ABSTRACT

Le fluoropirimidine, in particolare il 5-fluorouracile e la capecitabina, rappresentano farmaci chemioterapici antiblastici utilizzati in prima linea nel trattamento di diversi tumori solidi. Circa il 20-30% dei casi di tossicità da fluoropirimidine nella popolazione caucasica è attribuibile a fattori genetici, in particolare a polimorfismi del gene DPYD, che codifica per l'enzima diidropirimidina deidrogenasi, responsabile del metabolismo di questi farmaci. Sulla base di tali evidenze, l'European Medicines Agency (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) raccomandano uno screening farmacogenetico pre-terapeutico, consentendo di adattare la dose alla capacità metabolica del paziente, riducendo il numero e la gravità delle reazioni avverse senza compromettere l'efficacia terapeutica.

Accanto ai fattori genetici, anche fattori non genetici, come la concomitante assunzione di più farmaci (polifarmacoterapia), contribuiscono alla variabilità di risposta al trattamento. L'invecchiamento progressivo della popolazione e l'aumento delle patologie croniche determinano una maggiore diffusione di regimi politerapici, aumentando il rischio di reazioni avverse. L'utilizzo di strumenti digitali, i cosiddetti "Drug-Drug Interaction Checkers", permette di identificare interazioni farmacologiche potenzialmente inappropriate all'interno della corretta applicazione della raccomandazione ministeriale N.17 del Ministero della Salute, contribuendo a prevenire prescrizioni inadeguate. Parallelamente, lo studio di fattori proteomici e metabolomici offre l'opportunità di identificare nuovi target predittivi di risposta al trattamento, ampliando la comprensione dei meccanismi molecolari sottostanti la variabilità di risposta ai farmaci.

Presso l'UOC Farmacologia Clinica dell'A.O. U. "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" di Salerno, è in corso uno studio di farmacovigilanza attiva volto a rilevare le reazioni avverse associate all'uso di fluoropirimidine.

Il presente lavoro di tesi si propone di effettuare una valutazione integrata dei fattori genetici, della polifarmacoterapia e dei determinanti omici, al fine di comprendere meglio la variabilità di risposta al trattamento e contribuire allo sviluppo di strategie terapeutiche più sicure ed efficaci.

ABSTRACT

Fluoropyrimidines, notably 5-fluorouracil and capecitabine, are chemotherapeutic drugs used as first-line treatment for various solid tumors. Approximately 20-30% of cases of fluoropyrimidine toxicity in the Caucasian population are attributed to genetic factors, particularly polymorphisms in the DPYD gene, which encodes the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase, responsible for the metabolism of these drugs. Based on this evidence, the European Medicines Agency (EMA) and the Italian Medicines Agency (AIFA) recommend pre-therapeutic pharmacogenetic screening, allowing the dose to be adapted to the patient's metabolic capacity, reducing the number and severity of adverse reactions without compromising therapeutic efficacy.

In addition to genetic factors, non-genetic factors, such as concomitant use of multiple drugs (polypharmacy), also influence variability in treatment response. The progressive aging of the population and the increase in chronic diseases are responsible for the more widespread use of polytherapy, increasing the risk of adverse reactions. The use of digital tools, known as ‘Drug-Drug Interaction Checkers’, makes it possible to identify potentially inappropriate drug interactions within the correct application of Ministry of Health Recommendation No. 17, helping to prevent inappropriate prescriptions. At the same time, the study of proteomic and metabolomic factors offers the opportunity to identify new predictive targets for treatment response, broadening our understanding of the molecular mechanisms underlying variability in drug response.

At the Clinical Pharmacology Unit of the ‘San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona’ Hospital in Salerno, an active pharmacovigilance study aimed at

detecting adverse reactions associated with the use of fluoropyrimidines is currently ongoing.

This thesis aims to carry out an integrated assessment of genetic factors, polypharmacy, and omic determinants in order to better understand treatment response variability and contribute to the development of safer and more effective therapeutic strategies.