

**La farmacogenomica
"rivoluzionerà" la medicina.
Con nuove opportunità
di diagnosi e cura per i singoli
pazienti; tempi inferiori per
scoprire farmaci più efficaci;
costi di terapia meno elevati
per i cittadini e lo Stato.**

**Ma il vero cambiamento
sarà per la prima volta una
medicina davvero a misura
di individuo.**

LE PROMESSE DELLA FARMACOGENOMICA

- La genetica molecolare sta modificando la medicina. Lo sta facendo sia sotto il profilo diagnostico sia sotto quello delle terapie farmacologiche che potranno essere personalizzate per aumentare l'efficacia dei medicinali sui singoli pazienti. Queste nuove prospettive, rese possibili dalla farmacogenomica, consentiranno ai medici di prescrivere il farmaco di volta in volta più adatto al malato tenendo conto del suo patrimonio genetico.
- Ma i vantaggi della farmacogenomica oltre che sul piano terapeutico si faranno sentire anche su quello economico. Grazie a particolari test farmacogenomici si avranno infatti diagnosi più sicure e veloci, con la conseguente riduzione del numero delle visite mediche necessarie e delle prescrizioni meno efficaci. Anche le sperimentazioni dei farmaci saranno più rapide e meno costose per le aziende. Che potranno così ottimizzare gli investimenti in ricerca.
- La farmacogenomica propone in definitiva, da una parte, nuove strategie per un uso più efficace ed economico dei prodotti farmaceutici convenzionali e, dall'altra, l'opportunità di sviluppare nuovi medicinali che terranno conto della normale variabilità della popolazione umana. Con l'obiettivo di proporre terapie più mirate e sicure.

LE PROMESSE DELLA FARMACOGENOMICA

La genetica molecolare e la trasformazione della medicina.

I progressi della genetica molecolare stanno trasformando radicalmente la pratica della medicina. Nel senso che stanno rendendo concreta la possibilità di ridefinire le malattie su basi genetico-molecolari e biochimiche, cioè a partire dagli eventi che governano a livello fondamentale la biologia della malattia piuttosto che su una correlazione empirica di segni clinici e di esiti terapeutici. Comincia a essere possibile suddividere malattie eterogenee come ipertensione, diabete e diverse altre patologie complesse come le sindromi neurodegenerative in entità discrete e spiegare la variabilità clinica di queste patologie su basi genetiche. E' di qualche settimana fa, per esempio, la dimostrazione di come attraverso la tecnologia dei microchips, che studia l'espressione differenziale dei geni nelle cellule, si possano distinguere due gruppi di malati con diversa evoluzione clinica di un particolare linfoma.

Le ricadute più importanti della genomica probabilmente non riguarderanno comunque così direttamente e a breve termine la diagnosi e la prevenzione delle malattie multifattoriali sulla base di test predittivi. Questo perché le mutazioni individuali che causano patologie come il cancro, il diabete o l'aterosclerosi avvengono con una frequenza relativamente bassa nella popolazione generale e quindi hanno uno scarso valore predittivo o terapeutico. Inoltre, data la ridondanza e la degeneranza dei meccanismi biochimici che controllano l'espressione dei geni, l'informazione genetica non è di per sé sufficiente a predire l'espressione fenotipica del tratto patologico. Queste considerazioni, analizzate anche nei loro risvolti economici, sono probabilmente all'origine di una contrazione degli investimenti da parte delle imprese biotecnologiche nello sviluppo di test genetici a carattere predittivo e prognostico.

La farmacogenomica

Invece, aspettative davvero promettenti sembrano riguardare l'utilizzazione delle strategie di ricerca genomica per indirizzare in modo più sicuro, efficace ed efficiente l'uso e la scoperta di farmaci, sia allo scopo di trattare la malattia sia per controllarne le manifestazioni di dolore e sofferenza. Ovvero la scienza genomica, in particolare la caratterizzazione estensiva della variabilità nucleotidica individuale, può rispondere all'esigenza di trasformare la clinica dei trattamenti farmacologici in modo da renderla più efficace ed economica, riducendo significativamente i rischi e i costi, ma soprattutto per scegliere il trattamento ottimale sulla base delle caratteristiche genetiche individuali che modulano l'azione del farmaco, nonché per rendere più efficienti e sicure le procedure di sviluppo di nuovi farmaci.

Questa nuova prospettiva è stata chiamata *farmacogenomica*, e si pone l'obiettivo di soddisfare delle istanze che sono sia cliniche sia industriali

sulla base dell'assunzione che l'emergere attraverso la ricerca genomica della variabilità genetica che a livello individuale influenza l'azione dei farmaci porterà allo sviluppo di nuove procedure diagnostiche e prodotti terapeutici che consentiranno al medico di prescrivere i farmaci selettivamente a pazienti per i quali saranno più efficaci e sicuri. In tal senso, più che di natura conoscitiva o predittiva, gli scopi della farmacogenomica sono pratici e riguardano l'utilizzazione delle informazioni genomiche su come la variabilità genetica individuale contribuisce agli effetti variabili dei farmaci in diversi individui per migliorare il trattamento del paziente e per economizzare le procedure di selezione e controllo di nuove entità chimiche che aspirano a diventare farmaci.

La farmacogenetica

Diversi studi genetici, in particolare alcuni condotti nei gemelli, hanno mostrato che l'ereditabilità delle variazioni negli effetti dei farmaci può essere estremamente alta, e vi sono indicazioni di effetti significativi controllati da singoli geni sull'azione dei farmaci più comuni. Sinora queste conoscenze avevano alimentato lo sviluppo di una branca a cavallo tra la farmacologia e la genetica, la *farmacogenetica*, che a partire dagli anni Cinquanta ha accumulato dati su diversi sistemi enzimatici geneticamente controllati, la cui variazione individuale si manifesta con risposte anomale o indesiderate a diversi farmaci. Di fatto si è visto che variazioni abbastanza comuni nei geni che codificano per enzimi implicati nel metabolismo dei farmaci sono responsabili dell'efficacia e della sicurezza dei trattamenti farmacologici. Per esempio, la famiglia dei geni del citocromo P-450 è una delle più studiate in quanto ne fanno parte i principali enzimi che metabolizzano i farmaci.

Le differenze tra farmacogenomica e farmacogenetica

In cosa si differenzia la farmacogenomica dalla farmacogenetica? Sostanzialmente nel fatto di concentrarsi specificamente sull'espressione del polimorfismo genetico, a livello sia della variabilità nucleotidica sia delle numerose proteine che sono coinvolte nelle risposte ai farmaci. Grazie alle potenzialità delle nuove tecnologie basate su microchips è possibile determinare simultaneamente diverse decine di migliaia di questi polimorfismi in un paziente o analizzare lo schema di espressione dei geni in un tessuto.

Le ricerche farmacogenomiche, diversamente dagli altri studi genomici, non comportano come presupposto la scoperta di nuovi geni. I geni che influenzano l'azione dei farmaci sono verosimilmente già in gran numero presenti tra i geni che sono stati scoperti attraverso le indagini condotte dai biologi cellulari e dai biochimici che spesso usano i farmaci come sonde per scoprire nuove funzioni e nuovi geni. Le strategie di punta per la farmacogenomica implicano la selezione di geni che si ritengono implicati in catene di reazioni biochimiche responsabili dell'azione, dell'attivazione e dell'eliminazione dei farmaci, e quindi l'identificazione della variabilità a livello della sequenza nucleotidica di

questi geni. Questa variabilità può essere studiata sia a livello biochimico, per valutarne la rilevanza funzionale nell'azione del farmaco, sia a livello di popolazione, per stabilire le associazioni statistiche con la variabilità fenotipica osservata a livello clinico. La disponibilità di dati sulle sequenze geniche, di saggi per la funzione genica e di strutture di molti di questi geni promette di ridurre il tempo, il costo e il rischio nell'uso di questa informazione nello sviluppo di prodotti.

Generalmente i farmaci vengono concepiti e commisurati per una persona media, cioè in modo da poter essere prescritti per il maggior numero di casi. Ma la persona media non esiste. Ognuno di noi è diverso sotto molti profili, e una delle variazioni umane più evidenti riguarda come rispondiamo ai farmaci. Esistono forti componenti genetiche sia per quanto riguarda le reazioni positive ai farmaci (cioè nelle persone in cui un farmaco funziona bene) sia per gli effetti negativi collaterali dei trattamenti farmacologici. Se si riesce a identificare le configurazioni di geni associate con questi effetti i medici potrebbero usare la genetica per fare scelte prescrittive migliori.

La farmacogenomica e la personalizzazione delle cure

Entro i prossimi cinque anni, ma forse anche prima, diversi farmaci probabilmente saranno venduti insieme a un semplice test farmacogenomico. Uno dei primi potrebbe per esempio riguardare il trattamento dell'ipertensione. Esistono più di 50 farmaci che i medici possono oggi prescrivere contro l'ipertensione. Attualmente la scelta del farmaco giusto avviene attraverso una procedura per tentativi ed errori, nel senso che si comincia con un farmaco e se questo non funziona bene si cambia la prescrizione fino a trovare il trattamento adatto per quella persona. Una simile procedura, tuttavia, non solo espone il paziente agli effetti non necessari di potenti composti chimici, ma rappresenta un costo per il servizio sanitario. Lo sviluppo di un opportuno test genetico potrebbe mettere il medico in condizione di stabilire immediatamente quale farmaco funzionerà in quel particolare paziente. Ma sarà altresì possibile evitare farmaci potenzialmente tossici e prescrivere terapie efficaci più tempestivamente, in altri termini affrontare in modo più efficace ed economico le malattie. In prospettiva, la farmacogenomica punta a una personalizzazione dei trattamenti, cioè a farmaci o combinazioni di farmaci che sono tagliati per un paziente individuale secondo il suo singolare patrimonio genetico.

I vantaggi sul piano economico

La diffusione di questi test consentirebbe un risparmio per i fornitori di cure sanitarie e terzi paganti, attraverso un incremento dell'efficacia della terapia iniziale prescritta, una riduzione del numero di visite mediche, l'annullamento dei costi dovuti a prescrizioni inefficaci ed eliminando le tossicità evitabili.

I vantaggi economici che potrebbero derivare dalla farmacogenomica non riguardano comunque solo il risparmio prescrittivo. Infatti, in un

contesto di cure “amministrate”, le opportunità per questo tipo di risparmio può anche rappresentare un’occasione di mercato per prodotti che entrano, che subentrano e devono competere con farmaci dotati di proprietà simili. Sebbene la commercializzazione di un prodotto per una popolazione ristretta riduce il mercato totale disponibile, il valore aggiunto attraverso la farmacogenomica può aumentare la penetrazione di mercato e incrementare il mercato per certi prodotti. In pratica ci si sta rendendo conto che un farmaco associato a un test genetico che ne assicuri l’efficacia e la sicurezza potrebbe acquisire un vantaggio competitivo sul mercato.

Anche dal punto di vista dei costi per lo sviluppo di nuovi farmaci, la farmacogenomica viene vista come un’opportunità. Se si considera che l’industria farmaceutica spende tra 500 e 700 milioni di dollari per ogni nuovo farmaco che viene approvato e che l’80% dei composti che vengono sperimentati non arriva all’approvazione, qualora una frazione significativa di questa percentuale fosse invece approvata per popolazioni selezionate si avrebbe un effetto straordinariamente positivo a livello dei costi per lo sviluppo dei farmaci.

Che questa prospettiva rappresenti più di un’aspirazione, bensì qualcosa di molto concreto è dimostrato dal fatto che un numero crescente di imprese biotecnologiche e farmaceutiche si stanno alleando e orientano la ricerca e lo sviluppo nel campo della diagnostica molecolare. Peraltro sono in continuo aumento i progetti di screening per analizzare i genomi di popolazioni umane e identificare mutazioni in centinaia di geni alla volta, anche se rimane aperto il problema della definizione della proprietà intellettuale delle sequenze geniche utilizzate per scopi diagnostici.

I vantaggi sul piano scientifico

Le strategie della farmacogenomica possono contribuire anche a rendere più efficaci ed efficienti le fasi di sperimentazioni di potenziali principi attivi. La sistematica identificazione della variabilità individuale durante lo sviluppo preclinico può essere usata per selezionare nuove entità chimiche che sono influenzate dalla variazione genetica prima che questi prodotti entrino nello sviluppo clinico. In tal senso la Food and Drug Administration (FDA) ha già valutato delle procedure per prendere in considerazione gli effetti genetici sul metabolismo dei farmaci come una componente standard della valutazione preclinica di una nuova entità chimica.

I test diagnostici per identificare la variabilità genetica in modo da predire l’efficacia o la tossicità dei farmaci possono anche essere usati come criterio di inclusione per stratificare pazienti nel contesto dei trial clinici. Stratificando i pazienti sulla base della variabilità genetica in pratica si può migliorare la sicurezza e aumentare il potere statistico di un trial clinico, riducendo il numero dei *responders* necessari per raggiungere la significanza statistica. E anche i costi e i tempi richiesti per

conseguire un'approvazione clinica iniziale per diversi farmaci possono in questo modo essere ridotti. Inoltre, certe entità chimiche nuove che non manifestano benefici statisticamente significativi in popolazioni non selezionate possono mostrare risposte significanti nelle popolazioni selezionate e essere approvate per questi individui.

E' consuetudine, nell'ambito della pratica clinica, affermare che la medicina non è una scienza ma un'arte, proprio perché esiste una straordinaria variabilità nella popolazione di pazienti. L'arte in genere implica tentare numerosi farmaci diversi e dosarne la posologia per trovare un regime che sia efficace per un paziente individuale. La farmacogenomica propone nuove strategie per un uso più efficace ed economico dei prodotti farmaceutici convenzionali senza i rischi e i costi dei tentativi necessari per trovare la terapia adatta a ogni paziente, così come l'opportunità di sviluppare nuovi prodotti che traggono vantaggio dalla normale variabilità della popolazione umana per proporre terapie più efficaci e sicure.

a cura di Gilberto Corbellini

Bibliografia

- Hodgson J, et al. *Pharmacogenomics: will the regulators approve?*
Nat Biotechnol. 1998 Mar;16(3):243-6.
- Housman D, et al., *Why pharmacogenomics? Why now?*
Nat Biotechnol. 1998 Jun;16(6):492-3.
- Persidis A. *Pharmacogenomics and diagnostics.*
Nat Biotechnol. 1998 Aug;16(8):791-2.
- Persidis A. *The business of pharmacogenomics.*
Nat Biotechnol. 1998 Feb;16(2):209-10.
- Sadée W. *Pharmacogenomics.* BMJ. 1999 Nov; 319: 1296-98.