

Impiego dei test di fenotipizzazione dei citocromi epatici per predire il rischio di ADR nell'uomo

R. Padrini

Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Italia

Le reazioni avverse ai farmaci sono spesso dovute ad una ridotta capacità dell'organismo di eliminare i farmaci attraverso gli organi emuntori principali – rene e fegato. Mentre la funzionalità renale può essere facilmente misurata attraverso la clearance della creatinina, la capacità metabolica del fegato non dispone di test routinari che possano quantificare l'attività dei singoli enzimi implicati nel metabolismo dei farmaci. In campo sperimentale, tuttavia, sono state messe a punto varie metodiche di fenotipizzazione dei citocromi epatici che permettono di misurare in vivo l'attività di singoli enzimi o gruppi di enzimi in maniera minimamente invasiva. Tali tecniche prevedono la somministrazione piccole dosi di farmaci "sonda" metabolizzati da un singolo citocromo e la misurazione di parametri farmacocinetici plasmatici e/o urinari correlati con l'attività dell'enzima (clearance plasmatica, rapporto metabolico, etc.). Sono stati validati numerosi "cocktail" di farmaci sonda che consentono di valutare contemporaneamente l'attività dei citocromi maggiormente implicati nel metabolismo dei farmaci. Rispetto ai più noti test di genotipizzazione dei citocromi caratterizzati da polimorfismo genetico (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, etc.), la fenotipizzazione consente una migliore previsione dell'attività enzimatica nelle situazioni cliniche in cui può esistere una discordanza tra genotipo e fenotipo per il sovrapporsi di meccanismi post-trascrizionali, post-traduzionali ed epigenetici che modificano l'espressione genica. Cause note di discordanza sono la presenza di patologie epatiche, renali, infiammatorie, neoplastiche, l'uso di farmaci inibitori enzimatici che possono trasformare genotipi "metabolizzatori rapidi" in fenotipi "metabolizzatori lenti". Allo stesso modo i "metabolizzatori rapidi" possono diventare "ultrarapidi" per effetto dell'induzione enzimatica (da farmaci, da gravidanza). Clinicamente l'impiego della fenotipizzazione enzimatica ha dimostrato la possibilità di prevedere la tossicità di alcuni farmaci antitumorali (irinotecan, vincristina, azatioprina), la loro clearance (erlotinib, sunitinib, gefitinib, vinorelbina) o le loro concentrazioni plasmatiche (endoxifene). Inoltre, la fenotipizzazione consente di studiare le possibili interazioni farmacometaboliche (induzione/inibizione) in una fase precoce dello sviluppo dei nuovi farmaci o di comprendere il meccanismo alla base di reazioni avverse o dell'inefficacia di farmaci già in uso terapeutico. Nel corso della relazione verranno presentati esempi di tali applicazioni e i loro limiti.