

LA MEDICINA PERSONALIZZATA ED IL SUO PERCORSO PER SELEZIONARE FARMACI PIU' EFFICACI PER IL PAZIENTE

Daniela Cogito

Coordinatore: Carla Caramella
Relatore: Ida Genta

MASTER DI II LIVELLO IN TECNOLOGIE FARMACEUTICHE E ATTIVITA' REGOLATORIE, UNIVERSITA' DI PAVIA

INTRODUZIONE

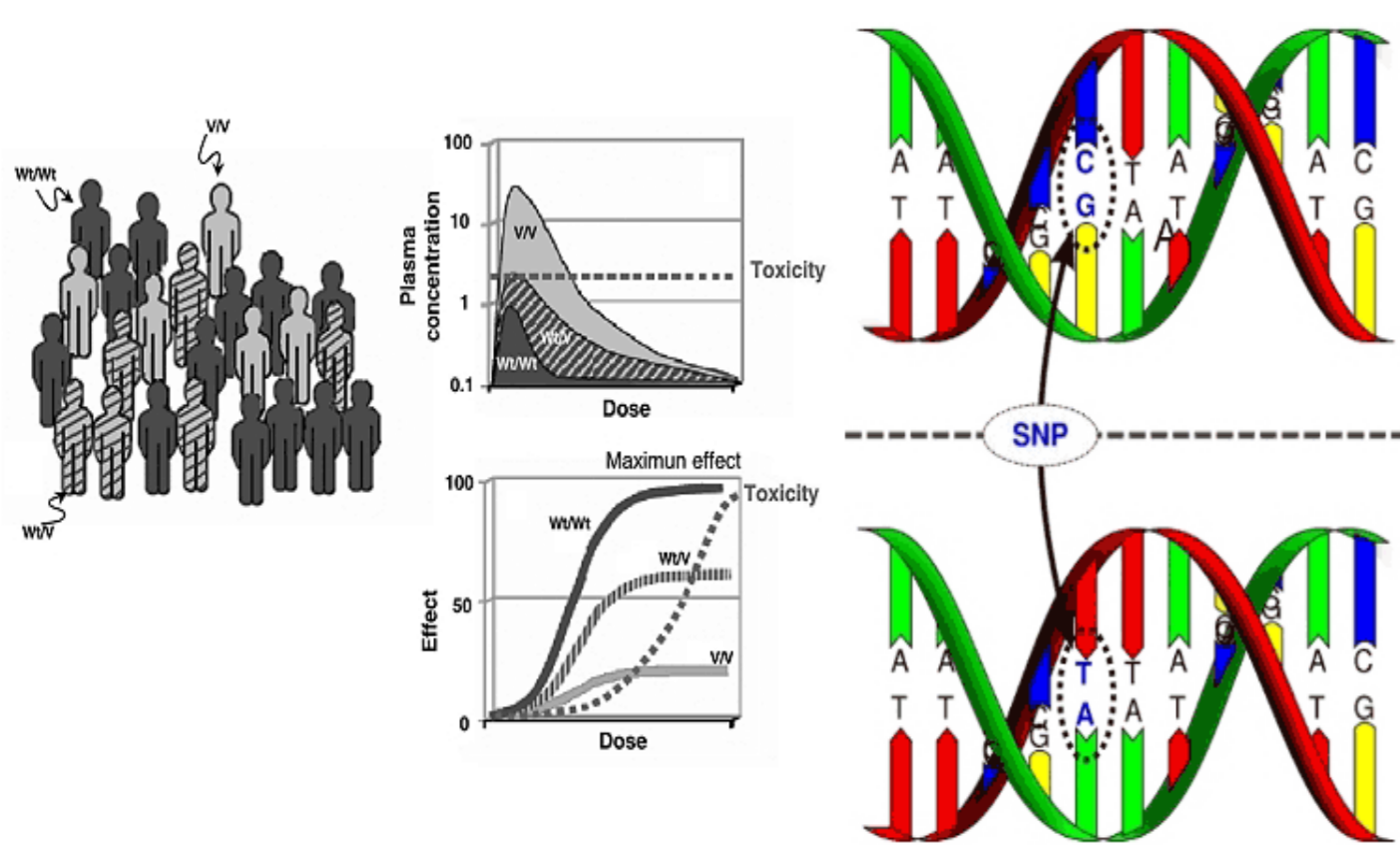
Con il termine di medicina personalizzata o medicina di precisione si intende oggi il modello di medicina caratterizzato dalla possibilità di identificare la suscettibilità di un singolo individuo alle malattie comuni, di misurarne il livello di rischio, di personalizzare la terapia e di offrire nuove opzioni terapeutiche basate sull'interazione dei farmaci con nuovi bersagli molecolari con la finalità di assicurare il miglior esito possibile in termini di salute.

OBIETTIVI

In questo lavoro, in particolare, viene sviluppato il concetto di medicina personalizzata con la descrizione delle nuove tecnologie genomiche che permettono di caratterizzare il patrimonio genetico dei diversi individui tramite specifici test genetici e di correlarlo pertanto alla loro risposta ad un dato farmaco consentendo così di individuare il miglior trattamento terapeutico per ciascun profilo genetico.

E' noto che la variabilità nella risposta ai farmaci può essere influenzata da molteplici fattori, siano essi fisiologici (età, sesso, peso corporeo, ecc), patologici, ambientali (dieta, uso/abuso di alcool, tabacco, droghe, ecc) e/o genetici. I fattori genetici ed in primis le mutazioni del DNA come i polimorfismi SNPs (Single Nucleotide Polimorphisms), sono responsabili, in una misura che varia dal 20 al 95% dell'imprevedibilità del successo di una terapia farmacologica in quanto possono interessare geni che regolano il metabolismo, il trasporto ed il target dei farmaci, oltre che la suscettibilità ad una patologia.

Figura 1



Conseguenza dei polimorfismi sulla concentrazione plasmatica e sull'effetto del farmaco. Evans and McCleod, New Engl J Med 2003

RISULTATI

Dal punto di vista della pratica clinica l'individuazione di tali mutazioni mediante specifici test può rispondere a molteplici obiettivi:

- aumentare l'efficacia del trattamento e ridurre il rischio che si manifestino effetti avversi in seguito alla somministrazione di un determinato farmaco (citiamo ad es. **Abacavir** e **Codeina**)
- ridurre il costo della terapia, evitando la somministrazione di farmaci inefficaci per determinati pazienti (citiamo ad es. **Clopidogrel**)
- consentire di recuperare molecole in prova selezionando pazienti responder e non responder (citiamo ad es. **Trastuzumab**)
- adattare la dose del farmaco all'individuo e disporre di alternative terapeutiche tenendo conto del suo profilo genetico (citiamo ad es. **Warfarin** ed **Azatioprina**).

Esempi di polimorfismi genetici che influenzano la risposta ai farmaci:

Drug	Variable clinical effects	Genes with variants	Possible mechanism
Azathioprine and mercaptopurin	Increased haematopoietic toxicity Reduced therapeutic effect at standard doses	TPMT	Hypofunctional alleles Wild-type alleles
Imatinib	Increased haematopoietic toxicity	UGT1A1	Decreased expression due to regulatory polymorphism
Fluorouracil	Increased toxicity	DPD	Absorption of enzymatic activity due to exonic mutation
Antidepressants, β -blockers	Increased toxicity	CYP2D6	Hypofunctional alleles
Codeine	Decreased analgesia		Gene duplication
Omeprazole	Peptic ulcer response	CYP2C19	Hypofunctional alleles
Warfarin	Increased anticoagulant effects Reduced anticoagulant effects	CYP2C9 VKORC1	Coding region variants causing reduced S-warfarin clearance Variant haplotypes in regulatory regions leading to variable expression
HIV protease inhibitors, digoxin	Decreased CD4 response in HIV-infected patients, decreased digoxin bioavailability	ABCB1 (MDR-1)	Altered P-glycoprotein function
Abacavir	Immunologic reactions	HLA variants	Altered immunologic responses
β 1-antagonists	Decreased cardiovascular response	β 1-adrenergic receptor	Altered receptor function or number
β 2-agonists	Decreased bronchodilation	β 2-adrenergic receptor	Altered receptor function or number
Diuretics	Blood pressure lowering	Adducin	Altered cytoskeletal function by adducin variants
QT prolonging drugs	Drug-induced arrhythmia	Ion channels (HERG, KvLQT1, hMin, etc)	Exposure of subclinical reduction in hERG, KvLQT1, hMin, etc, repolarizing currents by drugs (MPP1)
HMG-CoA reductase inhibitors (statins)	Low density lipoprotein cholesterol lowering	HMGCR	Altered HMG-CoA reductase activity

Figura 3
Esempi di polimorfismi genetici che influenzano la risposta al farmaco

CONCLUSIONI

In conclusione, l'introduzione nella pratica clinica delle nuove tecnologie in grado di identificare la suscettibilità a determinate patologie e di predire la risposta ad un determinato trattamento farmacologico ha consentito lo sviluppo della medicina personalizzata in modo che a ciascun paziente venga prescritto il giusto farmaco alla giusta dose massimizzando l'efficacia e minimizzando i rischi.

Figura 2
Esempio di tecnologia di microarray di DNA per lo studio degli acidi nucleici e l'individuazione dei polimorfismi.

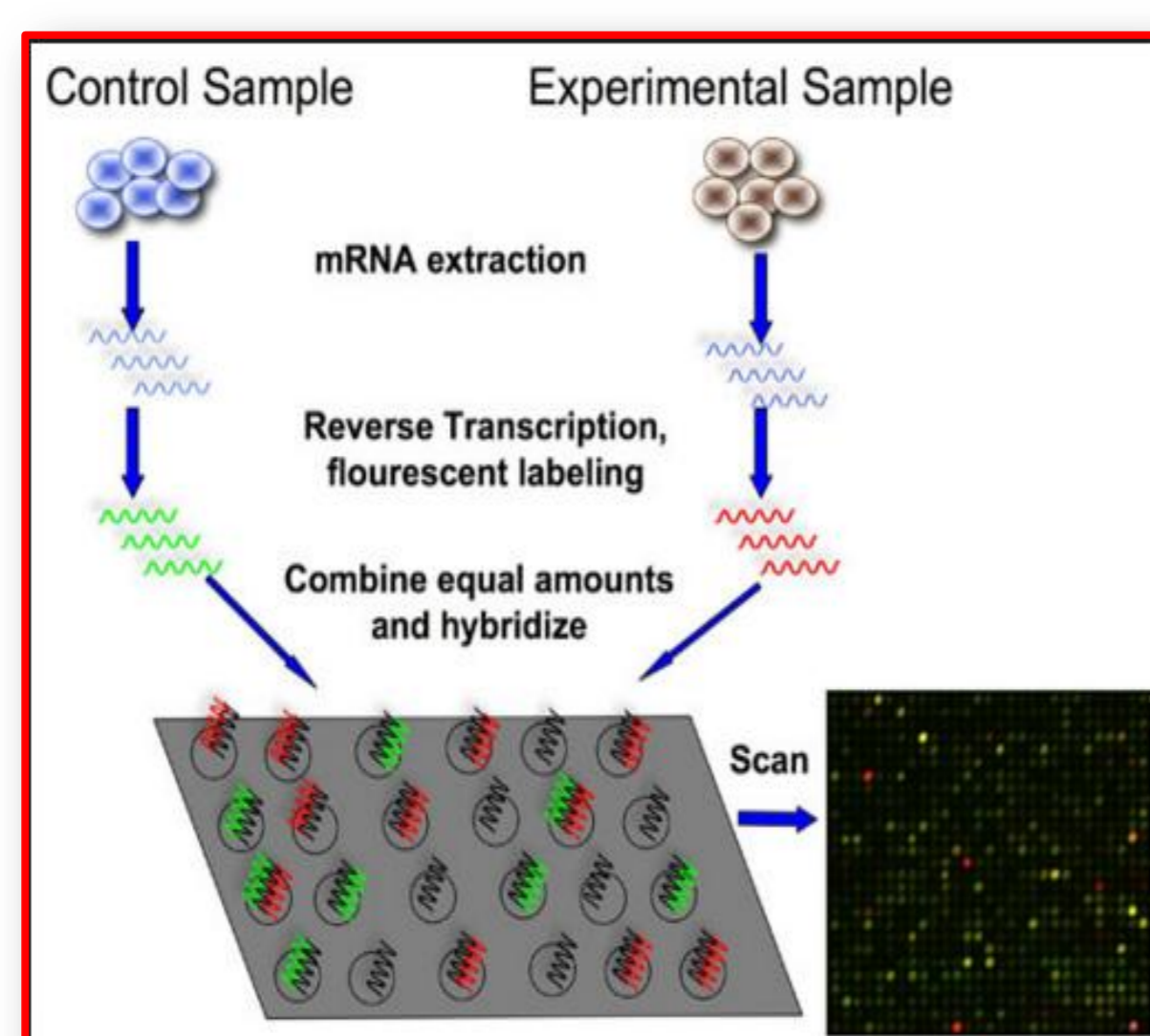
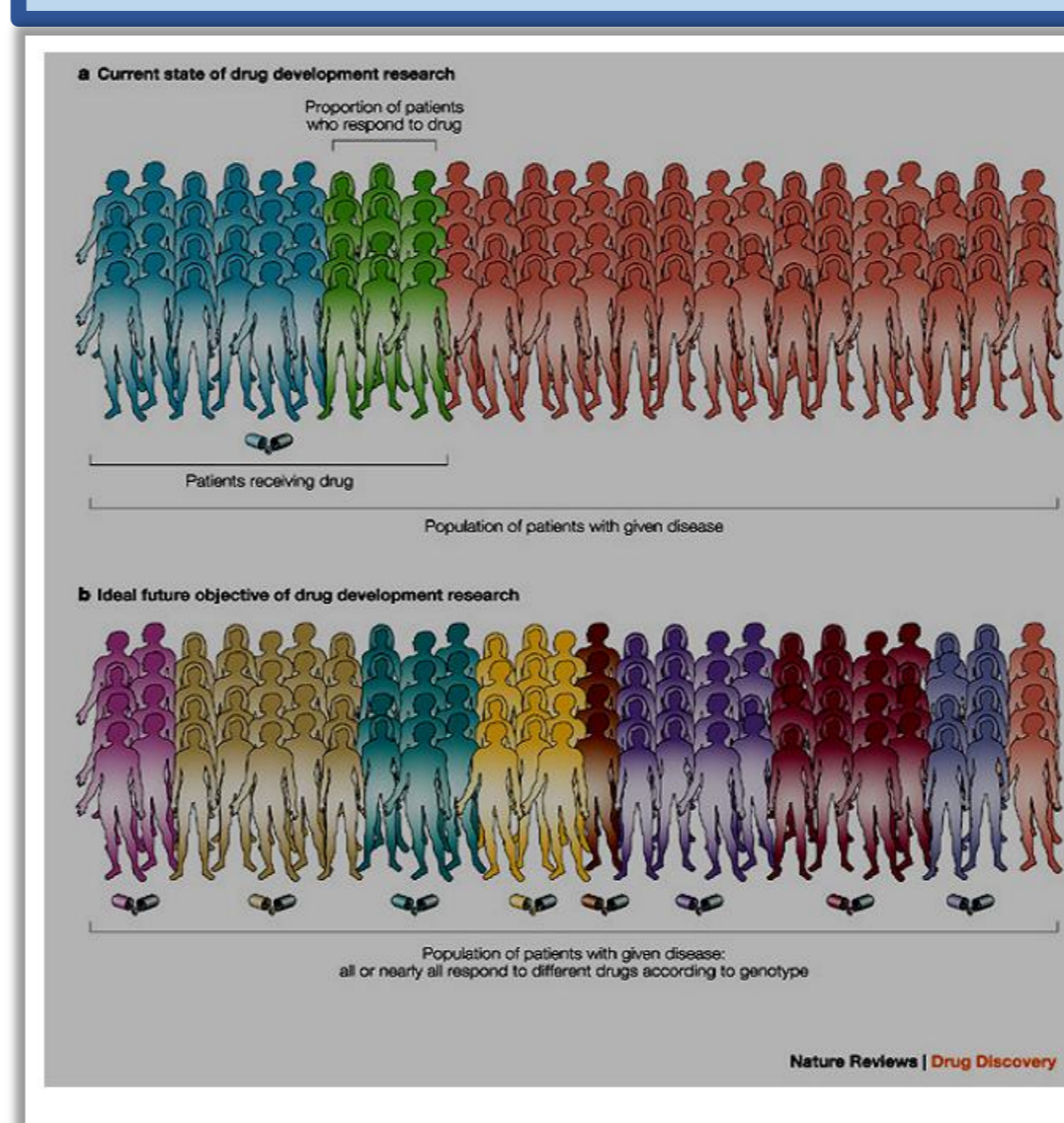


Figura 4
Esempio di scenario futuro di applicazione della medicina personalizzata



BIBLIOGRAFIA

Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine (Pharmacological Reviews, 63:437-459,2011); Pharmacogenomics-Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects (The New England Journal of Medicine, Feb.6 2003); Pharmacogenomics and Individualized Medicine: Translating Science Into Practice (Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol.92, No.4, October 2012)