesso di quanto vorremmo, viene annunciato un nuovo farmaco rivoluzionario. Il simbolo della nuova era genomica potrebbe essere il primo farmaco mai sviluppato per la fibrosi cistica. I risultati della sperimentazione sono stati incoraggianti, almeno per un sottogruppo di pazienti, e gli Usa hanno appena dato il via libera alla commercializzazione. Ma sarebbe sbagliato credere che il cammino verso la medicina del futuro sarà lastricato di «wonder drugs» per malattie oggi incurabili. La nostra salute ha molto da guadagnare anche dal raggiungimento di traguardi meno eclatanti, come somministrare a ciascuno il giusto trattamento nella giusta dose, grazie alle crescenti conoscenze sui geni che controllano il metabolismo dei farmaci.

Le terapie farmacologiche non hanno gli stessi effetti terapeutici su tutti i pazienti. Se si somministra lo stesso principio attivo a un gruppo omogeneo di soggetti con la stessa diagnosi, alcuni risponderanno bene, altri risponderanno poco, altri non risponderanno affatto. Alcuni pazienti, inoltre, possono manifestare risposte avverse, che sono qualcosa di più e di diverso rispetto ai comuni effetti collaterali. Queste reazioni ai farmaci sono legate alla risposta individuale di soggetti predisposti e possono essere così gravi e diffuse da rappresentare la quar-

ta causa di morte dopo malattie cardiovascolari, tumori e ictus.

La variabilità individuale nelle risposte ai farmaci dipende da diversi fattori, tra cui età, sesso, peso corporeo, malattie, dieta, alcool, tabacco e altri farmaci. Ma anche e soprattutto dalla costituzione genetica dei singoli individui, di cui si occupa un'apposita disciplina: la farmacogenetica. Per comprendere come la variabilità genetica individuale influenzi il tipo di risposta a un determinato trattamento è necessario immaginare il percorso del farmaco nell'organismo; non dobbiamo dimenticare, infatti, che il farmaco è una sostanza estranea e quindi il nostro corpo lo modifica chimicamente per facilitarne l'eliminazione. In alcuni casi si somministra un profarmaco che non ha alcuna attività farmacologica e si sfruttano le stesse reazioni per trasformarlo nella forma attiva. Succede, ad esempio, alla codeina che viene convertita in morfina.

Queste trasformazioni metaboliche sono effettuate da enzimi che sono il prodotto diretto dei geni. Le differenze genetiche, dunque, possono modificare la quantità sintetizzata o la funzionalità degli enzimi coinvolti nella cascata di eventi di cui è protagonista il farmaco, influenzando, di conseguenza, la sua efficacia e la sua tossicità.

I principali responsabili della prima fase di «biotrasformazione» dei farmaci sono i citocromi P450, che sono enzimi localizzati principalmente a livello epatico, ben conservati nel corso dell'evol-

uzione. Nel genoma umano ci sono 57 geni per i citocromi P450, raggruppati in famiglie e sottofamiglie. In particolare, tre citocromi metabolizzano la maggior parte dei farmaci di uso comune, tra cui analgesici, antitumorali, antiipertensivi, antiepilettici, antiallergici, antiinfiammatori, antivirali. I geni che codificano per questi enzimi presentano molte differenze individuali, i cui effetti si manifestano nella produzione di enzimi molto, poco o affatto funzionanti. Se un soggetto fosse un «metabolizzatore debole», cioè non producesse uno di questi citocromi o ne producesse una versione difettosa, potrebbe subire gli effetti tossici della persistenza del farmaco nell'organismo. Se invece fosse un «metabolizzatore rapido», ovvero ne producesse una quantità eccessiva, il farmaco sarebbe eliminato prima di esplicare il suo effetto terapeutico. La situazione si ribalterebbe nel caso in cui la molecola venisse somministrata sotto forma di profarmaco. Conoscere la costituzione genetica di ciascuno per questi «loci», insomma, servirà a limitare le risposte avverse e a non somministrare farmaci completamente inefficaci nei soggetti geneticamente predisposti all'una o all'altra eventualità. Le informazioni sui citocromi, probabilmente, contribuiranno allo sviluppo di quella medicina personalizzata di cui tanto si parla e che sta iniziando a muovere i primi passi.

A cura dell'Agi - Associazione Genetica Italiana

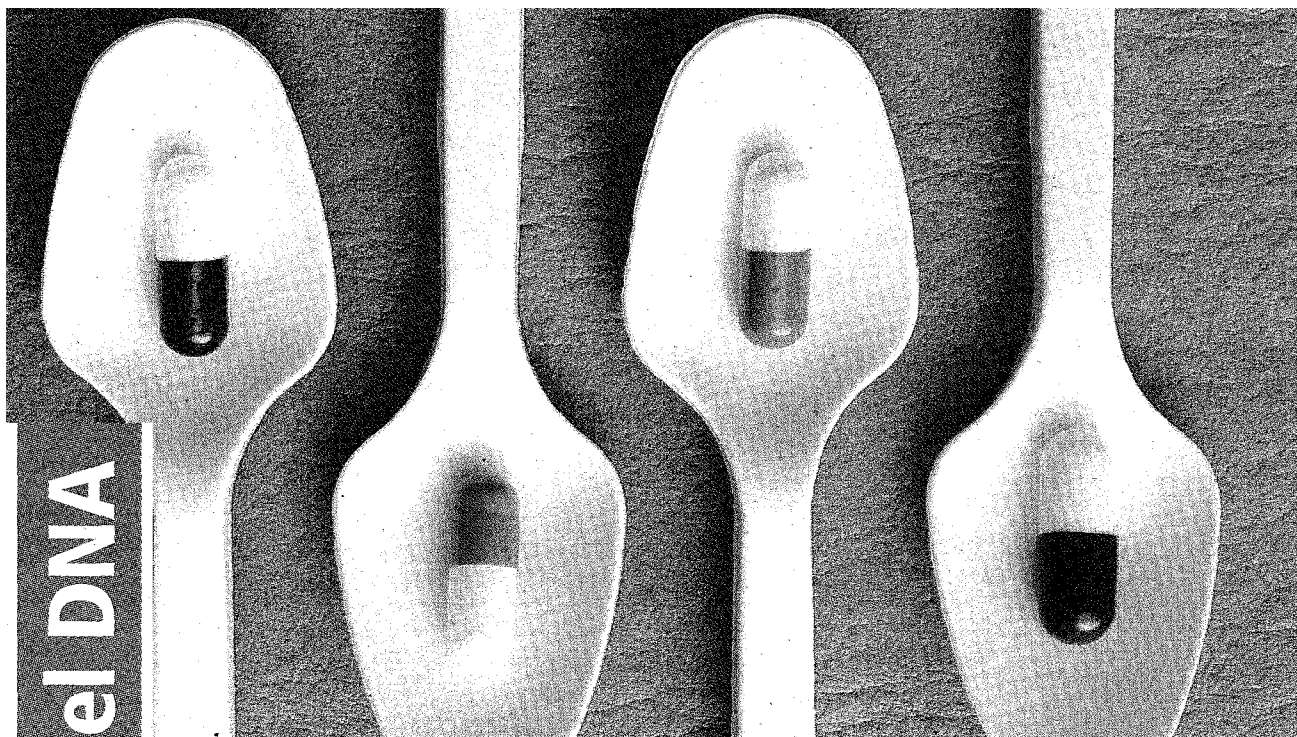
4 - CONTINUA LA PROSSIMA SETTIMANA



Maria Pia Bozzetti Genetista

RUOLO: E' PROFESSORESSA DI GENETICA
ALL'UNIVERSITÀ DEL SALENTO

IL SITO: [HTTPS://WWW.UNISALENTO.IT/
WEB/GUEST/HOME_PAGE](https://www.unisalento.it/web/guest/home_page)



E' scritto nel DNA