

# Farmacogenetica dei farmaci antiepilettici

M.W. Mann, S. Chhun, G. Pons

*La farmacogenetica studia l'effetto del patrimonio genetico e dei suoi polimorfismi sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica dei xenobiotici. Nel settore dei farmaci antiepilettici (FAE), la ricerca si è da tempo concentrata sulla loro farmacocinetica. Due polimorfismi del CYP 450 2C9 sono noti per il loro effetto di rallentamento sul metabolismo della fenitoina, esponendo i soggetti interessati a un rischio di sovradosaggio. Circa il 30% dei pazienti epilettici non risponde ai FAE. Queste epilessie farmaco-resistenti pongono un problema importante, rispondendo probabilmente a delle cause multiple, anche genetiche, che influenzano la risposta farmacodinamica. Dei polimorfismi genetici possono eventualmente modificare delle proteine di trasporto transmembrana e, perciò, la penetrazione intracerebrale dei FAE. Delle epilessie monogeniche idiopatiche sono rare e spesso associate a mutazioni di canali ionici. Non si conosce attualmente un rapporto preciso tra le modificazioni delle proprietà di questi canali ionici e il fenotipo clinico. D'altra parte, non si dispone di opzioni terapeutiche specifiche. Dei polimorfismi di recettori neuronali sono suscettibili di divenire un altro campo di indagine, anche se un primo studio, che constataba un rapporto tra un polimorfismo di un recettore (subunità alfa di un canale sodico voltaggio-dipendente) e la dose massima prescritta di due FAE tradizionali, non è stato confermato. La farmacogenetica può migliorare la prevenzione degli effetti indesiderati (EI) e della teratogenicità dei FAE. La capacità attuale di stabilire, a livello del genoma intero, il profilo dei single nucleotid polymorphisms permetterà un giorno la rilevazione di indicatori che predispongono a certi EI. Così, la Food and Drug Administration raccomanda, dal 2007, di ricercare nella popolazione asiatica, prima di qualsiasi prescrizione della carbamazepina, l'HLA B\* 1502 che è, in particolare nei cinesi Han, molto fortemente associato alla sindrome di Steven Johnson/Lyell. La farmacogenetica potrebbe ridurre il costo di sviluppo di nuovi farmaci, mirando dei recettori specifici, e rendere economicamente valido il loro sviluppo per malattie rare. Lo studio di questo nuovo campo si accompagna a nuovi rischi, tra cui sfruttamento illecito di dati genetici, l'emergenza di una «sottoclasse genetica» e una popolazione a profilo genetico infausto per assicurazioni, datori di lavoro e così via. D'altra parte, si intravede una nuova problematica medicolegale.*

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

**Parole chiave:** Farmacogenetica; Farmacogenomica; Farmaco antiepilettico; Canalopatia; Trasportatore multifarmaco; Citocromo P450; Farmaco-resistenza; Polimorfismo genetico; SNP

## Struttura dell'articolo

■ <b>Introduzione</b>	2
■ <b>Storia del concetto</b>	2
■ <b>Farmacogenetica delle vie metaboliche dei FAE</b>	2
Citocromi P450	2
CYP2C9	3
Uridina difosfato-glucuronosil-transferasi	3
Farmacogenetica delle molecole antiepilettiche	4
■ <b>Polimorfismi funzionali dei trasportatori di efflusso e loro possibile ruolo nella farmaco-resistenza ai farmaci antiepilettici</b>	5
P-glicoproteina	5
«Breast cancer resistance protein»	5
«Multidrug resistance-associated proteins»	5
Polimorfismi genetici del gene ABC1	5

■ <b>Farmacogenetica dell'effetto dei farmaci antiepilettici</b>	5
Canalopatie	5
Conseguenze terapeutiche delle canalopatie	6
■ <b>Farmacogenetica degli effetti indesiderati dei farmaci antiepilettici</b>	7
Teratogenicità e suscettibilità genetica	7
Effetti cutanei gravi dei farmaci antiepilettici	8
Effetti psichiatrici dei farmaci antiepilettici	8
■ <b>Prospettive</b>	8

## ■ Introduzione

La farmacogenetica tratta il rapporto esistente tra il patrimonio genetico di un individuo e una data molecola. Si richiede a questa disciplina di poter scegliere in futuro i farmaci adatti per un dato paziente, vale a dire un trattamento efficace senza effetti indesiderati importanti («medicina personalizzata»). La tecnica delle pulci a DNA (*microarrays*), associata a una moltiplicazione delle capacità di calcolo, permette l'immagazzinamento e l'analisi di grandissime quantità di informazioni genetiche (2,4 terabyte o 2 400 gigabyte per genoma, secondo una stima)<sup>[1]</sup>. Delle imprese informatiche e biotecnologiche compiono importanti investimenti in questo settore. Dei dati farmacogenetici conservano un valore predittivo per tutta la vita di un individuo, mentre delle variabili come età, peso e tipo di alimentazione da un lato e patologia, comedicaione e così via dall'altro sono sottoposte a variazioni costanti.

Il genotipo individuale può, in linea di principio, modificare il destino di uno xenobiotico praticamente in tutti gli stadi della farmacocinetica e della farmacodinamica. Allo stato attuale delle nostre conoscenze, il patrimonio genetico può avere un effetto determinante sulla sicurezza di un farmaco (cfr. infra) e può modificare l'effetto degli anticonvulsivanti a tre livelli: geni che codificano degli enzimi del metabolismo, geni che codificano dei trasportatori multifarmaco e geni che codificano dei recettori neuronali di queste molecole.

Delle varianti del genotipo che abbiano un impatto clinico sul metabolismo degli antiepilettici nella pratica clinica sono rare e riguardano soprattutto il citocromo P450 (CYP): due mutazioni del CYP 2C9 sono note per ridurre il metabolismo della fenitoina (cfr. infra). Le prospettive della farmacogenetica vanno ben oltre e comprendono una migliore conoscenza del controllo genetico dei trasportatori multifarmaco, delle canalopatie, così come della loro manipolazione farmacologica, dei geni di suscettibilità di diverse sindromi epilettiche e dei fattori genetici associati agli effetti indesiderati gravi degli antiepilettici.

I termini farmacogenetica e farmacogenomica sono spesso usati come sinonimi. I due termini si applicano in realtà a due approcci diversi: in genetica (approccio classico) si ricercano, a partire da una data malattia, dei geni associati, mentre la genomica prende la strada inversa: a partire da un gene identificato si ricerca il bersaglio associato: *the right disease for the available gene*<sup>[2]</sup>. Il campo della farmacogenomica include la risposta a un particolare xenobiotico rispetto al profilo SNP dell'individuo trattato, un'eventuale modificazione dell'espressione di un gene per una molecola, così come la possibilità del design di un nuovo farmaco in funzione di elementi genetici predittivi<sup>[3]</sup>.



## ■ Storia del concetto

Garrod (1857-1936) è, in genere, considerato il padre della «genetica della chimica». Lavorando su dei pigmenti urinari, egli si interessa all'alcaptonuria e alla porfiria scatenata dall'ipnotico sulfonal. Egli constata, nei bambini con un'alcaptonuria, una sovrarappresentazione di genitori consanguinei rispetto alla popolazione normale. È lui a sviluppare il concetto di «individualità chimica» nelle *Croonian lectures* verso il 1908. Nel 1909, egli pubblica «gli errori innati del metabolismo», quindi «i fattori innati di malattie»<sup>[4-6]</sup>. Il primo studio sperimentale di farmacogenetica risale al 1932: una trasmissione autosomica recessiva è evidenziata per la «cecità gustativa», l'incapacità ereditaria di rilevare il gusto (normalmente amaro) del feniltiocarbamide, una sostanza scoperta nella ricerca di un sostituto per lo zucchero. Questi ricercatori notano inoltre, in uno studio basato su 800 famiglie, che la frequenza della «cecità gustativa» varia in funzione dell'origine etnica<sup>[7]</sup>. Il termine «farmacogenetica» è creato da Vogel nel 1959<sup>[8]</sup>, mentre il termine «farmacogenomica» risale al 1998.

La storia più recente della farmacogenetica comincia con l'osservazione di concentrazioni plasmatiche o urinarie insolitamente alte o basse di farmaci somministrati a dosi abituali. Poco a

poco sono descritti la natura ereditaria di queste varianti biochimiche, gli enzimi responsabili, i loro geni e, infine, le variazioni delle sequenze di DNA all'origine di queste variazioni dell'attività enzimatica<sup>[9]</sup>. La maggioranza delle varianti genetiche inizialmente descritte era monogenica e associata a un polimorfismo genetico.

Gli effetti indesiderati (EI) della succinilcolina e dell'isoniazide sono esempi ben conosciuti. Un rilassamento muscolare anormalmente prolungato dopo una somministrazione di succinilcolina è spiegato con una variante genetica della butirrilcolinesterasi («pseudocolinesterasi»), con una riduzione dell'idrolisi della succinilcolina, il che prolunga l'effetto di questa molecola (paralisi muscolare e conseguente apnea)<sup>[10-12]</sup>.

Nella popolazione caucasica, circa un soggetto su 3 500 è omizigote per il gene della pseudocolinesterasi.

Questo esempio riguarda una reazione metabolica di tipo I (ossidazione, riduzione, idrolisi), mentre gli «acetilatori lenti» presentano un'anomalia metabolica di tipo II (reazioni di coniugazione). Diverse mutazioni della N-acetiltransferasi (NAT-2) sul cromosoma 8 sono all'origine di un'importante riduzione della clearance e di un aumento dell'emivita di eliminazione dei suoi substrati, tra cui isoniazide (farmaco antitubercolare), idralazina (antipertensivo) e procainamide (antiaritmico). Nei tre casi, sono osservati degli EI clinicamente significativi, come un'incidenza elevata di neuropatie sotto isoniazide negli individui interessati<sup>[3,13]</sup>. Degli effetti farmacologici indesiderati sono in rapporto con diverse malattie ereditarie, come la porfiria epatica, in particolare nella porfiria acuta intermittente, con le sue conseguenze note in epilettologia<sup>[14]</sup>.

## ■ Farmacogenetica delle vie metaboliche dei FAE

### Citocromi P450

Il metabolismo dei farmaci comprende da una parte delle reazioni dette di fase I (ossidazione, riduzione, idrolisi) e, dall'altra, delle reazioni dette di fase II, reazioni di coniugazione che portano al legame di una molecola endogena (acido glicuronico, amminocido come la glicocola, glutatione, radicali acetil- o metil-, ecc.) con uno xenobiotico o con i suoi metaboliti derivati dalle reazioni di fase I. La fase I precede spesso, ma non sempre, la fase II nella trasformazione di una molecola.

Le principali reazioni di fase I del metabolismo dei farmaci dipendono essenzialmente dai citocromi P450 (CYP). Esse trasformano i farmaci, i tossici e alcuni prodotti endogeni. I CYP sono presenti nella quasi totalità dei tessuti e in maniera più importante nel fegato. I citocromi sono divisi in famiglie (1, 2, 3, 4, ecc.), in sottofamiglie (A, B, C, ecc.) e in sotto-sotto-famiglie (1, 2, 3, ecc.) in funzione del grado di omologia nella sequenza degli aminoacidi di queste proteine. Questi enzimi hanno una maggiore o una minore specificità per i substrati che trasformano. La maggior parte delle reazioni catalizzate da citocromi dà origine a dei metaboliti inattivi, mentre altre possono dare origine a dei metaboliti tossici che devono essere trasformati per evitare delle lesioni tissutali. In altri casi, infine, la reazione dà origine a una molecola attiva a partire dalla molecola madre inattiva: si tratta dell'attivazione dei profarmaci<sup>[15]</sup>.

L'attività metabolica dei citocromi è molto variabile. Questa variabilità si osserva a causa dei fenomeni di induzione, di autoinduzione e di inibizione, del determinismo genetico e a causa della maturazione nel bambino: attività bassa per immaturità nel neonato e aumento dell'attività in funzione dell'età. Le mutazioni genetiche, dette varianti alleliche, sono all'origine della sintesi di enzimi in minor quantità, o meno efficaci, che fanno dei pazienti dei metabolizzatori lenti, soggetti a un accumulo del substrato da metabolizzare. È anche possibile il caso inverso, una mutazione che porta a un guadagno di funzione, per alcuni enzimi.

I principali geni candidati sono quelli che codificano gli enzimi di fase I del metabolismo, i citocromi P450 (CYP450) superfamiglia e il trasportatore di efflusso, la p-glicoproteina (P-gp). Almeno otto isoenzimi sono coinvolti nel metabolismo dei

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3049325>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3049325>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)