

LE NUOVE ANALISI DIAGNOSTICHE IN FARMACIA



d **Vincenzo Sorrenti**,
Neurofarmacologo, PhD

Professore a contratto di Farmacologia, Università degli Studi di Padova
Specialista in Discipline -Omiche e Medicina Personalizzata
Consulente Nutrizionale e Nutraceutico, Solgar Scientific Board

NELL'ERA DELLA MEDICINA PERSONALIZZATA, SI È IMPOSTA UNA CONVINZIONE DIFFUSA, OVVERO CHE "UNA MISURA NON VA BENE PER TUTTI". ECCO ALLORA L'IMPORTANZA DI UN CONSIGLIO CUCITO SU MISURA, CHE AFFIANCHI L'UTILIZZO DI VITAMINE, MINERALI E NUTRACEUTICI AD UN CORRETTO STILE DI VITA CHE COMPRENDA UN'ALIMENTAZIONE CONTROLLATA

Con i tre decreti ministeriali del 16 dicembre 2010 e dell'8 luglio sulla "farmacia dei servizi", il volto della farmacia è cambiato notevolmente, permettendo l'erogazione ai cittadini di servizi quali test autodiagnostici e dispositivi strumentali, nonché prestazioni professionali anche da parte delle farmacie. Rispetto ai test diagnostici routinari in farmacia (glicemia, emoglobina glicata, profilo lipidico, etc.), di grande innovazione e utilità, sono, oggi, alcune analisi "-omiche" quali l'analisi genomica (o del DNA) e l'analisi microbiomica (o del microbiota) che ci permettono, attraverso un approccio multisistemico e personalizzato per ciascun individuo, non solo di migliorare la nostra capacità di diagnosticare e trattare malattie, ma anche di intervenire precocemente in modo mirato e preventivo per evitare l'insorgenza di una patologia. Infatti, insieme con l'applicazione farmacologica, che rappresenta una forma

di prevenzione secondaria, l'uso ottimizzato di queste nuove tecniche diagnostiche permette di personalizzare la vita quotidiana di ciascun individuo partendo dagli stili di vita, passando attraverso le abitudini alimentari, fino al consiglio cucito su misura di vitamine, minerali o nutraceutici non nutrienti come i fitoderivati, ai fini di mantenere l'individuo su una strada corretta e salutare verso un invecchiamento di successo in assenza di patologie.

La medicina personalizzata può essere considerata un'estensione al tradizionale approccio medico alla comprensione e al trattamento delle malattie. Grazie all'introduzione di strumenti di indagine sempre più precisi, è possibile selezionare una terapia o un trattamento basato sul profilo molecolare di un paziente ai fini di garantire un risultato più efficace, minimizzando gli effetti collaterali dannosi, e aiutando a contenere i costi rispetto a un approccio "a tentativi" al trattamento delle malattie. La medicina personalizzata ha il potenziale di cambiare il modo in cui pensiamo per identificare e gestire i problemi di salute. Oggigiorno, sta già avendo un impatto promettente sia sulla ricerca clinica che sulla cura del paziente, e questo impatto è in continua crescita parallelamente allo sviluppo tecnologico.

Da quando si è capito che i pazienti sono diversi, che non tutti rispondono allo stesso modo alle terapie e che la stessa patologia (per esempio un tumore al seno) può avere numerose varianti, sono stati messi a punto test diagnostici in grado di fornire un identikit preciso di ogni individuo con tanto di specifiche mutazioni genetiche che consentono di individuare il trattamento più efficace. Nel tumore al seno, per rimanere nell'esempio citato, uno dei primi e più comuni esempi di medicina personalizzata è rappresentato dalla terapia con trastuzumab.

LA MEDICINA PERSONALIZZATA

La medicina personalizzata è un approccio sistemico e multifattoriale al benessere e alla cura dell'individuo che non solo migliora la nostra capacità di diagnosticare e trattare malattie, ma offre il potenziale per rilevare malattie in una fase precoce, quando sono più facili da trattare in modo efficace o addirittura prevenirne l'insorgenza partendo da cambiamenti negli stili di vita e alimentari. La piena attuazione della medicina personalizzata comprende:

VALUTAZIONE DEL RISCHIO:

Test genetici per rivelare la predisposizione a malattie

PREVENZIONE:

Stili di vita/attività fisica e interventi nutrizionali e nutraceutici per prevenire l'insorgenza di malattie.

RICONOSCIMENTO:

Rilevamento precoce della malattia a livello molecolare

DIAGNOSI:

Diagnosi accurata della malattia e strategie di trattamento individualizzate

TRATTAMENTO:

Risultati migliorati attraverso terapie mirate e ridotti effetti collaterali

GESTIONE:

Monitoraggio attivo di risposta al trattamento e alla progressione della malattia

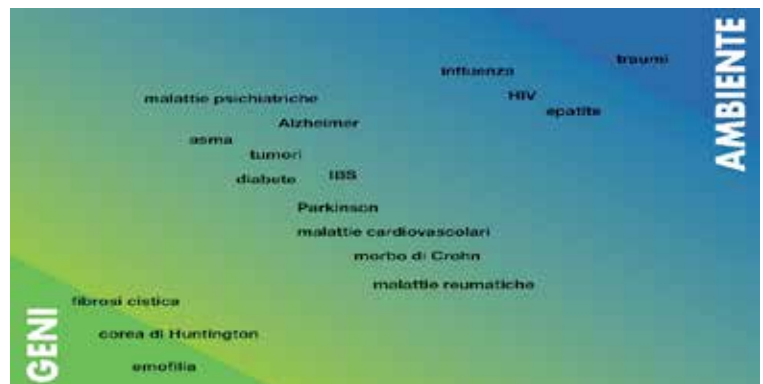


Figura 1: Influenza di geni e ambiente sullo sviluppo delle più comuni patologie umane.

L'insorgenza della maggior parte delle patologie cronicodegenerative è influenzata sia da una componente genica che da una componente ambientale (compresi stili di vita e abitudini alimentari).

Circa il 30% dei pazienti con il cancro al seno ha un polimorfismo genetico che sovraesprime una proteina chiamata HER2, che non risponde alla terapia standard. Trastuzumab è stato approvato per i pazienti con tumori HER2 positivi nel 1998 e ulteriori ricerche del 2005 hanno dimostrato la sua efficacia nella riduzione della ricorrenza del tumore del 52% in combinazione con la chemioterapia.

Altro esempio è quello del melanoma: il BRAF è il gene umano responsabile della produzione di una proteina chiamata B-Raf, che è coinvolta nell'invio di segnali all'interno delle cellule per dirigere la crescita cellulare e si è dimostrato essere mutato nei tumori. Nel 2011, insieme al farmaco chiamato vemurafenib, un inibitore della proteina B-Raf, è stato approvato il test di mutazione BRAF V600E per il trattamento del melanoma in stadio avanzato. Vemurafenib funziona solo nel trattamento dei pazienti il cui tumore risulta positivo alla mutazione BRAF V600E. Circa il 60% dei pazienti con melanoma hanno una mutazione BRAF e circa il 90% di questi hanno la mutazione BRAF V600E.

Nella malattia cardiovascolare, invece, prima dello sviluppo di un test genetico di profilassi per identificare la probabilità dei destinatari del trapianto di cuore di rigettare un organo trapiantato, il metodo principale per la gestione del rigetto del trapianto di cuore era la tecnica invasiva della biopsia endocardica. Oggi viene eseguito un test diagnostico genetico non invasivo, su un campione di sangue, per aiutare a gestire le cure dei pazienti post-trapianto. L'analisi genomica può essere utile nella gestione a lungo termine del paziente predicendo il rischio di rigetto e guidando la scelta di regimi farmacologici immunosoppressivi personalizzati.

INTRODUZIONE ALL'ANALISI GENOMICA

Se oggi abbiamo la possibilità di analizzare il nostro DNA è grazie al Progetto Genoma Umano o HGP (<https://www.genome.gov/human-genome-project>), una delle imprese scientifiche più rilevanti ed ambiziose della storia dell'umanità portata a termine dopo decenni di ricerca biologica e di risorse impiegate, da cui ha avuto inizio una nuova era, l'era "post-genomica".

L'idea centrale del Progetto Genoma è stata l'acquisizione di nozioni necessarie per capire le fondamenta della genetica dell'uomo e le influenze dei vari geni nello sviluppo di patologie. È nato, inoltre, un dibattito legato ad aspetti etici, sociali e legali dato dalla possibilità di impiego di informazioni così personali di ciascun individuo. Il progetto è stato completato il 20 giugno 2003 dal Genome Bioinformatics Group della UCSC e sostenuto da Renato Dulbecco, genetista italiano premio Nobel nel 1975. Dei circa 100.000 geni previsti ne sono stati identificati molti meno, circa 20-25.000 geni. Inoltre, in un secondo momento, sono stati sequenziati anche i genomi di altri organismi viventi, quali la pianta del riso, e da un confronto si è rivelato che non esiste una correlazione stretta tra la complessità degli organismi e il numero di geni codificanti (la pianta del riso ha 46.000 geni, circa il doppio di quelli dell'essere umano) e la dimensione totale del loro genoma.

Oggi, l'analisi del genoma umano, viene, sempre di più, applicata alla clinica consentendoci di:

- diagnosticare patologie anche sulla base del genotipo (genomica descrittiva)
- identificare condizioni di maggior rischio correlate alla presenza di geni di suscettibilità (genomica predittiva)
- identificare il migliore intervento per lo specifico problema di salute o carenza nutrizionale di una determinata persona (farmaco-tossicogenomica/nutrigenomica).

Anche in Italia è disponibile al pubblico la possibilità di analizzare l'intero genoma da un prelievo di saliva. Esistono diverse aziende Internazionali e nazionali che forniscono questo servizio quali 23andme, Dante's lab o la più recente Allelica. Grazie all'acquisto di un Kit che viene spedito all'indirizzo desiderato è possibile, tramite un semplice prelievo di saliva in una provetta fornita nel kit in cui è presente un liquido di conservazione, analizzare il proprio genoma verificando la predisposizione genica a intolleranze alimentari, malattie, farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci, etc. L'analisi genomica ha lo scopo di fornire una visione completa del genoma di ciascun individuo che,

Lumoxin®

Trattamento della **tosse secca e grassa**

Protegge la mucosa e idrata, favorendo l'eliminazione del muco

BAMBINI ed **ADULTI**

SOLUZIONE ORALE a base di Miele
con **estratto** di muco di **Lumaca**,
Altea, **Drosera**, **Edera**



È un Dispositivo Medico **CE** 1370

Aut. Min. del 13/07/2019

Leggere attentamente le istruzioni e le avvertenze d'uso contenute nel foglio illustrativo.

Scopri

NETWORK
FarmAmore®
La tua salute, la nostra passione.
per informazioni
chiedi al tuo agente di zona

Informazione per medici e farmacisti:

tutti i prodotti Phyto Garda sono disponibili anche presso i **grossisti** di zona. Per eventuali prodotti mancanti o per conoscere il tuo **responsabile** di zona, contatta il nostro front office al numero **0456770222** oppure tramite e-mail: **info@phytogarda.it**.

Informazione per i consumatori:

i prodotti Phyto Garda sono disponibili in tutte le farmacie e parafarmacie.

PHYTO
GARDA
Medical Line

ad oggi, influenza per un 20-30% la probabilità di vivere in salute o sviluppare patologie. L'interpretazione di un'analisi genomica deve, infatti, tener conto che:

- l'effetto di una data mutazione può essere modificato da altri geni o dall'ambiente
- differenti alterazioni su un dato gene possono esprimere risultati differenti
- l'interazione con ulteriori geni, l'ambiente e fattori individuali possono variare la capacità di espressione della malattia.

In genomica il fattore di rischio genetico (susceptibilità) alle malattie deve essere valutato nella sua complessità e quantificato attraverso la clinica e l'analisi del contesto.

Quali sono le mutazioni analizzabili?

Le principali mutazioni geniche in grado di influenzare il fenotipo sono:

- Mutazioni di una singola base
- Polimorfismi a singolo nucleotide (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs)
- Inserzioni o delezioni di uno o più nucleotide
- Tandem Repeat Polymorphisms
- Insertion/Deletion Polymorphisms

POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE (SNPS)

Si tratta di mutazioni geniche puntiformi (di un singolo nucleotide; vedi figura), che determinano modifiche strutturali e funzionali di proteine importanti nella fisiologia umana. Sono le più studiate e quelle più semplici da comprendere da un'analisi genomica. Nel genoma di ciascun individuo ci sono circa 10 milioni di polimorfismi, 10 per gene e 1 ogni 1000 basi. Di questi polimorfismi, ad oggi, solo l'1% ha significato biologico.

Ma cosa comporta una mutazione?

La produzione di una proteina diversa dalla forma wild type ("originale") comporta:

- minore attività della proteina (es. maggiori concentrazioni plasmatiche di un farmaco a parità di dose - maggiore tossicità)
- maggiore attività della proteina (es. minori concentrazioni plasmatiche di un farmaco a parità di dose - minore efficacia).

NOMENCLATURA DEI POLIMORFISMI

I polimorfismi genetici vengono universalmente indicati con una sigla rs a cui segue un numero identificativo (es. rs84956).

Il numero che segue rs è un numero di accesso utilizzato da ricercatori e database per fare riferimento a SNPs specifici e sta per Reference SNP cluster ID.

Quando i ricercatori identificano uno SNP, inviano un rapporto ad un database dbSNP.

Se vengono inviati report sovrapposti, vengono uniti nello stesso cluster SNP di riferimento non ridondante, a cui viene assegnato un rsid univoco.

Le mutazioni possono essere associate a una maggiore suscettibilità a specifiche patologie multifattoriali. La loro presenza, quindi, determina un fattore di rischio per una patologia (altri fattori di rischio sono epigenetici e ambientali). Le mutazioni su enzimi che possono influenzare l'emivita e la funzionalità di sostanze esogene, come i farmaci, determinano risposte farmacotossicologiche caratteristiche di ciascun individuo. Le mutazioni possono, inoltre, influenzare fenotipi morfo-funzionali diversi (es. risposta ad un alimento, all'esercizio fisico, capacità cognitive, rischio di dipendenze, etc.).

Qui di seguito, due esempi di mutazioni molto note associate ad una diversa risposta ad un alimento e ad un farmaco.

Esempio 1: intolleranza al lattosio

L'intolleranza al lattosio, tecnicamente nota come ipolactasia, si verifica quando l'intestino tenue non produce abbastanza enzima lattasi per digerire lo zucchero del latte (lattosio). Normalmente, la lattasi, prodotta da enterociti specializzati presenti sull'orletto a spazzola dell'intestino tenue, trasforma lo zucchero del latte in due zuccheri semplici - glucosio e galattosio - che vengono assorbiti nel flusso sanguigno attraverso la mucosa intestinale del tenue. Se si è carenti di lattasi, il lattosio nel cibo si sposta nel colon invece di essere processato e assorbito. Nel colon, la flora batterica interagisce con il lattosio non digerito, fermentandolo, causando segni e sintomi di intolleranza al lattosio

che non è da confondersi con l'allergia al latte, che invece deriva da una reazione del sistema immunitario alle proteine in esso contenute. In alcuni individui, tuttavia, l'attività della lattasi persiste durante la vita adulta, consentendo loro di digerire il lattosio da adulti. Questo tratto genetico ereditato dominante è noto come persistenza della lattasi (figura 2); I bambini piccoli producono quasi universalmente lattasi e possono digerire il lattosio nel latte materno. Durante la crescita, però, la maggior parte disattiva il gene della lattasi. Solo il 35% della popolazione umana può digerire il lattosio oltre l'età di circa sette o otto anni. L'intolleranza al lattosio, infatti, aumenta in genere con l'età e una ragionevole percentuale di soggetti con sintomi di sindrome dell'intestino irritabile può effettivamente essere intollerante al lattosio. Nell'intolleranza primaria al lattosio, la produzione di lattasi diminuisce drasticamente, rendendo difficile la digestione dei prodotti lattiero-caseari nell'età adulta. L'intolleranza primaria al lattosio è determinata geneticamente e si verifica in una grande proporzione di persone con origini africane, asiatiche o ispaniche. La condizione è anche comune tra quelle di origine mediterranea o dell'Europa meridionale. Si noti che popolazioni diverse differiscono nei polimorfismi associati all'ipolattasia e non tutti gli SNPs associati all'intolleranza al lattosio sono stati (ancora) scoperti.

Genotipo	Incidenza	Risultato
TT	Ca. 35%	Non Intollerante
TC	Ca. 45%	Possibile intollerante da adulto
CC	Ca. 20%	Probabilmente intollerante

L'intolleranza al lattosio è principalmente collegata a polimorfismi trovati negli introni (regioni non codificanti di un gene) del gene MCM6 che risultano avere un certo controllo sul gene LCT della lattasi situato a molte migliaia di copie di basi di distanza. Questi SNP includono rs4988235 e rs182549, per i quali l'allele (T) predice la persistenza della lattasi (evitando così l'intolleranza al lattosio). I portatori dell'allele C hanno molta probabilità di essere intolleranti al lattosio.

Un diverso SNP, rs145946881, sembra essere associato alla persistenza della lattasi nelle popolazioni dell'Africa sub-sahariana. Altri due SNP vicini, rs41380347 e rs41525747, sono anch'essi associati in misura minore. L'analisi genomica evidenzia la presenza dei polimorfismi sul gene della lattasi (LCT) o del gene vicino di controllo MCM6 e pertanto la predisposizione all'intolleranza al lattosio primaria: le persone con genotipo CC sono intolleranti al lattosio. Oggigiorno sono disponibili numerosi nutraceutici a base di enzima Lattasi, meglio se di derivazione naturale da *Aspergillus oryzae*, che permettono di favorire la digestione del lattosio alle persone con intolleranze lievi permettendo loro di poter assumere di tanto in tanto quantità moderate di prodotti lattiero-caseari.

Esempio 2: Metabolismo e attività farmacologica del clopidogrel: "No active metabolites, no party"

Il clopidogrel è un farmaco antiaggregante piastrinico usato per ridurre il rischio di infarti e ictus negli individui con malattie cardiache. Si tratta di un pro-farmaco che deve essere metabolizzato dal citocromo CYP2C19 per la sua biotrasformazione nel metabolita attivo che esplica l'attività antiaggregante piastrinica.

Esistono dei polimorfismi genetici a carico del citocromo CYP2C19 che influenzano il metabolismo (o l'efficacia) di clopidogrel:

i pazienti in terapia con clopidogrel e che sono portatori della mutazione CYP2C19*2 (PM: metabolizzatori lenti) non metabolizzano bene il farmaco nella sua forma attiva e hanno un rischio aumentato di 3-4 volte di attacchi cardiaci o altri eventi cardiovascolari avversi quali trombosi da stent (figura 3). Tali pazienti possono richiedere un dosaggio di clopidogrel più elevato o l'uso di tienopiridine alternative.

i pazienti in terapia con clopidogrel e che sono portatori della mutazione CYP2C19*1 (EM: metabolizzatori intermedi), rappresentano la fetta più ampia della popolazione e hanno un rischio normale di eventi da trombosi da stent ed emorragici.

i pazienti in terapia con clopidogrel e che sono portatori della mutazione CYP2C19*17 (UM: metabolizzatori ultra rapidi), alla stessa dose di clopidogrel presentano un effetto antiaggregante più marcato con un rischio di trombosi da

SERVIZI IN FARMACIA

stent quasi nullo poiché metabolizzano rapidamente il clopidogrel nella forma attiva. A causa del forte effetto antiaggregante, hanno tuttavia, un maggior rischio emorragico rispetto agli altri genotipi. Già nel 2010 l'FDA americana, ha aggiunto un avviso sulle confezioni di clopidogrel, indicando ai pazienti e agli operatori sanitari che il farmaco può essere meno efficace nelle persone che hanno varianti del CYP2C19 tali da non poter convertire il farmaco nel modo più efficace nel suo metabolita attivo.

Questi due esempi rappresentano solo una piccolissima parte delle informazioni che si possono ricavare dall'analisi genomica.

Nel prossimo numero vedremo come l'analisi genomica ci può essere utile per comprendere il rischio di sviluppare determinate patologie come le patologie psichiatriche o le malattie croniche immunoinfiammatorie e come interpretare correttamente i risultati.

Bibliografia:

1. Hamburg, M. A., & Collins, F. S. (2010). The path to personalized medicine. *New England Journal of Medicine*, 363(4), 301-304.
2. Schork, N. J. (2015). Personalized medicine: time for one-person trials. *Nature News*, 520(7549), 609.
3. Ginsburg, G. S., & Willard, H. F. (2009). Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational research*, 154(6), 277-287.
4. Whirl@Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., ... & Klein, T. E. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(4), 414-417.
5. Fortinguerra, S., Sorrenti, V., Giusti, P., Zusso, M., & Buriani, A. (2020). Pharmacogenomic Characterization in Bipolar Spectrum Disorders. *Pharmaceutics*, 12(1), 13.
6. Carrara, M., Sorrenti, V., Fortinguerra, S., Gabbia, D., Casarotto, M., Buriani, A. (2017). *Clinical Guidelines and Personalized Medicine: it's time to Integrate the Evidence-Based Standards with Individual Diagnosticomic? 4th Italian National Congress on Gender Medicine Padova, Italy DOI: 10.13140/RG.2.2.26791.65442*
7. Ingram, C. J., Mulcare, C. A., Itan, Y., Thomas, M. G., & Swallow, D. M. (2009). Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Human genetics*, 124(6), 579-591.
8. Sim, S. C., & Ingelman-Sundberg, M. (2011). Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. *Trends in pharmacological sciences*, 32(2), 72-81.

Relais Mondotella, oltre alla splendida natura che lo circonda, offre uno spazio funzionale per meeting o corsi di formazione fino a circa 70 persone. Richiedi consulenza per organizzare al meglio il tuo evento.

- **Risposta professionale e personalizzata:** valutiamo le tue esigenze per poterti fornire, fin da subito, le migliori soluzioni
- **Responsabile dell'evento in loco** per garantirne uno svolgimento impeccabile
- **Wi-Fi gratuito, di facile accesso**
- **Servizio Coffee Break ed Easy Lunch personalizzato**
- **Parcheggio esterno gratuito**

Gli ospiti della conferenza possono inoltre prenotare camere confortevoli ed usufruire della nostra ricca colazione a buffet, piscina, piccola palestra e rilassarsi prima della cena presso il nostro ristorante "I Sapori di Mondotella"!

Grazie alla nostra location strategica, a 10 minuti dal casello di Sirmione e alla nostra comprovata esperienza, siamo in grado di garantire il successo dell'evento.



— RELAIS —
MONDOTELLA