

La Farmacogenetica e i Poteri Disintossicanti dell'Organismo

Luigi Gedda

La farmacologia, come dovrebbero le altre scienze mediche, guarda alla genetica come ad un sapere che rimette in discussione l'interpretazione dei fatti accertati e le teorie enunciate obbligando se stessa e tutti ad una ricognizione basica e ad una ristrutturazione della conoscenza su ogni direttrice, dottrinale o applicativa.

La farmacologia mediante la genetica può giungere, come dice Mascherpa, alla interpretazione di fenomeni che fino a non molto tempo fa erano mascherati da diversi nomi di più o meno strana etimologia come «predisposizione», «idiosincrasia», «ipersensibilità», «immunità naturale». Ed io aggiungo, per quanto può riguardare la medicina generale, che anche i concetti di «costituzione» e «diatesi» che hanno fatto molto pensare e scrivere, specialmente in Italia, sono oggi egualmente in pericolo, perché sottominati e sostituiti dalle verità che la genetica ha messo a punto.

La genetica pensa della farmacologia che essa deve riprendere il materiale enorme e prezioso raccolto attraverso i secoli, prima empiricamente e poi scientificamente, e riordinarlo in modo nuovo non più, come finora, sui parametri del fenotipo, ma sui parametri sottostanti del genotipo. Questa è la rivoluzione della genetica o, se preferite, la nuova frontiera delle scienze mediche: il genotipo.

Con il termine di fenotipo la genetica indica il corpo. Questa eguaglianza è molto semplice; così semplice che si potrebbe obiettare che è inutile complicare le cose semplici. Ma a torto, perché in questo nome è nascosta la radice del verbo φαίνω che significa «apparire». Perciò dicendo fenotipo si introduce la nozione che vi è una realtà apparente e una realtà nascosta: questa, per l'appunto, è il genotipo.

Mendel ha intuito per via statistica l'esistenza del genotipo; ma non lo ha raggiunto. Oggi, invece, la genetica ha preso contatto con il genotipo in parte perché lo vede, cioè vede i cromosomi che compongono il cariotipo individuale, e in parte perché è in grado di conoscere la struttura fisico-chimica dei geni.

Il genotipo, o patrimonio ereditario, è costituito da 10^4 - 10^5 geni che si rac-

¹ Conferenza tenuta nell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Pavia, per il Corso Nazionale di Aggiornamento di Tossicologia, il 20.IX.1969.

colgono in 46 cromosomi. L'oscillazione nella valutazione dei geni è soprattutto dovuta al diverso tipo di stima praticata, se genetica o biochimica. In ogni caso questo copioso patrimonio è ripetuto in ogni cellula e precisamente nel nucleo, perciò miliardi di volte nel genotipo umano.

Però i geni sono, per la maggior parte, silenti. Geni attivi sono quelli che corrispondono alle funzioni attuali della cellula, cioè alla sua specializzazione, ed in quanto controllano la produzione delle proteine di struttura o di funzione proprie di quel tipo di cellula e necessarie in quel momento.

La scoperta recente più cospicua nei riguardi del genotipo è quella del codice biologico. Con questo nome viene indicato, su tutto il fronte dei geni (silenti o attivi), la capacità specifica di ciascun gene di promuovere la fabbricazione di una proteina. Perciò il codice è come un indice analitico di queste capacità. Tale azione del singolo gene viene paragonata a quella di un corpo tipografico capace di stampare una lettera, con la differenza che la lettera che immaginiamo scolpita sulla molecola di ADN che corrisponde al gene non è rovesciata, come nell'ordinario corpo tipografico, ma si presenta come una lettera normale. Infatti il passaggio dello stampo della molecola ADN alla molecola proteica che deve essere fabbricata, non è diretto (come fra corpo tipografico e carta) ma indiretto, cioè mediato dalle molecole di un altro acido nucleico, l'ARN messaggero, che trasporta l'impronta dell'ADN all'ARN dei ribosomi, dove mediante l'ARN transfert, vengono composte le molecole proteiche, aminoacido per aminoacido, secondo lo schema indicato dalla sequenza delle informazioni geniche stabilita dal codice.

Su questa nascosta frontiera della vita devono giungere le scienze mediche per afferrare un piano causale fino a poco tempo fa nascosto, ma ora praticabile. La medicina deve superare il fenotipismo ed è doveroso riconoscere che la scuola farmacologica di Pavia è all'avanguardia in questa trasformazione.

Sempre a proposito della genetica nei confronti della farmacologia, mi sembra opportuno di accennare alla collocazione dei farmaci nell'ambito del paratipo. Con il nome di paratipo la genetica indica l'ambiente nel quale il genotipo opera mediante il fenotipo. « Paratipo » sono le condizioni climatiche, alimentari, lavorative, voluttarie, ecc. Un paratipo singolarissimo, perché artificialmente procurato e scientificamente noto, è quello rappresentato dai farmaci.

La farmacologia è dunque la scienza che offre alla genetica un paratipo selezionato, dosato e spesso inedito, cioè inesistente nell'ambiente solito o addirittura inesistente in natura, perché risultato da nuove sintesi e rappresentato da nuovi composti.

In questa prospettiva la farmacologia è altamente preziosa per la genetica al punto che, da dieci anni a questa parte, si è visto la necessità di un appuntamento dove farmacologia e genetica possano incontrarsi per conoscersi e per collaborare: la farmacogenetica.

Per passare dalla farmacogenetica ai poteri disintossicanti è necessaria qualche tappa intermedia. Cioè un accenno al fatto che la farmacogenetica non può limitarsi a considerare l'aspetto tossico dei farmaci, ma anche altri fondamentali aspetti e rapporti.

La materia non è sistemata, però ritengo che possano essere individuati almeno tre settori della farmacologia di competenza genetica:

- a) La regolazione;
- b) La sostituzione;
- c) La riparazione.

Il genotipo è un meraviglioso sistema di relais dove ogni funzione diventa attuale in quanto dei cataboliti di una funzione precedente dereprimono il gene operatore che mette in azione i geni silenti che prendono parte alla funzione successiva. Questo gene operatore continuerà a sollecitare i geni di struttura che da lui dipendono fino a quando un meccanismo cibernetico non rimetterà in funzione il gene repressore capace di bloccare l'azione. Questo delicato meccanismo di segnali che si aprono e si chiudono, nella normalità obbedisce ad una regolazione perfetta ma, in condizioni patologiche, può essere in vario modo asincrono. Spetta allora al farmaco, mirato e dosato secondo arte, di attivare o reprimere la funzione anomala. Questo intendo come *regolazione* farmacologica del controllo genico.

La somministrazione degli ormoni dell'accrescimento è un esempio di regolazione per attivazione quando sia intesa a sbloccare un'incresione in ritardo, per esempio dell'ipofisi, della tiroide, delle gonadi. Altro esempio è quello delle cure cosiddette ricostituenti che proseguono, oltre la farmacia, nelle cure climatiche, idropiniche e in certe cure alimentari. Un esempio di regolazione per contenimento è quello dei farmaci che vengono somministrati per diminuire la coagulazione del sangue la quale, come l'emofilia insegna, è tipicamente sotto controllo del genotipo.

La regolazione con i farmaci di meccanismi ereditari deficitari, oppure dotati di azione eccessiva, avviene entro limiti di posologia noti. Però si possono presentare dei casi aberranti nelle due posizioni opposte; quando il farmaco al limite superiore della sua posologia non agisce, cioè l'organismo si dimostra resistente al farmaco, oppure quando al limite inferiore della posologia non è tollerato perché tossico. Ci troviamo di fronte ad una curva di Gauss (Fig. 1) nella quale la moda corrisponde all'azione consueta della sostanza con una variabilità che si estende dalle dosi minime alle massime consentite. Ai limiti, si può avere resistenza dell'organismo al farmaco per cui la regolazione risulta inefficiente, oppure tossicità del farmaco per cui la regolazione riesce impossibile. La regolazione farmacologica di fenomeni ereditari attraverso gli insuccessi dell'attivazione o del contenimento, nelle opposte condizioni di resistenza o di tossicità, può rivelare dei danni genetici che altrimenti rimarrebbero ignoti.

Mi spiego con un esempio che riporto da O'Reilly et al (1964). Un uomo di 73 anni, ma attivo, viene colpito da un grave attacco cardiaco e ricoverato in ospedale. Ristabilitosi, i dottori decidono di sottoporlo a una dose quotidiana di Warfarin, farmaco che contiene il dicumarolo che ha effetti protrombinopenici, cioè anticoagulanti e quindi preventivi per la malattia in questione. Però l'effetto del Warfarin sulla coagulazione del sangue alle dosi consuete si dimostrò completamente assente. Mentre, in media, mg 7 *pro die* di Warfarin proteggono contro la

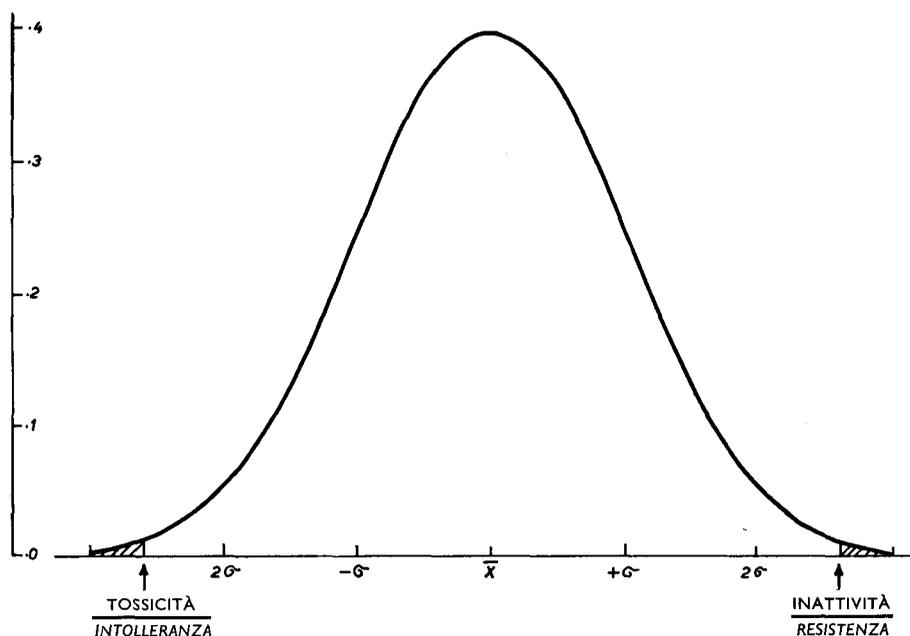


Fig. 1. Distribuzione di una popolazione a seconda della reattività ad un farmaco a condizionamento multifattoriale.

coagulazione del sangue nei vasi, in questo malato fu necessario raggiungere mg 145 *pro die* per ottenere una protezione analoga, cioè una dose 20 volte più grande. Nella medesima settimana, in un'altra città, un altro soggetto di 73 anni presentò un attacco cardiaco analogo ed ebbe bisogno di un enorme aumento nella dose di Warfarin per rispondere normalmente al farmaco. Si trattava del cogemello monozigotico del primo colpito.

Si noti che né l'uno né l'altro di questi gemelli presentò fenomeni di tossicità all'ingestione così generosa di Warfarin, tanto che i medici si chiesero se non si trattasse di un caso di soggetti che eliminano la droga più rapidamente del normale analogo a quello che la scuola di Mascherpa (Bracco e Savio, 1961) ha studiato a proposito dell'isoniazide, dimostrando che l'attività di questo farmaco contro la tubercolosi è legata al basso livello di un enzima epatico idrazide-acetilante e perciò alla sua permanenza nei tessuti (Fig. 2). Ma le ricerche dimostrarono che in questo caso non si trattava di un'inattivazione rapida. Nel caso di insuccesso del Warfarin il problema è aperto e confermato dal fatto che O' Reilly et al (1964) hanno trovato in quella famiglia di gemelli complessivamente sette membri appartenenti a tre generazioni che presentano una straordinaria resistenza agli effetti anticoagulanti del dicumarolo (Fig. 3). Si pensa che questo disturbo, trasmesso come carattere dominante autosomico, possa essere causato dalla presenza di un enzima ereditariamente tarato, o da un'affinità

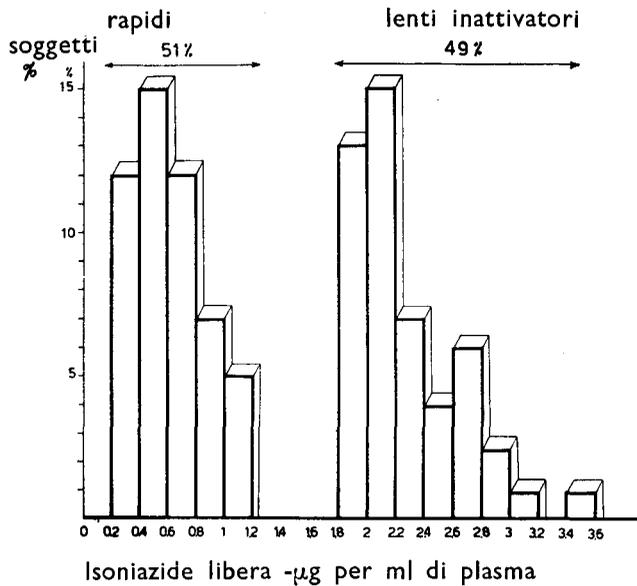


Fig. 2. Soggetti rapidi e lenti inattivatori dell'isoniazide (Bracco e Savio, 1961).

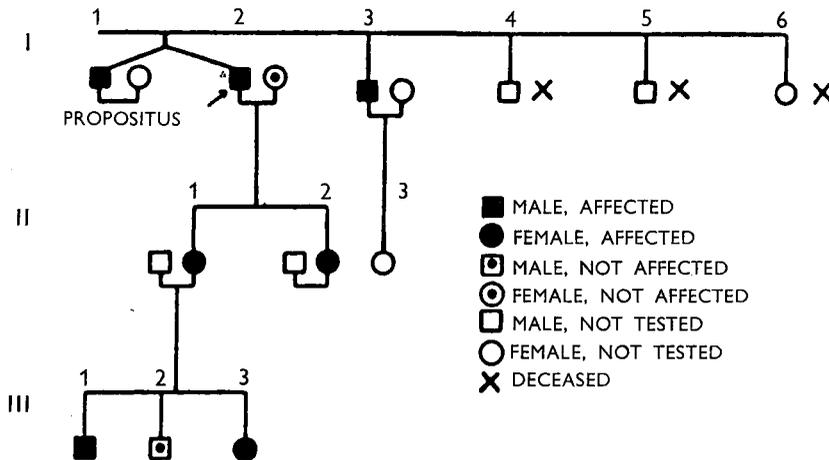


Fig. 3. Albero genealogico della famiglia M. (O'Reilly et al, 1964).

diminuita per i cumarinici, o aumentata per la vitamina K. Il termine « affinità » copre la relativa ignoranza nella quale la farmacogenetica si trova a questo proposito ed è destinato a scomparire. Per quanto riguarda il nostro argomento, notiamo che il mancato effetto del farmaco regolatore ha rivelato una situazione ereditaria anormale.

Analogamente può succedere all'estremo opposto, cioè per una tossicità a dosi

terapeutiche che può svelare il danno e quindi l'assenza di un meccanismo ereditario di disintossicazione.

Dei casi di tossicità da farmaci molto diversi, come danno e significato, sono tornati in discussione durante il Primo Simposio Internazionale di Studi Gemellari tenutosi recentemente a Roma e mi serviranno come esempio.

Anzitutto il fenomeno cosiddetto della «risposta steroidea», che consiste in un'elevazione della pressione endoculare quando venga instillato nel sacco congiuntivale per un certo tempo un preparato corticosteroidico, per esempio il dexamethasone. Becker (1965 e seg.) e Armaly (1965 e seg.), indipendentemente, hanno studiato la risposta al farmaco dimostrando che avviene a tre livelli di pressione: *bassa* nel 70-64% dei casi, *media* nel 26-23% dei casi, *alta* nel 4-5% dei casi. La tossicità consiste nello sviluppo temporaneo dei sintomi del glaucoma (ipertensione, dolore, disturbi del visus) nei soggetti «high responders». Gli americani Reuling e Schwartz (1969) hanno riferito al Simposio di aver studiato il fenomeno su 50 coppie gemellari MZ e su 50 coppie DZ di egual sesso, e di aver notato una reazione ipertensiva che fu significativamente più concordante nei gemelli con eguale eredità. Si può dunque affermare la natura ereditaria, cioè il controllo genetico del fenomeno farmacologico già studiato da Becker, Armaly e altri. Con ciò la farmacogenetica non solo scopre un dispositivo ereditario ignoto, ma collabora allo studio del meccanismo di un'importante malattia come il glaucoma, tipicamente ereditaria ma anche tipicamente sottoposta alle influenze dell'ambiente, come noi stessi abbiamo potuto dimostrare al suddetto Simposio (Gedda et al, 1969).

Nel medesimo Simposio i tedeschi Jørgensen et al hanno portato un contributo gemellare nell'ambito della farmacogenetica dimostrando che il fattore epidemiologico, cioè esogeno, è determinante negli effetti tossici della talidomide sul feto. È noto ed ovvio che una tesi della difesa nel processo della talidomide consisteva nell'affermazione che delle malformazioni analoghe si verificano per cause ereditarie, mentre la talidomide non sempre le produce sull'embrione. Gli autori tedeschi che ho citato hanno vagliato accuratamente i 5000 casi di embriopatia da talidomide noti in Germania trovando fra essi 10 coppie MZ e 27 DZ che poterono essere accuratamente studiate.

Le percentuali di concordanza sono molto vicine (90% nei MZ e 80% nei DZ) e perciò depongono per la non esistenza di un fattore ereditario causale. Il debole scarto viene spiegato con una differente sensibilità di reazione al farmaco nella fase recettiva da parte dei gemelli con diversa eredità, cioè nella diversità dei *chronon* ontogenetici. Cacciata dalla porta, l'eredità fa ancora capolino dalla finestra nel senso che mentre le coppie MZ sono regolarmente simili per sede e gravità del danno, circa metà delle coppie DZ presentano delle differenze quantitative. Discriminazione ereditaria che non inficia la natura esogena del danno.

Notiamo che la prova dell'inesistenza di un coefficiente ereditario determinante in questo grave effetto embriopatico, poteva essere fornita soltanto attraverso il test gemellare perché la talidomide, di recente introduzione e di più recente proscrizione, non può aver lasciato traccia di sé negli ascendenti e nei discendenti,

cioè la natura ereditaria o epidemica del fenomeno non poteva essere fornita attraverso il metodo anamnestico familiare, ma solo mediante la sottile indagine del test gemellare.

La maggior parte dei fenomeni farmacogenetici che oggi noi conosciamo sono invece tributari dell'osservazione genealogica. Per esempio, la presenza o l'assenza della sensibilità gustativa alla feniltiocarbamide è stata studiata in passato su numerosi ceppi familiari ed in questo modo si è potuto dimostrare il suo meccanismo di trasmissione; il test gemellare elaborato da Gaffuri (1969) e comunicato nel medesimo Simposio ha il significato di una conferma dell'eziologia genetica e di un approfondimento dei suoi dettagli. Il fenomeno della sensibilità gustativa alla feniltiocarbamide è un caso di farmacogenetica estensiva e non mi sembra che possa essere considerato come un fenomeno di farmacotossicità.

Ben diverso il caso di reazione all'acqua ossigenata con fenomeni necrotici delle mucose dovuti a deficienza di catalasi; così è pure chiara la tossicità che si esprime in apnea provocata dalla succinilcolina dovuta alla presenza di un enzima patologico in sostituzione, più o meno notevole, dell'enzima normale, cioè della colinesterasi (Kabakow, 1962).

In questi casi, ormai classici, negli analoghi e in quelli che man mano si rendono noti quando si verificano fenomeni di tossicità, la genetica si trova a disporre di una prova per assurdo che dimostra l'esistenza, nella normalità, di meccanismi genetici disintossicanti, per lo più basati sulla produzione di enzimi che nei casi di tossicità farmacogenetica non esistono o sono alterati. In altri termini, la farmacogenetica insegna che la disintossicazione dell'organismo consiste in un compiuto processo di metabolizzazione del farmaco che talora può non avvenire per alterazione dell'itinerario normale del metabolismo, per cui la sostanza si manifesta tossica.

Le anomalie rivelate dalla farmacogenetica, agli estremi della dispersione applicativa dei farmaci, cioè quando il farmaco usato in dose massimale non agisce, oppure in dose minimale intossica, riguardano dei meccanismi che normalmente esistono i quali sono polivalenti, familiari e analoghi.

La polivalenza del meccanismo è relativa al fatto che la natura non può possedere una difesa specifica contro una sostanza che solo oggi l'industria farmaceutica è in grado di produrre. Ovviamente il meccanismo deve avere una finalità diversa e più ampia. Per questo motivo, ad esempio, non ci stupisce che la carenza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi eritrocitaria (G6PD) rivelata dalla primachina attraverso il suo effetto tossico, cioè l'emolisi, sia anche la ragione del meccanismo tossico di molti altri farmaci: *analgesici* come l'acetanilide, l'acido acetilsalicilico, la fenacetina, il fenazone; *antimalarici* come la pamachina, la pentachina, la mepacrina; *antibatterici* come il furazolidone e il cloramfenicolo; di sulfamidici e di svariate altre sostanze medicamentose come la vitamina K, il blu di metilene, il dimercaptole, la fenilidrazina etc; di principi vegetali e perciò causa del favismo, nonché di alcuni agenti virali come quelli dell'epatite.

Affermare la familiarità del danno farmacogenetico può sembrare una tautologia perché la genetica trova la sua prima espressione nel nucleo familiare. Ma ritengo

utile *ad abundantiam* di sottolineare questo fatto che, in campo pratico, è più immediato di altri parametri farmacogenetici del danno come quello popolazionistico (si ricordi, per esempio, che nella razza bianca il difetto enzimatico della G6PD è molto più grave che nella razza negra).

La familiarità del danno farmacogenetico serve sul piano diagnostico e anche preventivo, cioè ai fini dell'eugenica che si occupa delle buone condizioni del patrimonio che i figli possono ereditare. Il prognostico eugenico è fondamentale nei riguardi dei progetti correnti a proposito della visita medica prematrimoniale e questi danni, quando siano noti, devono essere denunciati o discussi.

Desidero anche notare che la farmacogenetica non è un capitolo chiuso, ma un libro che può diventare una biblioteca, perché la possibilità di sintesi che l'industria chimica ha dinanzi a sé sono infinite. Casi di resistenza o di tossicità concernenti i farmaci ai limiti, sono sempre possibili e forse più i casi di resistenza, per le crescenti misure di garanzia contro la tossicità dei farmaci che vengono messe a punto. Chiunque si trova «seriamente» in grado di dubitare che la posologia di un farmaco presso qualche individuo possa essere inefficace o tossica, fa cosa ottima informandosi di ciò che avviene in famiglia a proposito del medesimo farmaco. Ho usato l'avverbio «seriamente» per tener conto dei «placebo» e dei farmaci adeguati, in modo talmente incredibile, alla massima ippocratica «primum non nocere» da essere, dal punto di vista biologico, completamente inattivi. In altri termini, non bisogna confondere l'inefficacia sporadica con l'inefficacia generica di un farmaco.

Le tare genetiche rivelate dalla farmacologia sono, come si è detto, oltreché polivalenti e familiari, analoghe, nel senso che ricordano «grosso modo» il *pathway* delle malattie ereditarie del metabolismo.

Come riferimento possiamo utilizzare quanto accade, per esempio, nella malattia di Wilson, che è un'alterazione ereditaria del metabolismo del rame. Dal punto di vista biochimico le principali manifestazioni osservate nel corso di tale malattia sono le seguenti: (1) aumento del deposito di rame nei tessuti ed eliminazione del rame nelle urine; (2) aumento dell'assorbimento intestinale del rame, senza modificazioni dell'eliminazione del rame per via biliare; (3) abbassamento del tasso sierico delle ceruloplasmine e di quello del rame associato, con un aumento del rame labile e con abbassamento del tasso plasmatico totale del rame; (4) degenerazione epatolenticolare e danno della funzione renale. Questi effetti che possono essere riferiti al blocco di un itinerario metabolico per danno mutativo di un gene operatore, presentano un meccanismo ricalcato da certi farmaci che in certi individui producono un'intossicazione: tesaurisismi dell'ultimo elemento elaborato dal *path* metabolico e carenza relativa od assoluta degli elementi successivi al blocco operativo.

Soprattutto mi preme di far notare che questa analogia permette di rendersi conto del motivo per cui esiste una variabilità individuale di reazione all'intossicazione, in quanto, a parità di agente intossicante, a seconda della diversa efficienza ereditaria e cioè della diversa stabilità dei geni funzionanti, si avranno degli effetti somma maggiori o minori.

Considerato il settore della *regolazione* con le sue minusvarianze di resistenza e

le plusvarianze di tossicità che rappresentano il campo finora più esplorato dalla farmacogenetica, accennerò brevemente agli altri due settori che pure sono, a mio avviso, di competenza farmacogenetica, ma che rimangono ancora, da questo punto di vista, quasi inesplorati: la *sostituzione* e la *riparazione*.

Il settore che ritengo fondamentale per l'integrazione farmacologica della genetica sul piano della terapia è quello della *sostituzione*. Ogni gene controlla una proteina. Il gene può fare questo se possiede un'energia di stabilità che la scuola di Roma (Gedda e Brenci, 1969) chiama *ergon*, la quale permette al gene di ripetere il suo messaggio informativo per un certo tempo chiamato *chronon*. Se però una mutazione distrugge l'*ergon*, oppure se influenze dell'ambiente o malattie lo esauriscono prima della morte, il fenotipo si trova privo dell'effetto primario di quel gene. Allora l'appello alla farmacogenetica o, se volete, della genetica medica alla farmacologia consiste nel procurare un rifornimento dall'esterno di quella sostanza che l'organismo è incapace di produrre. Non si tratta di una somministrazione sporadica, come nel caso della regolazione, ma di una somministrazione permanente.

La somministrazione dell'insulina nel diabete, quella della glicocola nella distrofia muscolare progressiva (benché in pratica poco efficace), quella di tirosina ipotizzata per la cura della fenilchetonuria potrebbero essere considerate come medicazioni farmacogenetiche di tipo sostitutivo.

Si parla anche di geni specifici incaricati di bloccare le informazioni sbagliate. Anche per questa via, quando si riesca a individuare il catabolita in grado di sbloccare il gene specifico in questione, si potrebbe contrastare il danno. Forse è questa la strada per la quale sembra avviarsi la cura del morbo di Parkinson per cui prima si era preconizzato l'enzima levogiro idrossifenilalanina (L-Dopa) per ripigmentizzare i nuclei della base ed ora il preparato R 04.4602 che dovrebbe bloccare il contro-enzima che si oppone alla Dopa forse perché questa rivela la sua provenienza artificiale. Una doppia sostituzione, insomma.

Nella prospettiva del *sistema ergon/chronon* la sostituzione del rifornimento endogeno con la somministrazione farmacologica si allarga a ventaglio con il procedere dell'età, cioè con l'esaurimento delle informazioni, che è la causa sostanziale e ingravescente della senilità e della patologia cronica propria di essa, come pure verso la patologia ereditaria letale che può verificarsi in qualsivoglia età. La farmacoterapia sarà relativamente facile sul piano dei geni regolatori e meno facile, se non impossibile, sul piano dei geni di struttura pur essendo in ogni caso, come noi pensiamo, una terapia *ad tempus*; cioè destinata ad utilizzare al massimo l'*ergon* disponibile, ma non a superare i limiti della sua degradazione.

Un altro settore che si dischiude come un orizzonte finora proibito dinanzi alla farmacogenetica è quello della *riparazione*. In effetti il codice della vita è composto di molecole e il danno ereditario consiste in un'alterazione di queste molecole. Non si tratta di materiale inorganico ma dell'espressione ultima finora conosciuta del mondo organico; cioè di molecole viventi dove non è facile introdursi se non adattandosi alle norme e funzioni della vita a livello molecolare. In genetica molecolare oggi si parla di « repair » e si descrivono dei meccanismi spontanei di riparazione.

In avvenire sarà forse possibile, almeno in parte, di provvedere artificialmente a questo e cioè farmacologicamente. I danni che dovrebbero essere neutralizzati sono a livello di molecole ADN e ARN, le quali si riproducono mediante l'azione di enzimi: l'ADN polimerasi e l'ARN polimerasi. Alcuni pensano che fornendo all'organismo questi enzimi ed assieme dei precursori degli acidi nucleinici come, per esempio, l'acido adenosintrifosforico, si potrebbe ottenere una maggiore quantità di informazioni corrette, capaci di bilanciare le informazioni sbagliate.

Quando medici e farmacisti distribuivano cure a base di preparati con fosforo entravano empiricamente nel settore del « repair » in quanto l'acido adenosintrifosforico risulta essenziale per il transfer dell'energia e per la sintesi degli acidi nucleinici.

A ritroso del tempo, consentitemi il ricordo personale di quando frequentavo l'Università di Pavia come studente, nei primi tre anni di medicina, alla Scuola di Sala e di Perroncito. Ho concluso gli studi a Torino ma anche allora non ho abbandonato Pavia e con Giacosa, il farmacologo, ho discusso come tesi di laurea un trattato di terapia edito a Pavia all'epoca degli incunaboli, cioè sulla fine del 400; libro a cui collaborarono Marco da Gattinara, Biagio Astario, Cesare Landolfo e Sebastiano Aquilano, maestri dello Studio Pavese. Per quei tempi era un libro d'avanguardia specialmente perché Sebastiano Aquilano trattava della sifilide proprio allora identificata. Ma il salto dalla farmacopea arabista e salernitana di allora, alla farmacologia della scuola pavese di oggi è talmente grande che può giustificare, mi sembra, il mio ottimismo e gli accenni che ho fatto ai futuribili della farmacogenetica. Anche questo ricordo mi ha reso caro il ritorno a Pavia e l'incontro con voi.

Riassunto

La farmacogenetica è il terreno d'incontro e di collaborazione fra farmacologia e genetica. Questa collaborazione, destinata ad estendere la conoscenza nei due settori, riguarda l'azione plusvariante dei farmaci in certe famiglie dove producono fenomeni tossici e non sono tollerati, come pure l'azione minusvariante in famiglie dove degli individui dimostrano notevole resistenza al farmaco che riesce inefficace alle dosi consuete. Questi fenomeni permettono di mettere in evidenza il meccanismo d'azione di tali farmaci e di scoprire l'esistenza di difetti metabolici ereditari. Vengono citati dei casi caratteristici e specialmente relativi ad osservazioni gemellari. Si conclude che la competenza della farmacogenetica può riguardare tre settori, identificati come: (a) regolazione; (b) sostituzione; (c) riparazione.

Bibliografia

- ARMALY M. F. (1965). Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. I. The demonstration of three levels of response. *Invest. Ophthalm.*, **4**: 187.
— (1966). The heritable nature of dexamethasone — induced ocular hypertension. *Arch. Ophthalm.*, **75**: 32.
— (1967). Inheritance of dexamethasone hypertension and glaucoma. *Arch. Ophthalm.*, **77**: 747.
-

- (1967). Dexamethasone ocular hypertension and eosinopenia and glucose tolerance test. *Arch. Ophthalmol.*, **78**: 193.
- BECKER B., (1965). Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest. Ophthalmol.*, **4**: 198.
- (1967). *Topical Corticosteroids and Intraocular Pressure. Current Concepts in Ophthalmology.* C. V. Mosby & Co.
- HAHN K. A. (1964). Topical corticosteroids and heredity in primary open-angle glaucoma. *Amer. J. Ophthalmol.*, **57**: 543.
- BRACCO M., SAVIO E. (1961). Tassi ematici dell'isoniazide. Nota II. Rapidi e lenti inattivatori dell'INI nella popolazione sanatoriale del Villaggio Morelli di Sondalo. *Annali Med. Sondalo*, **4**: 206.
- FRANÇOIS J., HEINTZ-DE BREE C., TRIPATHI R. C. (1966). The cortisone test and the heredity of primary open-angle glaucoma. *Amer. J. Ophthalmol.*, **62**: 844.
- GAFFURI G. (1969). Le reazioni gustative alla E.P.T.C. in gemelli MZ. *Proc. 1st Int. Symp. Twin Studies*, Rome. (In press).
- GEDDA L. (1928). Un trattato di terapia agli inizi dell'Evo moderno. *Riv. Storia delle Scienze Mediche e Naturali*, **XIX**, 7-8, 9-10.
- (1968). Caratteristiche attuali del clima di media quota nella profilassi e nella terapia. Cerro Veronese.
- SCULLICA L., ACCARDI A. (1969). Glaucoma concordante in gemelli MZ. *Proc. 1st Int. Symp. Twin Studies*, Rome. (In press).
- BRENCI G. (1969). Studies on Gene Biology: the Ergon-Chronon System. *Acta Genet. Med. Gemellol.* (In press).
- JÖRGENSEN G., LENZ W., PFEIFFER R. A., SCHAAPHAUSEN CH. (1969). Thalidomide-Embryopathie in Twins. A collaborative study. *Proc. 1st Int. Symp. Twin Studies*, Rome. (In press).
- KABAKOW W. (1962). *Pharmacogenetics. Heredity and the Response to Drugs.* Saunders, London.
- MASCHERPA P. (1963). Farmacogenetica ed azione teratogena dei farmaci. *Atti 12° Convegno Farmacisti Alta Italia.*
- (1966). Farmacogenetica ed organotropismo dei farmaci. XIII Convegno della Salute, Ferrara.
- (1966). Nel centenario mendeliano. *Farmacogenetica e Tossicologia. Rassegna Clinico-Scientifica*, **42**: 6.
- (1967). Organotropism and possible functional changes induced in the foetus by some psychotropic drugs. *Teratology. N° 173. Excerpta Medica International Congress Series, Como Symposium.*
- MEIER H. (1963). *Experimental Pharmacogenetics.* Academic Press, London.
- O'REILLY R. A., AGGLER P. M., HOAG M. W., LEONG L. S. KROPATKIN M. L. (1964). Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin anticoagulant drugs. The first reported kindred. *New Eng. J. Med.*, **15**.
- PRICE-EVANS D. A. (1961). *Pharmacogenetics.* In L. Gedda: *De Genetica Medica.* Ed. Istituto Mendel, Roma. (In press).
- REULING F. H., SCHWARTZ J. T. (1969). Heritability of the effect of corticosteroids on intraocular pressure. *Proc. 1st Int. Symp. Twin Studies*, Rome. (In press).
- SHIDEMAN F. E. (1967). "Take as directed" our modern medicines. *The Chemical Rubber*, Cleveland.
- SCHWARTZ B. (1966). The response of ocular pressure to corticosteroids. *Inter. Ophthalm. Clinics. Little Brown & Co.*, **6**: 4.

SUMMARY

Pharmacogenetics represents a field of connection and cooperation between pharmacology and genetics, which will promote knowledge in both fields. It concerns the *plusvariant* action of drugs in those families in which they produce toxic reactions, as well as the *minusvariant* action in particularly resistant families, so that drugs become useless at normal doses. These phenomena stress both the mechanism of action of such drugs and the existence of hereditary metabolic defects. Some typical cases are reported, with special concern to twin observations. It is finally suggested that pharmacogenetics may concern three specific branches: (a) regulation, (b) substitution and (c) repair.

RÉSUMÉ

La pharmacogénétique représente le terrain de rencontre et de collaboration entre pharmacologie et génétique. Cette collaboration, qui est destinée à améliorer la connaissance des deux secteurs, concerne l'action *plusvariante* des médicaments chez certaines familles, où il produisent des phénomènes toxiques, ainsi que l'action *minusvariante* chez certaines autres particulièrement résistantes, où les médicaments sont inefficaces aux doses habituelles. Ces phénomènes permettent de mettre en évidence le mécanisme d'action de ces médicaments, et de découvrir l'existence de troubles métaboliques héréditaires. Des cas typiques sont décrits, concernant surtout des observations de jumeaux, et l'on suggère que la pharmacogénétique concerne les trois secteurs de la régulation, de la substitution et de la réparation.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Pharmakologie ist ein Gebiet, auf dem sich Pharmakologie und Genetik treffen und gemeinsam wirken, um die Kenntnisse beider Branchen zu erweitern. Sie beschäftigt sich mit der Erscheinung, dass es Familien gibt, bei denen Medikamente toxische Symptome hervorrufen und nicht vertragen werden (« plusvariante » Wirkung) und andere hingegen, deren Angehörige gegen das Medikament ganz deutlich resistent sind, so dass die üblichen Dosen wirkungslos bleiben (« minusvariante » Wirkung).

Auf diese Weise lässt sich der Wirkungsmechanismus dieser Medikamente erkennen, und erbliche Stoffwechseldefekte kommen zutage. Es werden typische Fälle, vor allem aus Zwillingsbeobachtungen zitiert. Zum Schluss wird bemerkt, dass der Pharmakogenetik drei Aufgabenkreise zufallen: (a) Regulierung; (b) Substitution; (c) Reparation.