

La genomica nella pratica clinica cardiologica: dalla risposta individuale alla terapia farmacologica alle malattie cardiovascolari ereditarie monogeniche

Nicola Marziliano¹, Francesco Orsini¹, Silvio Veronese¹, Anna Colosimo¹, Calogero Lauricella¹, Valentina Motta¹, Marcello Gambacorta², Francesco Mauri¹, Diego Ardissino³, Piera Angelica Merlini²

¹Laboratorio di Patologia Molecolare, Anatomia Patologica, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano,

²Cardiologia IV, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperi", A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano,

³S.C. di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10): 767-768)

© 2010 AIM Publishing Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Dr. Nicola Marziliano

S.S. di Patologia Molecolare
S.C. di Anatomia, Patologia, Istologia e Citogenetica
A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: nicola.marziliano@ospedaleniguarda.it

L'articolo di Pasini et al.¹ affronta una tematica di frontiera che possiamo definire *prossima* nella pratica clinica quotidiana: l'opportunità offerta dalla medicina personalizzata di fornire al paziente maggiori benefici terapeutici (con minore dispendio di risorse sanitarie) grazie alle conoscenze della genomica, della trascrittomico e della proteomica.

Dalla medicina basata sull'evidenza che fonda le sue osservazioni a partire dai grandi studi epidemiologici emerge forte la nozione della variabilità di risposta individuale alle terapie farmacologiche². Tale osservazione era già nota a Friedrich Vogel che circa 50 anni fa coniò la farmacogenetica e cioè "lo studio della variabilità di risposta a un farmaco dovuta a fattori genetici ereditari, negli individui o a livello di popolazione"³.

Se consideriamo alcune delle maggiori categorie di farmaci prescritti più frequentemente, osserviamo che esiste un'alta percentuale di pazienti che non rispondono o rispondono in misura ridotta alle dosi convenzionali. Questa percentuale è del 10-25% per gli antagonisti dell'angiotensina 2 e per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, entrambi utilizzati nel trattamento dell'ipertensione, 15-25% per i betabloccanti usati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, 20-50% per gli antidepressivi triciclici, ed arriva al 40-70% per gli agonisti del recettore adrenergico beta 2⁴.

Oltre alla ridotta risposta individuale, bisogna considerare che il 5-20% dei pazienti ricoverati negli ospedali della Comunità Europea soffre di reazioni avverse ai farmaci. Negli Stati Uniti è stato calcolato che circa 100 000 morti l'anno sono causate da reazioni avverse ai farmaci: le reazioni avverse alla terapia far-

macologica rappresentano dunque la quarta causa di morte dopo le malattie cardiovascolari, i tumori e l'ictus negli Stati Uniti.

Per comprendere questa fenomenologia di eventi, Pasini et al.¹ propongono come esempio il ruolo giocato dalle due varianti del DNA p.Ser49Gly e p.Arg389Gly che ricorrono nel gene del recettore beta adrenergico 1 e che sono implicate nella risposta ai betabloccanti. Questo esempio permette di introdurre una riflessione più ampia e cioè le possibilità che la farmacogenetica e/o la farmacogenomica offrono nella pratica clinica quotidiana per una più corretta gestione del paziente (cardiopatico). Un esempio per tutti: la risposta individuale all'antiaggregante piastrinico clopidogrel⁵.

Nonostante, infatti, siano passati 12 anni e siano ormai stati già trattati circa 10 milioni di persone, il metabolismo del clopidogrel è stato solo recentemente compreso in modo approfondito. Sebbene questo rappresenti quasi una costante per molti farmaci utilizzati in ambito cardiologico, per il clopidogrel ci sono quattro aspetti particolarmente importanti da tenere in considerazione: (a) le complicazioni potenzialmente fatali quali sanguinamento o trombosi; (b) la stessa dose non è efficace per tutti i pazienti; (c) la mancanza di un parametro misurabile che permetta un aggiustamento del dosaggio farmacologico; (d) la necessità quasi obbligata di prescrizione di tale farmaco in assenza di valide alternative.

Un numero considerevole di studi clinici e meccanicistici ha mostrato come la variabilità individuale della risposta al clopidogrel derivi dalla presenza di un allele piuttosto frequente (dal 15% al 30% a seconda del gruppo etnico di appartenenza) del gene *CYP2C19*, il

cui enzima derivante è coinvolto in entrambi i processi di ossidazione che portano il pro-farmaco clopidogrel alla sua forma attiva. La variante in esame *CYP2C19*2* è consistentemente associata ad una diminuita funzionalità piastrinica clopidogrel-dipendente che si traduce in una prognosi più sfavorevole per i pazienti trattati con questo farmaco.

In considerazione di questi studi sarebbe auspicabile, almeno per i centri cardiologici di secondo e terzo livello, una stratificazione dei pazienti candidabili sulla base della genotipizzazione del gene *CYP2C19*: il dato genetico si configurerebbe come elemento importante nell'algoritmo decisionale per una corretta gestione del paziente.

Analogamente si potrebbe fare l'esempio per quei polimorfismi genici associati alla metabolizzazione del warfarin (*VKORC1*, *CYP2C9*1*, *CYP2C9*2* e *CYP2C9*3*): la combinazione delle informazioni derivanti da tale genotipizzazione, in quest'ultimo caso, permetterebbe addirittura di stabilire una più corretta dose di farmaco/die^{6,7}.

Diversa è l'informazione che deriva dalla genotipizzazione nel contesto di malattie cardiovascolari a trasmissione mendeliana semplice in cui un difetto genico causa deterministicamente la malattia. Come esempi clinicamente più rilevanti possiamo ricordare: (a) i geni coinvolti nella produzione di proteine sarcomeriche per le cardiomiopatie; (b) i geni deputati alla produzione dei canali ionici e coinvolti nella sindrome di Brugada e del QT lungo/corto; (c) i geni coinvolti nella determinazione di patologie aneurismatiche dissecanti in condizioni sindromiche e non.

In questi casi la genotipizzazione permette non solo di identificare i familiari portatori del difetto ed ancora asintomatici (condizione pre-clinica) ma, per il paziente (probanda), consente di determinare gli interventi terapeutici migliori ed il loro *timing*: un paziente con patologia aneurismatica dovuta a difetti dei geni *TGFBR1/TGFBR2* è candidato ad una terapia cardiocirurgica con procedure e *timing* diversi rispetto ad un paziente con difetti del gene *FBN1* e la presenza di mutazioni nei geni *SCN5A/LMNA* contribuisce a fornire un forte elemento decisionale nel processo di impianto del defibrillatore.

Si pone, quindi, la necessità, da parte del cardiologo clinico, di interagire fattivamente con altre figure professionali (ad es. genetisti/biologi molecolari, farmacologi, ecc.) perché solo un'integrazione in senso multidisciplinare ren-

derà possibile raggiungere un livello di gestione del paziente che sia veramente "su misura" con un innegabile beneficio per il paziente stesso e per l'intero sistema sanitario.

Glossario

Genomica. Lo studio dell'informazione contenuta nell'intero DNA (umano); per esteso si intende anche l'utilizzo di tecniche di biologia molecolare che studiano contemporaneamente più geni o più regioni geniche.

Trascrittomica. Lo studio dell'informazione contenuta nell'intero assortimento di RNA messaggeri (umani) e di come questi si relazionano tra loro. Per esteso si intende anche l'utilizzo di tecniche di biologia molecolare che studiano contemporaneamente i meccanismi di regolazione genica.

Proteomica. Lo studio dell'informazione contenuta nel prodotto finale della genomica e della trascrittomica e cioè l'assortimento delle proteine contenute nel tessuto di interesse o nell'intero organismo (umano). Comprende anche lo studio di tutte quelle modificazioni post-traduzionali che rendono una proteina/enzima attiva/o.

Bibliografia

1. Pasini E, Pirelli S, Di Lenarda A, Dioguardi FS, Maseri A. L'evoluzione della ricerca medica: dai trial alla terapia personalizzata. G Ital Cardiol 2010; 11: 761-6.
2. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. PLoS Med 2009; 6: e1000144.
3. Sperling K. Obituary: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Friedrich Vogel (1925-2006). Hum Genet 2007; 120: 755-7.
4. Deverka PA, Vernon J, McLeod HL. Economic opportunities and challenges for pharmacogenomics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2010; 50: 423-37.
5. Feher G, Feher A, Pusch G, Lupkovics G, Szapary L, Papp E. The genetics of antiplatelet drug resistance. Clin Genet 2009; 75: 1-18.
6. Cavallari LH, Limdi NA. Warfarin pharmacogenomics. Curr Opin Mol Ther 2009; 11: 243-51.
7. Kangelaris KN, Bent S, Nussbaum RL, Garcia DA, Tice JA. Genetic testing before anticoagulation? A systematic review of pharmacogenetic dosing of warfarin. J Gen Intern Med 2009; 24: 656-64.