www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio
Italiano

Giovanni Severino, Maria Del Zompo

Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata"

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

177

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

aniffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova" - nº 177- Aprile 2004 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: La Stampa SpA -

Caleidoscopio
Italiano

Giovanni Severino, Maria Del Zompo

Sezione di Farmacologia Clinica - Dipartimento di Neuroscienze "B.B. Brodie"
Università di Cagliari

Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata"

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

177

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'International Committee of Medical Journal Editors. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.*

Testo. *La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte ovvero 100-130.000 caratteri (spazi inclusi). Si invita a dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.*

Frontespizio. *Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.*

Bibliografia. *Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:*

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. Apreliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi.

Tabelle e figure. *Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.*

Unità di misura. *Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).*

Abbreviazioni. *Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.*

Presentazione dellamonografia. *Riporre il dattiloscritto, le fotografie, una copia del testo in formato .doc oppure .rtf, ed copia di grafici e figure in formato Tiff con una risoluzione di almeno 240 dpi, archiviati su CD in buste separate.*

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista Caleidoscopio rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al seguente indirizzo:

Restless Architect of Human Possibilities sas
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

Questa monografia rappresenta la prima tappa di un progetto, nato oltre dieci anni fa, quando rimasi affascinato dalla lettura di alcuni articoli dedicati all'epocale evoluzione di cui siamo testimoni da "medicina preventiva" a quella "medicina predittiva" che aveva trovato nel Prof. Jean Dausset un pioniere. Secondo questa nuova "visione" veniva capovolto il processo diagnostico: la diagnosi di malattia viene posta prima che il paziente abbia dei sintomi, prima che si ammali, addirittura prima che nasca, con la possibilità di creare una carta dei rischi genetici calcolati del neonato, in un mondo in cui gli uomini sani dovranno affrontare coraggiosamente la vita conoscendo il futuro sino ad arrivare alla scelta del tipo di vita adatto alla "costituzione" genetica.

I prestigiosi Autori di questa monografia affrontano il tema dal punto loro congeniale, quello farmacologico, che comunque introduce bene a questa nuova visione di "Medicina personalizzata". La Prof. Maria Del Zompo dopo la Laurea in Medicina e Chirurgia ha conseguito il diploma di Specializzazione in Neurologia presso l'Università degli Studi di Cagliari. In questa Università ha percorso tutte le tappe accademiche: Assistente presso la Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Ricercatore confermato e Professore Associato in Farmacologia. Ha lavorato, anche presso la "Biological Psychiatry Branch", National Institute of Mental Health, Bethesda, MD (USA), diretto dal Dr. Robert M. Post. E' stata quindi chiamata come Professore Straordinario di Farmacologia a Cagliari ed a dirigere il Servizio di Farmacologia Clinica del Dipartimento di Neuroscienze. E' ancora Responsabile dell'Unità Valutazione Alzheimer (U.V.A.) e Direttore della Scuola di Specializzazione in Farmacologia. Da oltre un decennio è Responsabile del Centro per lo Studio e la Terapia delle Cefalee Primarie, del Centro per lo Studio e la Terapia del Morbo di Parkinson e del Centro di Psicofarmacologia Clinica. Nella sua attività di ricerca la Prof.ssa Del Zompo ha dedicato la sua attenzione soprattutto alla ricerca nel campo neurologico e psichiatrico (Morbo di Parkinson, la cefalea e i disturbi dell'umore e d'ansia). Recentemente l'attività si è ampliata anche a progetti connessi al buon uso del farmaco. La Prof. Del Zompo è responsabile scientifico di numerosissimi progetti di ricerca tra cui: "The Sardinian Affective Disorder and Schizophrenia Study", svolto in collaborazione con il "Laboratoire de Genetique Moleculaire de la Neurotransmission et des Processus Neurodegeneratifs, CNRS, Hopital de la Pitiè Salpetriere" di Parigi, "Studio di associazione tra la schizofrenia deficitaria e i geni del BDNF, della

NT3 e del recettore 5HT2a", "La schizofrenia deficitaria: caratterizzazione clinica e biologica", "Emicrania: Educazione Sanitaria, analisi dei costi diretti e indiretti e impatto delle terapie farmacologiche sulla qualità della vita dei pazienti, epidemiologia genetica dell'emicrania in Sardegna". Componente del Centro di Eccellenza (MIUR) per la ricerca "Neurobiologia delle Tossicodipendenze" costituitosi presso l'Università di Cagliari, la Prof.ssa Del Zompo ha un totale di 116 pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali e di 148 presentazioni a Congressi.

Il dottor Giovanni Severino ha conseguito il diploma di laurea in Medicina e Chirurgia ed il diploma di Specializzazione in Farmacologia Clinica presso l'Università degli Studi di Cagliari. Ha quindi lavorato come ricercatore ospite al Clinical Neurogenetic Branch del National Institute of Mental Health, Bethesda (MD), USA, diretto dal Prof. Elliot S. Gershon, imparando metodiche di genetica molecolare edi statistica applicata alla genetica delle malattie complesse, come borsista al Department of Psychiatry of Behavioral Sciences School of Medicine, Johns Hopkins University of Baltimore (MD), USA, diretto dal Prof. JR De Paulo Jr., dove ha aumentato la sua conoscenza nel campo della Psichiatria Clinica e della Psichiatria Biologica, campi che, grazie alla frequenza presso la Farmacologia Clinica dell'Università di Cagliari sotto la responsabilità della prof.ssa M. Del Zompo, erano già conosciuti.

Il Dott. Severino ha lavorato come Consulente Clinico nel progetto di ricerca di Genetica Clinica: "The Sardinian Affective Disorder and Schizophrenia Study" in collaborazione tra la Sezione di Farmacologia Clinica del Dipartimento di Neuroscienze "B.B. Brodie", Università di Cagliari, e il Laboratoire de Genetique Moleculaire de la Neurotransmission et des Processus Neurodegeneratifs" (LGN) of the Centre Nationale de la Recherche Scientifique (CNRS), Paris, France.

Nel 1999 ha perfezionato le sue conoscenze nel campo della Farmacovigilanza partecipando come esperto Farmacologo Clinico alla ricerca "PSADE: Pronto Soccorso and Adverse Drug Events", progetto nazionale ideato dalla Sezione di Farmacologia Clinica della Società Italiana di Farmacologia in collaborazione col Laboratorio di Epidemiologia e Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità. Ed eseguito in Sardegna dalla Farmacologia Clinica dell'Università di Cagliari.

Il Dott. Severino ha vinto una borsa di studio come Farmacologo Clinico presso la Segreteria Scientifica del Comitato Etico all'Ospedale "G. Brotzu", Cagliari, dove ha seguito la segreteria scientifica di quel Comitato Etico. Ha quindi vinto un Assegno di Ricerca dell'Università di Cagliari per un progetto di ricerca da svolgere presso la Sezione di Farmacologia Clinica del Dipartimento di Neuroscienze "B.B. Brodie", dove sta attualmente lavorando sulla genetica delle malattie complesse nel campo della neuroscienze cliniche.

Sergio Rassu

Introduzione

In campo medico, le nuove conoscenze sul Genoma Umano hanno permesso il consolidarsi di una nuova dimensione molecolare della medicina, in particolare di un settore definito come "Medicina Predittiva", ovvero una medicina, che basandosi sulle informazioni ricavabili dalla costituzione genetica di un individuo, possa anticipare una stima del rischio di quest'ultimo di sviluppare una determinata patologia durante il corso della vita.

Jean Dausset, premio Nobel nel 1980 per le ricerche genetiche sul sistema immunitario umano che hanno rivoluzionato la medicina dei trapianti, scrive recentemente in un suo editoriale: *"Is it not interesting to note that medicine was, in its history, first of all curative, then preventive and finally predictive, whereas today the order is reversed: initially predictive, then preventive and finally, only in desperation, curative?"* (1).

Per definizione, la medicina predittiva si rivolge agli individui *sani*, o apparentemente sani, nei quali cerca il/i difetto/i genetici che conferiscono loro una certa predisposizione a sviluppare una malattia. Essa implica quindi la determinazione di quei geni che aumentano o diminuiscono la possibilità di contrarre le cosiddette *malattie poligeniche*, dovute a un "gioco di geni" che può favorire la predisposizione o la resistenza ad alcune patologie diffuse nella società industriale, quali l'ipertensione, le malattie coronariche, il diabete, l'obesità o i vari tipi di cancro. Una delle caratteristiche della medicina predittiva è che si basa sul calcolo delle probabilità e ciò le consente di misurare il rischio. Inoltre, contrariamente alla medicina preventiva - spesso globale e di massa come, per esempio, con le vaccinazioni - è *individuale* e *personalizzata.*

Di seguito, dopo alcune brevi considerazioni generali sulla genetica, cercheremo di illustrare quali siano le sue applicazioni nel campo della Farmacologia Clinica e analizzeremo l'impatto attuale sulla predizione della risposta ai farmaci e delle reazioni avverse da farmaci e le potenzialità future dello studio del DNA umano.

Importanza del codice genetico

Una Premessa: potremo predire il futuro clinico leggendolo nel DNA?

L'annuncio del quasi completo sequenziamento del Genoma Umano ha suscitato un'alta reazione emotiva, esemplificata dall'annuncio di Bill Clinton, presidente USA, "abbiamo imparato il linguaggio con cui Dio ha scritto il libro della vita", e dalla dichiarazione dei leader delle due cordate arrivate quasi insieme al traguardo, Graig Venter e Francis Collins: "L'uomo è assai più che la somma dei suoi geni". Malgrado quest'ultima rassicurazione, in realtà il problema del determinismo genetico e del suo impatto sul destino e sulla libertà dell'uomo è emerso con grande evidenza ora che il traguardo della conoscenza dell'intero patrimonio genetico umano appare vicino. Non sembrano esserci discordanze nell'opinione diffusa che questa scoperta scientifica altro non sia che "la fine dell'inizio" e che ci vorrà ancora molto tempo perché quella che è ora una bozza diventi un progetto funzionalmente completo: "Ci vorrà almeno un secolo per svelare appieno i misteri del Genoma" (D. Baltimore, Premio Nobel per la medicina). Tuttavia l'utilizzo, seppure parziale, dell'informazione genetica è già una realtà e non va trascurato il rischio di un riduzionismo e determinismo genetico, che potrebbe portare a un aumento della distanza tra ciò che crediamo di conoscere e ciò che realmente conosciamo. Il più importante genetista medico, autore del volume che riporta l'elenco delle oltre seimila malattie genetiche nell'uomo, Victor McKusick, esprime un significativo concetto che illustra efficacemente il limite umano, pur nell'ambito del suo impeto sempre teso verso nuove frontiere del conoscere: "Quando il raggio della conoscenza si allunga, la circonferenza dell'ignoto si espande". (http://www.tracce.it/200/ottobre/mgene.htm)

Il lato oscuro del codice genetico

L'intera sequenza del genoma umano é costituita da 3100 milioni di basi (Mb): nel settembre 2002 più del 90% era disponibile in una forma cosiddetta finale cioè non vi erano interruzioni e i dati avevano un'accuratezza del 99,99%. Si stima di raggiungere la stessa accuratezza nel restante 10% del genoma entro la primavera del 2003. Tuttavia vi é ancora una certa confusione sul numero di geni che ogni essere umano possiede. Certo é che la stima che veniva fatta di 100.000-150.000 geni si é rivelata fin troppo ottimistica. Infatti con le attuali conoscenze possiamo aspettarci che il nostro patrimonio di "geni" sia intorno a 30.000 anche se non esiste un completo accordo su questa stima (2). L'aspetto più sorprendente é che solo il 2% del genoma umano é deputato a codificare per le proteine ed è considerato come DNA genico. Il restante 98% non é codificante e questa parte di genoma, viene chia-

mata "junk DNA" ("DNA spazzatura"). Nonostante questo DNA non produca alcuna proteina, é presente in grandi quantità (75%) come sequenze altamente ripetute tra un gene e l'altro, DNAintergenico, e in maniera meno abbondante (25%) come DNA intragenico non codificante, cioé posto all'interno delle sequenze dei geni che codificano per una proteina. Una parte della ricerca attualmente è dedicata proprio ad approfondire il ruolo svolto da questo tipo di DNA considerato apparentemente inutile (3).

Uomini, topi, vermi e moscerini

La mappatura dell'intero genoma di organismi appartenenti ad altre specie viventi sta facendo luce sulla funzione di questo genoma apparentemente silente. Dopo aver sequenziato l'intero genoma del verme nematode *Caenorhabitis elegans* o del moscerino della frutta *Drosophila melanogaster* (circa 12.000-14.000 geni) ci si é sorpresi del fatto che l'uomo possieda non più del doppio dei loro geni. Microrganismi come il *Saccharomyces cerevisiae* o lo *Pseudomonas aeruginosa* hanno rispettivamente circa 6.200 e 5.500 geni (4, 5). Una analisi iniziale ha suggerito che una variazione del numero dei geni codificanti relativamente piccola fosse alla base della diversità tra organismi viventi appartenenti a classi così diverse. Ma ad una analisi più attenta si é osservato che quello che varia enormemente non é il numero di geni bensì la densità genica. In sostanza il DNA genico (codificante) é tanto più disperso tra il DNA non codificante quanto più aumenta la complessità dell'organismo vivente. Così si passa dal 15% di DNAnon codificante nei batteri al 30% in quello dei funghi al 70% negli invertebrati e al 98% nell'uomo: gran parte del cosiddetto DNA non codificante é destinato a produrre RNA dotato di proprietà regolatorie assai importanti. La possibilità di confrontare il genoma di varie specie viventi con quello umano ci insegna che per lo sviluppo di specie animali diverse, dai protozoi ai molluschi, dagli artropodi ai vertebrati, sono necessarie alcune funzioni geniche di base, comuni ai diversi gruppi zoologici, e altre funzioni specifiche di tipo regolatorio, assicurate da sequenze di DNA non codificante ma in grado di regolare le interazioni tra geni, la loro accensione e il loro spegnimento. L'ipotesi che sta diventando sempre più evidente è che le sequenze di DNA ripetitivo, non codificante, e il suo corrispettivo trascritto, l'RNA, possono influire sulle caratteristiche del fenotipo, indipendentemente dalla capacità di codificare per produrre proteine (6). Una prova di ciò sembra essere data dallo studio dei *retrotrasposomi*. Questi non sono altro che un tipo di RNAche viene prodotto dal DNA"spazzatura". Pochi anni fa diversi studiosi che si occupano di questo argomento hanno prodotto delle linee di topi di laboratorio che seppure erano "geneticamente" identiche mostravano una differente colorazione del manto. Questo differenza fenotipica era stata ottenuta manipolando un tipo particolare di retrotrasposoma cioè agendo sul DNA non codificante (7). Questa osservazione diventa estremamente eccitante dal momento che anche la

sequenza del genoma del topo *(mus musculus)* è stata completata anche se non in forma definitiva all'inizio del 2002 (8). Una superficiale analisi ha mostrato che il genoma del topo e più corto di quello umano (14%) e gran parte della differenza la fanno le regioni altamente ripetute, quelle non codificanti. Il 90% del genoma del topo può essere sovrapponibile a quello dell'uomo (vedi Fig. 1). Queste osservazioni avranno ed hanno un impatto tremendo sullo studio delle malattie e lo sviluppo di farmaci sempre più sicuri. Infatti manipolando particolari linee di topi possono essere ottenute dei modelli animali di malattie sovrapponibili a quelle dell'uomo. Attualmente disponiamo di modelli animali di topi che manifestano la fibrosi cistica, il diabete, il glaucoma, l'epilessia, per fare qualche esempio [Background on Mouse as a Model Organism, National Human Menome Histitute, Newsroom disponibile a http://www.genome.gov/page.cfm?pageID=10005834].

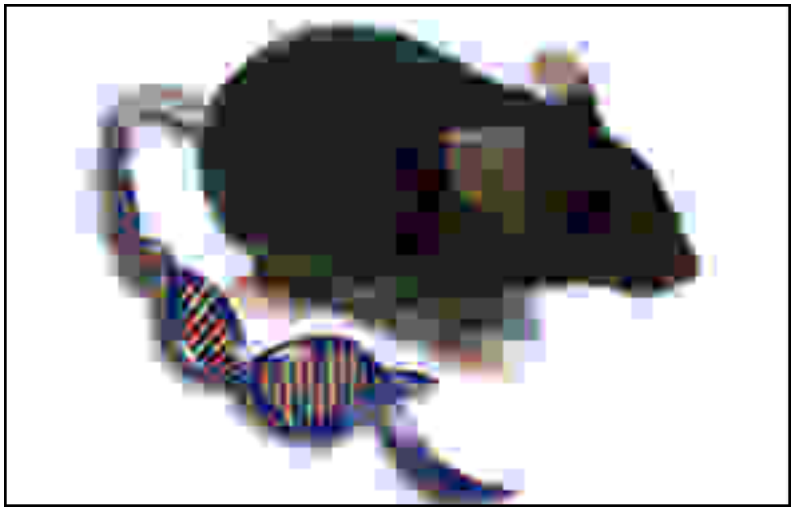


Figura 1. Un consorzio (denominato The Mouse Genome Sequencing Consortium http://www.ensembl.org/Mus_musculus/) è stoto costituito dai seguenti partners: The Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research, The Washington University Genome Sequencing Center, The Wellcome Trust Sanger Institute and EMBL - EBI. Il suo scopo è quello di portare a termine il sequenziamento del genoma del topo e studiarne le sue omologie con il geno - ma umano.

Tali modelli potranno essere studiati e meglio comparati a livello genetico con quello che accade nell'uomo. Inoltre la tossicità dei farmaci in commercio viene testata su modelli animali di topo per cui avere sempre più chia-

ro in cosa differiamo da un punto di vista "tossico-genetico" da questi modelli di laboratorio renderà i farmaci sempre più sicuri.

Ciò che deve essere tenuto in considerazione, con le attuali conoscenze, è che se abbiamo sempre parlato di genetica intesa come studio dei singoli geni e dei loro effetti, ora dovremo parlare in termini di "genomica". Questo termine, invero coniato circa 15 anni fa', intende riferirsi non più allo studio e alla comprensione dei singoli geni ma alla comprensione delle loro interazioni in quel complesso sistema che é il nostro intero codice genetico (genoma).

Cosa fa' diventare la "CERA" una "PERA" ?

E' semplice, direbbe un appassionato delle parole crociate: il cambio della C con la P. Un cambio di lettera trasforma qualcosa di non commestibile in frutto succoso e buono da mangiare. Questo giochetto in realtà avviene frequentemente nella sequenza del DNA umano, che possiamo immaginare come un grande libro scritto utilizzando quattro lettere fondamentali: A = adenina, G= guanina, C = citosina, T = timina. Oggi noi sappiamo come queste lettere si alternino e forse incominciamo a comprendere, anche se lentamente, la grammatica che viene usata dal nostro genoma, cioè quella serie di sistemi regolatori cui si é accennato prima. Dobbiamo inoltre considerare che l'attuale decifrazione del DNA umano si basa, diciamo così, solo sulla lettura di pochi libri rispetto ad una intera biblioteca disponibile sull'argomento. La sequenza del DNA umano appena resa pubblica deve infatti intendersi come uno standard di riferimento ottenuto da pochi anonimi donatori di DNA. Essa quindi non ci dà alcuna informazione sulle diversità che caratterizzano ciascun individuo, almeno dal punto di vista genetico. Attualmente centri di ricerca pubblici e privati stanno impegnando gran parte delle loro risorse nel catalogare le differenze che rendono unico il DNA di ciascuno di noi [The SNPConsortium http://snp.cshl.org/]. In pratica si sta cercando di individuare la maggior parte di quei cambi di lettera che fanno diventare il genoma di ogni individuo diverso da quello di un altro. Queste differenze non sono poi così tante, se si pensa che due individui non parenti fra loro condividono il 99.9% delle lettere che costituiscono la sequenza del loro DNA: in pratica circa 3 milioni di basi, una su 1000, cambia tra un individuo e un'altro. La variazione di una base (lettera) viene chiamata "Single Nucleotide Polimorphism" (SNP) e con le attuali tecnologie siamo in grado d'individuare questi polimorfismi in tutto il genoma. Possiamo quindi utilizzare queste variazioni come punti di riferimento all'interno della intera sequenza genomica per confrontare il DNAdi individui diversi tra loro (Vedi Fig 2). Uno dei maggiori vantaggi nell'utilizzare gli SNPs é che, essendo molto diffusi all'interno del genoma, rendono molto più sensibile l'analisi molecolare. Attualmente abbiamo la possibilità di analizzare migliaia di SNPs al giorno, se non al minuto, grazie all'utilizzo dei cosiddetti Chip a DNA o microarray e l'applicazione di questa tecnica su grande scala avrà

sicuramente un profondo impatto nella medicina moderna (9). Molti gruppi di ricerca si stanno dedicando a cercare, raccogliere e catalogare le variazioni di SNPs nel DNA di pazienti che soffrono di una determinata malattia, per trovare quelli che sono statisticamente più frequenti rispetto al DNAdi individui sani.

Figura 2. In maniera esemplificativa l'individuo 1 differisce dall'indivi - duo 2 per il fatto che vi è una differenza di una base (lettera) tra le loro sequenze: la T al posto della C.

Non aspettiamoci di trovare tutte le differenze nelle porzioni di DNAche codificano per le proteine, proprio perché si stima che solo più o meno 10.000 su 3 milioni di basi responsabili della nostra diversità intra-specifica, farebbero parte del DNAcodificante, mentre la restante parte si troverebbe "silente" nelle regioni di DNA ripetitivo di cui ancora abbiamo scarsa conoscenza (6). Tuttavia, si intravede un futuro non lontano in cui ogni individuo potrà disporre di una tessera magnetica nella quale saranno raccolte tutte le sue peculiarità genetiche. Questa sorta di "bancomat della salute" potrebbe permettere al nostro medico, nel caso si renda necessario prescrivere una terapia farmacologica, di prevedere quale farmaco tra quelli disponibili in commercio sia il più adatto e quale sarebbe il miglior dosaggio per il paziente. Potremo prevedere verso quali malattie saremo più predisposti e applicare le dovute contromisure ma, d'altra parte, potremo venire a conoscenza del fatto che non esistono rimedi terapeutici. Potremo paradossalmente sapere in anticipo quando e di cosa moriremo e quindi vivere nella speranza o nell'angoscia che qualche nuova scoperta ci prolunghi la vita.

Tutto ciò pone una problematica etica di grande importanza nel dibattito sul progresso degli studi di genomica e sull'uso delle scoperte a cui tutti, ricercatori compresi, sono chiamati a dare risposte concrete (http://www.ricercaesanita.it/dichiarazioneerice.htm).

Farmacocinetica e Farmacodinamica

Prima di affrontare l'argomento delle reazioni avverse da farmaco (ADR), approfondiamo rapidamente le interazioni farmaco-organismo. Tali interazioni sono divise in due classi o processi: i processi *farmacodinamici,* che rappresentano lgli effetti biochimici e fisici del farmaco sull'organismo e il meccanismo d'azione, e i processi *farmacocinetici,* cioè l'insieme delle azioni che l'organismo produce sul farmaco. Ultimo, ma non meno importante l'effetto terapeutico: l'uso dei farmaci per prevenire o trattare le malattie.

Metabolismo e farmacocinetica :ovvero che cosa fanno i pazienti ai farmaci

L'azione di un farmaco dipende dal raggiungimento e dal mantenimento di adeguate concentrazioni nella sua sede d'azione. Tali concentrazioni dipendono dalla quantità di farmaco somministrata e dall'entità e velocità dei processi di assorbimento (come il farmaco entra nel corpo), distribuzione (in quali parti del corpo si concentra), metabolismo (come viene modificato in una forma che ne permette l'eliminazione dal corpo) ed escrezione (come e con che velocità viene eliminato dal corpo): la **farmacocinetica** (vedi Fig 3). La farmacocinetica descrive pertanto l'andamento temporale della concentrazione del farmaco (e dei suoi metaboliti) nell'organismo e ha a che fare con l'inizio dell'effetto terapeutico e la sua durata. Vi sono importanti differenze nei processi farmacocinetici tra un soggetto e l'altro e questo comporta una marcata variabilità interindividuale nelle concentrazioni del farmaco e, quindi, nell'intensità e durata dell'effetto farmacologico. Alterazioni cinetiche associate ad una diminuzione dei livelli di un farmaco nel sangue potranno essere causa di insuccessi terapeutici, mentre modificazioni che comportino un aumento delle concentrazioni potranno determinare reazioni avverse (ADR) di tipo dose-dipendente. Queste considerazioni assumono particolare rilevanza clinica nel caso di farmaci con un basso indice terapeutico e per i quali gli effetti clinici sono correlati ai livelli ematici. La conoscenza delle cause e dei meccanismi della variabilità farmacocinetica può aiutare il clinico a prevedere alterate risposte e ad evitarle con opportuni aggiustamenti posologici.

Assorbimento

L'assorbimento riguarda il destino del farmaco da quando viene somministrato a quando diventa utilizzabile per esplicare la sua azione all'interno dell'organismo. L'entità e la velocità dell'assorbimento dipendono dalle proprietà chimico-fisiche dei farmaci e sono condizionate dalla via di somministrazione. Nel caso della somministrazione per via orale, numerosi fattori possono influenzare l'assorbimento dei farmaci: il cibo, la contemporanea somministrazione di altri farmaci o malattie dell'apparato digerente. In genere questi fatto-

ri riducono o rallentano l'assorbimento, con una possibile diminuzione dell'effetto terapeutico. In taluni casi, particolari strutture proteiche poste a cavallo delle membrane dell'epitelio del tratto grastrointestinale, sembrano giocare un ruolo importante nel processo di assorbimento di alcune sostanze farmacologiche. Tra queste le P-glicoproteine o pompe ATPasiche sono state studiate attentamente e caratterizzate dal punto di vista genetico. Vedremo più avanti come varianti genetiche di tali strutture proteiche possono influire sulla biodisponibilità dei farmaci. Una volta passato nel circolo sistemico il farmaco può raggiungere i suoi siti d'azione, ma anche in questo caso deve attraversare delle barriere cellulari che sono preposte a suddividere alcuni comparti del nostro organismo come quella ematoencefalica: le cellule che costituiscono tale barriera fanno una vera e propria selezione delle sostanze che entreranno in contatto con il sistema nervoso centrale (SNC), un vero e proprio filtro atto a mantenere una omeostasi tra questo organo e il circolo ematico.

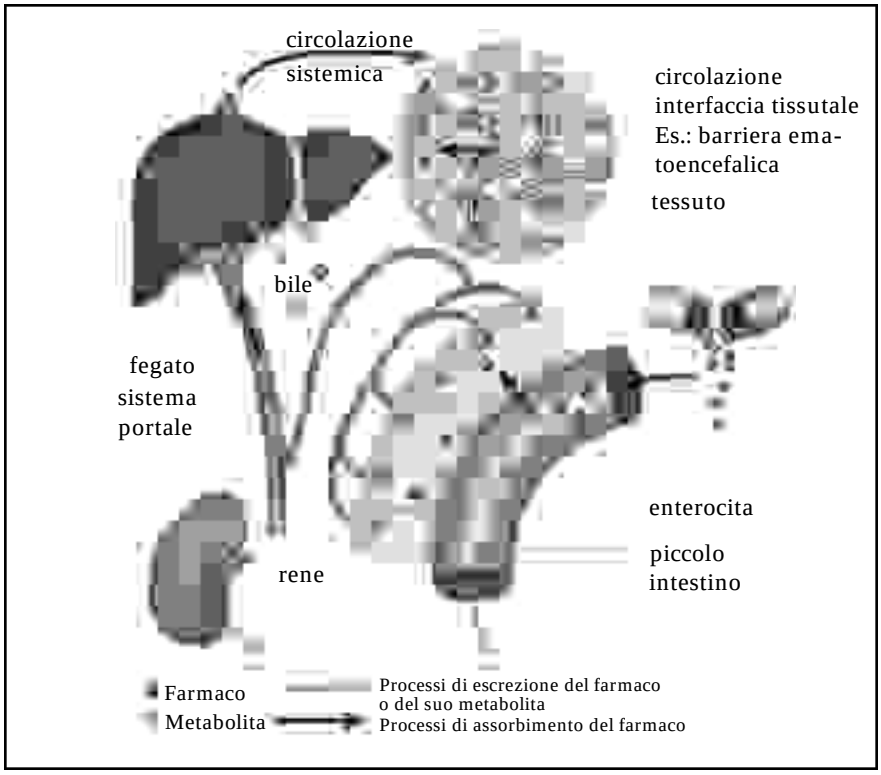


Figura 3. Principali organi coinvolti nei fenomeni di assorbimento ed escrezione dei farmaci. Da: Roden DM and George A.L. Jr. The genetic basis of variability in drug responses. .Nat Rev Drug Discov. 2002 Jan;1(1):37-44.

Distribuzione

La distribuzione di un farmaco è il processo attraverso il quale il farmaco arriva nei tessuti e si distribuisce nei vari fluidi dell'organismo. Essa dipende da numerosi fattori: flusso del sangue, solubilità della molecola, legame del farmaco alle proteine contenute nel sangue e adibite a trasportarlo. Come il farmaco entra nel corpo, viene rapidamente distribuito ad alcuni organi come il cuore, il fegato e il rene. L'abilità di attraversare la membrana cellulare è legata alle caratteristiche di idro- o lipo- solubilità del composto: i farmaci liposolubili passano facilmente le membrane, compresa la barriera emato-encefalica, quelli idrosolubili, no.

Metabolismo

Il metabolismo, o biotrasformazione, si riferisce all'abilità dell'organismo di modificare la molecola iniziale in una forma (metabolita) più idrosolubile per permetterne una più facile eliminazione. Le reazioni metaboliche sono catalizzate da enzimi presenti un po' in tutti i tessuti ma soprattutto a livello epatico e sono essenzialmente di due tipi: reazioni di fase 1 o di funzionalizzazione, che comprendono l'ossidazione, la riduzione e l'idrolisi, e reazioni di fase 2 o di coniugazione, che includono principalmente la glucurono-coniugazione, l'acetilazione, la solfatazione, la metilazione. Poiché la biotrasformazione comporta una modificazione dell'attività del farmaco, è evidente che variazioni nella capacità metabolica possono avere effetti importanti dal punto di vista clinico. Queste reazioni tuttavia non sempre neutralizzano l'azione del farmaco, ma possono attivarlo, per esempio quando somministriamo un cosiddetto profarmaco. In tal caso la sostanza somministrata è un composto che di per sé non ha alcuna attività farmacologica ma, ad esempio, possiede delle caratteristiche chimiche che la rendono facilmente assorbibile a livello del tratto gastrointestinale. Il profarmaco, una volta nel circolo ematico, raggiungerà il fegato dove subirà una reazione enzimatica che lo trasformerà nella forma attiva terapeuticamente. La classe di enzimi detta citocromi P-450 è responsabile della maggior parte delle reazioni di ossidazione a livello epatico. I geni che codificano per questi enzimi sono chiamati CYP e sono stati identificati e mappati nel genoma degli animali di laboratorio e nell'uomo. Lo studio delle varianti genetiche dei CYP e' estremamente importante per valutare correttamente la risposta ai farmaci e la loro tossicità, in quanto molti prodotti oggi in commercio sono substrati di questi enzimi.

Escrezione

L'escrezione dei farmaci si riferisce alla loro eliminazione dal corpo e avviene, nella maggior parte dei casi, a livello renale attraverso tre meccanismi: filtrazione glomerulare, riassorbimento tubulare e secrezione tubulare attiva. I farmaci idrosolubili vengono escreti per lo più in forma immodifica-

ta, mentre i farmaci liposolubili vengono trasformati in metaboliti più idrosolubili dalle reazioni di coniugazione su dette rendendoli più facilmente eliminabili. Un'altra importante via di eliminazione è quella epatica. Molti farmaci dopo una metabolizzazione a questo livello passando per il circolo ematico portale vengono escreti nel tratto gastrointenstinale o attraverso le vie biliari e quindi eliminati definitivamente attraverso le feci [Variabili farmacocinetiche come causa di reazioni avverse. Prof. Edoardo Spina Istituto di Farmacologia - Università degli Studi di Messina disponibile a http://www.farmacovigilanza.org/corsi/spina/]

Le interazioni tra molecole organiche ed organismi viventi: ovvero: cosa fanno i farmaci ai pazienti

"Corpora non agunt nisi fixata" cioe' (in questo contesto) "un farmaco non funziona se non si lega". In tal modo Paul Ehrlich, agli inizi del secolo, riassumeva il concetto che le molecole di un farmaco per produrre un effetto devono legarsi a particolari costituenti cellulari e tissutali. L'interazione tra un farmaco e strutture cellulari, come le proteine complesse che formano le membrane, gli enzimi o i recettori rappresenta l'azione del farmaco. La risposta che risulta da questa azione è l'effetto del farmaco.

Se il farmaco si legasse in maniera non specifica a tutti i componenti cellulari che incontra sicuramente non potrebbe esplicare la sua azione terapeutica. Oggi e' chiaro che la maggior parte dei farmaci riconosce o e' riconosciuta nell'organismo da particolari molecole proteiche e svolge la sua azione terapeutica a concentrazioni relativamente basse. In senso lato si usa il termine recettore per indicare qualsiasi molecola bersaglio con cui il farmaco si lega e attraverso il quale esercita la sua azione specifica. Sinteticamente quattro tipi di molecole proteiche sono coinvolte quali bersagli primari dei farmaci: gli enzimi, i trasportatori, i canali ionici. Pochi altri tipi di proteine sono riconosciuti come bersaglio dei farmaci, e in questo contesto il DNA può essere considerato un'eccezione: il DNA può' essere direttamente bersaglio dell'azione di farmaci antitumorali e antimicrobici come pure di vari agenti mutanti e cancerogeni.

Un concetto importante e' che i recettori non esistono per legare i farmaci, ma sono strutture proteiche che normalmente servono per far comunicare le cellule del nostro organismo tra di loro attraverso particolari mediatori chimici endogeni come ormoni, neurotrasmettitori, fattori di crescita etc.. Una importante caratteristica dei recettori e' che essi sono in grado di riconoscere solo una particolare molecola tra le tante con cui vengono in contatto. Bastano poche molecole della sostanza (ligando) riconosciuta da un particolare recettore perché questo la riconosca e formi il complesso recettore-ligando che mette in atto una serie di reazioni a catena all'interno della cellula con un cambio di stato. Ad esempio particolari recettori a livello delle cellule car-

diache, detti beta adrenergici se stimolati dalle catecolamine, normalmente prodotte dal nostro organismo, possono far aumentare la contrattilità del cuore. Da questa funzione sono stati sviluppati farmaci utilizzabili nella terapia cardiologica e nell'ipertensione: i beta bloccanti che sono in grado di ridurre la contrattilità del cuore, un utile effetto farmacologico quando si desidera non far aumentare il lavoro di quest'organo sapendo che sarebbe incapace di sostenerlo. Anche dal punto di vista farmacodinamico possiamo avere delle differenze geneticamente determinate ovvero non tutti i recettori sono uguali in individui diversi. Variazione nella sequenza dei geni che codificano per quel recettore possono produrre forme proteiche con caratteristiche diverse. Possiamo quindi avere individui che hanno una variante di un recettore più' sensibile per il suo substrato. Questo fenomeno può' spiegare una risposta abnorme ad un determinato farmaco che può' essere anche alla base di alcune ADR (10).

Eventi avversi da farmaco (ADR)

Secondo il WHO "ogni noxa, non voluta, non desiderata, che scaturisce dall'utilizzo di un farmaco a scopo profilattico, diagnostico o terapeutico, con esclusione di una non risposta o di un'assunzione intenzionalmente e accidentalmente eccessiva, un abuso, o un errore terapeutico nella somministrazione di un farmaco, viene considerata reazione avversa (ADR)".

Qualsiasi farmaco può essere causa di ADR, tali reazioni, in alcuni casi possono portare a morte il paziente, con un costo che può arrivare a cifre quali 4 bilioni / anno di dollari negli Stati Uniti.

Una stima dell'incidenza di tali reazioni, sempre secondo studi eseguiti negli Stati Uniti, mette in evidenza che il 5% degli adulti sono allergici ad almeno un farmaco, che il 30% dei farmaci utilizzati durante un ricovero provoca una ADR, che il 3% di tutti i ricoveri ospedalieri è provocato da una ADR e che il rischio di una reazione allergica varia approssimativamente dall'1–3% per la maggior parte dei farmaci.

Una stima dei pazienti ospedalizzati negli USA nel 1994 ha messo in evidenza che in media 1547000 ricoveri sono causati da una ADR e di questi 43000 hanno un esito letale.

Lazarou et al. hanno condotto una meta-analisi di 39 studi prospettici negli ospedali americani. L'indagine ha evidenziato che l'incidenza di reazioni avverse gravi nei pazienti ricoverati risultava del 6,7 %, e del 15,1 % quando si consideravano anche le reazioni meno gravi. Le reazioni avverse gravi rappresentavano la sesta causa di morte, venendo subito dopo i disturbi cardiovascolari, i tumori maligni, i disturbi polmonari e gli incidenti (11).

Se poi confrontiamo, in percentuali, la mortalità determinata da una ADR con quella di una patologia uguale ma non determinata dal farmaco, questa raddoppia in modo statisticamente significativo (Tabella 1), con costi diretti (in bilioni di dollari) elevati (Tabella 2). Secondo l'articolo apparso su JAMA, gli analgesici sembrano essere i farmaci chiamati maggiormente in causa nel provocare una ADR (29%) seguiti da sedativi (10%), antibiotici (9%) e antipsicotici (7%). Le complicazioni più frequentemente riscontrate sono state le reazioni allergiche, nel 7% dei pazienti, e quelle cardiovascolari, nel 16 % dei pazienti (12).

Osservando questi dati, probabilmente sovrapponibili a quelli di altri paesi, la prima riflessione da fare è che le ADR rappresentano un capitolo importante da considerare nella gestione di un sistema sanitario a causa sia del numero sempre maggiore di farmaci introdotti nella pratica clinica e di individui che assumono tali farmaci, sia del rilevante costo in termini di mortalità / morbidità ed economico che queste reazioni determinano. Tali costi sono destinati ad aumentare considerando proprio il fatto che sempre più farmaci vengono immessi in commercio e sempre più individui assumono

più farmaci contemporaneamente (politerapia). La seconda riflessione è che le ADR rappresentano vere e proprie "patologie farmaco indotte" che pongono un problema di diagnosi differenziale molto impegnativa.

	Pazienti con patologia da farmaci	Controlli con uguale patologia
Numero pazienti	1580	20197
Età media (anni)	54	45
Mortalità (%)*	3,5	1,05
Numero medio di farmaci assunti	16,97	10,52
Durata media (giorni) di ospedalizzazione**	7,69	4,46
Costo medio della ospedalizzazione ($)***	10.010	5.355

*p < 0,001; RR = 3.3
**P < 0.001
***P < 0.001

Tabella 1. Confronto fra pazienti ospedalizzati che sono andati incontro ad ADR e pazienti con identica patologia non da farmaco al LDS Hospital di Salt Lake City, Utah, USA.

Fonte ed anno di pubblicazione del rapporto	Patologie studiate (anno)	Costo
Wolf e Colditz, 1994	Diabete non insulino dipendente (1990)	15,5
	Obesità (1990)	45,8
American Diabetes Association, 1993	Diabete (1992)	45,2
American Heart Association, 1993	Malattie cardiovascolari (1992)	117,0
Johnson e Bootman, 1995	Morbidità e mortalità farmaco-correlate (1994)	76,6

Tabella 2. Costi diretti (in bilioni di dollari) per selezionate patologie negli USA.

Il primo passo per una corretta gestione del problema è quello di formare un adeguato sistema di farmacovigilanza con lo scopo di segnalare tempestivamente tutte le ADR gravi, ma non solo, che potrebbero verificarsi soprattutto dopo che il farmaco viene immesso in commercio.

Nel 1986, in uno dei primi incontri internazionali di farmacologia clinica e farmacovigilanza tenutosi negli Stati Uniti a Rhode Islands, ogni medico dovrebbe osservare almeno una ADR grave all'anno, fatto che si verifica molto raramente evidenziando un grave problema di sottosegnalazione, che varia a seconda del paese considerato (13, 14, 15).

In Europa, l'Italia si trova agli ultimi posti per quanto riguarda le segnalazioni pur essendo l'unico paese in cui vi é l'obbligo di legge per la segnalazione, e si è perseguibili penalmente.

Infatti, il D.P.R. del 18/02/1997 enuncia:

Articolo 4

1. I medici sono tenuti a segnalare ogni presunta reazione avversa, della quale vengano a conoscenza nell'esercizio della attività professionale. Detto obbligo si applica anche ai medicinali oggetto di sperimentazione clinica.

2. Relativamente ai medicinali non soggetti a prescrizione medica, alla segnalazione delle reazioni avverse di cui al comma 1è tenuto anche il farmacista che ne venga direttamente a conoscenza.

3. Le segnalazioni di cui ai commi 1 e 2 devono essere trasmesse dai sanitari operanti nel territorio all'unità sanitaria locale competente e dai sanitari operanti in strutture ospedaliere pubbliche e private alla direzione sanitaria della struttura stessa, entro tre giorni nel caso di reazioni avverse gravi ed entro sei giorni negli altri casi.

Articolo 11

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali che viola gli obblighi previsti dall'articolo 3, è altresì obbligato, in caso di notizie di rilevante interesse per i pazienti, a pubblicare, a proprie spese, per tre giorni consecutivi sui principali quotidiani nazionali rettifiche, concordate con il Ministero della Salute, di informazioni precedentemente diffuse.

Vari studi hanno evidenziato che le motivazioni di tale sottosegnalazione possono essere diversi:

1) mancanza di riconoscimento: gli eventi possono essere mascherati dalla malattia di base o da un altro farmaco
2) convinzione che tutti i farmaci approvati siano sicuri
3) colpa o paura: colpa che il pazienti sia stato danneggiato o paura di possibili risvolti legali
4) ignoranza della legislazione
5) pigrizia e diffidenza

Indubbiamente il riconoscimento, e quindi la descrizione, delle reazioni avverse da farmaci è difficile poiché conosciamo molto poco i meccanismi responsabili delle reazioni stesse.

Esistono diversi sistemi di classificazione delle ADR che vanno sottoposti a rivalutazione e modificazione man mano che si acquisiscono nuove conoscenze sui meccanismi d'azione che stanno alla base delle ADR.

La classificazione più utilizzata e conosciuta è quella che suddivide le ADR in tipo A, B e C:

-tipo A: sono relativamente frequenti (> 1/100), dose-dipendenti e ricollegabili al profilo farmacodinamico della molecola. Questo tipo di reazione può essere osservabile già durante le varie fasi degli studi sperimentali, in particolare durante le fasi III e IV, e pertanto risultano essere più prevedibili; esempi: la sedazione determinata dagli antistaminici, l'ipocaliemia da diuretici, l'ototossicità da aminoglicosidi;

-tipo B: sono poco frequenti (in genere <1/1000); il meccanismo chiamato in causa é sconosciuto, ed è probabilmente da riferire ad una predisposizione individuale. La reazione, inaspettata e/o imprevedibile, é spesso grave ma reversibile se diagnosticata rapidamente e in genere non esiste relazione con la dose assunta; esempi: lo shock anafilattico da penicilline, la rabdomiolisi da statine, l'ipertermia maligna da anestetici, le anemie emolitiche, presentate con alcuni farmaci, in pazienti G6PD carenti;

-tipo C: sono inaspettate, imprevedibili, con un meccanismo sconosciuto. In genere si tratta di reazioni gravi e persistenti che si manifestano dopo un lungo periodo di tempo dall'assunzione della molecola ed estremamente difficili da identificare come legate ad un fattore causale. Determinano l'aumento minimo ma percettibile dell'incidenza di malattie comuni; esempi: l'aumento d'incidenza di cancro della mammella indotta da contraccettivi orali (16).

La patologia iatrogena da farmaco deve essere considerata degna di anamnesi, esame obiettivo, diagnosi e trattamento se necessari, come qualunque altra patologia.

La difficoltà diagnostica risiede in parte nel fatto che, fino ad oggi, non è stata considerata come una patologia e, pertanto, non è stata inserita nei programmi di preparazione del medico durante gli studi universitari, e in parte perché spesso il medico considera il farmaco disponibile in commercio come "sicuro ed efficace".

Inoltre, spesso la relazione causale tra l'assunzione di un farmaco e la comparsa della reazione avversa non é facilmente evidenziabile e può richiedere un numero di osservazioni elevato, ovvero un numero di segnalazioni di ADR tale da far generare un segnale di allarme e far attivare procedure adeguate per proteggere il cittadino. Quanto detto sottolinea l'importanza e la necessità ormai improcrastinabile che vi sia nella classe medica, e non solo, una reale coscienza e conoscenza del problema.

Esistono metodologie appropriate per identificare e differenziare le reazioni avverse, tra queste un semplice algoritmo (Figura 4) ci permette di seguire un ragionamento corretto, a tappe progressive, che può portarci a ***sospettare*** una

relazione causale tra evento avverso verificatosi e farmaco assunto. L'algoritmo è applicato dai Centri di Farmacologia Clinica e di Farmacovigilanza istituiti all'uopo a livello regionale, nazionale e europeo. L'algoritmo presentato nella Fig. 4 è quello maggiormente utilizzato dall'FDA americano (http://www.fda.gov) e dall'EMEA europeo (http://www.emea.eu.int).

Uno dei problemi più importanti che incontra il medico nel segnalare un evento avverso é la convinzione che nel momento in cui deve compilare una scheda di segnalazione per ADR deve necessariamente fare una diagnosi, in realtà é molto più corretto fare una descrizione dettagliata dell'evento, eventualmente ponendo un sospetto diagnostico. Sarà poi il numero di segnalazioni dello stesso tipo provenienti anche da paesi diversi a mettere in relazione causale l'evento con il farmaco.

Il problema appare ancora più complesso quando valutiamo certi numeri: circa il 58% dei pazienti che assumono un placebo "sviluppa effetti collaterali" (17); e l'81 % di persone apparentemente sane e senza farmaci, lamenta sintomi sovrapponibili ad effetti indesiderati da farmaci (18).

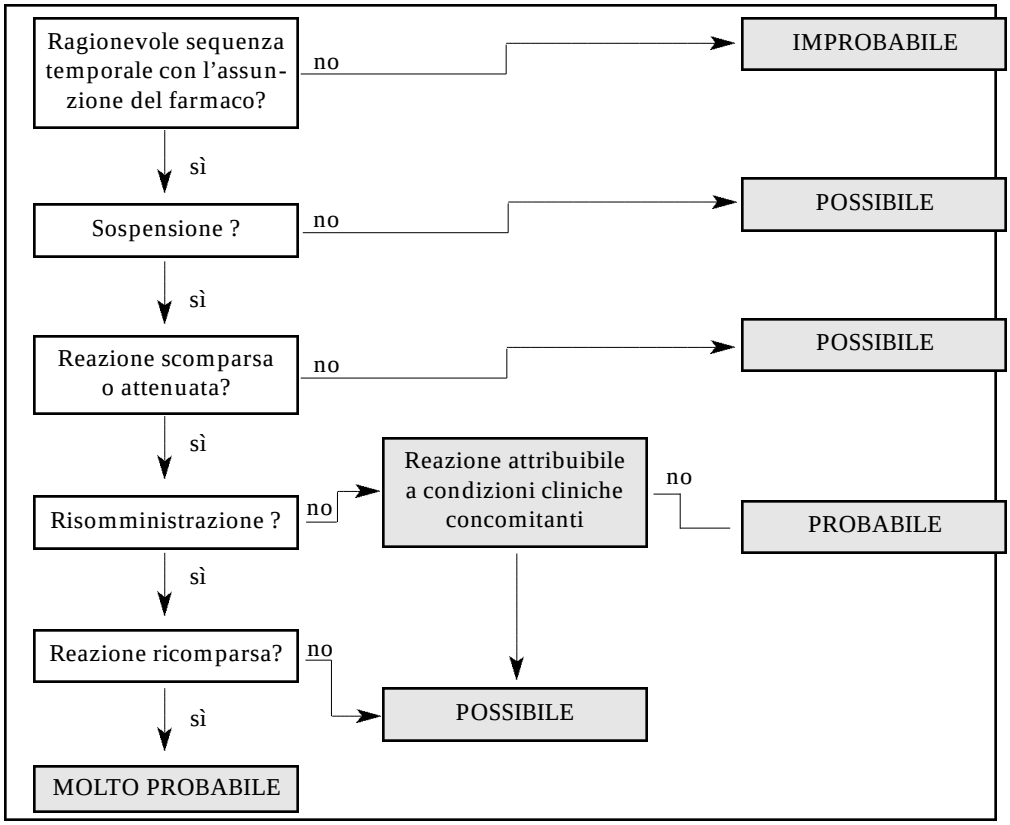


Figura 4. Algoritmo di Jones.

Pertanto nel ragionamento che deve portare il medico a sospettare una reazione avversa bisogna riflettere sul fatto che una sintomatologia clinica simile possa essere provocata da farmaci diversi e da cause non farmacologiche e che uno stesso farmaco possa provocare differenti ADR. Inoltre dobbiamo tenere in considerazione l'esistenza di diverse variabili tra cui l'età o le abitudini prescrittive, che possono incidere sulla comparsa di una reazione avversa da parte di un farmaco (19).

I metodi disponibili per evidenziare le ADR sono numerosi: studi clinici pre- registrazione e commercializzazione, che solitamente hanno un potere molto basso per quanto riguarda le ADR poco frequenti o rare (1/100000 di soggetti esposti), dati raccolti dalle Industrie produttrici, da studi post-marketing condotti sulla popolazione o case reports o le segnalazioni spontanee che abbiamo appena descritto. A tale proposito, l'FDAha la peculiarità di non escludere la possibilità di reazioni avverse rare ma gravi dopo che il farmaco é uscito in commercio, questo dovrebbe far riflettere sulla possibilità che qualsiasi farmaco, anche dopo anni di utilizzo su una vasta popolazione di pazienti potrebbe determinare ADR.

Da qui nasce l'esigenza di un continuo controllo del farmaco anche, e soprattutto, una volta commercializzato, quando viene somministrato ad una popolazione di pazienti non selezionata, con patologie concomitanti, e/o in associazione con altri farmaci.

La Farmacologia Clinica è la disciplina di riferimento all'interno della quale coesistono argomenti come la farmacovigilanza, la farmacocinetica, la farmacoutilizzazione e diventa fondamentale per migliorare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci e il riconoscimento di una patologia iatrogena da farmaco. In quest'ottica diventa importante l'interazione tra il Farmacologo Clinico, esperto del farmaco, dei meccanismi d'azione e delle possibili interazioni, con il Clinico Specialista o il Medico di Medicina Generale da un lato e il Farmacista del territorio o ospedaliero dall'altro. Solo attraverso questa interazione e mettendo a disposizione del Clinico adeguati mezzi d'informazione e di confronto per la valutazione del rapporto rischio/beneficio si riuscirà ad aumentare la consapevolezza nella prescrizione di un farmaco, a permettere il riconoscimento di una reazione avversa farmaco-indotta, ad aumentare il numero di segnalazioni spontanee di ADR.

Presso l'Ospedale San Giovanni di Dio esiste una Sezione di Farmacologia Clinica del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università degli Studi di Cagliari, convenzionata con la ASL8 di Cagliari, che sta organizzando di concerto con la Direzione Sanitaria e i Servizi Farmaceutici un servizio di informazione e formazione sul farmaco, istituzionale e indipendente con l'obiettivo di accrescere l'attenzione sul *buon uso del farmaco*.

La formazione e informazione viene formulata sulla base di una revisione della letteratura esistente e aggiornata e su sistemi di informazione clini-

ca computerizzata sul farmaco, soggetto ad aggiornamenti trimestrali, in uso presso la struttura.

La risposta al quesito posto, data in tempi ragionevolmente brevi, viene formulata sulla base di una revisione della letteratura esistente e aggiornata e su sistemi di informazione clinica computerizzata sul farmaco, soggetto ad aggiornamenti trimestrali, in uso presso la struttura. Tra i vari siti internet maggiormente consultati per aggiornamenti rapidi in tema di farmacovigilanza c'è quello curato dalla Società Italiana di Farmacologia (SIF) il cui indirizzo è il seguente: www.farmacovigilanza.org. Sul sito è possibile trovare una serie di notizie aggiornate su vari argomenti di Farmacovigilanza relative alle patologie iatrogene da farmaco. Sempre sul sito è possibile accedere ad una sezione di particolare interesse, stante il crescente utilizzo di prodotti erboristici, notoriamente sottratti alle regole prescrittive cui sono soggetti i farmaci, che è quella riservata alla fitovigilanza.

Il monitoraggio della terapia prescritta oltre che attento, deve portare alla segnalazione dell'evento avverso eventualmente presentatosi, soprattutto in caso di farmaci nuovi e in presenza di eventi gravi e inattesi. Infatti, la segnalazione permette di approfondire la conoscenza del farmaco una volta che lo stesso viene utilizzato nella popolazione generale e non più su pazienti strettamente selezionati, come nei trials clinici. Un esempio paragdigmatico dell'importanza di quanto appena detto viene dal caso della *Talidomide (1961):*

Un caso storico - Il caso talidomide (1961)

Talidomide e anormalità congenite

Signore, - Anormalità congenite sono presenti in circa 11,5 % dei neonati. Io ho osservato un incidenza di almeno il 20 % di svariate e gravi anomalie in bambini nati da madri che avevano assunto durante la gravidanza la talidomide ("Distaval") come antiemetico o come sedativo.

Queste anomalie sono presenti in strutture che si sviluppano dal mesenchima, come per esempio le ossa e la muscolatura del tratto gastro-intestinale. L'apparato scheletrico sembrerebbe essere più strettamente interessato con casi di polidattilia, sindattilia, assenza dello sviluppo delle ossa lunghe (femore e radio più corti).

Siete a conoscenza di anomalie simili in bambini nata da madri che assumevano questo farmaco durante la gravidanza?

Hurstville, New South Wales. W. G. McBride

Questa lettera, che rappresenta un'acuta osservazione e ***segnalazione*** da parte di un singolo medico portò la Casa Farmaceutica alla verifica di quanto era stato segnalato e nel dicembre del 1961 al ritiro dal commercio della talidomide (***The Lancet, 1 dicembre 1961***).

Ruolo della genetica nelle ADR

In letteratura esistono numerosi esempi che evidenziano come alla base di alcune ADR vi sia una predisposizione genetica. Da un punto di vista clinico, abbiamo visto come sono suddivise le ADR e come fattori farmacodinamici e farmacocinetici possono spiegarne l'insorgenza. E' chiaro che se alla base di questi fattori vi è una variabilità genetica, lo studio di quest'ultima può aiutarci a comprendere i meccanismi alla base dell'insorgenza di diversi tipi di ADR. Come accennato anche le proteine e gli enzimi che intervengono nel metabolismo dei farmaci sono controllati geneticamente. E' documentato che alcuni individui presentano alterazioni geneticamente determinate dell'attività di alcuni di questi sistemi enzimatici. Tali soggetti, presentando una ridotta capacità di inattivazione di alcuni farmaci, sono esposti ad un aumentato rischio di reazioni tossiche, se trattati con dosi standard di composti normalmente eliminati mediante la via metabolica deficitaria. I difetti farmacometabolici su base genetica più frequenti sono:

- *Polimorfismo genetico nell'acetilazione.* Il primo e più conosciuto esempio di metabolismo geneticamente controllato di un farmaco è dato dalla differente capacità di acetilazione di alcuni composti di impiego clinico quali isoniazide, procainamide, idralazina, dapsone, sulfametazina da parte dell'enzima N-acetiltransferasi 2 (NAT2). In base alla capacità di acetilazione gli individui possono essere distinti in acetilatori rapidi e lenti. L'attività dell'enzima è controllata monogenicamente e l'acetilazione lenta viene ereditata come carattere autosomico recessivo. La frequenza di acetilatori rapidi e lenti varia in relazione al gruppo etnico: nelle popolazioni europee i due fenotipi sono ugualmente distribuiti, mentre tra i giapponesi e gli esquimesi gli acetilatori lenti non superano il 10%. Le implicazioni cliniche e tossicologiche del polimorfismo nell'acetilazione sono ben documentate. Gli acetilatori lenti sono più suscettibili alla neuropatia periferica da isoniazide e a certe interazioni tra farmaci come quella tra isoniazide e fenitoina. E' stato inoltre dimostrato che il lupus eritematoso sistemico indotto da idralazina procainamide ed isoniazide tende a svilupparsi in un tempo più breve ed ad una dose complessiva inferiore negli acetilatori lenti rispetto ai rapidi. La comparsa di emolisi in seguito a somministrazione di dosi elevate di sulfasalazina è stata descritta quasi esclusivamente in acetilatori lenti. L'epatotossicità da isoniazide è invece più frequente negli acetilatori rapidi, presumibilmente come conseguenza di una maggiore formazione di un metabolita acetilato tossico (20).
- ***Polimorfismo genetico nell'ossidazione.*** Il sistema enzimatico del citocromo P450 svolge un ruolo centrale nel metabolismo ossidativo dei far-

maci. Attualmente sappiamo che esistono diverse varianti di CYP che codificano per diverse forme di enzimi P-450, cioè diverse isoforme. La loro funzione è quella di trasformare diverse sostanze endogene o esogene e possiamo affermare che ogni forma di citocromo ha una sua specificità per quanto riguarda la sostanza da ossidare. Nell'uomo sono stati identificati 57 CYP che sono suddivisibili in 18 famiglie e 42 sub-famiglie in base alla percentuale di sequenze aminoacidiche identiche. Una forma particolare di CYP, il CYP2D6, nell'uomo è responsabile del metabolismo di più del 25% dei farmaci in commercio (21). L'attività di questo isoenzima è distribuita bimodalmente nella popolazione per cui è possibile distinguere 2 fenotipi, i rapidi ed i lenti metabolizzatori. I lenti metabolizzatori, che costituiscono il 3-10% della popolazione, sono omozigoti per un carattere autosomico recessivo, non posseggono l'enzima a livello epatico ed hanno una ridotta capacità metabolica per numerosi composti. Tra questi vi sono numerosi farmaci cardiovascolari, fra cui antiaritmici (propafenone, encainide, flecainide) e beta-bloccanti (timololo, metoprololo, propranololo), numerosi psicofarmaci, fra cui antidepressivi (nortriptilina, desipramina, fluoxetina) ed antipsicotici (perfenazina, tioridazina, aloperidolo, risperidone). Il CYP2D6 presenta numerose varianti (polimorfismi), attualmente ne sono state identificate almeno 68, e alcune di queste codificano per enzimi che possiedono una differente velocità di metabolizzazione dei substrati o addirittura causano una alterazione nel normale riconoscimento del substrato specifico. Possedere entrambi le forme del gene che conferisce scarsa velocità di metabolizzazione all'enzima fa si che quell'individuo tenderà ad accumulare o ad eliminare più lentamente i substrati o i farmaci che sono maggiormente metabolizzati da questo enzima. Questi lenti metabolizzatori avranno una maggiore concentrazione a livello ematico del farmaco e generalmente un maggior effetto, a parità di dosaggio, rispetto ad individui che possiedono le forme dell'enzima cosiddette normali. I lenti metabolizzatori sono più frequentemente esposti ad effetti indesiderati se trattati con dosi standard di questi composti. Tipici esempi comprendono la neuropatia da perexilina, gli effetti a carico del SNC da propafenone, l'acidosi lattica da fenformina e gli effetti dose-dipendenti da antidepressivi triciclici e antipsicotici (22). Tuttavia, l'equazione forma lenta del CYP = effetti avversi non è sempre applicabile. Diversi farmaci come la fluoxetina, il metoprololo o il naproxene possono essere metabolizzati da diversi tipi di CYP. Avendo quindi a disposizione diverse vie metaboliche, cioè diversi CYP, per lo stesso farmaco non è detto che siano tutte inefficienti e fattori non strettamente metabolici come altre malattie o interazioni farmaco-farmaco possono spiegare l'insorgenza delle ADR . Tuttavia in un recente articolo pubblicato su JAMAviene evidenziato come circa il 60% dei 131 farmaci impli-

cati in ADR sono metabolizzati da una o più forme di CYP con un'alta frequenza di varianti dotate di scarsa attività. In particolare il CYP2D6, che possiede un elevato numero di isoforme con scarsa o assente attività metabolica, è stato associato ad una alta percentuale di ADR (circa il 30%). Inoltre, gli autori sottolineano come un altro CYP, il CYP2A1, che metabolizza solo il 5 % dei farmaci studiati, è coinvolto nelle maggior parte delle ADR (circa il 75%). In pratica, anche se questo isoenzima è apparentemente implicato nel metabolismo di pochi farmaci, appare associato a un numero elevato di ADR. Gli autori concludono dicendo che seppure la variabilità genetica delle forme enzimatiche dei P-450 debba essere ancora studiata con attenzione, i dati del loro studio hanno evidenziato che era possibile diminuire almeno in parte le ADR attualmente conosciute sulla base delle informazioni genetiche a disposizione (23).

- **Polimorfismo genetico nell'idrolisi.** Un deficit su base genetica della capacità di idrolisi della succinilcolina può essere responsabile di paralisi respiratoria. La succinilcolina è un bloccante neuromuscolare periferico di tipo depolarizzante, la cui azione dura in genere pochi minuti perché rapidamente inattivato ad opera di una colinesterasi (pseudocolinesterasi) presente nel plasma e nel fegato. In circa un individuo su 2500 il blocco neuromuscolare può durare fino a tre ore per la presenza nel plasma di una psuedocolinesterasi atipica, con minore affinità per la succinilcolina. Il prolungato blocco può risultare in una paralisi respiratoria chiamata "apnea da succinilcolina" (20).

La "pillola genetica": dalla Colchide al gene della resistenza multifarmacologica.

Nel nostro patrimonio genetico sono nascosti i segreti della risposta ai farmaci e quindi anche ai loro effetti avversi ?

Ci sembra opportuno ora fare due recenti esempi sul fenomeno chiamato *resistenza multifarmacologica.*

La storia potremo dire inizia nel paese di Medea, la Colchide a oriente del Ponto, che era ritenuta dagli antichi Greci terra di veleni. Da essa ha preso nome il *Colchicum autumnale*, pianta bulbosa perenne che oggi sappiamo contiene un alcaloide policiclico molto velenoso contenuto nei tuberi (0.08-0.2%) e nei semi (0.2-0.4%): la colchicina. Nel 1820 fu possibile isolare il principio attivo in essa contenuto e oggi siamo in grado di capire come svolge la sua attività tossica a livello cellulare. La principale azione svolta dalla colchicina sulle cellule di origine animale o vegetale é quella di arrestare la divisione cellulare con conseguente morte cellulare. In particolare sembra agire su quella fase della riproduzione cellulare che é la mitosi, periodo durante il quale il DNAsi duplica e da una cellula ne deriva un'altra. Durante la mitosi avviene la produzione di una struttura proteica detta fuso, che contiene la tubulina e che funge da impalcatura alla duplicazione del DNAe delle strut-

ture nucleari. La colchicina interferirebbe con la tubulina impedendole di esplicare le sue normali funzioni all'interno della cellula: ne impedisce la duplicazione cellulare e ne causa la morte (10).

La colchicina, o qualsiasi composto simile come alcuni chemioterapici antitumorali, per esplicare la loro azione devono penetrare all'interno della cellula attraverso un trasporto mediato da strutture proteiche poste nella membrana cellulare che fungono da trasportatori di membrana. Coltivando cellule in presenza di colchicina é possibile mettere in evidenza dei ceppi mutanti, cioè cellule che non risentono dell'azione tossica di questo farmaco e che continuano a sopravvivere. Questo fenomeno é alla base della resistenza all'effetto di alcuni chemioterapici durante il trattamento di forme tumorali: nella pratica clinica si assiste al fenomeno della resistenza all'azione dei chemioterapici verso le cellule tumorali. Infatti, spesso, dopo un'iniziale efficacia terapeutica, si può osservare una resistenza al trattamento che sembra determinata dalla selezione di ceppi cellulari mutanti in grado di produrre varietà di trasportatori di membrana che impediscono al farmaco di raggiungere l'interno della cellula.

Attraverso l'analisi genetica si é arrivati ad identificare un gene, il cosiddetto MRD1 (Multi Drug Resistence), che codifica per una canale proteico di membrana chiamato P-glicoproteina. La struttura proteica di questo canale é fondamentalmente costituita da 12 domini idrofobici e due siti catalitici per l'ATP (fornisce l'energia per il trasporto attivo delle sostanze attraverso la membrana) ed è per questo che sono dette più generalmente "pompe ATP-asiche" (Vedi Fig. 5).

Attualmente nell'uomo sono stati mappati, su diversi cromosomi, 48 geni che codificano per differenti tipi di P-glicoproteine ed é stato inoltre possibile stabilire in quali cellule del nostro organismo vengono prevalentemente espresse. Tutti questi geni presentano una omologia più o meno marcata nella sequenza nucleotidica e conseguentemente nella corrispondente sequenza proteica del trasportatatore. Dall'analisi di queste similitudini é stata proposta una classificazione che prevede una superfamiglia di geni a cui é stato dato il nome di "ABC genes" (da "ATP-binding cassette genes") all'interno della quale vengono distinte 7 sub-famiglie ognuna caratterizzata da una lettera dell'alfabeto (A, B, C, D, E, F, G). Ogni sub- famiglia, a sua volta, possiede diverse varianti che corrisponde a differenti tipi di trasportatori: così ad esempio il gene MRD1 corrisponde all'ABCB1, cioé alla variante 1 degli 11 geni che costituiscono la subfamiglia ABCB. Le P-glicoproteine sono presenti normalmente in diversi tessuti e sono deputate al trasporto di diverse sostanze. L'azione fisiologica di queste proteine non é certo quella di determinare una resistenza ai farmaci, bensì di regolare l'escrezione o l'assorbimento di particolari sostanze attraverso le membrane cellulari. Queste strutture proteiche sembrano essere una sorta di cancello intelligente attra-

verso il quale le cellule del nostro organismo possono regolare l'entrata o l'uscita dal citoplasma di particolari sostanze. Queste possono essere non solo fattori indispensabili per la vita della cellula che per diversi motivi non attraverserebbero la membrana cellulare (macromolecole o sostanze idrofobiche), ma anche gli stessi prodotti del metabolismo della cellula che se non eliminati al più presto potrebbero compromettere la vitalità stessa del cellula e la funzionalità dell'organo corrispondente. L'importanza di mantenere una omeostasi "intelligente" tra l'ambiente intra- ed extra- cellulare non é solo una caratteristica dell'uomo o di altri mammiferi ma più primitivamente é una esigenza di strutture di vita più semplici. Infatti, 5 delle 7 sub-famiglie dei geni ABC identificate nell'uomo hanno un corrispondente nel genoma del Saccharomyces cerevisiae.

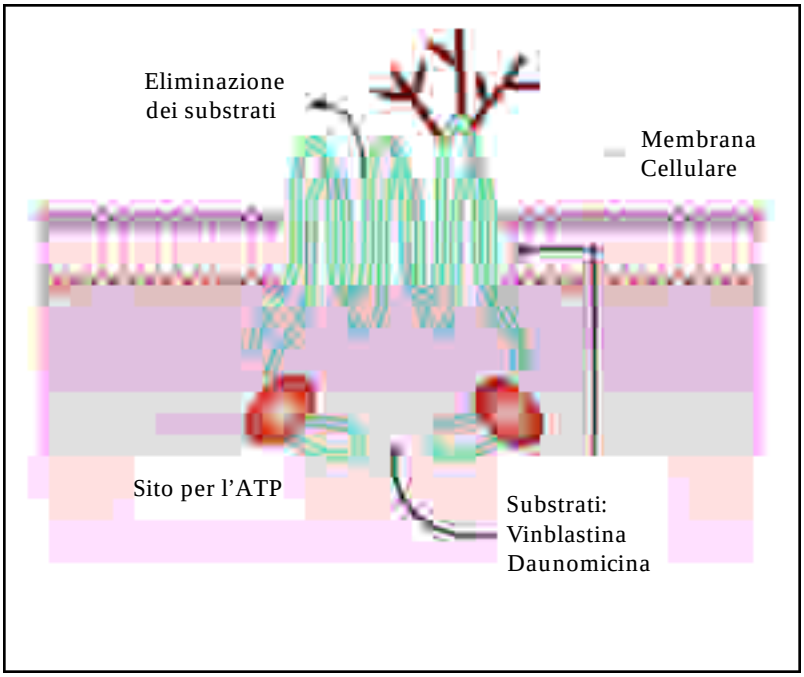


Figura 5. (adattata da Nature Reviews Cancer 2; 431-441, 2002). La P-glicoproteina attraverso l'utilizzo dell'Adenosina Trisfosfato come fonte energetica è in grado di trasportare dal citoplasma all'esterno della cellula diversi substrati tra cui anche farmaci.

In strutture come i batteri, ad esempio, le pompe ATPasiche svolgono un'importante funzione di introdurre nella cellula composti essenziali (zuc-

cheri, vitamine, ioni) che altrimenti non potrebbero essere acquisiti per semplice diffusione. L'uomo sembra quindi aver ereditato queste importanti strutture proteiche che nel corso dell'evoluzione delle specie viventi hanno cominciato a specializzarsi sempre di più. Nell'uomo il gene ABCB1 (alias MRD1) esprime una P-glicoproteina a livello della barriera ematoencefalica, a livello epatico e a livello della parete del medio e basso tratto intestinale e nella parete del tubulo prossimale nel rene. Tutti tessuti preposti in qualche modo a selezionare le sostanze che devono uscire o possono entrare da un compartimento del nostro organismo ad un altro o essere escrete all'esterno (24). Il gene ABCB11 é espresso nei canalicoli biliari dove sembra essere coinvolto nella secrezione degli acidi biliari. Una mutazione a livello di questo gene é associata a una forma di malattia ereditaria detta Colestasi Intraepatica Familiare [OMIM PFIC2 603201 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmim?603201]. Il gene ABCA4 produce una P-glicoproteina che è presente esclusivamente nei fotorecettori della retina ed è implicata nel trasporto dei derivati della vitamina A e svolge un ruolo chiave nei processo della visione. Forme più o meno difettose di questo gene possono portare alla mancata espressione della P-glicoproteina o a forme più o meno mal funzionanti che, se associate a fattori ambientali, possono spiegare la precoce compromissione della membrana retinica.

Il gene della resistenza multi-fattoriale ai farmaci, insieme alla P-glicoproteina che esprime, é stato il primo ad essere caratterizzato e, forse anche per questo, è il più studiato. Oggi infatti conosciamo tutta una serie di substrati il cui assorbimento è modulato da questa particolare forma di P-glicoproteina. Sappiamo inoltre che diverse sostanze sono in grado di interferire con il funzionamento della pompa ATPasica inibendone l'attività in maniera competitiva o non competitiva (Tabelle 3 e 4) (25).

Antitumorali	**CA-bloccanti**	**Inibitori della proteasi HIV**
Actinomicina D	Diltiazem	Indinavir
Daunorubicina	Nicardipina	Ritonavir
Doxorubicina	Verapamil	Saquinavir
Etapaside		
Mitomicina C	**Cardiaci**	**Morfine**
Paclitaxel (taxol)	Propaferone	Morfina-6-glucuronide
Tamoxifen	Amiodarone	Morfina
Topotectan	Quinidina	Loperamide
Vinblastina	Digossina	
Vincristina		**Peptidi**
	Attivi sul SNC	Gramicina D
Antiallergici	Domperidone	Valinomicina
Terfenadina	Flufenazina	N-acetil-leucil-leucil-norleucina
	Ondansetron	
Antibiotici	Perfenazina	Steroidi
Cefazolin	Fenoxazina	Aldosterone
Cefoperazone	Fenitoina	Dexametasone
		Idrocortisone
Immunosoppressori		
Ciclosporina A		
Tacrolimus		

Tabella 3. Substrati della P-glicoproteina espressa dal gene MDR1.

Strutture ad anello triciclico	**Alcaloidi**	**Neurolettici**
Fenoxazina	Colchicina	Fenotiazina
Fenotiazina	Reserpina	Tioxantene
Fenoxazone	Staurosporina	Flupentixol
Acetato di resurfina		
Xantene	**Antimalarici**	**Peptidi**
Acido carboxilico dello xantene	Primaquina	Prenilcisteine
Fenantrolina	Cloroquina	
Acridina		
Acridina "Orange"		
Quinacrina		

Tabella 4. Inibitori della P-glicoproteina espressa dal gene MRD1. Da: Brinkmann U, Eichelbaum M: Polymorphism in the ABC drug transporter gene MDR1. The Pharmacogenomics journal : 2001, VOL. 1, P: 59-64. (Ref. 25).

Farmacologia e genetica: una storia antica

Il termine "farmacogenetica" fu coniato da Friedrich Vogel nel 1959. L'intento era quello di caratterizzare gli studi che si occupavano delle basi genetiche della risposta farmacologica. Il primo libro interamente dedicato a questo argomento uscì nel 1962 : "Pharmachogenetics – Heredity and the Response to Drugs". La farmacogenetica nasce dall'incontro di più discipline: la genetica, la biochimica e la farmacologia ed é chiaramente difficile poter stabilire con precisione un momento preciso della sua nascita.

In questo secondo millennio parliamo di Farmacogenomica. L'imponente passo in avanti della biologia molecolare e delle tecnologie correlate permettono oggi di parlare non più di genetica ma di genomica. Il DNA non viene più visto come una struttura statica contenente i geni, ma come una struttura dinamica, dove i geni, la loro espressione, combinazione e modulazione devono essere studiate nella loro complessità, appunto nel genoma. L'impatto delle tecnologie informatiche applicate alla biologia (bioinformatica) e quindi alla genetica, attualmente permettono di produrre e analizzare una massa di dati che prima della rivoluzione informatica era impensabile concepire. In un domani ormai prossimo, con i nuovi e sempre più potenti computer, potremo sviluppare e analizzare dei modelli biologici sempre più complessi. Dalla farmaco-genetica stiamo passando velocemente alla farmaco-genomica definendo così la materia che studia la variabilità interindividuale che esiste nella risposta ai farmaci (26) (http://www.aapspharmsci.org).

Appropriatezza prescrittiva

La prescrizione di un farmaco da parte del medico è l'ultimo atto di un percorso che parte da un'anamnesi patologica remota e prossima, compresa quella farmacologica, passa attraverso un esame obiettivo, indagini di laboratorio e strumentali, se necessarie, sino ad arrivare ad una diagnosi. Solo una volta giunto alla diagnosi, o comunque ad un sospetto diagnostico preciso, il medico dovrebbe prescrivere un farmaco che, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili al momento, abbia per il paziente il maggior beneficio, il minor rischio di insorgenza di interazione con altri farmaci, eventualmente assunti in concomitanza con quello prescritto, il minor rischio d'insorgenza di reazione avverse prevedibili, e quando possibile il minor costo in termini economici. Tale percorso richiede da parte del medico la consapevolezza che:

- la prescrizione di un farmaco equivale sempre ad un'attenta analisi del costo/ beneficio principalmente per il paziente e secondariamente per il SSN;

- esistono linee guida e protocolli terapeutici, approvati a livello internazionale, che se utilizzati criticamente, fungono da valido supporto nella scelta del trattamento;
- è necessario un aggiornamento continuo sull'uso corretto dei farmaci prescritti;

Qualsiasi farmaco può presentare "reazioni avverse" più o meno gravi per la salute e la qualità della vita del paziente, spesso non prevedibili; pertanto quando si prescrive un farmaco, soprattutto se di nuova istituzione, è necessario un attento monitoraggio di tutti gli eventi che possono verificarsi durante l'assunzione dello stesso.

ADR e genetica: la terapia dell'HIV

La farmacogenomica potrebbe essere particolarmente utile nel caso di farmaci che possiedono un ristretto indice terapeutico associato ad una farmacocinetica e una farmacodinamica variabili. Le tre classi di farmaci anti-HIV usati attualmente in terapia sembrano ricadere in questa categoria. Essi possono essere suddivisi in tre classi: gli inibitori della trascrittasi inversa nucleosidica (NRTIs), gli inibitori della trascrittasi inversa non-nucleosidica (NNRTIs) e gli inibitori delle proteasi (Pis) (tabella 5). Gli effetti avversi causati da questa classe di farmaci possono essere divisi in diverse categorie (tabella 6). Recentemente è stata dedicata una grande attenzione alle reazioni da ipersensibilità causate dall'abacavir (almeno il 5% dei pazienti trattati) e sul ruolo che la farmacogenomica potrebbe giocare in questo campo.

Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidica (NRTis)	**Inibitori della trascrittasi inversa non-nucleosidica (NNRTis)**	**Inibitori della proteasi (Pis)**
Zidovudina (ZDV)	Nevirapina (NVP)	Saquinavir (SQV)
Didanosina (ddl)	Efavirenz (EFV)	Ritonavir (RTV)
Stavudina (d4T)	Delaviridina (DLV)	Indinavir (IDV)
Zalcitabina (ddC)		Nelfinavir (NFV)
Lamivudina (3TC)		Amprenavir (APV)
Abacavir (ABC)		Lopinavir e ritonavir a basse dosi (LPVr)

Tabella 5. Farmaci antiretrovirali.

Importanza della dose

Come già accennato, ci sono marcate differenze interindividuali nelle concentrazioni plasmatiche in relazione all'assunzione della stesa dose terapeutica.

Tipo di tossicità	Manifestazioni cliniche
Tossicità mitocondriale	Miopatia
	Miocardiopatia dilatativa
	Neuropatia periferica
	Epatotossicità
	Pancreatite
	Teratogenicità
Ipersensibilità	Sindrome da ipersensibilità
	"Rash" della pelle
	Epatite
	Polmonite
	Nefrite
Lipodistrofia	Accumulo di grasso
	Atrofia del tessuto adiposo
	Ipertrigliceridemia
	Resistenza all'insulina
	Aterosclerosi
	Osteopenia
Miscellanea	Eventi avversi gastro-intestinali
	Manifestazioni psichiatriche
	Nefrolitiasi
	Emorragie
	Interazioni

Tabella 6. Eventi avversi associati ai farmaci antiretrovirali

Per quelle reazioni avverse dove può essere dimostrata una chiara relazione dose-risposta, si può ipotizzare che i pazienti che hanno una bassa funzionalità o l'assenza di un particolare enzima che metabolizza quel particolare farmaco andranno incontro ad alte concentrazioni plasmatiche di quella sostanza e ad un aumentato rischio di tossicità. Ciò è stato dimostrato chiaramente nel caso di diversi farmaci. Relativamente ai farmaci antiretrovirali abbiamo diversi esempi di ADR dose dipendenti. La cristallizzazione del farmaco nelle urine e la formazione di calcoli renali è un evento avverso ben conosciuto associato ad alte concentrazioni plasmatiche di indinavir. Benché siano importanti anche i fattori ambientali, in questo caso il ruolo dei polimorfismi del CYP sembra essere drammatico (vedi Fig 6).

E' stata anche dimostrata una buona relazione tra il ritonavir e ARD neurologiche e gastrointestinali. Il ritonavir è il più potente inibitore del sistema enzimatico CYP3A4 e la combinazione di ritonavir e indinavir causa l'inibizione del CYP3A4, aumentando le concentrazioni plasmatiche del farmaco e il pericolo di ADR (27).

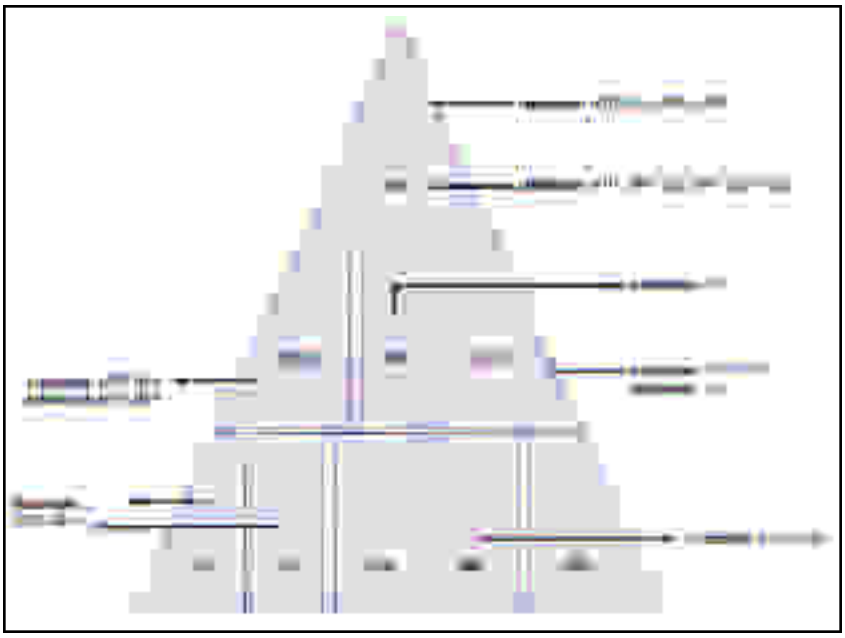


Figura 6. (adattata da Fichtenbaum e Geber, Clin Pharmacokinet 2002; 41: 1195-1211). Effetti degli inibitori della trascrittasi inversa non-nucleosi - dica (NNRTIs) e degli inibitori delle proteasi (PIs) sui diversi tipi di citocro - mi P-450 (CYP). La figura a piramide mostra l'importanza delle varie isofor - me di CYP nell'ambito del metabolismo dei diversi farmaci antivirali usati nella clinica. APV = amprenavir; DLV = delavirdine; EFV = efavirenz; IDV = indinavir; NFV = nelfinavir; NVP = nevirapine; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir.

Entrambi i farmaci sono anche substrati della proteina trasportatrice MRD1, importante fattore genetico nel determinare le concentrazioni plasmatiche di diversi substrati farmacologici (28). Una simile situazione esiste nel caso dell'efavirenz, il più recente NNRTi che viene metabolizzato dal CYP3A4. Una scarsa attività dell'enzima provoca aumenti della concentrazione del farmaco che ad alti livelli plasmatici perde la sua selettività con conseguenti effetti collaterali a livello del Sistema Nervoso Centrale (29). Infine, tutti quei farmaci che posso interferire con il metabolismo degli antiretrovirali sono in grado di aumentarne la concentrazione ematica e quindi il rischio di tossicità dose dipendente. I pazienti affetti da HIV e i trattamenti con gli stessi antiretrovirali vanno incontro inevitabilmente a varie complicazioni come: l'iperlipidemia, il diabete mellito, l'ipertensione sistemica, la lipodistrofia e l'osteopenia che richiedono trattamenti farmacologici associa-

ti alla terapia antivirale. Le interazioni farmaco-farmaco tra farmaci antiretrovirali e farmaci usati nel trattamento delle complicazioni devono essere valutate con estrema attenzione per evitare l'insorgere di ADR, abbastanza prevedibili (30).

Tossicità mitocondriale

Farmaci antiretrovirali come gli analoghi nucleiosidici, che inibiscono la trascrittasi inversa dell'HIV, possono anche inibire la DNA polimerasi gamma umana con conseguente deplezione del DNA micondriale e necrosi dei mitocondri stessi. La tossicità mitocondriale in tal modo potrebbe essere parzialmente responsabile di alcune ADR come: l'acidosi lattica, la steatosi epatica, la miopatia, la cardiomiopatia, la neuropatia periferica, la pancreatite, e la sindrome lipodistrofica (31). Lo standard per la diagnosi degli effetti tossici mitocondriali legati ai nucleosidi è la biopsia muscolare o epatica, che non è praticabile di routine per lo screening e il monitoraggio delle ADR. In un recente studio è stato utilizzato un metodo per valutare la tossicità mitocondriale che dosa la quantità di DNA mitocondriale, estratto dai linfociti periferici, con una tecnica detta PCR quantitativa. Sono stati studiati tre gruppi: controlli non infettati da HIV, pazienti asintomatici infettati da HIV che non erano mai stati trattati con farmaci antiretrovirali e pazienti infettati da HIV che stavano ricevendo antiretrovirali e avevano una iperlattatemia sintomatica. L'ultimo gruppo è stato studiato longitudinalmente prima, durante e dopo la terapia. I livelli di DNAmitocondriale erano significativamente ridotti in pazienti con iperlattatemia sintomatica che scompariva con l'interruzione del trattamento. La quantità di DNA mitocondriale era significativamente più bassa nei pazienti asintomatici infetti da HIV che non erano mai stati trattati con farmaci antiretrovirali rispetto ai controlli non infetti dall'HIV. I risultati di questo studio sembrano suggerire che oltre ad un effetto tossico del farmaco sui mitocondri potrebbe esservi anche quello diretto del virus (32). Un altro lavoro ha valutato se l'espansione del CAG repeat (un marcatore genico) o particolari mutazioni nel gene della DNA polimerasi gamma (POLG) potessero predisporre alla neuropatia periferica o all'acidosi lattica. Non è stata trovata nessuna correlazione tra il numero di CAG repeat e le due affezioni. Inoltre, non è stata rivelata nessuna mutazione nel gene POLG in pazienti che manifestavano acidosi lattica o neuropatia rispetto ai soggetti di controllo (33).

Sindrome lipodistrofica

Le lipodistrofie (LD) costituiscono un gruppo di rari disturbi caratterizzati da alterazioni a carico della distribuzione del tessuto adiposo che possono arrivare sino ad una sua totale assenza con importanti conseguenze sul metabolismo glucidico e lipidico. Le LD possono essere ereditate o acquisite

e sono accompagnate dalla comparsa di resistenza alla terapia insulinica, di diabete e iperlipidemia e malattie vascolari secondarie. Benché la LD da HIV sia stata individuata almeno 5 anni fa, una definizione obiettiva non esiste; ciò ha a reso difficile inquadrare il fenomeno, stimare la prevalenza, l'incidenza, la gravità, i fattori di rischio e la risposta agli interventi farmacologici. Non sono stati ancora standardizzati parametri fisici o di laboratorio che permettano di diagnosticare in modo affidabile la LD, forse a causa dell'alta variabilità dei quadri clinici e di laboratorio con cui si manifesta negli individui (eterogeneità fenotipica) (31). Nel nostro caso è interessante che la LD può manifestarsi dopo l'uso di NRTis e PIs. Questi farmaci inibirebbero le proteine regolatrici dei lipidi e degli adipociti umani che hanno parziale omologia con il sito catalitico della proteasi dell'HIV-1, il vero bersaglio dei farmaci. In pratica la LD non sarebbe altro che un tipo di tossicità dovuta all'uso degli NRTIs (34). Pertanto, la valutazione della predisposizione genetica si presenta difficile e probabilmente è il risultato di una complessa interazione tra la malattia, i farmaci e l'ospite (35). Un possibile gene candidato nella predisposizione alla LD è il gene del Fattore Necrotico Tumorale-a (TNF-α). Il locus del TNF-α è localizzato, per così dire, all'interno dei geni del Sistema Maggiore di Istocompatibilità (MHC). Il TNF-α è un gene candidato perché gioca un ruolo importante nel metabolismo glucidico del tessuto adiposo (29). L'associazione tra la lipodistrofia e il gene del TNF-α è stata recentemente studiata usando uno studio caso-controllo. I soggetti che hanno partecipato a questo studio sono stati genotipizzati per dei polimorfismi funzionali (–238 e –308 G ➠ A) nella regione del promoter del TNF-α. I risultati hanno suggerito che la frequenza dell'allele –238Aera maggiore nei pazienti HIV positivi con lipodistrofia che nei controlli HIV negativi senza lipodistrofia. Tuttavia, seppure possedere l'allele -238A può essere considerato un fattore di suscettibilità per sviluppare la LD non è sufficiente senza la concomitanza di altri fattori genetici e ambientali (36).

Ipersensibilità

Come abbiamo visto prima, il TNF-α può essere considerato un fattore genetico coinvolto nella predisposizione alla sindrome lipodistrofica, ma lo stesso locus e più in generale il MHC sembrano avere un ruolo importante in parecchie ADR mediate dal sistema immunitario (37). L'ipersensibilità da farmaci complica del 3-20% tutte le prescrizioni farmaceutiche nei pazienti infetti da HIV. La nevirapina, la delaviridina e l'efavirenz (NNRTIs), l'abacavir (NRTI) e l'amprenavir (PI) sono i più comuni farmaci antiretrovirali che possono causare ipersensibilità. L'ipersensibilità da farmaci si manifesta tipicamente con un rash eritematoso, macopapulare e confluente con o senza febbre e può anche coinvolgere uno o più organi interni. In particolare l'interesse dei ricercatori si è focalizzato sull'ipersensibilità da abacavir.

Nonostante il fatto che questo evento si verifichi con un'incidenza minore del 5%, la sua gravità e la sua letalità (2-4 casi su 10.000 pazienti trattati) invitano alla prudenza prescrittiva del paziente (38). Diversi dati sostengono che i fattori di suscettibilità genetica per questa sindrome coinvolgano loci posti all'interno della regione MHC. Sono stati condotti due importanti studi allo scopo di trovare un'associazione tra MHC e ipersensibilità all'abacavir nei pazienti HIV-1 positivi (39, 40). Questi due studi avevano differenti strategie di reclutamento: uno studio era prospettico e coinvolgeva 200 pazienti Nord Australiani esposti all'abacavir, l'altro era di tipo retrospettivo e si basava sui dati della GlaxoSmithKline relativi a 200 soggetti che avevano fatto uso dello stesso farmaco. Nello studio prospettico 18 soggetti avevano sviluppato ipersensibilità mentre 167 erano tolleranti all'abacavir (15 casi erano stati esclusi per varie ragioni). Nello studio retrospettivo erano stati confrontati 85 casi con ipersensibilità verso 115 pazienti tolleranti all'abacavir. I due studi, benché con due approcci diversi, hanno raggiunto la stessa conclusione: un particolare polimorfismo nella regione dell'MHC, l'HLA-B*5701, ha mostrato una associazione altamente significativa con la reazione di ipersensibilità all'abacavir.

Nello studio retrospettivo inoltre è stato studiato il polimorfismo TNF-α-238 G ➠ A ed è stato osservato un eccesso dell'allele –238Anei pazienti ipersensibili rispetto ai pazienti tolleranti (43% vs 7% $p<0.0001$). Infatti, l'ipersecrezione di TNF-α potrebbe contribuire al danno tissutale osservato nelle reazioni di ipersensibilità immuno-mediate. In uno studio recente il locus TNF-α è stato anche associato all'ipersensibilità grave da carbamazepina, anche se sembra essere coinvolto un diverso polimorfismo (308 G ➠ A) (41).

In conclusione possedere i due polimorfismi HLA-B*5701 e TNF-α-238A potrebbe favorire l'innescarsi di una reazione di ipersensibilità nei soggetti che assumono l'abacavir. I loci HLA-B57 e TNF-α sono distanti circa 200 KB e non si trovano in stretto "linkage disequilibrium", ma sicuramente sono abbastanza vicini da tracciare una zona in comune nel DNAdei pazienti ipersensibili all'abacavir. Purtroppo l'esistenza di diversi meccanismi patogenetici e di molti altri fattori genetici ed ambientali rende difficile ottenere una certezza statistica al fine di sviluppare dei test genetici per prevedere la reazione d'ipersensibilità all'abacavir basandosi su questi due soli marcatori. Tuttavia è possibile che con l'aggiunta di markers genetici addizionali e studi che coinvolgano diverse popolazioni si costruisca una base scientifica plausibile per lo sviluppo di un test predittivo e per una maggiore comprensione della patogenesi di questa ADR potenzialmente letale.

Conclusioni

L'efficacia della farmacogenomica nel prevenire le ADR è attualmente sotto esame.

Recentemente è stato stimato che circa il 60% dei farmaci che causano le ADR vengono metabolizzati da uno o più enzimi P450. I geni che codificano per questi enzimi (CYP) hanno una certa variabilità (polimorfismi) e spesso una determinata variante non è strettamente associata ad una diversa attività dell'enzima. Per esempio è stato stimato che il CYP2D6 è altamente polimorfico ed è implicato in numerose reazioni avverse da farmaci (circa 30%). Il CYP2A1, che sembra metabolizzi solo il 5% dei farmaci nel mercato, sembra essere coinvolto in un gran numero di reazioni avverse. L'enzima CYP3A4, di cui si conoscono pochissimi polimorfismi, sembra essere responsabile del metabolismo del più del 50% di farmaci. L'attività di questo enzima a livello epatico è altamente variabile e non è improbabile che le mutazioni responsabili di tale variabilità risieda in regioni ancora sconosciute o in geni che codificano i fattori di trascrizione che ne regolano l'espressione (42). Lo studio per l'identificazione dei fattori genetici che predispongono alle ADR è attualmente limitata dalle scarse conoscenze dei meccanismi patogenetici che sottendono proprio allo scatenamento delle ADR. La strategia cosiddetta dei geni candidati che studia l'associazione delle ADR utilizzando i geni sospettati di essere implicati nei meccanismi eziopatogenetici delle ADR appare pertanto estremamente limitata. Una strategia alternativa è l'uso della mappatura di tutto il genoma (genome-scan), ad esempio attraverso gli SNPs, che potrebbe permettere la identificazione di aree e quindi di geni in esse contenute implicati nel fenomeno delle ADR (43). Benché non ci sia alcun dubbio sul fatto che le mappe genetiche specifiche per ciascuna ADR disponibili nei prossimi anni ci diranno se il nostro genoma contiene quei fattori di suscettibilità per quella reazione, una domanda rimane aperta: la farmacogenomica avrà un impatto pratico nel migliorare la sicurezza dei farmaci in commercio? In altre parole, la farmacogenomica rappresenterà un'opportunità per una farmacoterapia più sicura e più efficiente? Per rispondere a questa domanda è necessario considerare il problema sotto vari aspetti: scientifici, clinici, farmacologici, etici, economici e quelli relativi alla farmacovigilanza. I primi tre aspetti sono già stati trattati, gli altri tre saranno brevemente discussi.

Il 20° secolo ha portato un ampio arsenale di terapie per le malattie importanti come infezioni, disturbi cardiovascolari, neoplasie e disturbi mentali. Tuttavia, la terapia farmacologica spesso non è curativa ed inoltre può causare effetti avversi. La tendenza di creare farmaci per un uso esteso e non

individuale ha messo in evidenza come la risposta terapeutica sia strettamente interindividuale. Qualunque farmaco può essere terapeutico in alcuni individui e inefficace in altri, alcuni individui mostrano effetti avversi mentre altri no. La farmacogenomica ci propone una scelta: passare dall'approccio "Un solo farmaco cura tutto" a quello della "Terapia personalizzata" (44). In tale ottica l'industria farmaceutica dovrebbe incorporare la farmacogenomica nelle fasi dello sviluppo di un farmaco, soprattutto durante gli studi clinici di Fase II. Individuare specifici profili genetici per i pazienti potrebbe creare le basi per l'approvazione e la messa in commercio di una medicina specifica per una popolazione e magari "immune da effetti avversi" (45). In questo scenario la preoccupazione di essere esclusi da una terapia perché non si possiede un profilo genetico adatto è più di una semplice ipotesi. Pensiamo dal punto di vista etico a cosa porterebbe la richiesta da parte di un paziente che avendo un profilo genetico a rischio per ADR verso un farmaco voglia ugualmente provarlo perché c'è la possibilità che possa essere efficace o addirittura l'unica terapia utile per lui (46). Potremmo, sopra ogni dubbio, negare la terapia ad un paziente solo perché abbiamo dimostrato un alto rischio di sviluppare una ADR, anche mortale, basandoci solo sulla comparazione del suo DNAcon quello di altri? Per quanto riguarda le ADR gravi e potenzialmente dannose, l'uso a priori di test genetici di pre-screening deve essere considerato con attenzione. Gli studi sull'abacavir, in particolare quelli retrospettivi, mostrano che utilizzando il marker HLA-B*5701 i cosiddetti "falsi positivi" (pazienti positivi all'HLA-B*5701 ma senza ipersensibilità) erano 1 su 38, mentre i "falsi negativi" (pazienti negativi all'HLA-B*5701 ma con ipersensibilità all'abacavir) erano 47 su 159. In altre parole il test non assicura che la negatività per l'HLA-B*5701 sia associato al profilo tollerante così come la positività al test seppure in maniera minore non assicura con certezza la comparsa dell'ADR. Si deve ricordare che l'utilità di una associazione dipende dal tipo di risposta previsto. Nel caso delle ADR il test dovrebbe mostrare una quota di falsi negativi estremamente bassa. Cioè, un genotipo definito come predittivo per la sicurezza di una determinata terapia idealmente non dovrebbe mai essere osservato tra quei pazienti che mostrano la reazione avversa. In contrasto, accettare un'ampia quota di falsi positivi, riduce il danno diretto al paziente ma riduce anche l'uso del farmaco in pazienti potenzialmente responder.

In molti trial clinici un gran numero di pazienti viene reclutato allo scopo di risolvere il problema della variabilità della risposta tra i pazienti. Tuttavia, nonostante l'inclusione di un gran numero di pazienti, attualmente l'identificazione delle ADR rare (meno di 1 su 1000) rappresenta una grande sfida. Infatti, le ADR rare sono evidenziabili osservando solo grandi popolazioni di pazienti esposte al farmaco. Una soluzione è quella di effettuare studi di sicurezza sul farmaco in popolazioni molto vaste ed eterogenee prima dell'ap-

provazione del farmaco nel mercato. Ciò però aumenterebbe in modo significativo il tempo e il costo dello sviluppo dei farmaci, ritardando invariabilmente la disponibilità di nuove medicine. Una soluzione alternativa potrebbe essere l'uso della farmacogenetica non solo come uno strumento per sviluppare nuove molecole terapeuticamente utili, ma anche per raffinare le attuali strategie di farmacovigilanza. Usando questo approccio, i pazienti che ricevono un farmaco da poco introdotto nel mercato potrebbero essere sottoposti ad un prelievo di sangue per l'estrazione del loro DNA. Se i pazienti vanno incontro ad una ADR, il loro DNA potrà essere confrontato con il DNA dei pazienti che non hanno mostrato la ADR. Questo semplice approccio permetterebbe di avere a disposizione una grande banca di dati genetico/clinici per monitorare la sicurezza non solo dei farmaci di recente immissione in commercio ma anche per quelli già in commercio. La farmacogenomica potrebbe quindi aggiungersi efficacemente agli attuali sistemi che forniscono ai medici le linee guida per una prescrizione il più possibile priva di rischi per i pazienti rendendola sempre più sicura. Tuttavia il primo passo da compiere nella catena delle prevenzione e della previsione delle ADR è quello di catturare i segnali adeguati, cioè le segnalazioni di ADR, a partire dalle quali si potranno capire e prevedere a pieno le patologie indotte dai farmaci che assumiamo.

Bibliografia

1. Dausset J: Editorial. Journal of Medicine and Biotechnology 2001, VOL: 1:, P: 1.

2. Lorentz CP, Wieben ED, Tefferi A, Whiteman DA, Dewald GW: Primer on medical genomics part I: History of genetics and sequencing of the human genome. Mayo Clin Proc 2002 Aug, VOL: 77, P: 773.

3. Guttmacher AE, Collins FS: Genomica Medicine: A Primer. New England J Med 2002 Nov, VOL: 347, P:1512 (Review).

4. Lander ES, Linton LM, Birren B et al: Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001 Feb, VOL: 409, P: 860.

5. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al: The sequence of the human genome. Science 2001 Feb, VOL: 292 P:1304.

6. Mattick JS: Non coding RNAs: the architects of eukaryotic complexity". EMBO Reports 2001 Nov, VOL: 2, P:986.

7. Dennis C: Mouse genome: a forage in the junkyard. Nature 2002 Dec, VOL: 420, P: 458.

8. Mouse Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. Nature 2002 Dec, VOL: 420, P: 520.

9. Tefferi A, Bolander ME, Ansell SM, Wieben ED, Spelsberg TC: Primer on medical genomics part III: Microarray experiments and data analysis. Mayo Clin Proc 2002 Sept, VOL: 77, P: 927.

10. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed, Mc Graw-Hill, New York, 2000.

11. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P: Incidence of adverse drug events in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA1998 Apr, VOL: 279, P: 1200.

12. Classen DC, Pestotnik SL, Evans SR, Lloyd JF, Burke JP: Adverse srug

events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA1997 Jan, VOL: 277, P: 301.

13. Faich GA, Dreis M, Tomita D: National adverse drug reaction surveillance.1986. Arch Int Med 1988 Apr, VOL: 148, P: 785

14. Rawlins MD: Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. Br J Clin Pharmacol. 1988 Jul, VOL:26, P:1.

15. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaude B, Moride Y, Vega T, Arias LH: Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. Eur J Clin Pharmacol 1998 Aug, VOL: 54, P: 483.

16. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG, "An ABC of drug related problems". Drug Saf 2000 Aug, VOL:22, P: 415.

17. Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals. Oakbrook Terrace, John Commis. Accreditation of Healthcare org. 1985.

18. American Society of Health-System Pharmacists: ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. Am J Health Syst Pharm 1995, VOL: 417, P: 175.

19. Evans SA: Causation and disease. Yale J Biol Med 1976, VOL: 52, P: 417.

20. Pirmohamed M, Park BK: Genetic susceptibility to adverse drug reactions. Trends Pharmacol Sci 2001 Jun, VOL: 22, P: 298.

21. Rauchy JL, Allen SW: Recent advance in P-450 research. The Pharmacogenomics Journal 2001, VOL:1, P:178.

22. Hosking LK, Boyd PR, Xu CF et al: Linkage disequilibrium mapping identifies a 390 kb region associated with CYP2D6 poor drug metabolising activity. The Pharmacogenomics Journal 2002, VOL: 2, P: 165.

23. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W, "Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review". JAMA 2001 Nov, VOL: 286, P: 2270 (Review).

24. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R: The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. Genome Research 2001 Jul, VOL:11, P: 1156.

25. Brinkmann U, Eichelbaum M: Polymorphism in the ABC drug transporter gene MDR1. The Pharmacogenomics Journal 2001, VOL. 1, P: 59.

26. Sadee W: Pharmacogenomics: the implementation phase. AAPS Pharm Sci 2002, VOL: 4. P:E5.

27. Lemberg DA, Palasanthiran P, Goode M, Ziegler JB: Tolerabilities and antiretrovirals in paediatric HIV infection. Drug Safety 2002, VOL. 25, P: 973.

28. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave J-P et al.: Response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. Lancet 2002 Jan, VOL: 359, P: 30.

29. Pirmohamed M, Back DJ: The pharmacogenomics of HIV therapy. The Pharmacogenomics Journal 2001, VOL:1, P:243.

30. Fichtenbaum CJ, Gerber: Interactions between antirethroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. Clin Pharmacokinet 2002, VOL: 41, P: 1195.

31. Carr A, Cooper DA: Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000, VOL: 356, P: 1423.

32. Coté HCF, Brumme ZL, Craib KJP, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L et al.: Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002, VOL: 346, P: 811.

33. Chen X, Goudsmit J, Van der Kuyl AC: Lack of correlation between length variation in the DNA polymerase gamma gene CAG repeat and lactic acidosis or neuropathy during antiretroviral treatment. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, VOL : 18, P: 531.

34. Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP: Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. AIDS 2001, VOL: 15, P: 1917.

35. Hogan CM, Hammer SM: Host determinants in HIV infection and disease. Ann Intern Med 2001, VOL: 134, P: 978.

36. Maher B, Alfirevic A, Vilar FJ, Wilkins EGL, Park BK, Pirmohamed M:

TNF-a promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy. AIDS 2002, VOL:16, P: 2013.

37. Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park BK: The danger hypothesis: potential role in idiosyncratic drug reactions. Toxicology 2002, VOL: 181, P: 55.

38. Clay PG: The abacavir hypersensitivity reaction: a review. Clin Ther 2002, VOL: 24, P: 1502.

39. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin M, Moore C et al.: Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002, VOL: 359, P: 727.

40. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W et al.: Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002, VOL: 359, P:1121.

41. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK: TNFa promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients. Neurology 2001, VOL: 56, P: 890.

42. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W: Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. JAMA2001, VOL: 286, P: 2270.

43. McCarthy JJ, Hilfiker R, The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. Nature Biotechnology 2000, VOL: 18, P: 505.

44. Mancinelli L, Cronin M, Sadee W: Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. AAPS PharmSci 2002, VOL: 2, P:1.

45. Brazell C, Freeman A, Mosteller M: Maximizing the value of medicines by including pharmacogenetic research in drug development and surveillance. Br J Clin Pharmacol 2002, VOL: 53, P: 224.

46. Roses AD: SNPs – Where's the beef? The Pharmacogenomics Journal 2002, VOL: 2, P: 277.

Indice

Editoriale . . . . . pag. 3

Introduzione . . . . . » 5

Importanza del codice genetico . . . . . » 6

Farmacocinetica e Farmacodinamica . . . . . » 11

Eventi avversi da farmaco (ADR) . . . . . » 16

Ruolo della genetica nelle ADR . . . . . » 23

Farmacologia e genetica: una storia antica . . . . . » 30

Conclusioni . . . . . » 37

Bibliografia . . . . . » 40

Indice . . . . . » 44

Caleidoscopio
Italiano

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1)*****. Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**

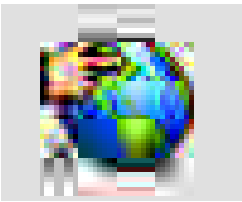
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario.* Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress.* Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro.* Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare.* Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2).* Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia.* Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili.* Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie.* Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni.* Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.* Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina.* Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I.* Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.* Luglio '89.
45. Contu L., Arras M..: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.* Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio.* Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.* Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana.* Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito.* Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva.* Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari.* Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C).* Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.* Ottobre '90.
57. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).* Gennaio '91.
58. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).* Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.* Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica.* Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici.* Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogèni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.* Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica.* Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico.* Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta.* Marzo '92.

70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali.* Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.* Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita.* Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.:*Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa.* Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin.* Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83.Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.* Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza.* Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio 94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).* Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori.* Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98.La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99.Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100.Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma.* Marzo '96.
101.Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102.Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale.* Maggio '96.
103.Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.

104.Marcante R., Dalla Via L.: ***Il virus respiratorio sinciziale*****. Luglio '96.**
105.Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: ***Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tis - sutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.*** **Ottobre '96.**
106.Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: ***Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale.*** **Novembre '96.**
107.Morganti R.: ***Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali.*** **Dicembre '96.**
108.Andreoni S.: ***Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti.*** **Gennaio '97.**
109.Salemi A., Zoni R.: ***Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi.*** **Febbraio '97.**
110.Meisner M.: ***Procalcitonina.*** **Marzo '97.**
111.Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: ***Malattie a trasmissione sessuale (2)*****. Aprile '97.**
112.Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: ***Biosensori elettrochimici in Biomedicina.*** **Maggio '97.**
113.Valtriani C., Hurle C.: ***Citofluorimetria a flusso*****. Giugno '97.**
114.Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: ***Alcol e problemi correlati.*** **Settembre '97.**
115.Piccinelli M.: ***Depressione Maggiore Unipolare*****. Ottobre '97.**
116.Pepe M., Di Gregorio A.: ***Le Tiroiditi.*** **Novembre '97.**
117.Cairo G.: ***La Ferritina*****. Dicembre '97.**
118.Bartoli E.: ***Le glomerulonefriti acute*****. Gennaio '98.**
119.Bufi C., Tracanna M.: ***Computerizzazione della gara di Laboratorio*****. Febbraio '98.**
120.National Academy of Clinical Biochemistry: ***Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.*** **Marzo '98.**
121.Fava G., Rafanelli C., Savron G.: ***L'ansia*****. Aprile '98.**
122.Cinco M.: ***La Borreliosi di Lyme*****. Maggio '98.**
123.Giudice G.C.: ***Agopuntura Cinese*****. Giugno '98.**
124.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1)*****. Luglio '98.**
125.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Basofili.*** **Settembre '98.**
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: ***Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*****. Novembre '98.**
127.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1I)*****. Dicembre '98.**
128.Muzi P., Bologna M.: ***Tecniche di immunoistochimica*****. Gennaio '99.**
129.Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: ***Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivira - li.*** **Febbraio '99.**
130.Castello G., Silvestri I.:***Il linfocita quale dosimetro biologico*****. Marzo '99.**
131.AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: ***Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correla - ta.*** **Aprile '99.**
132.Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: ***Medicina Termale e Malattie Reumatiche.*** **Maggio '99.**
133.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Eosinofili.*** **Giugno '99.**
134.Fusco A., Somma M.C.: ***NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*****. Luglio '99.**
135.Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: ***La menopausa*****. Settembre '99.**
136.Giglio G., Aprea E., Romano A.: ***Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.*** **Ottobre '99.**
137.Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: ***Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati.*** **Novembre '99.**
138.Giovanella L.: ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*****. Dicembre '99.**
139.Paladino M., Cerizza Tosoni T.: ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management.*** **Gennaio 2000.**

140.La Vecchia C.: ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**
141.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Cellule dendritiche*****. Marzo 2000.**
142.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I).*** **Aprile 2000.**
143.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II).*** **Maggio 2000.**
144.Croce E., Olmi S.: ***Videolaparoscopia.*** **Giugno 2000.**
145.Martelli M., Ferraguti M.: ***AllergoGest.*** **Settembre 2000.**
146.Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: ***TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici.*** **Gennaio 2001.**
147.Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: ***L'umanizzazione dei servizi sanitari.*** **Febbraio 2001.**
148. Giovanella L.: ***I tumori della tiroide*****. Marzo 2001.**
149.Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: ***L'ipertensione arteriosa*****. Aprile 2001.**
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: ***Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*****. Settembre 2001.**
151.Dominici R.: ***Riflessioni su Scienza ed Etica*****. Ottobre 2001.**
152.Lenziardi M., Fiorini I.: ***Linee guida per le malattie della tiroide*****. Novembre 2001.**
153.Fazii P.: ***Dermatofiti e dermatofitosi*****. Gennaio 2002.**
154.Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: ***Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*****. Febbraio 2002.**
155. Trombetta C.: ***Il Varicocele.*** **Marzo 2002.**
156.Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: ***Ambiente e polmone*****. Aprile 2002.**
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I ***Markers tumorali.*** **Maggio 2002.**
158. Loviselli A., Mariotti S.: ***La Sindrome da bassa T3*****. Giugno 2002.**
159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.: ***Helicobacter Pylori: stato dell'arte.*** **Ottobre 2002.**
160. Canini S.: Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato. Novembre 2002.
161. Atzeni M.M., Masala A.: ***La β-talassemia omozigote*****. Dicembre 2002.**
162. Di Serio F.: ***Sindromi coronariche acute*****. Gennaio 2003.**
163. Muzi P., Bologna M.: ***Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario*****. Febbraio 2003.**
164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.: ***Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*****. Marzo 2003.**
165. Magrì G.: ***Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*****. Aprile 2003.**
166. Rapporto dello Hastings Center: ***Gli scopi della medicina: nuove priorità.*** **Maggio 2003.**
167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.: ***Il sonno e le sue alterazioni*****. Giugno 2003.**
168. Macchia V., Mariano A.: ***Marcatori tumorali nel cancro della vescica*****. Luglio 2003.**
169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.: ***La Turbercolosi Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*****. Agosto 2003.**
170. Aebischer T.: ***Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*****. Settembre 2003.**
171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.: ***Il manuale della sicurezza*****. Ottobre 2003.**

172. Canigiani S. e Volpini M.: *Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione.* Novembre 2003.
173. La Brocca A. Orso Giacone G. Zanella D. Ceretta M.: *Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee.* Dicembre 2003.
174. Savron G.: *Le Fobie*. Gennaio 2004.
175. Paganetto G.: *Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale*. Febbraio 2004.
176. Giovanella L.: *Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei*. Marzo 2004.
177. Severino G., Del Zompo M.: *Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata". Aprile 2004.*



I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.

Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.

Caleidoscopio

Rivista mensile di Medicina

anno 22, numero 177

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergiorassu@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

Progettazione e Realizzazione

Restless Architect
of Human Possibilities s.a.s.

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Letizia Cuccuru
Maria Speranza Giola
Giovanna Nieddu
Carmela Tiberti

EDITORE

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.
Internet URL: http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio, Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
LA STAMPA - Industrie Grafiche S.p.A.
Salita Pino Sottano, 3/C - Genova
Tel. 010 8360167 - Fax 010 8367321

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Aprile 2004
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLASTAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano