

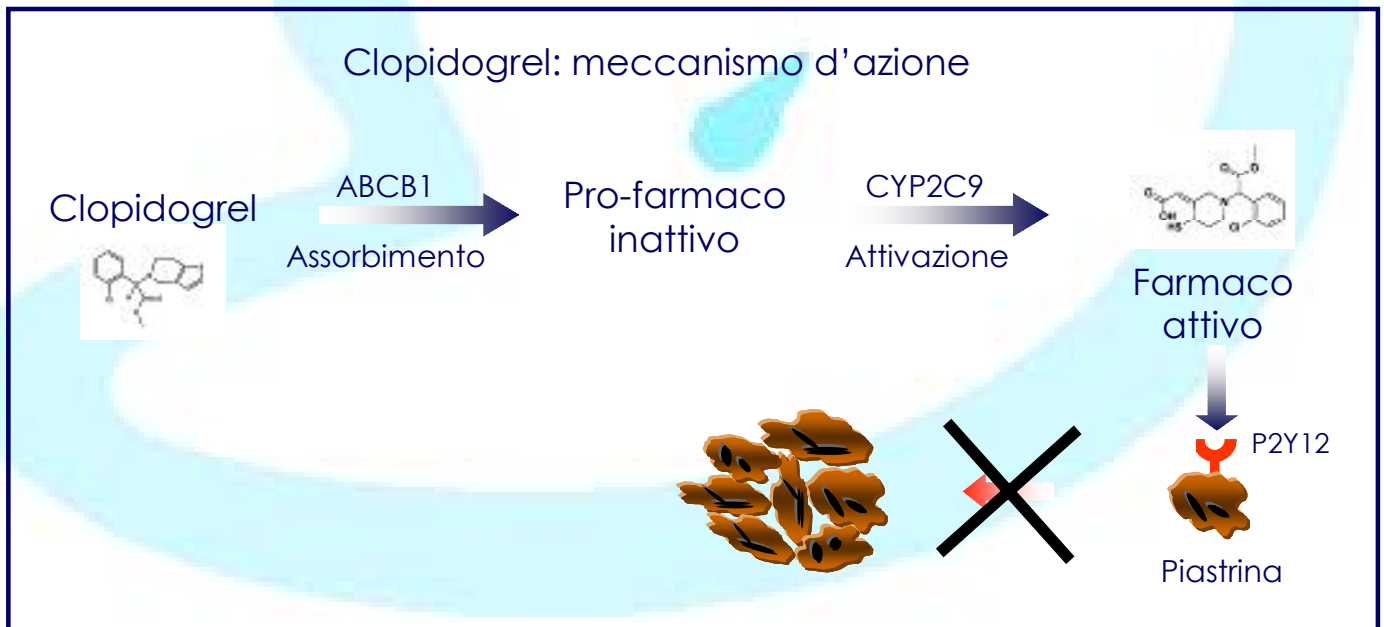
Farmacogenetica: Terapia anti-aggregante con CLOPIDOGREL

Rilevazione qualitativa di polimorfismi nei geni CYP2C19 e ABCB1

Uno dei farmaci di maggior impiego nelle sindromi coronariche acute e nel decorso postinfartuale è il **Clopidogrel**, una tienopiridina che funziona come anti-aggregante piastrinico agendo attraverso il recettore dell' ADP, P2Y12. In sostanza, il farmaco diminuisce l'aggregazione piastrinica ADP-dipendente. Tuttavia, una quota significativa, compresa fra il 4 ed il 30%, di soggetti si mostra resistente al farmaco e risulta maggiormente esposta al rischio di nuovi eventi ischemici.

La **farmacoresistenza** è principalmente legata alle proprietà del clopidogrel che, in quanto *profarmaco*, necessita per poter funzionare di un evento di attivazione enzimatica. L'enzima responsabile è il prodotto del gene **CYP2C19** la cui attività, principalmente a livello epatico, catalizza la formazione dei metaboliti attivi. La presenza di uno specifico polimorfismo (681G>A) caratterizza la **variante allelica CYP2C19*2**, associata a ridotta efficienza enzimatica e, quindi, ad insufficiente attivazione del clopidogrel. Sebbene altri citocromi possano intervenire nel fenomeno di farmacoresistenza, il polimorfismo del CYP2C19 è quello di gran lunga più frequente e la sua variante CYP2C19*2 la più direttamente legata al mancato effetto del clopidogrel. La mortalità da infarto o ictus aumenta di circa 2 volte in soggetti con sindromi coronariche acute portatori di almeno un allele difettivo.

Un altro determinante genetico di rilievo è rappresentato da un polimorfismo nel gene **ABCB1**. Quest'ultimo codifica per un trasportatore necessario per l'assorbimento intestinale del clopidogrel. La **sostituzione C3435T** produce un trasportatore meno efficiente. Studi recenti hanno dimostrato che, in soggetti con patologie coronariche, la presenza di tale variante allelica in omozigosi comporta un aumento significativo del rischio di nuovi eventi cardio-vascolari.



INDICAZIONI TEST Analisi post-natale in soggetti che devono essere sottoposti a terapia antiaggregante con clopidogrel.

METODO ANALITICO La rilevazione delle indicate varianti alleliche dei geni CYP2C19 e ABCB1 rende consigliabile l'impiego di farmaci alternativi al clopidogrel

CAMPIONE RICHIESTO Sangue, tampone orale

BIBLIOGRAFIA

- Ma TKW et al. Impact of genetic and acquired alteration in cytochrome P450 system on pharmacologic and clinical response to clopidogrel. *Pharmacology and Therapeutics* 125: 249, 2010.
- Mega JL et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 360(4): 354-62, 2009
- Simon T et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 360(4):363-75, 2009.