

# LA FARMACOGENETICA DELLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI

## Pharmacogenetics of adverse drug reactions

Sarah Cargnin, Armando Genazzani

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara, Italia

### Keywords

Pharmacogenetics  
Pharmacogenomics  
Personalized medicine  
Adverse drug reaction

### Abstract

Adverse drug reactions (ADRs) are a major health concern and represent an important cause of morbidity and mortality worldwide. The factors affecting the risk of ADR are multiple and include individual genetic variability. Pharmacogenetics is the study of the genetic influence on drug response and has the potential to minimize ADR risk through the a priori identification of patients who should require dose adjustments or for which some specific drugs should be avoided. Nowadays, a number of marketed products show pharmacogenetic information in drug labels that may guide drug therapy decisions in order to reduce drug toxicity.

In the present article, we provide an overview of noteworthy examples of genetic predictors of ADRs among pharmacogenes involved in drug metabolism, drug transport, drug target binding and hypersensitivity reactions. Lastly, we briefly elucidate main barriers to implementing pharmacogenetic testing in the clinical setting.

## Introduzione

*Implementare la farmacogenetica nella pratica clinica significa abbandonare il metodo "trial and error" e ottimizzare la risposta ai trattamenti farmacologici, sia in termini di efficacia terapeutica che di sicurezza.*

*"È più importante conoscere che tipo di persona ha una malattia, piuttosto che conoscere il tipo di malattia che ha la persona" scrisse Ippocrate, più di 2500 anni fa, nel suo Corpus Hippocraticum [1]. Egli colse per primo come un approccio di cura, per essere efficace, dovesse tenere conto della variabilità interindividuale più che delle conoscenze sulla malattia di per sé, anticipando di fatto quello che è il principio su cui si fonda oggi la cosiddetta "medicina di precisione" o "medicina personalizzata". Con tali termini si identifica, attualmente, un modello medico secondo il quale gli interventi di prevenzione, diagnosi e trattamento della malattia devono essere scelti sulla base di caratteristiche specifiche del singolo individuo, che includono il suo corredo genetico, quello biologico, nonché fattori relativi al suo stile di vita.*

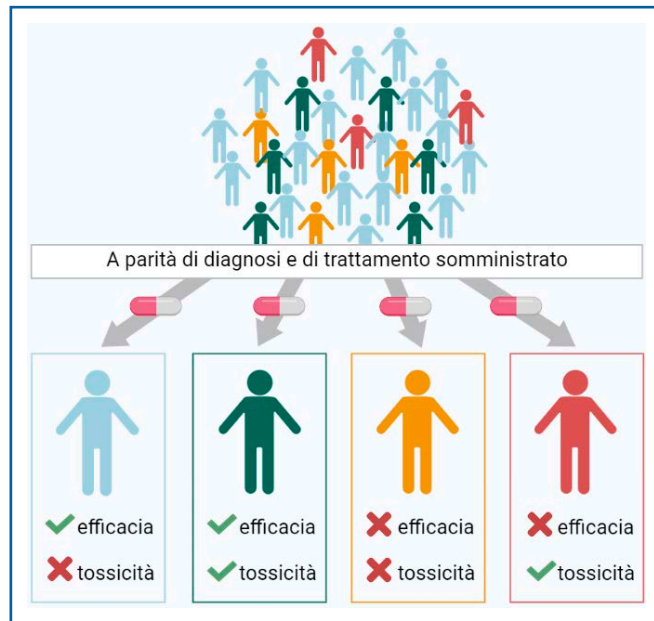
L'avvento della medicina personalizzata è stato il risultato di un profondo cambiamento paradigmatico nella ricerca biomedica e nella gestione clinica dei pazienti. Per decenni, il modello adottato per lo sviluppo di nuovi farmaci e la prescrizione delle terapie è stato unicamente quello del "one-size-fits-all", che prevedeva che a soggetti affetti dalla medesima malattia venisse somministrato lo stesso farmaco e al medesimo dosaggio [2]. Tuttavia, dalla letteratura e dalla pratica clinica è spesso emerso come, a parità di trattamento e di patologia, alcuni pazienti sperimentassero una ridotta, se non nulla, efficacia farmacologica e/o manifestassero reazioni avverse al farmaco (**Figura 1**) [3].

L'accumularsi di queste evidenze ha fatto sì che, gradualmente, si optasse per cercare di superare il tradizionale approccio terapeutico "generalista" al fine di adottarne uno personalizzato, capace di tenere conto della variabilità interindividuale dei pazienti e di risultare nella somministrazione del "farmaco giusto, al paziente giusto e a alla dose giusta". In tale contesto, grande attenzione è stata inizialmente volta all'identificazione di eventuali variabili cliniche del paziente, o inerenti al regime di trattamento, che fossero predittive del rischio di non beneficiare di un determinato farmaco [4]. A seguito degli enormi progressi fatti nell'ambito dello studio del genoma umano, un interesse

---

Corrispondenza: Sarah Cargnin. Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Largo Donegani 2, 28100 Novara, Italia.  
E-mail sarah.cargnin@uniupo.it

**Figura 1** La variabilità individuale nella risposta ai farmaci in termini di efficacia e tossicità.



sempre più crescente è stato volto all'analisi di potenziali fattori genetici germinali come ulteriori determinanti della risposta ai farmaci, intesa sia in termini di efficacia clinica che di tossicità farmaco-indotta. È in questo contesto che si inserisce la farmacogenetica, una branca della farmacologia che, tramite lo studio dell'impatto di varianti genetiche sull'efficacia e tossicità dei farmaci, si pone come strumento chiave per la personalizzazione delle terapie. In linea di principio, implementare nella pratica clinica l'uso di fattori farmacogenetici significa identificare a priori chi potrebbe non beneficiare di un dato trattamento, il tutto con lo scopo di evitare il processo di "trial and error" in cui si incorre quando si inizia una nuova terapia e di ridurre, così, al minimo il rischio di inefficacia farmacologica o di insorgenza di reazioni avverse.

## La reazioni avverse ai farmaci

**Le reazioni avverse ai farmaci rappresentano un problema di salute pubblica a livello globale. Non solo i fattori clinici e ambientali, ma anche quelli genetici contribuiscono a determinare il rischio individuale di sviluppare ADR.**

Le reazioni avverse ai farmaci (ADR, dall'inglese *adverse drug reaction*) rappresentano un problema di salute pubblica a livello globale. Le ADR sono note risultare in un significativo aumento del rischio di morbidità e mortalità nei pazienti che le sperimentano [5]. Si stima che in Europa siano circa 197.000 le morti annue dovute ad ADR [6] e che, negli Stati Uniti d'America, esse rappresentino una delle principali cause di morte nella popolazione generale [7]. Qualsiasi sia l'area terapeutica in esame, le ADR comportano un aumento significativo dei costi sostenuti dai sistemi sanitari [8], in quanto possono risultare nell'ospedalizzazione del paziente e/o nel prolungamento del suo ricovero, nell'effettuazione di esami aggiuntivi, nonché nella somministrazione di terapie per il trattamento dei sintomi e segni da esse stesse causate. Per rendere l'idea della dimensione del problema, si riporta che, in Europa, il 3,5% circa di tutti i ricoveri ospedalieri sia dovuto al manifestarsi di ADR e che, tra i pazienti già ospedalizzati per altre ragioni, il 10% circa abbia manifestato un ADR durante l'ospedalizzazione [9].

Le condizioni che possono esitare nello sviluppo delle ADR sono molteplici e includono eventuali prescrizioni inappropriate, dosaggi eccessivi del farmaco, nonché interazioni tra farmaci in regime di combinazione o politerapia. Quest'ultimo aspetto è certamente rilevante se si pensa ai trattamenti farmacologici per patologie croniche o ai pazienti anziani, nei quali almeno un soggetto su due risulta essere esposto quotidianamente a più di un farmaco [10, 11]. Essendo aumentata la longevità della popolazione, non stupisce quindi il fatto che la frequenza e la severità delle ADR siano in crescita [12].

Oltre a fattori di rischio indipendenti dal paziente per lo sviluppo di ADR, ne sono stati identificati alcuni intrinseci ad esso, che includono l'età, il sesso, lo stato nutrizionale, l'eventuale presenza di comorbidità, un'alterata funzionalità epatica o renale, nonché l'abitudine al fumo e al consumo di alcool [13]. Altrettanto importante come deter-

minante del rischio di insorgenza di ADR è risultato essere il corredo genetico individuale. È stato stimato che, nel complesso, i fattori genetici possano spiegare il 15-30% delle differenze interindividuali in termini di risposta clinica ai farmaci [13]. Ad oggi, sono oltre 100 i farmaci approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per i quali, nelle caratteristiche del prodotto, sono indicati eventuali test farmacogenetici disponibili, da effettuarsi prima o durante il trattamento [14]. Di questi test farmacogenetici, una consistente proporzione è mirata specificatamente a ridurre il rischio di sviluppare tossicità farmaco-indotte [15].

Per avere un'idea esaustiva di quali siano i diversi predittori farmacogenetici noti, si consiglia di visionare l'elenco degli stessi prodotto da *PharmGKB* [16] e dalla FDA [14], nonché di consultare le più accreditate linee guida di farmacogenetica, tra cui quelle sviluppate dal *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) [17], dal *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) [18] e dal *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety* (CPNDS) [19].

## I determinanti farmacogenetici dell'insorgenza di ADR

*I geni più studiati come potenziali determinanti dell'insorgenza di ADR sono generalmente coinvolti nella farmacocinetica o farmacodinamica di un dato trattamento oppure possono essere implicati nelle reazioni di ipersensibilità ai farmaci.*

I principali determinanti genetici della risposta farmacologica sono localizzati nei cosiddetti "farmacogeni", ossia geni noti per essere principalmente implicati nella farmacocinetica e/o nella farmacodinamica dei farmaci. Tali geni sono estremamente polimorfici e, se volessimo classificarli in maniera macroscopica sulla base del meccanismo tramite cui contribuiscono al rischio di ADR, potremmo distinguere quelli implicati:

- nelle reazioni di fase I e II del metabolismo dei farmaci;
- nel trasporto dei farmaci;
- nel meccanismo d'azione dei trattamenti;
- nella suscettibilità alle reazioni di ipersensibilità.

## Geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci

*Alcune varianti genetiche possono modulare il rischio di ADR in quanto capaci di influenzare l'attività metabolica di enzimi di fase I e di fase II implicati nella biotrasformazione dei farmaci.*

È da tempo noto come molti dei geni codificanti per enzimi coinvolti nelle reazioni metaboliche di fase I e di fase II presentino polimorfismi genetici capaci di alterare in maniera significativa la loro attività metabolica o espressione e, quindi, la loro capacità di biotrasformare i farmaci. Di questi geni, quelli che sicuramente hanno destato più interesse in farmacogenetica sono quelli appartenenti alla superfamiglia del citocromo (CYP) P450, di cui alcune isoforme delle famiglie CYP1, CYP2 e CYP3 svolgono un ruolo centrale nel metabolismo ossidativo dei farmaci (reazioni di fase I).

Ciò che si sa è che una o più varianti a carico di questi geni CYP possono risultare in una ridotta o aumentata attività metabolica/espressione del relativo enzima, a cui corrisponderà una minore o maggiore biotrasformazione del farmaco suo substrato. A seconda del genotipo per tali varianti, si potranno distinguere generalmente cinque diversi fenotipi, ossia metabolizzatori:

- i) "lenti", quando l'attività metabolica del loro CYP risulta ridotta o inibita del tutto;
- ii) "intermedi", se l'attività del citocromo si pone a cavallo tra quella "lenta" e quella "normale";
- iii) "normali", quando la funzionalità enzimatica del CYP risulta essere inalterata;
- iv) "rapidi", se il CYP metabolizza più velocemente rispetto a quello con fenotipo "normale" ma in maniera minore a rispetto a quello "ultrarapido";
- v) "ultra-rapidi", quando l'attività enzimatica sarà maggiore rispetto a quella rapida.

Chiaramente, a seconda del diverso fenotipo metabolico, cambierà il rischio individuale di non beneficiare del trattamento, e questo a fronte del variare della quantità di farmaco attivo disponibile a parità di dose.

Per comprendere meglio quando detto, riferiamoci, ad esempio, al gene *CYP2D6*, localizzato sul cromosoma 22q13.1 e codificante per un citocromo coinvolto nel metabolismo ossidativo di circa il 25% dei farmaci in commercio. Dalla letteratura emergono oltre 140 varianti genetiche localizzate su tale CYP, una decina delle quali riportate avere un effetto sull'attività metabolica dell'enzima [20]. Sulla base del genotipo individuale per *CYP2D6*, si possono identificare metabolizzatori lenti, intermedi, normali e ultrarapidi (**Tabella 1**), tra i quali i lenti e gli ultrarapidi sono in

assoluto quelli più a rischio di sviluppare tossicità o ridotti effetti terapeutici se esposti ad un farmaco substrato di CYP2D6. Focalizzandoci sulla tossicità, se venisse somministrata la stessa dose di un farmaco inattivato da CYP2D6 sia a metabolizzatori normali che a metabolizzatori lenti, questi ultimi avrebbero un maggior rischio di sviluppare ADR rispetto ai quelli con fenotipo “normale”, in quanto la capacità metabolica del loro CYP, e quindi l’inattivazione del farmaco, risulterebbero essere inferiori rispetto a quelle degli altri soggetti. Se, invece, un profarmaco attivato da CYP2D6 venisse somministrato, sempre alla stessa dose, a metabolizzatori ultrarapidi e normali, i primi avrebbero un rischio maggiore di incorrere nello sviluppo di ADR a causa della più rapida trasformazione del farmaco nella forma attiva rispetto ai metabolizzatori “normali”. Esempificativo in tale contesto è il test genetico per CYP2D6 negli utilizzatori di analgesici oppiacei che vengono metabolizzati da tale CYP, tra cui, ad esempio, la codeina. È noto che tale opioide risulti in ADR gravi in specifiche popolazioni, tra cui, *in primis*, i pazienti pediatrici sottoposti a tonsillectomia e/o adenoidectomia nonché i neonati allattati da donne trattate con tale farmaco [21]. È stato dimostrato che i metabolizzatori lenti manifestano una ridotta efficacia analgesica del farmaco, in quanto la biotrasformazione dello stesso a morfina, suo metabolita attivo, è molto più scarsa rispetto agli altri metabolizzatori. Al contrario, i metabolizzatori ultrarapidi sono risultati essere a maggior rischio di sviluppare tossicità da codeina, tra cui depressione respiratoria e morte. Alla luce di tale evidenza, le linee guida CPIC suggeriscono di evitare l’uso di codeina nei soggetti metabolizzatori lenti e ultrarapidi e, nel caso in cui sia necessaria l’assunzione di un oppiaceo, di non somministrare nemmeno il tramadolo, un altro substrato di CYP2D6 [22].

**Tabella 1** Assegnazione dei fenotipi per CYP2D6 sulla base dei diversi genotipi. *Modificata da Crews et al., 2021 [22].*

Metabolizzatore	Esempi di diplotipi <sup>a</sup>
ultra-rapido	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN
normale	*1/*10, *1/*41, *1/*9, *10/41x3, *1/*1, *1/*2, *2x2/*10
intermedio	*4/*10, *4/*41, *10/*10, *10/*41, *41/*41, *1/*5
lento	*3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6

<sup>a</sup> informazioni dettagliate riguardo a quali varianti definiscano i diversi alleli (\*) sono consultabili online all’indirizzo <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>.

Un altro gene CYP di grande interesse in farmacogenetica è CYP2C9, un gene sul cromosoma 10q23.33 che codifica per un enzima implicato nel metabolismo ossidativo di un centinaio di farmaci, tra cui fenitoina e warfarin, due molecole note per avere una stretta finestra terapeutica. I due SNP più conosciuti come capaci di impattare sull’attività metabolica dell’enzima sono rs1799853 (CYP2C9\*2) e rs1057910 (CYP2C9\*3), entrambi utilizzati negli algoritmi predittivi per l’aggiustamento dei dosaggi della fenitoina e del warfarin. Nello specifico, CYP2C9\*2 risulta in una riduzione del 30% dell’attività enzimatica di CYP2C9 mentre \*3 la riduce di circa l’80%. Sia nel caso della fenitoina che in quello del warfarin, le linee guida CPIC indicano aggiustamenti dei dosaggi in accordo con il genotipo di CYP2C9 per evitare l’insorgenza di tossicità farmacologiche, soprattutto nei metabolizzatori lenti [23, 24]. Le raccomandazioni CPIC riguardo all’aggiustamento dei dosaggi per la fenitoina sono riassunte in **Tabella 2**. Si rimanda, invece, alle linee guida CPIC per la consultazione del complesso algoritmo che guida la modificazione dei dosaggi del warfarin sulla base dell’etnia del paziente, del fenotipo di CYP2C9 e di altri due farmacogeni, ossia VKORC1 e CYP4F2 [24].

A circa 176 kb a monte di CYP2C9 si trova il gene CYP2C19, implicato nel metabolismo di fase I di clopidogrel e di diversi farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale, tra cui alcuni antidepressivi triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Sono note circa 40 varianti a carico di tale gene [25], di cui solo alcune sono riconosciute dalle linee guida come chiaramente utili ai fini farmacogenetici. Nello specifico, rs4244285 (CYP2C19\*2) e rs4986893 (CYP2C19\*3) sono due varianti che, se presenti, rendono l’enzima non funzionale, mentre rs12248560 (CYP2C19\*17) è riconosciuta risultare in un’augmentata espressione del CYP. L’essere portatori di uno o più alleli per \*2 e \*3 conferisce al paziente il fenotipo di metabolizzatore intermedio

**Tabella 2** Raccomandazioni terapeutiche proposte dalle linee guida CPIC per la somministrazione di fenitoina sulla base del fenotipo/genotipo per CYP2C9. *Modificato da Karnes et al., 2019 [23].*

Metabolizzatore	Genotipo	Implicazione	Raccomandazione terapeutica
<b>normale</b>	*1/*1	Metabolismo normale della fenitoina	Nessun aggiustamento terapeutico
<b>intermedio</b>	*1/*2	Metabolismo della fenitoina leggermente ridotto; non sembra aumentare il rischio di ADR	Nessun aggiustamento terapeutico
	oppure *1/*3, *2/*2	Ridotto metabolismo della fenitoina; le aumentate concentrazioni del farmaco possono risultare in un aumento del rischio di ADR	Per la prima somministrazione, utilizzare dosaggi standard. Per le successive, ridurre di circa il 25% la dose di mantenimento. A seguire, aggiustare il dosaggio sulla base del monitoraggio terapeutico, della risposta e della tossicità
<b>lento</b>	*2/*3, *3/*3	Ridotto metabolismo della fenitoina; le aumentate concentrazioni del farmaco possono risultare in un aumento del rischio di ADR	Per la prima somministrazione, utilizzare dosaggi standard. Per le successive, ridurre di circa il 50% la dose di mantenimento. A seguire, aggiustare il dosaggio sulla base del monitoraggio terapeutico, della risposta e della tossicità

(\*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*17) o lento (\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3). Per evitare l'insorgenza di ADR cardiovascolari indotte da clopidogrel, il cui rischio è elevato per tali fenotipi, le attuali linee guida CPIC sconsigliano l'utilizzo di tale molecola suggerendo la somministrazione, in alternativa, di prasugrel o ticagrelor [26]. Per quanto riguarda, invece, gli utilizzatori di antidepressivi triciclici, sempre per ridurre il rischio di ADR, si suggerisce per i metabolizzatori intermedi una riduzione del 25% della dose standard di partenza. Per i metabolizzatori lenti si consiglia, invece, di evitare l'uso di tali farmaci a favore della somministrazione di altri antidepressivi e, se ciò non fosse possibile, di ridurre del 50% la dose da somministrare, effettuando a seguire un monitoraggio terapeutico del farmaco [27]. Una situazione analoga si verifica per i metabolizzatori lenti che stanno per assumere un SSRI, per i quali, essendo alto il rischio di tossicità, si consiglia una riduzione del 25-50% della dose raccomandata di partenza a seconda della specifica molecola che si vuole somministrare [28].

*CYP2C19*, *CYP2D6* e *CYP2C9* sono solo alcuni dei geni polimorfici codificanti per enzimi appartenenti alla superfamiglia dei CYP. Altri potenziali farmacogeni investigati sono stati, ad esempio, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP3A4* e *CYP3A5*. Tuttavia, nessun farmaco autorizzato da FDA o dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) vede riportato nelle proprie "caratteristiche del prodotto" un test farmacogenetico basato tali CYP [29].

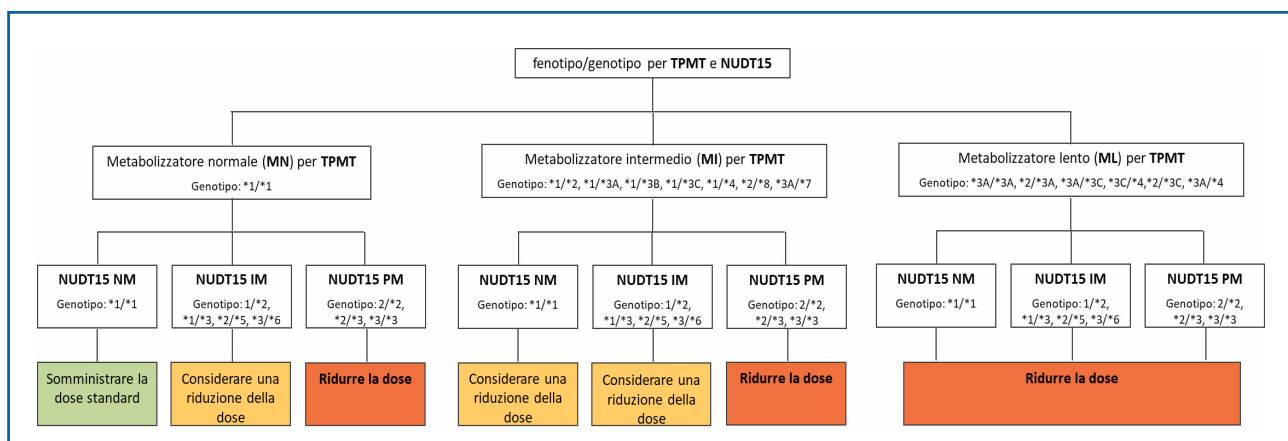
Oltre alle reazioni ossidative, nel metabolismo di fase I dei medicinali sono coinvolte anche reazioni di idrolisi e di riduzione. È nell'ambito di quest'ultima categoria di reazioni metaboliche che si colloca un gene largamente studiato in oncologia e per il quale si dispone di evidenze farmacogenetiche molto robuste, ossia il gene *DPYD*. Esso codifica per la diidropirimidina deidrogenasi, un enzima che svolge un ruolo chiave nel catabolismo delle fluoropirimidine, come 5-fluorouracile e capecitabina. L'utilizzo di questi farmaci nel trattamento di diversi tumori solidi è risultato essere associato all'insorgenza di gravi tossicità gastrointestinali ed ematologiche (31-34% dei casi), talvolta anche letali, a causa delle quali spesso si è resa necessaria una riduzione della dose o la sospensione del trattamento [30]. Responsabile di tali tossicità severe è un deficit della capacità catabolica di *DPYD*, di cui diverse varianti genetiche sembrano essere le principali responsabili. Sono decine le varianti più o meno rare identificate nel gene *DPYD*. Tra queste, l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), in linea con il parere dell'EMA *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (nota del 13/3/2020 (EMA/125891/2020)), raccomanda la genotipizzazione di tutti i pazienti candidati al trattamento con fluoropirimidine per le mutazioni c.1236G>A (c.1129-5923C>G), c.1679T>G, c.1905+1G>A e c.2846A>T [31]. Nello specifico, c.1905+1G>A risulta nella deplezione completa dell'attività enzimatica mentre le rimanenti sono risultate essere correlate a una riduzione moderata della capacità catabolica di *DPYD* [32]. Gli aggiustamenti di dosaggio sulla base del fenotipo di *DPYD* prodotte dall'AIOM sono esplicitati in **Tabella 3**.

Infine, oltre ai geni implicati nelle reazioni ossidative di fase I, sono noti anche alcuni farmacogeni aventi un ruolo chiave nelle reazioni di coniugazione di fase II. Tra questi si

**Tabella 3** Raccomandazioni terapeutiche proposte dall'AIOM per la somministrazione di fluoropirimidine sulla base del fenotipo/genotipo per DPYD. *Modificato da Raccomandazioni 2019 per analisi farmacogenetiche* [31].

Genotipo DPYD	Dose di fluoropirimidine consigliata	
<b>Omozigote wild-type</b>	c.1236GG	100%
	c.1679TT	
	c.1905+1GG	
	c.2846AA	
	*c.2194GG	
<b>Eterozigote</b>	c.1236GA	75%
	c.1679TG	50%
	c.1905+1GA	
	c.2846AT	85%
	*c.2194GA	
<b>Omozigote mutato</b>	c.1236AA	50%
	c.1679GG	Non somministrare fluoropirimidine
	c.1905+1AA	
	c.2846TT	
	*c.2194AA	70%

annoverano i geni *UGT1A1* (uridina glucuronosiltransferasi isoforma 1A1), *TPMT* (tiopurina metiltransferasi), *NUDT15* (*nucleoside diphosphate linked moiety X-type motif 15*) e *HNMT* (istamina N-metiltransferase). Nello specifico, il gene *UGT1A1* codifica per l'uridina glucuronosiltransferasi isoforma 1A1, l'enzima chiave del catabolismo dell'irinotecano. Poiché è stato osservato che difetti della *clearance* del farmaco risultano nell'insorgenza di gravi tossicità gastrointestinali ed ematologiche, l'AIOM raccomanda l'analisi farmacogenetica di *UGT1A1* per una variante nella regione del promotore (*UGT1A1\*28*, rs8175347) associata a bassa attività trascrizionale e ridotta attività enzimatica. Al fine di ridurre il rischio di insorgenza di ADR, l'AIOM consiglia la riduzione del 30% della dose di irinotecano nei soggetti omozigoti mutati per tale variante [30]. Altro esempio emblematico in tale contesto è quello dei geni *TPMT* e *NUDT15*, riconosciuti essere implicati nel metabolismo delle tiopurine [33] e noti predittori farmacogenetici della tossicità emopoietica indotta dalle stesse. Nello specifico, le linee guida CPIC suggeriscono un aggiustamento dei dosaggi delle tiopurine che varia a seconda del fatto che i soggetti siano metabolizzatori intermedi o lenti per *TPMT* e/o *NUDT15* [34]. Una rappresentazione schematica delle raccomandazioni a riguardo è fornita in **Figura 2**.



**Figura 2** Raccomandazioni terapeutiche proposte dalle linee guida CPIC per la somministrazione di tiopurine sulla base del fenotipo/genotipo per *TPMT* e *NUDT15*. *Modificato da Relling et al., 2019* [34].

## Geni implicati nel trasporto farmaci

**Alcune varianti genetiche possono alterare la funzionalità dei trasportatori di farmaci e quindi la loro farmacocinetica, contribuendo al rischio individuale di ADR.**

I trasportatori dei farmaci partecipano alla regolazione dell'assorbimento, distribuzione ed escrezione dei farmaci. Per tale ragione, il fatto che esistano varianti genetiche capaci di alterare la funzionalità/espressione di queste proteine, li rende dei farmacogeni di interesse nello studio del rischio di insorgenza di ADR. A tale proposito, diversi sforzi sono stati fatti per studiare il ruolo di alcune varianti esoniche a carico dei geni che codificano per i trasportatori di soluti (SLC) o per le glicoproteine P (ABCB1/MDR1).

Nell'ambito della famiglia dei trasportatori di soluti, *SLCO1B1* emerge di per certo come uno dei farmacogeni più investigati. Esso codifica per OATP1B1, il trasportatore degli anioni organici deputato all'*uptake* da parte delle cellule epatiche di alcuni farmaci, tra cui la simvastatina. Sono diverse le varianti genetiche identificate in *SLCO1B1* che sono state riportate correlare con il rischio di miopatia indotta da tale farmaco [35]. Tra queste spiccano la variante rs4149056 (521T>C), risultante in una ridotta attività della proteina e in aumentate concentrazioni plasmatiche delle statine [36], e rs2306283 (388A>G), associata, al contrario, a un aumento dell'attività del trasportatore e a una minore concentrazione plasmatica di tali farmaci [37]. Due recenti meta-analisi hanno mostrato come l'essere portatori dell'allele mutato per la variante rs4149056 (521T>C) conferisca un rischio significativamente più alto di sviluppare miopatia indotta da simvastatina rispetto ai soggetti *wild-type* [38, 39]. Sulla base delle solide evidenze di letteratura a riguardo, le attuali linee guida CPIC raccomandano che ai portatori dell'allele mutato per rs4149056 (presente negli aplotipi \*5, \*15, \*17) venga ridotta la dose iniziale di simvastatina, oppure che si consideri la somministrazione di un'altra statina (ad es. pravastatina o rosuvastatina) [40].

Di crescente interesse in farmacogenetica, oltre ai trasportatori di soluti, sono le glicoproteine P, deputate a mediare il trasporto dei farmaci all'esterno delle cellule. Dalla letteratura, emerge come alcune varianti a carico del gene *ABCB1* (rs1128503, rs2032582 e rs1045642) siano risultate essere associate alla tossicità indotta da antidepressivi [41], antipsicotici [42] o ciclosporina (rs2229109) in pazienti sottoposti a trapianto di rene [43]. Tuttavia, nessuna di queste varianti è riconosciuta essere un robusto predittore farmacogenetico del rischio di sviluppare ADR, tanto che nessun farmaco ad oggi in commercio presenta l'indicazione di test farmacogenetici basati sul genotipo per tale gene.

## Geni correlati al meccanismo d'azione dei farmaci

**Sono pochi i predittori farmacogenetici di ADR implicati nella farmacodinamica dei trattamenti e la loro validità e utilità clinica deve essere ancora confermata.**

Varianti localizzate su geni che codificano per target farmacologici e che sono note avere un impatto sulla loro struttura, funzionalità o espressione hanno plausibilmente il potenziale per poter essere di interesse per lo studio della farmacogenetica delle ADR. Tuttavia, è da sottolineare che, a differenza di quanto emerso per i geni implicati nella farmacocinetica, le attuali linee guida e i diversi enti regolatori non concordano all'unisono nel riconoscere un loro effettivo valore clinico come fattori genetici predittivi delle ADR (ad esempio, *COMT* e *OPRM1* per la risposta clinica agli oppiacei). I motivi sottesi a ciò possono essere molteplici e includere il fatto che i *pathway* farmacodinamici siano generalmente più complessi rispetto a quelli farmacocinetici e che la variabilità individuale in termini di metabolismo sia più marcata rispetto a quella evidenziabile, ad esempio, nel *drug target binding*.

## Geni implicati nelle reazioni di ipersensibilità

**Alcuni alleli dei geni HLA correlano con l'insorgenza di reazioni di ipersensibilità ad abacavir, fenitoina, carbamazepina/oxcarbazepina o allopurinolo.**

Le reazioni di ipersensibilità ai farmaci, tra cui le reazioni avverse cutanee gravi come la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) e la necrolisi epidermica tossica (NET), sono ADR severe non prevedibili sulla base delle caratteristiche farmacologiche del trattamento. Per alcuni dei farmaci noti per risultare in reazioni di ipersensibilità è stata identificata la correlazione con alcune varianti dei geni *HLA*, che codificano per il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, *major histocompatibility complex*). Quest'ultimo svolge un ruolo centrale nella risposta immunitaria ed è stato ipotizzato che la presentazione del farmaco, o dei suoi metaboliti, mediata da MHC alle cellule T risulti in un'attivazione delle stesse e nell'innescare della reazione di ipersensibilità [44]. Tra i diversi alleli dei geni *HLA* che sono stati identificati come fattori predittivi dell'insorgenza di tali ADR, le linee guida CPIC suggeriscono la genotipizzazione di B\*57:01 per l'iper-

sensibilità indotta da abacavir [45], B\*15:02 per SSJ/NET da fenitoina [46], B\*15:02 e A\*31:01 per SSJ/NET da carbamazepina/oxcarbazepina [47] e B\*58:01 per le ADR cutanee gravi indotte da allopurinolo [48]. In caso di positività a tali test genetici, è raccomandata la somministrazione di un farmaco alternativo.

## Conclusioni

A fronte di oltre 400 farmaci per i quali *PharmGKB* identifica l'esistenza di almeno un potenziale predittore farmacogenetico della risposta clinica, solo meno del 30% circa di questi vede riconosciuta da EMA la raccomandazione dell'esecuzione del test farmacogenetico [49]. Sebbene molti di questi test siano stati validati da un punto di vista clinico e tecnico [50], continuano ad esserci numerose barriere che ostacolano l'implementazione e l'adozione di test farmacogenetici nella pratica clinica. Tra queste si annoverano:

- i. la mancanza di prove di validità/utilità clinica dei test farmacogenomici, inclusa l'assenza di algoritmi di trattamento condivisi basati su di essi;
- ii. l'esistenza di discrepanze in termini di indicazioni tra le linee guida di farmacogenetica prodotte dalle diverse organizzazioni [51];
- iii. mancanza in alcuni casi di evidenze robuste che dimostrino la *cost-effectiveness* dei test farmacogenomici;
- iv. l'assenza di un solido supporto al clinico nel momento in cui deve scegliere se sottoporre il paziente al test farmacogenetico o interpretare il risultato dello stesso [52].

Nell'ottica di una concreta implementazione nella clinica del dato farmacogenetico per prevenire le ADR, si ritiene che maggiori sforzi debbano essere fatti per superare tali limitazioni. Oltretutto, essendo noto come la risposta farmacologica sia plausibilmente determinata da fattori poligenetici e non, è auspicabile per il futuro che ci si focalizzi sullo sviluppo di modelli predittivi della risposta clinica che incorporino il dato poligenetico con altre variabili individuali, tra cui età, sesso, etnia, stato di salute ed eventuali co-trattamenti somministrati al paziente.

## Bibliografia

- [1] Sykiotis GP, Kalliolias GD, Papavassiliou AG. Pharmacogenetic principles in the Hippocratic writings. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45(11): 1218-1220.
- [2] Shastry BS. Genetic diversity and new therapeutic concepts. *J Hum Genet.* 2005; 50(7): 321-328.
- [3] Abul-Husn NS, Owusu Obeng A, Sanderson SC, et al. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014; 7: 227-240.
- [4] Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet.* 2000; 356(9242): 1667-1671.
- [5] Nakamura Y. Pharmacogenomics and drug toxicity. *N Engl J Med.* 2008; 359(8): 856-858.
- [6] European Commission. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment. 2008. Disponibile all'indirizzo: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52008SC2671&from=en>. Ultimo accesso l'8 luglio 2021.
- [7] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279(15): 1200-1205.
- [8] European Commission. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. Brussels, 2008. Disponibile all'indirizzo: [http://europa.eu/rapid/press-release\\_MEMO-08-782\\_en.htm?locale=en](http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-08-782_en.htm?locale=en). Ultimo accesso l'8 luglio 2021.
- [9] Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* 2015; 38(5): 437-453.
- [10] Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9(9): CD008165.
- [11] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.
- [12] Giardina C, Cutroneo PM, Mocciano E, et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 350.
- [13] Stankov K, Sabo A, Mikov M. Pharmacogenetic Biomarkers as Tools for Pharmacoepidemiology of Severe Adverse Drug Reactions. *Drug Development Research* 2013; 74: 1-14.
- [14] Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Disponibile al sito <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>. Ultimo accesso l'8 luglio 2021.
- [15] Mehta D, Uber R, Ingle T, et al. Study of pharmacogenomic information in FDA-approved drug labeling to facilitate application of precision medicine. *Drug Discov Today.* 2020; 25(5): 813-820.
- [16] PharmGKB. Disponibile al sito <https://www.pharmgkb.org/>. Ultimo accesso l'8 luglio 2021
- [17] CPIC Guidelines. Disponibile al sito <https://cpicpgx.org/guidelines/>. Ultimo accesso il 15/7/2021
- [18] DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group. Disponibile al sito <https://www.pharmgkb.org/page/dpwg#:~:text=The%20Dutch%20Pharmacogenetics%20Working%20Group,is%20funded%20by%20the%20KNMP>. Ultimo accesso il 15 luglio 2021



- [19] The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety. Select Publications. Disponibile al sito <https://cpnds.ubc.ca/publications/>. Ultimo accesso il 15 luglio 2021
- [20] Gene-specific Information Tables for CYP2D6. Disponibile al sito <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>. Ultimo accesso il 15 luglio 2021
- [21] Codeine Information. Disponibile al sito <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/codeine-information>. Ultimo accesso il 15/7/2021
- [22] Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;10.1002/cpt.2149.
- [23] Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109(2):302-309. doi: 10.1002/cpt.2008. Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019; 12(5): 407-442.
- [24] Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(3): 397-404.
- [25] Scott SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22(2): 159-165.
- [26] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94(3): 317-323.
- [27] Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(1): 37-44.
- [28] Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 98(2): 127-134.
- [29] Bishop JR. Pharmacogenetics. *Handb Clin Neurol.* 2018; 147: 59-73.
- [30] Kadoyama K, Miki I, Tamura T, et al. Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and reproducibility of clinical observations. *Int J Med Sci.* 2012; 9(1): 33-39.
- [31] Raccomandazioni 2019 per analisi farmacogenetiche. A cura del Gruppo di Lavoro AIOM-SIF. Disponibile al sito [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019\\_Racc-analisi-farmacogenetiche.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_Racc-analisi-farmacogenetiche.pdf). Ultimo accesso il 15 luglio 2021
- [32] Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(2): 210-216.
- [33] Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet.* 2016; 48(4): 367-373.
- [34] Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105(5): 1095-1105.
- [35] Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med.* 2019; 9(1): 22.
- [36] Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87(1): 130-133.
- [37] Mwinyi J, Johne A, Bauer S, et al. Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75(5): 415-421.
- [38] Xiang Q, Zhang XD, Mu GY, et al. Correlation between single-nucleotide polymorphisms and statin-induced myopathy: a mixed-effects model meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(4): 569-581.
- [39] Turongkaravee S, Jittikoon J, Lukkunaprasit T, et al. A systematic review and meta-analysis of genotype-based and individualized data analysis of SLC01B1 gene and statin-induced myopathy. *Pharmacogenomics J.* 2021; 21(3): 296-307.
- [40] Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96(4): 423-428.
- [41] Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 45: 183-94. Erratum in: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 47: 118-119.
- [42] Moons T, de Roo M, Claes S, Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(8): 1193-1211.
- [43] Mostafa-Hedeab G, Saber-Ayad MM, Latif IA, et al. Functional G1199A ABCB1 polymorphism may have an effect on cyclosporine blood concentration in renal transplanted patients. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(8):827-833.
- [44] Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7(4): 317-323.
- [45] Martin MA, Klein TE, Dong BJ, et al; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91(4): 734-738.
- [46] Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109(2): 302-309.
- [47] Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(4): 574-581.
- [48] Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93(2): 153-158.
- [49] Drug Label Annotations. Disponibile al sito <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotations>. Ultimo accesso il 19 luglio 2021.
- [50] Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89(3): 464-467.
- [51] Abdullah-Koolmees H, van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx Guidelines. *Front Pharmacol.* 2021; 11: 595219.
- [52] Hippman C, Nislow C. Pharmacogenomic Testing: Clinical Evidence and Implementation Challenges. *J Pers Med.* 2019; 9(3): 40.