

Diagnosi precoce di epatotossicità da paracetamolo:

“Farmaco-metabolomica”

Una qualsiasi terapia farmacologica possiede diverse caratteristiche tra le quali quella fondamentale sembra essere la possibilità di non ottenere l'effetto farmacologico desiderato in tutti gli individui. In aggiunta a questo, una terapia farmacologica ha sempre una probabilità di generare eventi avversi al farmaco. Negli ultimi 50 anni sono state identificate circa una ventina di famiglie di geni coinvolti nel metabolismo, nel trasporto e nell'escrezione dei farmaci. Tutto questo ha portato alla possibilità di trovare un legame tra il patrimonio genetico di una persona e la sua risposta ai farmaci somministrati, prevedendone in tal modo sia l'efficacia che la tossicità. Nacque così la farmacogenetica ovvero, lo studio delle variazioni del DNA e la conseguente risposta individuale ai farmaci.

La farmacogenomica, è lo studio del genoma e dei suoi prodotti e la loro applicazione nella scoperta e nello sviluppo dei farmaci. Il metodo della farmacogenomica presenta però dei limiti importanti, non tiene conto, infatti, dell'impatto che i fattori ambientali hanno, sulla farmacocinetica dei farmaci. Proprio per questo motivo, dal momento che la risposta al farmaco è data dall'interazione di fattori genetici e fattori ambientali, la farmacogenomica non è in grado di fornire previsioni dettagliate sull'utilizzo di un farmaco.

Nasce così, recentemente, una nuova scienza, la metabolomica, un valore quantitativo che rappresenta la somma delle caratteristiche genetiche e delle esperienze ambientali di un singolo individuo, la somma del genotipo e del fenotipo dell'individuo. Partendo quindi dal metabolismo individuale del singolo soggetto è possibile prevedere quelle che saranno le risposte al farmaco di quest'ultimo e realizzare una dose personalizzata che consenta di ottimizzare l'effetto farmacologico e ridurre al minimo gli effetti collaterali, tutto questo prendendo in considerazione alcuni valori metabolici presenti prima della somministrazione. Il raggiungimento della capacità di identificare gli individui che sono suscettibili al danno epatico indotto da farmaci (DILI), rappresenta un importante progresso nella medicina personalizzata.

L'utilità potenziale della metabolomica è stata confermata da un recente studio.

Clayton et al., hanno dimostrato che il modello di metaboliti endogeni nelle urine, potrebbe prevedere la suscettibilità al danno epatico indotto dal paracetamolo nei ratti. Ai ratti Sprague-Dawley è stata somministrata una singola dose soglia tossica di paracetamolo. Successivamente utilizzando la spettroscopia di risonanza magnetica nucleare ne sono stati esaminati i campioni di

urine. In tal modo, Clayton et al., sono stati in grado di provare una relazione fra alcuni valori già presenti prima della somministrazione del farmaco e la probabilità di epatotossicità ^[1].

Successivamente si è passati dalla sperimentazione sui ratti agli uomini.

Durante questo secondo studio clinico, è stata osservata, con una nuova combinazione di idrocodone/paracetamolo, un'elevata incidenza di alanina-aminotransferasi (ALT) sierica. L'obiettivo dello studio era caratterizzare l'incidenza e la dimensione degli aumenti di ALT, nei soggetti sani trattati con 4 g di paracetamolo al giorno, da solo o in combinazione con oppioidi selezionati, rispetto ai partecipanti trattati con placebo. Nessuno dei 39 partecipanti assegnati al placebo ha avuto un massimo di ALT più di 3 volte il limite superiore alla norma. Al contrario, l'incidenza di ALT massimo di più di 3 volte i limiti superiori rispetto alla norma è stata del 31% al 44% nei 4 gruppi di trattamento che hanno ricevuto paracetamolo, tra i partecipanti trattati con paracetamolo da solo. Rispetto al placebo, il trattamento con Paracetamolo è associato ad un massimo di ALT nettamente superiore. In conclusione, l'assunzione giornaliera di 4 g di paracetamolo negli adulti sani è associato ad aumenti di ALT e il trattamento concomitante con oppioidi non sembra aumentare questo effetto ^[2].

In seguito un secondo studio è stato eseguito sull'uomo.

Questo studio clinico, è stato ideato per testare questo tipo di approccio negli uomini, in adulti sani che hanno ricevuto 4 g di paracetamolo al giorno per sette giorni. I profili dei metaboliti nelle urine, ottenuti prima dell'inizio del trattamento, non sono stati sufficienti a distinguere i soggetti che potevano sviluppare danni al fegato, come indicato da un aumento dell'alanina amino-transferasi (ALT) a un livello più che doppio del valore basale (responder). Tuttavia, i profili ottenuti poco dopo l'inizio del trattamento, ma prima dell'elevazione dell'ALT, sono risultati in grado di distinguere i responders dai non responders ^[3].

In conclusione, questo approccio di previsione precoce di danno epatico (in questo caso), la farmacometabonomica, dovrebbe essere testato in studi clinici di altri farmaci potenzialmente epatotossici.

BIBLIOGRAFIA

1. Clayton et al., Nature 440, 1073-1077 (2006).
2. Winnike JH et al., Clin Pharmacol Ther 2010, 88(1): 45-51
3. Watkins PB et al., JAMA 296, 87-93 (2006)