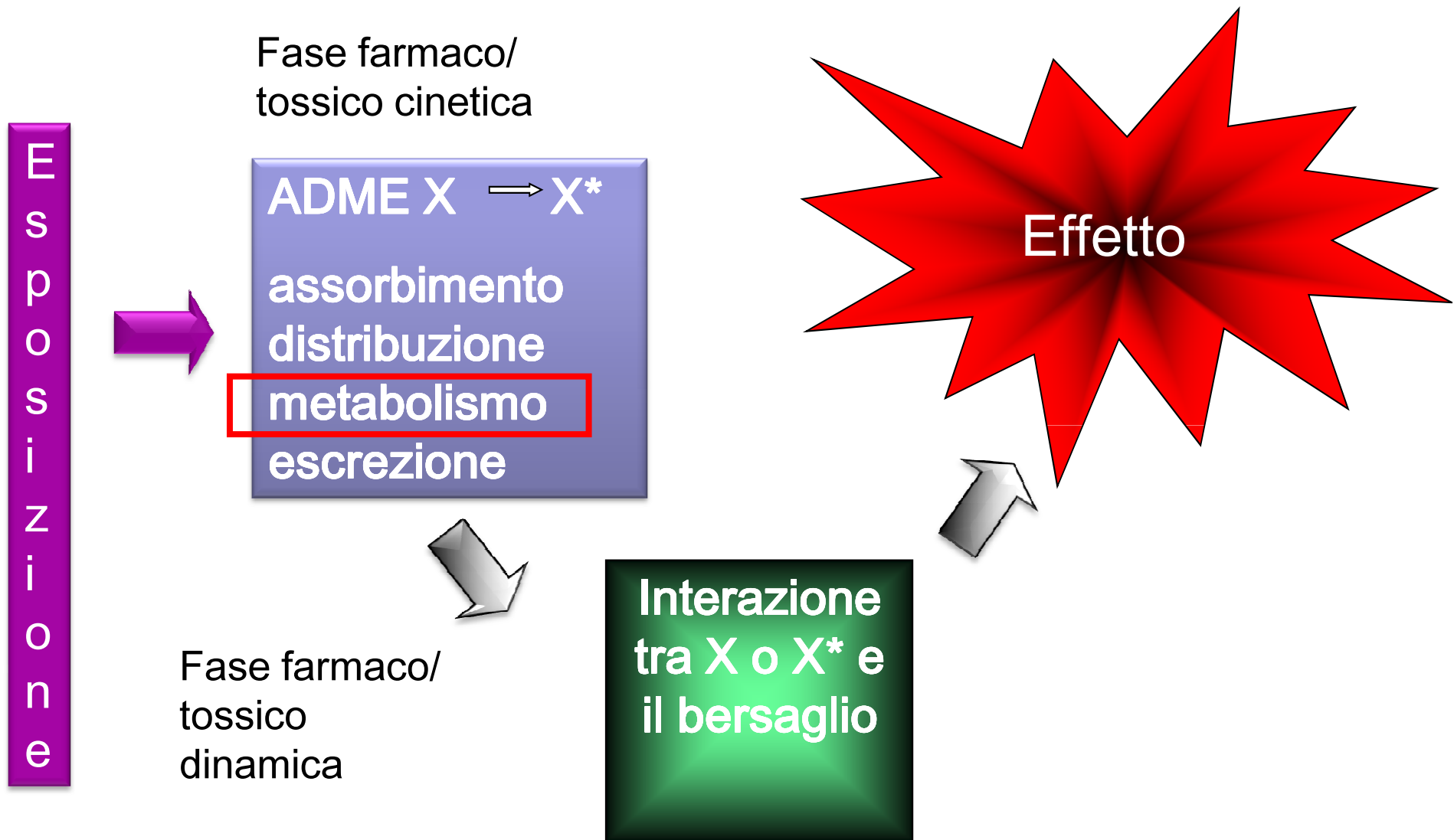


Il Metabolismo

Emanuela Testai

**Istituto Superiore di Sanità
Department of Environment and Primary Prevention
Mechanisms of Toxicity Unit
Rome-Italy
*emanuela.testai@iss.it***





L'effetto topico si sviluppa generalmente al sito di applicazione: la tossicocinetica ha un valore limitato.

Una delle principali ragioni per il ritardo nello sviluppo di **test di sostituzione per la tossicità sistemica** è la perdita delle informazioni tossicocinetiche che regolano le interrelazioni tra cellule, tessuti, e organi. Le colture cellulari perdono in coltura principalmente le competenze metaboliche.

Progressi sono stati fatti con cellule ingegnerizzate, colture 3D, mezzi arricchiti, ma il metabolismo è ancora in molti casi il collo di bottiglia dello sviluppo di metodi alternativi per la tossicità sistemica....



Ma perché è così importante?

Principali vie di ingresso:

mucosa GI (via orale)

epitelio polmonare (via inalatoria)

cute (via dermale)



Principali vie di escrezione:

urinaria

fecale (via biliare)

aria espirata

sudore

latte materno

**Mezzi
acquosi**

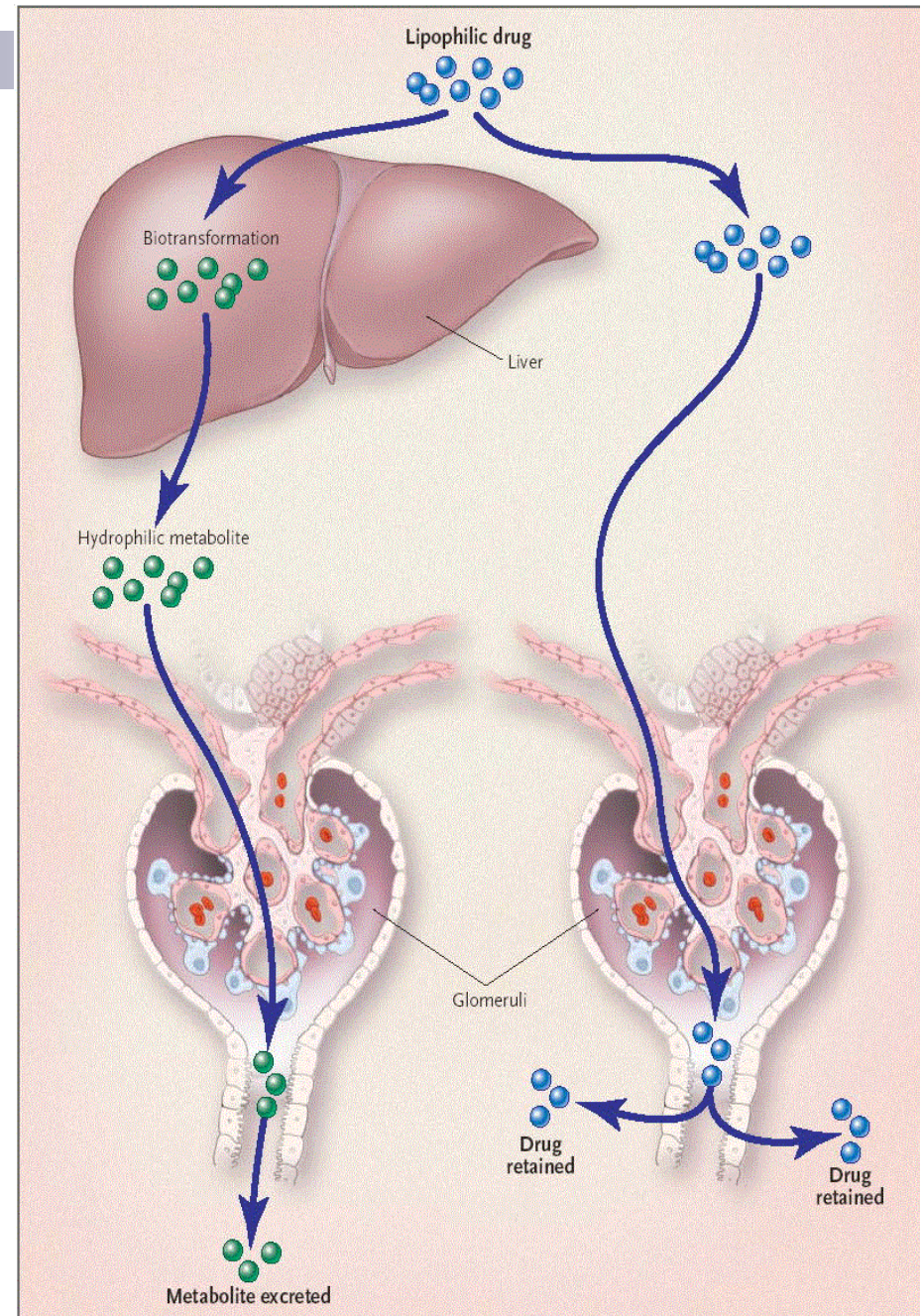


Figure 1. The Effect of Drug Metabolism on Excretion.

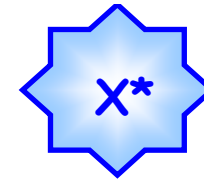
Lipophilic (or fat-soluble) drugs are metabolized to form relatively more hydrophilic (or water-soluble) metabolites than the parent drug, and these metabolites are thus more easily excreted.

La funzione delle reazioni di biotrasformazione è quella di **aumentare la idrosolubilità** degli xenobiotici, evitandone l'accumulo negli organismi favorendone l'escrezione in

ambiente acquoso

Reazioni di fase I: inseriscono o smascherano gruppi funzionali (-OH, -NH₂)





Reazioni di fase II: coniugano al parentale o al prodotto di reazione della fase I molecole endogene altamente solubili



LIPOPHYLCITY  HYDROPHILYCITY

X more toxic than X*  Detoxication reaction

X less toxic than X*  Bioactivation reaction

		TOXIC CHEMICAL	
		X	X*
METABOLISM		TOXICITY	TOXICITY
high			
low			

BIOTRANSFORMATION REACTIONS

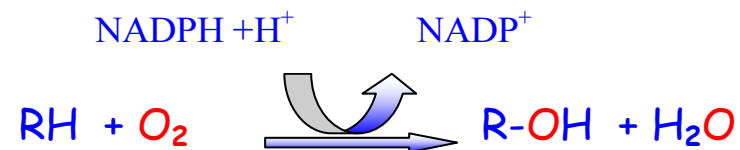
PHASE I The Phase I enzymes introduce a **polar reactive group** (-OH, -COOH, -NH₂) into the xenobiotic, catalyzing oxidation, reduction and hydrolysis reactions

Oxidations: Alcohol and Aldehyde dehydrogenases

Aminooxidases

Flaving-Containing Monooxygenases

Mixed function Oxidases (MFO) (Cytochrome P450)



Reductions: Nitro- and azo-reductions

MFO

Hydrolysis: Esterases

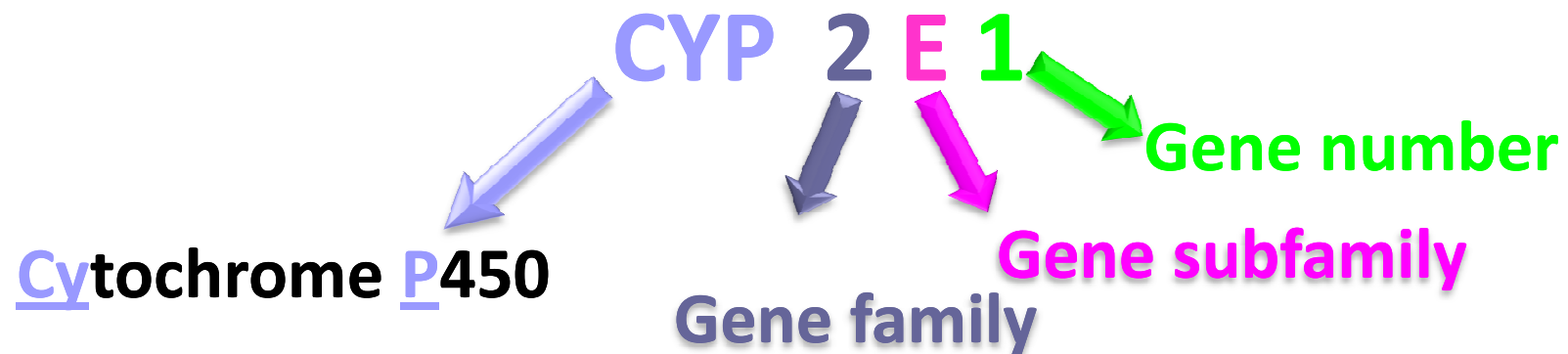
Amidases

Epoxide Hydrolases

THE PRODUCTS OF PHASE I REACTIONS ARE SUITABLE
SUBSTRATES FOR PHASE II ENZYMES

Il citocromo P450

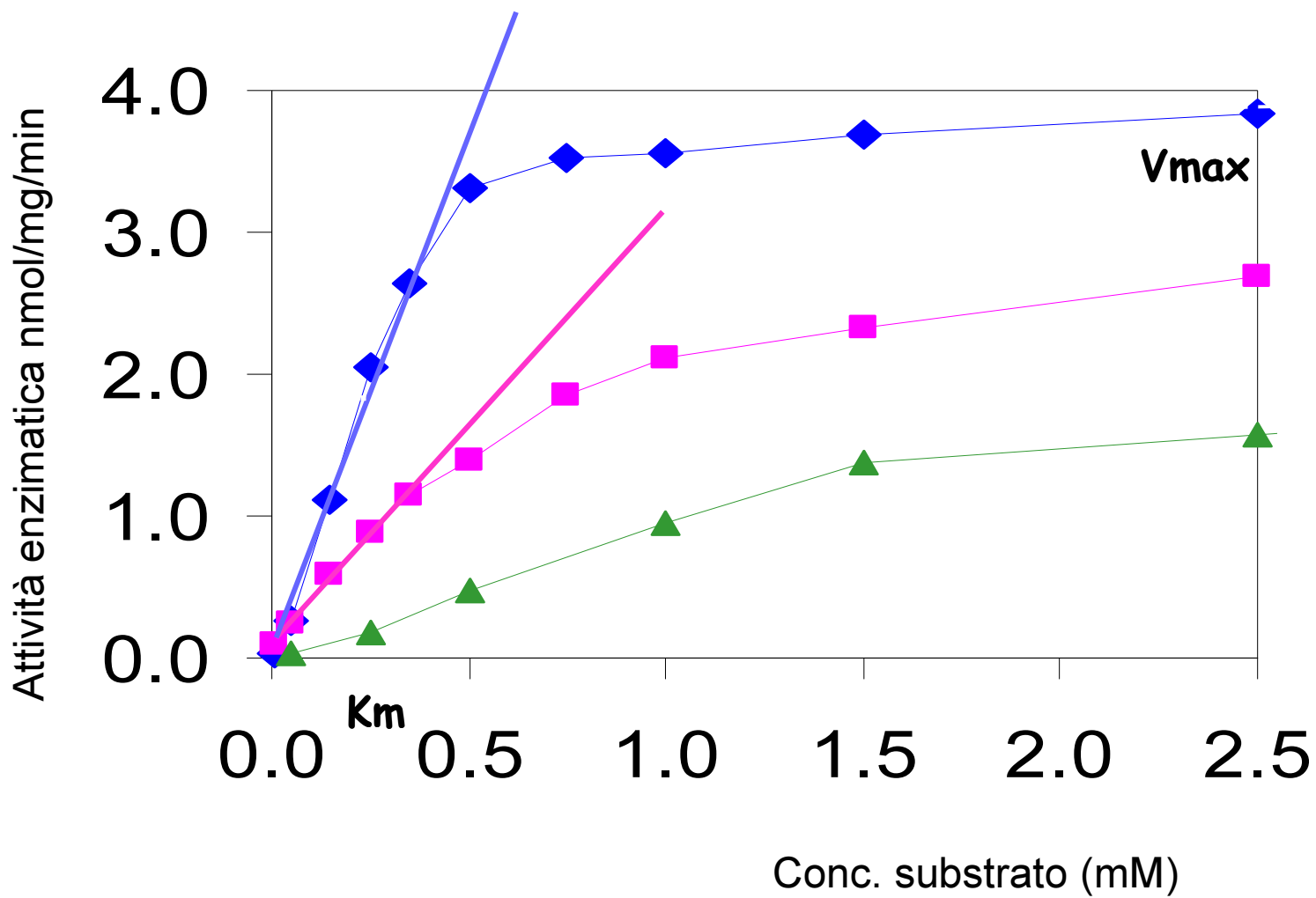
Il P450 è una famiglia multigenica di emoproteine che catalizzano la mono-ossigenazione di substrati endogeni ed esogeni



Same **gene family** : sequence similarity >40%

Same **subfamily** : sequence similarity >55%

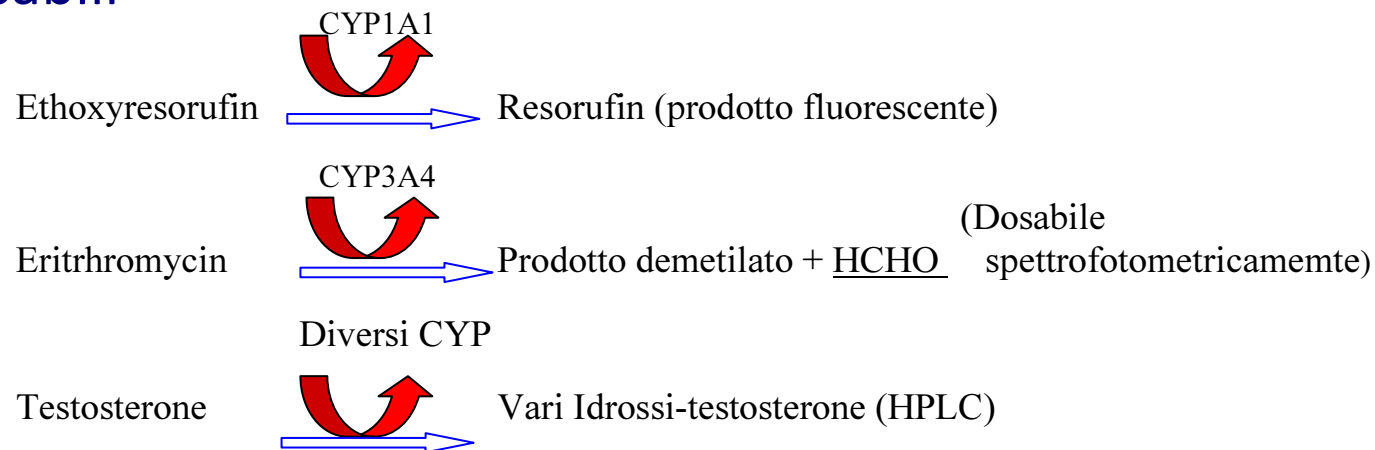
- Un singolo CYP può metabolizzare diversi substrati con diversi gradi di affinità (K_m) e con diversa velocità (V_{max}) ed efficienza ($Cl_i = V_{max}/K_m$)
- Uno xenobiotico può essere metabolizzato da diversi CYP che mostrano diversi gradi di affinità e con diversa efficienza .
- I vari CYP mostrano in molti casi specificità di substrato sovrapponibili che possono dar luogo a interazioni tra sostanze chimiche.
- I CYPs che metabolizzano gli xenobiotici appartengono alle famiglie 1-4.



IDENTIFICAZIONE DI ATTIVITÀ ENZIMATICHE SPECIFICHE

MODEL SUBSTRATES

Sostanze che sono specifici substrati per un enzima (o una isoforma) e vengono trasformati in prodotti facilmente dosabili



DETERMINAZIONE DEI METABOLITI



INDIRETTA

Studi degli effetti prodotti dai metaboliti reattivi (perossidazione lipidica, addotti covalenti con costituenti cellulari, effetti mutageni, altri tipi di effetti avversi)



DIRETTA (GC, HS/GC, HPLC, HPTLC, GC/MS-MS, LC/MS-MS, Analisi Fluorimetrica o spettrofotometrica)
Trapper dei Radicali (ESR)

PRESENZA E LOCALIZZAZIONE DI ENZIMI



Elettroforesi/ immunoblotting o altre tecniche immunoistochimiche

THE PRODUCTS OF PHASE I REACTIONS ARE SUITABLE SUBSTRATES FOR PHASE II ENZYMES

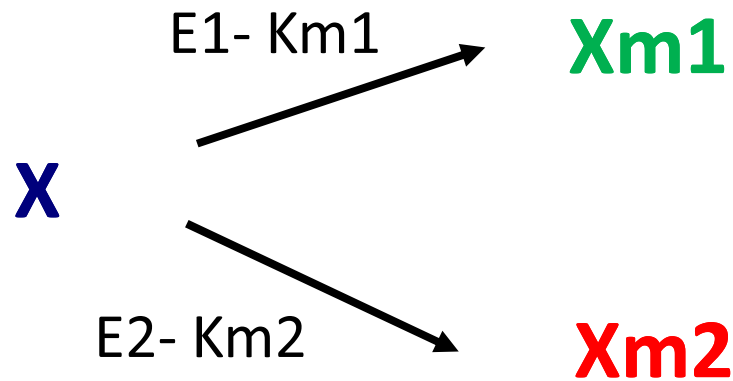
PHASE II The Phase II enzymes catalyze the **conjugation** of the xenobiotic (altered by Phase I enzyme or not) with a **highly hydrophilic endogenous chemical**.

Ex: Glutathione transferases (GSH Gkutatione ridotto)
UDP-Glucuronyl Transferases (Acido glucuronico)
Solfotransferases (Gruppo solfato)
N-Acetyl Transferases (Gruppo acetile)

Negli studi di tossicità sono spesso utilizzate dosi di trattamento elevate

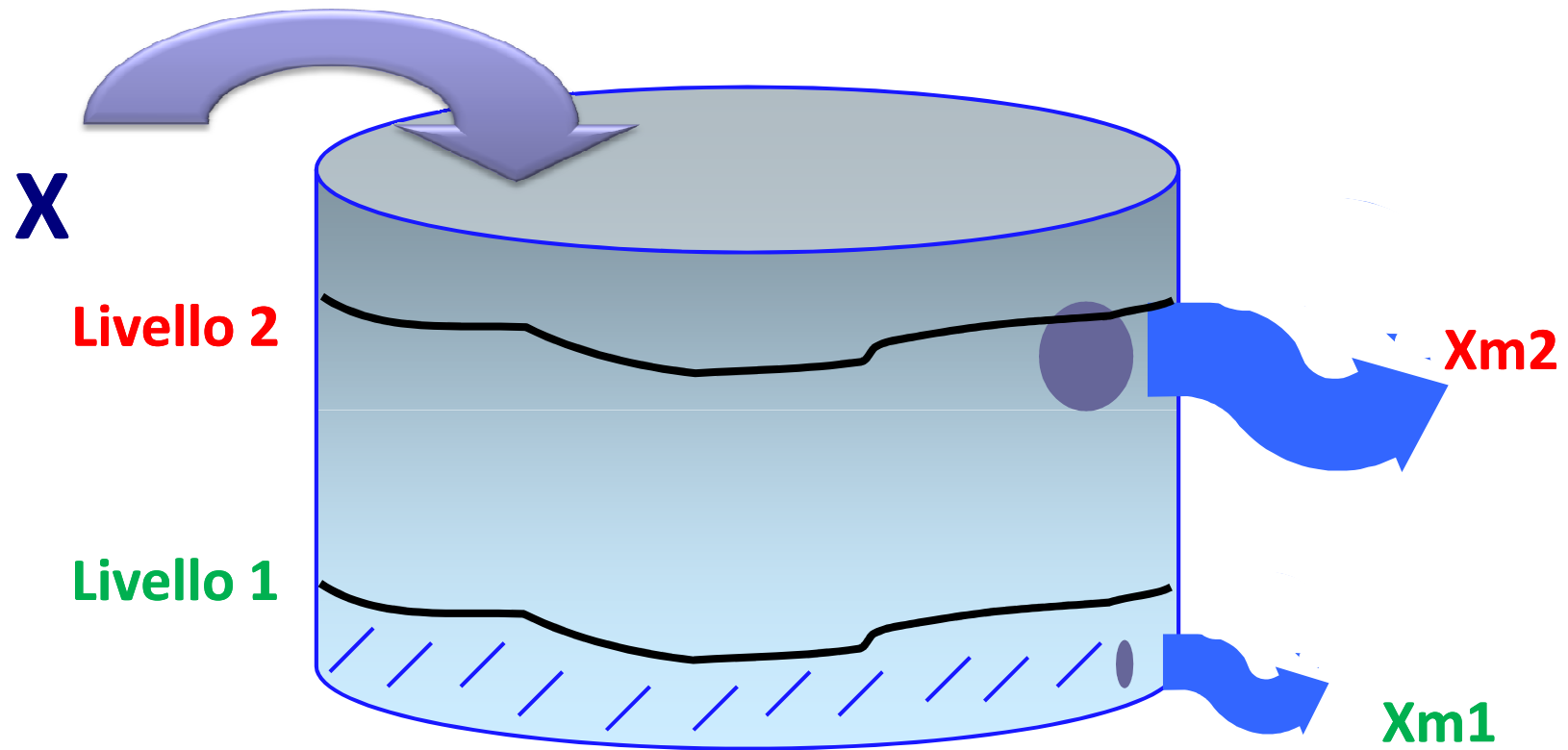
Le cinetiche enzimatiche non sono lineari ma hanno andamenti a saturazione

Alle dosi alte pathway possono diventare predominanti metabolici minori alle basse dosi



$K_{m1} \ll K_{m2}$ E1 è molto più affine di E2 e lavora a conc <

Se solo X_{m2} è tossico, gli effetti saranno evidenti solo ad alte conc.



I sistemi in vitro per il metabolismo di xenobiotici

Enzimi purificati (necessità di ricostituire il sistema)

Enzimi ricombinanti (in sistemi di espressione eterologa- geni che codificano per gli enzimi vengono inseriti nel DNA di cellule di batteri, lieviti, insetti, mammiferi a seconda delle necessità)

Frazioni subcellulari : omogenati, S9, nuclei, mitocondri, microsomi (reticolo endoplasmatico), citosol da organi diversi e specie diverse, uomo incluso.

Cellule isolate in coltura primaria (epatociti, cellule renali)

Linee cellulari immortalizzate

Fettine di organo

Organi isolati perfusi

I sistemi in vitro per il metabolismo di xenobiotici

Enzimi ricombinanti

V.1 Utili per l'identificazione di metaboliti diversi (incubazione enzimatica seguita da diversi sistemi di rivelazione : HPLC, HPTLC, GC, GC/MS, LC/MS, end-point biologici, ESR....)

V.2 Utili per l'identificazione dei CYP (o altri enzimi) responsabili della formazione di un dato metabolita.

V.3 Utili per il calcolo delle costanti cinetiche, inclusa la clearance intrinseca per un calcolo semiquantitativo del contributo del singolo CYP al metabolismo epatico

V.4 Utili in studi di inibizione per la stima di DDI

V.5 Reperibilità illimitata

S.1 E' presente un solo step del metabolismo

S.2 Si perdono gli effetti competitivi di enzimi diversi per lo stesso substrato

Microsomi /citosol di varie specie (incluso l'uomo)

- V.1** Utili per l'identificazione di metaboliti diversi
 - V.2** Utili per l'identificazione dei CYP (o altri enzimi) responsabili della formazione di un dato metabolita, attraverso studi di inibizione specifica con anticorpi e inibitori chimici
 - V.3** Utili in studi di inibizione per la previsione di interazioni
 - V.4** Si testano isoenzimi diversi simultaneamente (effetti competitivi)
 - V.5** Limitatamente utile per il calcolo delle costanti cinetiche.
 - V.6** Reperibilità elevata (ad esclusione degli umani)
-
- S.1** Solo uno step del metabolismo è presente
 - S.2** Reperibilità limitata (solo nel caso di quelli umani)

Epatociti in coltura primaria

- V.1** Presenza degli enzimi del metabolismo di fase I e fase II
- V.2** Utile per l'identificazione di metaboliti di coniugazione
- V.3** Possibilità di calcolare la clearance epatica dai dati di scomparsa del substrato nel mezzo di coltura
- V.4** Possono essere condotti studi di induzione

- S.1** Disponibilità limitata
- S.2** Calo di alcune attività enzimatiche nel tempo (es:P450) ma non di altre.

I sistemi in vitro permettono di **tenere sotto controllo** una serie di **variabili** e di **manipolarle** per dimostrare la veridicità di una ipotesi di lavoro.

E' possibile:

Indurre selettivamente alcuni enzimi aumentandone l'espressione

Inibire selettivamente alcuni enzimi diminuendone l'attività, sia con inibitori chimici specifici (es: furafillina inibitore di CYP1A1) che con anticorpi (immunoprecipitazione).

Lavorare con enzimi ricombinanti e con banche di preparazioni subcellulari/cellule umane con caratteristiche enzimatiche note e diverse.

- ✓ Le informazioni disponibili sulle capacità metaboliche di **intestino e fegato**, i due organi maggiormente coinvolti dopo esposizione orale, sono molto abbondanti.
- ✓ Sono disponibili anche informazioni relative ai **polmoni** come via di ingresso di sostanze respirabili.
- ✓ Nonostante la **pelle** sia l'organo più 'esteso' del nostro corpo le sue capacità metaboliche sono spesso ignorate
- ✓ Ma nella pelle umana sono infatti espressi : cytochromes P450, flavin monooxygenases, glutathione-S-transferases, N-acetyl-transferases and sulfotransferases.
- ✓ Le differenze rispetto ad altre specie animali possono essere trovate in Oesch et al. (2007)

TABLE 2

P450 constitutive enzyme expression in human skin tissue or skin cells

Enzyme	Source	Protein	mRNA	Reference
CYP1A1	Skin biopsy	ND	Yes	(Yengi et al., 2003)
	KCs	Yes	Yes	(Baron et al., 2001; Saeki et al., 2002)
	Fibroblasts	ND	Yes	(Saeki et al., 2002)
	Melanocytes	ND	Yes	(Saeki et al., 2002)
CYP1A2	KCs	ND	No	(Baron et al., 2001; Saeki et al., 2002)
	Fibroblasts	ND	No	(Saeki et al., 2002)
	Melanocytes	ND	No	(Saeki et al., 2002)
CYP1B1	Skin biopsy	ND	Yes	(Smith et al., 2003; Yengi et al., 2003)
	KCs	ND	Yes	(Baron et al., 2001; Saeki et al., 2002)
	Fibroblasts	ND	Yes	(Saeki et al., 2002)
	Melanocytes	ND	Yes	(Saeki et al., 2002)
CYP2A6	KCs	ND	No	(Saeki et al., 2002)
	Fibroblasts	ND	Yes	(Saeki et al., 2002)
	Melanocytes	ND	Yes	(Saeki et al., 2002)
CYP2B6	Skin biopsy	ND	Yes	(Yengi et al., 2003)
	KCs	Yes	Yes	(Baron et al., 2001)
CYP2C9	Skin biopsy	ND	Yes	(Yengi et al., 2003)
	KCs	*	No	(Vyas et al., 2006a)
	HaCaT cells	*	No	(Vyas et al., 2006a)
CYP2C18	Skin biopsy	ND	Yes	(Yengi et al., 2003)
	KCs	No	ND	(Vyas et al., 2006a)
CYP2C19	Skin biopsy	ND	Yes	(Yengi et al., 2003)
	KCs	No	ND	(Vyas et al., 2006a)
CYP2D6	Skin biopsy	ND	Yes	(Yengi et al., 2003)
	KCs	ND	No	(Saeki et al., 2002)
	Fibroblasts	ND	Yes	(Saeki et al., 2002)
	Melanocytes	ND	No	(Saeki et al., 2002)
CYP2E1	Skin biopsy	ND	Yes	(Smith et al., 2003; Yengi et al., 2003)
	KCs	Yes	Yes	(Baron et al., 2001; Vyas et al., 2006a)
	HaCaT cells	Marginal	Yes	(Vyas et al., 2006a)
	Fibroblasts	ND	Yes	(Saeki et al., 2002)
CYP3A4	Melanocytes	ND	Yes	(Saeki et al., 2002)
	Skin biopsy	ND	Yes	(Yengi et al., 2003)
	KCs	*	Yes	(Vyas et al., 2006a)
CYP3A5	HaCaT cells	*	No	(Vyas et al., 2006a)
	Skin biopsy	ND	Yes	(Smith et al., 2003; Yengi et al., 2003)
	KCs	Yes	Yes	(Baron et al., 2001; Saeki et al., 2002; Vyas et al., 2006a)
	HaCaT cells	Yes	Yes	(Vyas et al., 2006a)
	Melanocytes	ND	Yes	(Saeki et al., 2002)

ND, not determined.

* Immunoblot data not conclusive.

TABLE 3

Other constitutive drug-metabolizing enzyme expression in human skin tissue or skin cells

Enzyme	Source	Protein	mRNA	Reference
CE-1	HaCaT cells	ND	No	(Zhu et al., 2007)
CE-2	HaCaT cells	ND	Yes	(Zhu et al., 2007)
FMO1	Skin biopsy	ND	Yes	(Janmohamed et al., 2001)
	KCs	No	No	(Janmohamed et al., 2001; Vyas et al., 2006b)
	HaCaT cells	ND	No	(Janmohamed et al., 2001)
FMO3	Skin biopsy	ND	Yes	(Janmohamed et al., 2001)
	KCs	Yes	Yes	(Janmohamed et al., 2001; Vyas et al., 2006b)
	HaCaT cells	ND	Yes	(Janmohamed et al., 2001)
GSTM1	Skin biopsy	ND	Yes	(Smith et al., 2003)
GSTP1	Skin biopsy	ND	Yes	(Smith et al., 2003)
NAT1	KCs	ND	Yes	(Reilly et al., 2000)
	Fibroblasts*	No	Yes	(Bhaiya et al., 2006)
NAT2	KCs	ND	No	(Reilly et al., 2000)
	Fibroblasts	No	Marginal	(Bhaiya et al., 2006)
SULT1A1	Skin biopsy	ND	Yes	(Dooley et al., 2000)
	KCs	ND	Yes	(Dooley et al., 2000)
SULT1A3	Skin biopsy	ND	Yes	(Dooley et al., 2000)
	KCs	ND	Yes	(Dooley et al., 2000)
SULT1E1	Skin biopsy	ND	Yes	(Dooley et al., 2000)
	KCs	ND	Yes	(Dooley et al., 2000)
SULT2B1	Skin biopsy	Yes	Yes	(Dooley et al., 2000; Falany et al., 2006)
	KCs	ND	Yes	(Dooley et al., 2000)

ND, not determined.

* Fibroblasts used were of dermal origin.

Da: C. K. Svensson Biotransformation of Drugs in Human Skin DRUG METABOLISM AND DISPOSITION Vol. 37, No. 2 :247–253, 2009

- ✓ Molte evidenze di **espressione** di enzimi metabolici
- ✓ Evidenze più scarse relativamente ad **attività**
- ✓ Evidenza di **capacità metaboliche ex-vivo** in 'cultured skin cells' o 'skin explants' relative a *N*-acetylation, *N*-hydroxylation e sulfation
- ✓ Un unico esempio di metabolismo **in vivo** : usando la tecnica della microdialisi in volontari è stata dimostrata la trasformazione del methylsalicylate a salicylate dopo applicazione topica (Cross et al. 1998) .

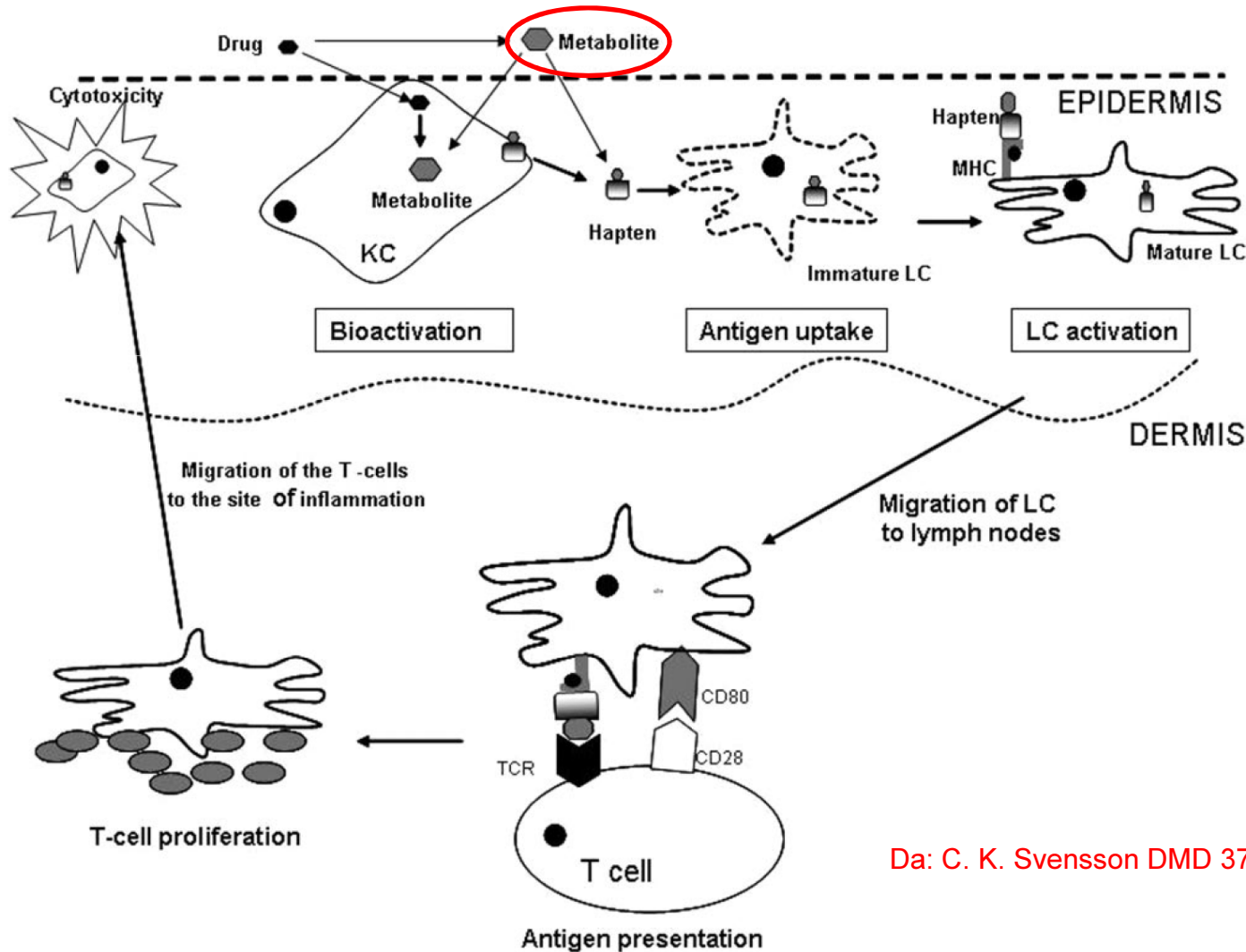


Il metabolismo nella pelle può **ridurre la biodisponibilità sistemica** della sostanza parentale (anche se questo 'first pass' è quantitativamente non paragonabile a quello epatico/intestinale) e permettere **l'ingresso in circolo dei suoi metaboliti**



A seguito di incubazioni di cheratinociti, fibroblasti cutanei e cellule dendritiche con dapsonsone o sulfamethoxazole sono stati misurati **addotti proteici** determinati con tecniche immunochimiche

E' stato ipotizzato che la bioattivazione nella pelle possa rappresentare un passaggio 'critico' nello sviluppo di **reazioni immunitarie** (es: **sensibilizzazione cutanea**) a sostanze somministrate sia per via topica che per via sistemica.



Da: C. K. Svensson DMD 37, 2 :247-253, 2009

I **modelli di pelle 3D** consistono di cheratinociti umani lasciati crescere all'interfaccia aria-liquido in un tessuto multistratificato tridimensionale.

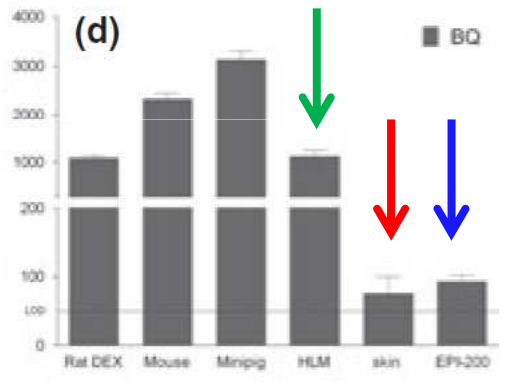
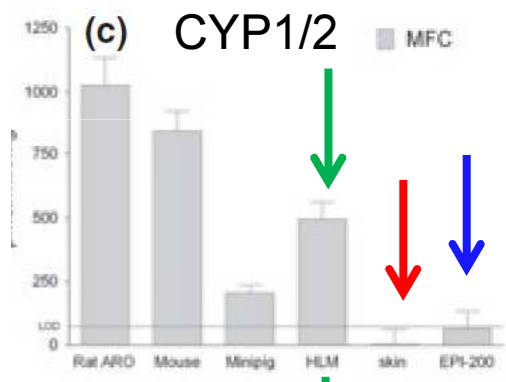
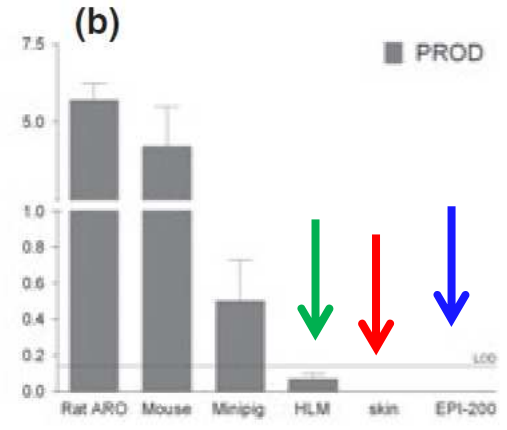
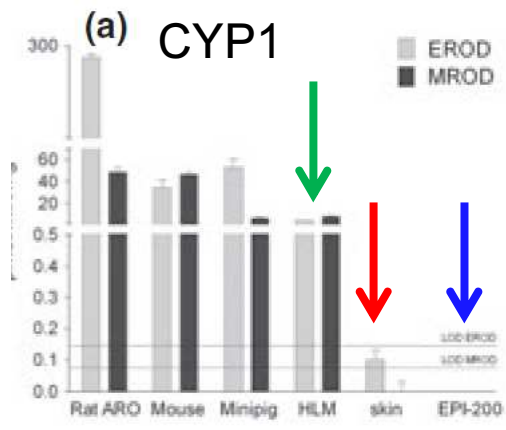
Un recente lavoro ha comparato le capacità metaboliche di

- ✓ pelle umana ex vivo,
- ✓ un modello 3D disponibile in commercio EpiDerm (EPI-200),
- ✓ cheratinociti umani primari (NHEK)
- ✓ linee cellulari immortalizzate di cheratinociti in monostrato (HaCaT e NCTC 2544)

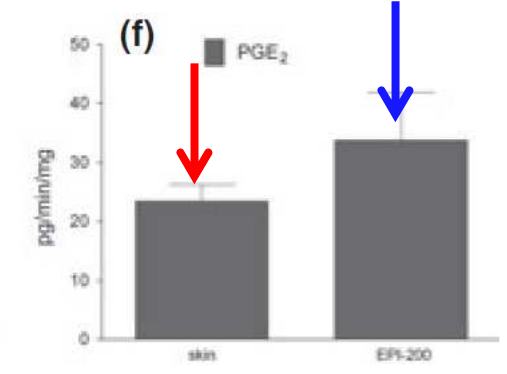
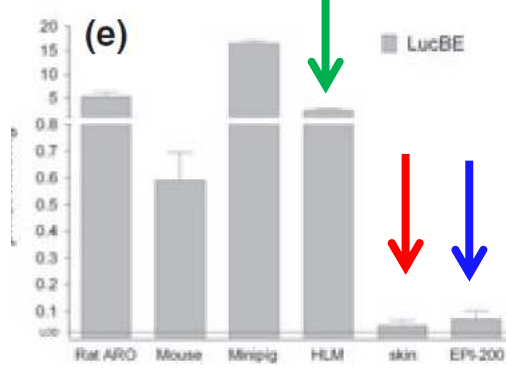
I livelli costitutivi di **CYP** sono **molto bassi ma simili** nei microsomi da **pelle umana e da EPI-200**, mentre le attività della COX e di fase due glutathione S-transferase, UDP-glucuronosyltransferase e N-acetyltransferase sono rilevanti e simili nei vari modelli testati, incluse le cellule in monostrato.

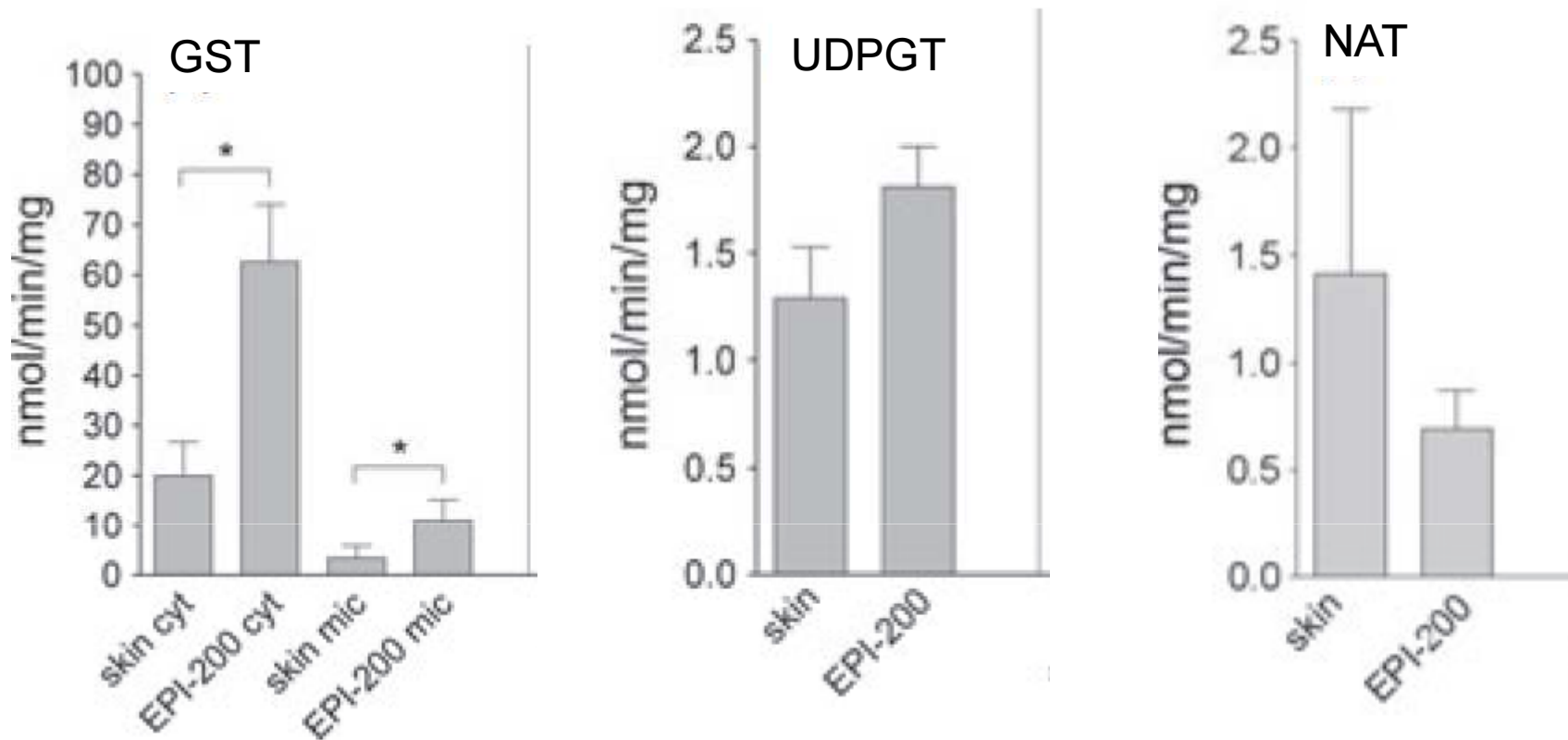
I risultati con le cellule in monostrato relativi alla fase I sono diversi dal tessuto ex-vivo e anche tra loro e conseguentemente il loro uso in test di tossicità cutanea deve essere attentamente valutato in questa ottica.

↓ **Microsomi epatici umani**
↓ **Microsomi Pelle Umana**
↓ **Microsomi da EpiDerm**



CYP3A

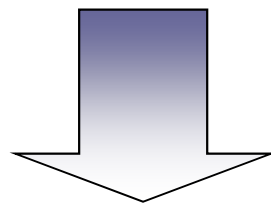
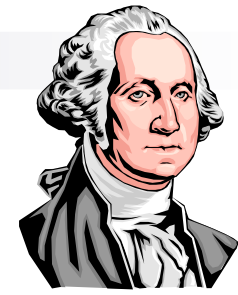
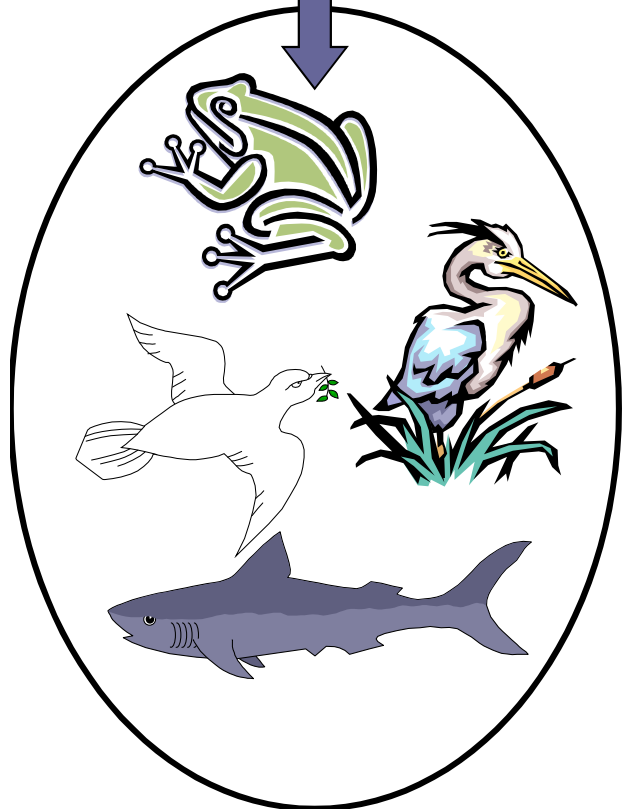
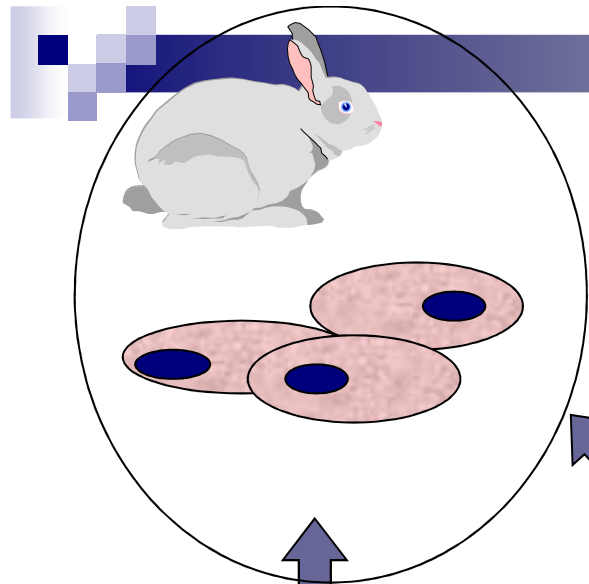




Livelli paragonabili sono stati identificati in cellule in monostrato

C. Götz et al. *Experimental Dermatology*, 2012, 21, 358–363 **Phase I**

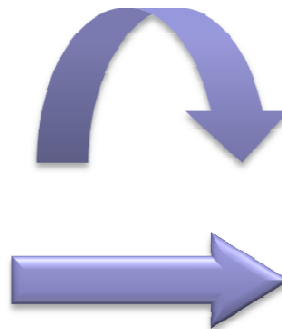
C. Götz et al. *Experimental Dermatology*, 2012, 21, 364–369 **Phase II**



Il polimorfismo

- è un carattere ereditabile stabile
- ha una frequenza nella popolazione $> 1\%$
- non interessa prodotti genici coinvolti in funzioni vitali, nel comportamento sessuale e nello sviluppo
- i geni codificanti per gli enzimi del metabolismo e del riparo del DNA sono in gran parte polimorfici

Forte vantaggio evolutivo

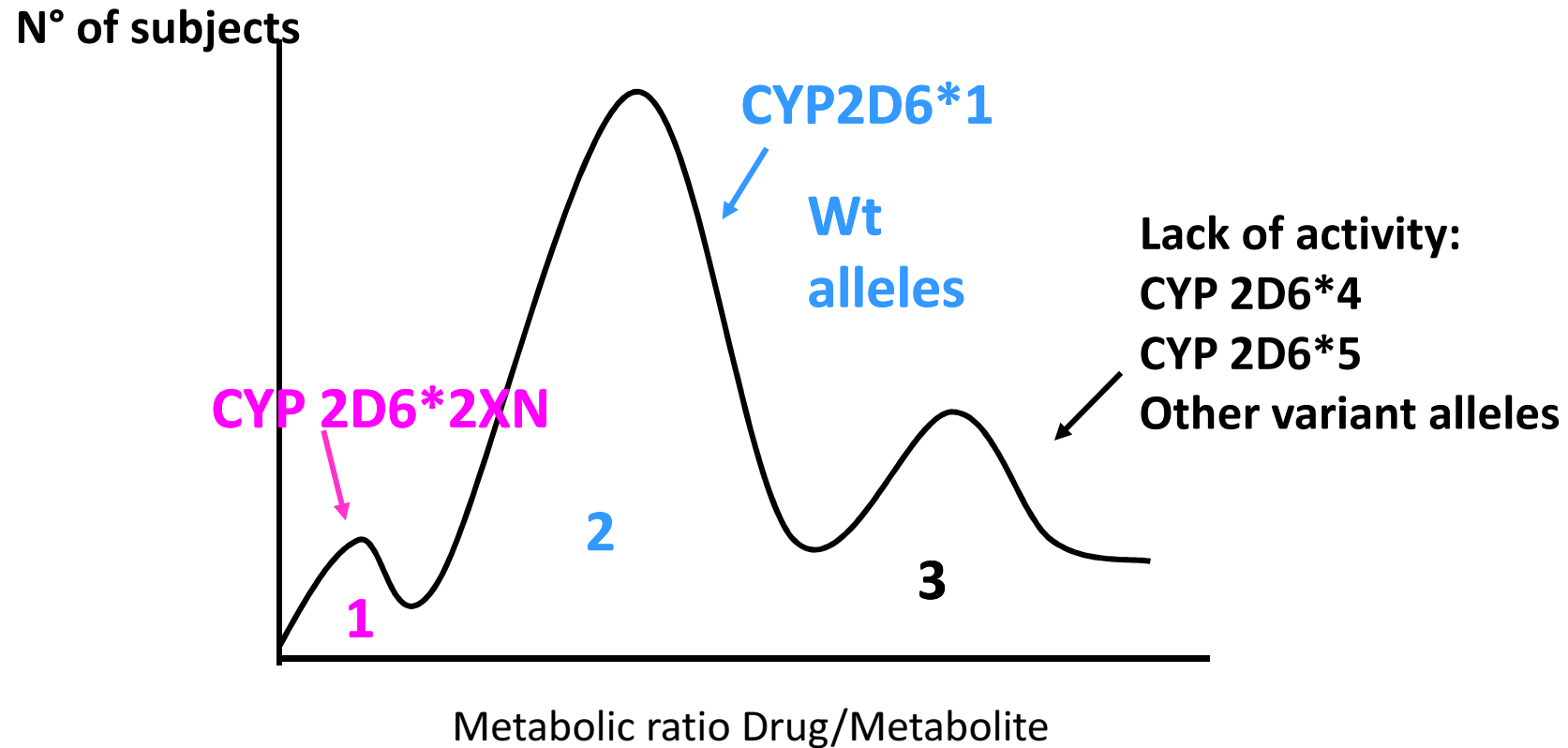


biodiversità nella risposta

Polimorfismo genetico



Alleli diversi per un enzima
(frequenza >1%)



1 UM Ultrarapid Metabolizers

2 EM Extensive Metabolizers

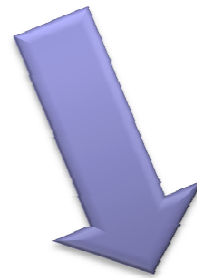
3 PM Poor Metabolizers

Conseguenze del polimorfismo metabolico

Inadeguatezza delle
terapie farmacologiche

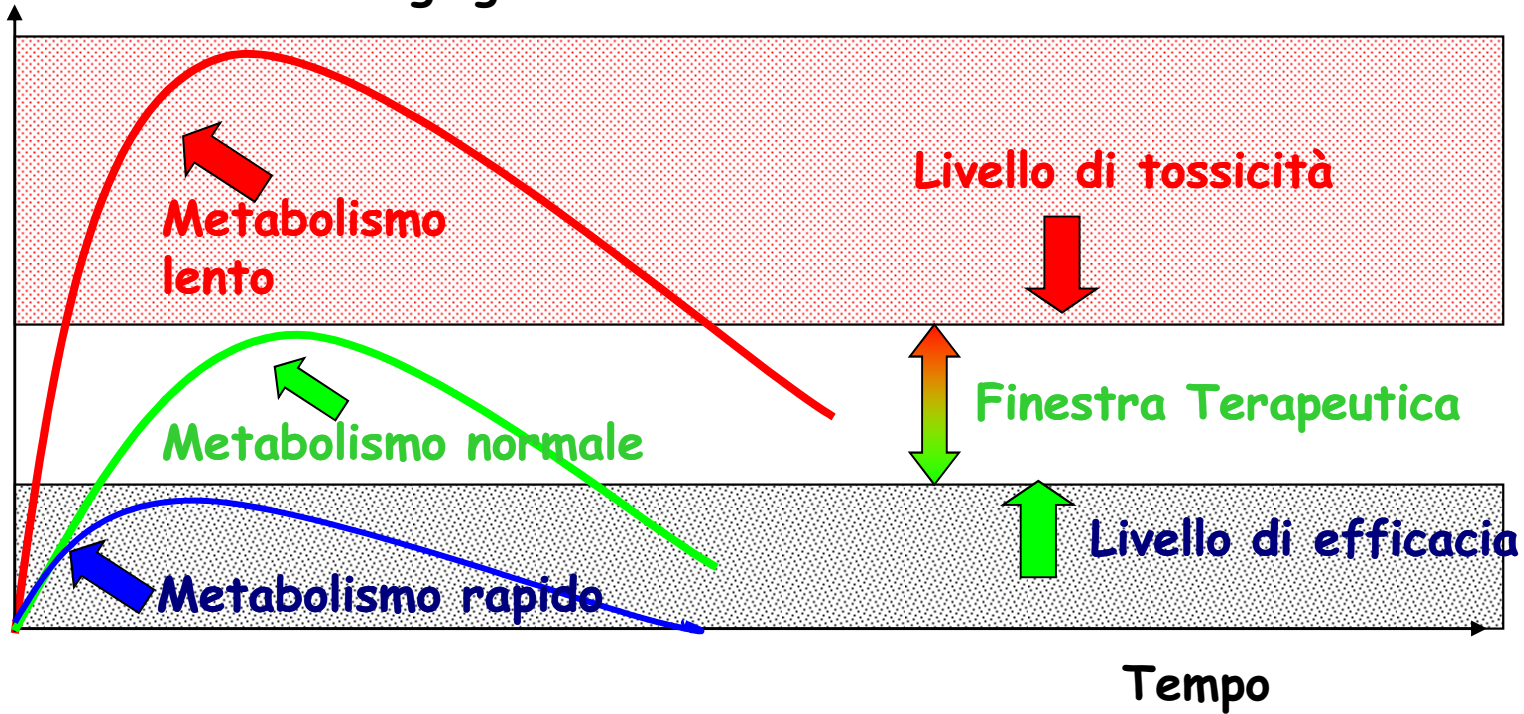


Assenza di
terapia



Comparsa di effetti
collaterali

Concentrazione sanguigna



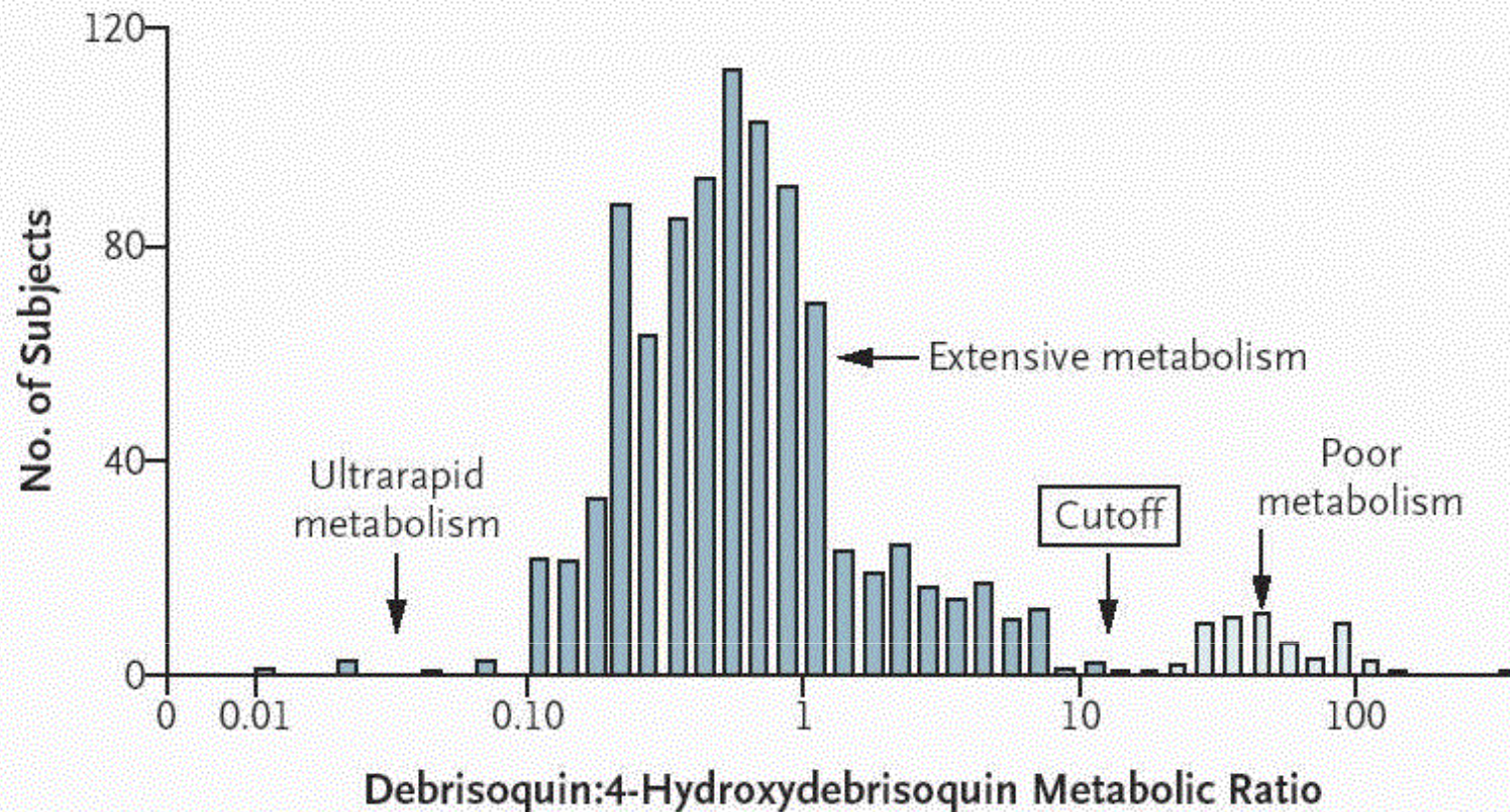


Figure 3. Pharmacogenetics of CYP2D6.

Urinary metabolic ratios of debrisoquin to its metabolite, 4-hydroxydebrisoquin, are shown for 1011 Swedish subjects. The Cutoff box indicates the cut-off point between subjects with poor metabolism as a result of decreased or absent CYP2D6 activity and subjects with extensive metabolism. Modified from Bertilsson et al.¹⁷ with the permission of the publisher.

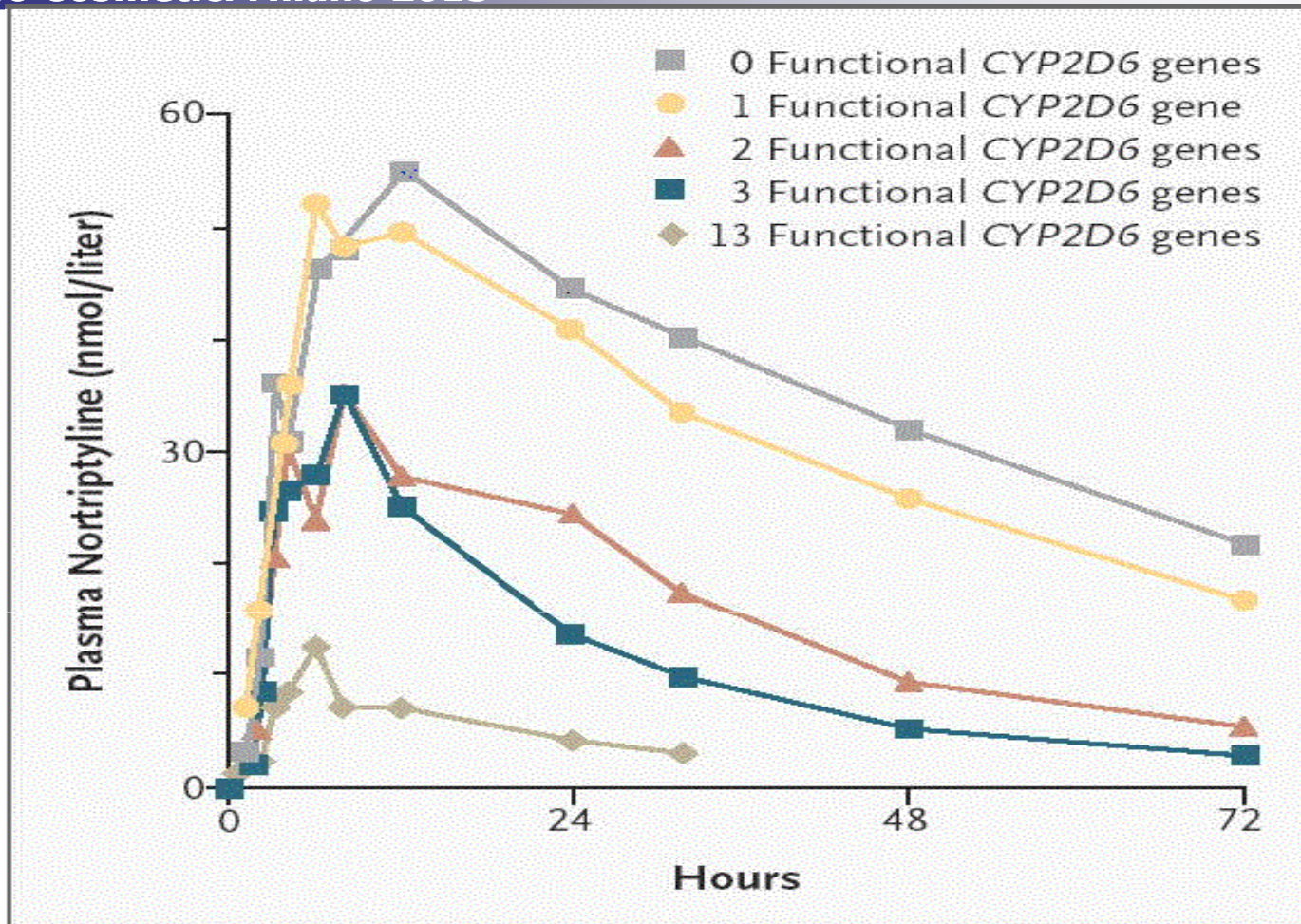


Figure 4. Pharmacogenetics of Nortriptyline.

Mean plasma concentrations of nortriptyline after a single 25-mg oral dose are shown in subjects with 0, 1, 2, 3, or 13 functional *CYP2D6* genes. Modified from Dalén et al.²³ with the permission of the publisher.

Table 1. Pharmacogenetics of Phase I Drug Metabolism.

Drug-Metabolizing Enzyme	Frequency of Variant Poor-Metabolism Phenotype	Representative Drugs Metabolized	Effect of Polymorphism
Cytochrome P-450 2D6 (CYP2D6)	6.8% in Sweden 1% in China ¹⁷	Debrisoquin ¹⁵ Sparteine ¹⁶ Nortriptyline ²³ Codeine ^{27,28}	Enhanced drug effect Enhanced drug effect Enhanced drug effect Decreased drug effect
Cytochrome P-450 2C9 (CYP2C9)	Approximately 3% in England ²⁹ (those homozygous for the *2 and *3 alleles)	Warfarin ^{29,30} Phenytoin ^{31,32}	Enhanced drug effect ²⁹⁻³²
Cytochrome P-450 2C19 (CYP2C19)	2.7% among white Americans ³³ 3.3% in Sweden 14.6% in China ¹⁷ 18% in Japan ³³	Omeprazole ^{34,35}	Enhanced drug effect ^{36,37}
Dihydropyrimidine dehydrogenase	Approximately 1% of population is heterozygous ³⁸	Fluorouracil ^{39,40}	Enhanced drug effect ^{39,40}
Butyrylcholinesterase (pseudocholinesterase)	Approximately 1 in 3500 Europeans ⁴¹	Succinylcholine ^{9,41}	Enhanced drug effect ^{9,41}

15. Debrisoquin is a tricyclic antidepressant. 16. Sparteine is a natural alkaloid. 17. Chinese subjects are homozygous for the CYP2D6*10 allele. 18. Codeine is a pro-drug that is converted to morphine by CYP2D6. 19. The CYP2D6*10 allele is associated with a 10-fold decrease in CYP2D6 activity. 20. The CYP2D6*10 allele is associated with a 10-fold decrease in CYP2D6 activity. 21. The CYP2D6*10 allele is associated with a 10-fold decrease in CYP2D6 activity. 22. The CYP2D6*10 allele is associated with a 10-fold decrease in CYP2D6 activity. 23. Nortriptyline is a tricyclic antidepressant. 24. The CYP2D6*10 allele is associated with a 10-fold decrease in CYP2D6 activity. 25. The CYP2D6*10 allele is associated with a 10-fold decrease in CYP2D6 activity. 26. The CYP2D6*10 allele is associated with a 10-fold decrease in CYP2D6 activity. 27. Codeine is a pro-drug that is converted to morphine by CYP2D6. 28. The CYP2D6*10 allele is associated with a 10-fold decrease in CYP2D6 activity. 29. Warfarin is an oral anticoagulant. 30. The CYP2C9*2 allele is associated with a 2-fold decrease in CYP2C9 activity. 31. Phenytoin is an antiepileptic drug. 32. The CYP2C9*2 allele is associated with a 2-fold decrease in CYP2C9 activity. 33. The CYP2C9*2 allele is associated with a 2-fold decrease in CYP2C9 activity. 34. Omeprazole is a proton pump inhibitor. 35. The CYP2C19*2 allele is associated with a 2-fold decrease in CYP2C19 activity. 36. The CYP2C19*2 allele is associated with a 2-fold decrease in CYP2C19 activity. 37. The CYP2C19*2 allele is associated with a 2-fold decrease in CYP2C19 activity. 38. Dihydropyrimidine dehydrogenase is a pyrimidine catabolic enzyme. 39. Fluorouracil is a cytotoxic drug. 40. The dihydropyrimidine dehydrogenase*2 allele is associated with a 2-fold decrease in dihydropyrimidine dehydrogenase activity. 41. Succinylcholine is a muscle relaxant. 42. The butyrylcholinesterase*1 allele is associated with a 10-fold decrease in butyrylcholinesterase activity.

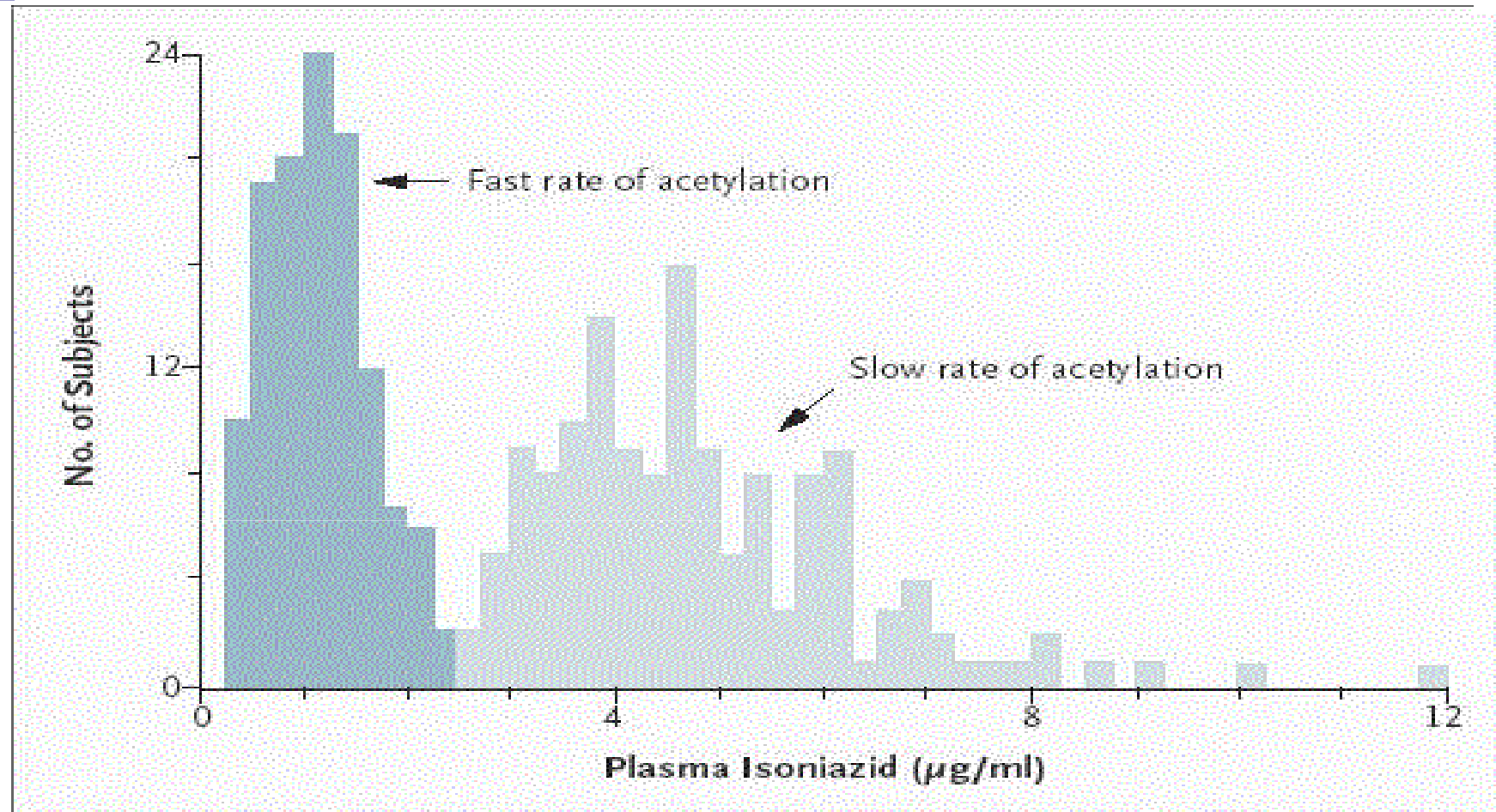


Figure 2. Pharmacogenetics of Acetylation.

Plasma isoniazid concentrations were measured in 267 subjects six hours after an oral dose. The bimodal distribution in the rate of acetylation is due to genetic polymorphisms within the *N*-acetyltransferase 2 gene. Modified from Price Evans et al.¹⁹ with the permission of the publisher.

Table 2. Pharmacogenetics of Phase II Drug Metabolism.

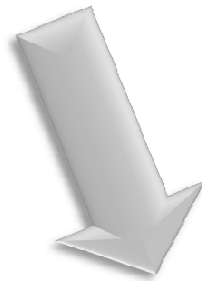
Drug-Metabolizing Enzyme	Frequency of Variant Poor-Metabolism Phenotype	Representative Drugs Metabolized	Effect of Polymorphism
N-Acetyltransferase 2	52% among white Americans ¹⁰ 17% of Japanese ⁵⁸	Isoniazid ¹⁰ Hydralazine ¹¹ Procainamide ¹²	Enhanced drug effect ¹³
Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 (TATA-box polymorphism)	10.9% among whites ⁵⁹ 4% of Chinese ⁶⁰ 1% of Japanese ⁶⁰	Irinotecan ⁶¹ Bilirubin ⁶²	Enhanced drug effect ⁶³ Gilbert's syndrome ⁶²
Thiopurine S-methyltransferase	Approximately 1 in 300 whites ^{50,57} Approximately 1 in 2500 Asians ⁵⁷	Mercaptopurine ⁵¹ Azathioprine	Enhanced drug effect (toxicity) ⁵¹⁻⁵³
Catechol O-methyltransferase	Approximately 25% of whites ^{51,64}	Levodopa ^{51,65}	Enhanced drug effect ^{51,65}

Conseguenze del polimorfismo metabolico

Inadeguatezza delle terapie
farmacologiche

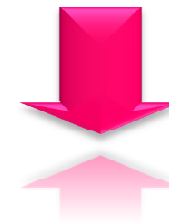


Assenza di terapia



Comparsa di effetti
collaterali

Maggiore (o minore)
suscettibilità individuale a
effetti tossici e stati
patologici ad etiologia
ambientale



**Identificazione di gruppi a
rischio nella popolazione
esposta**

GRAZIE!