

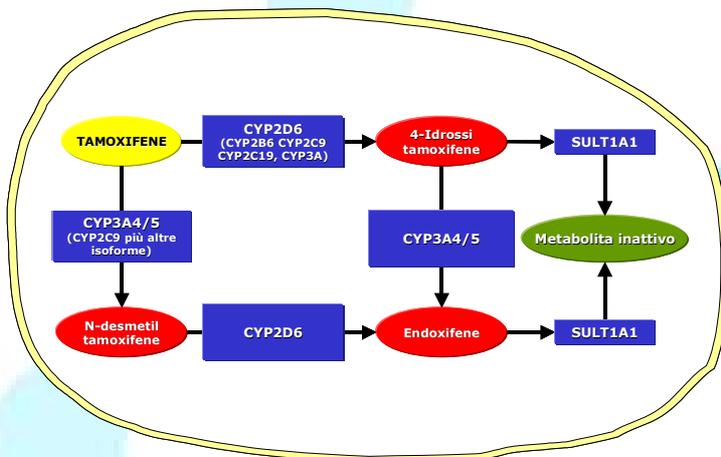
Farmacogenetica: polimorfismo del gene CYP2D6 e terapia con tamoxifene

Il Tamoxifene è un modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni (ER) ampiamente utilizzato negli ultimi venticinque anni sia nella terapia adiuvante delle forme di cancro della mammella ER-positivi, che nella prevenzione primaria in donne ad alto rischio.

Gli effetti clinici di questo farmaco variano, in termini sia di tossicità che di efficacia, da individuo ad individuo. Una delle ragioni di questa diversa risposta del tumore al tamoxifene è da ricercare nei "difetti" genici presenti negli enzimi deputati al suo metabolismo. Infatti il tamoxifene è un profarmaco che viene trasformato nelle sue forme attive 4-idrossi-tamoxifene ed endoxifene ad opera di enzimi della famiglia del citocromo P450. Nel caso specifico è stato rilevato che la presenza, sia in omozigosi che in eterozigosi, delle le varianti alleliche *3, *4, *5 e *6, rende il soggetto "poor metabolizer" del tamoxifene. Essendo i metaboliti attivi prodotti principalmente ad opera del citocromo P450 2D6, l'assetto genetico relativo al gene corrispondente, CYP2D6, influenza fortemente la risposta del paziente al farmaco.

Questi dati, visto l'ampio utilizzo clinico di questo composto, hanno portato lo scorso anno l'FDA Advisory Panel a richiedere la modifica del foglio illustrativo dei medicinali a base di tamoxifene. Più in particolare è stato introdotto il seguente requisito :

- nel foglio illustrativo delle specialità a base di tamoxifene deve essere esplicitato in modo chiaro che i soggetti portatori di alleli non funzionali del gene CYP2D6 presentano un elevato rischio di ricadute.



Metabolismo del Tamoxifene e trasformazione nei suoi derivati attivi

L'elevato polimorfismo del gene CYP2D6 spiega, almeno in parte, la variabilità da sempre riscontrata nel risultato clinico di donne trattate con Tamoxifene. La presenza di varianti alleliche non funzionali quali la *3, *4, *5, e *6 in soggetti trattati, rende il farmaco meno attivo aumentando la probabilità di ricaduta della malattia. L'analisi genetica permette al medico oncologo di valutare preventivamente l'efficacia del tamoxifene nei pazienti, e di evitare associazioni di questo farmaco con farmaci con azione inibitoria sul CYP2D6.

INDICAZIONI TEST Pazienti da sottoporre a terapia antitumorale con tamoxifene

METODO ANALITICO Analisi degli alleli *3, *4, *5 e *6 del gene CYP2D6 mediante sequenziamento.

CAMPIONE RICHIESTO Sangue

Bibliografia

- Bonanni B, Macis D, Maisonneuve P, et al. J Clin Oncol. 2006, 24(22):3708-9.
- Borges S, Desta Z, Li L, et al. Clin Pharmacol Ther. 2006, 80(1):61-74.
- Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al. J Clin Oncol. 2005, 23(36):9312-8.
- Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. J Natl Cancer Inst. 2005, 97(1):30-9.
- Johnson MD, Zuo H, Lee KH, et al. Breast Cancer Res Treat. 2004, 85(2):151-9.
- Knox SK, Ingle JN, Suman VJ, et al. Breast Cancer Res Treat. 2007, 101(1):113-21.
- Lim YC, Desta Z, Flockhart DA, Skaar TC. Cancer Chemother Pharmacol. 2005, 55(5):471-8.
- Rodriguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M. Oncogene. 2006, 13:25(11):1679-91.
- Takimoto CH. Nat Clin Pract Oncol. 2007, 4(3):152-3. Epub 2007 Jan 23.