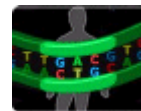


**SIF - FARMACOGENETICA****Newsletter Numero 0 – Ottobre 2008**

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo
e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici

Sommario**IL GRUPPO DI LAVORO SIF SULLA FARMACOGENETICA****ARTICOLI COMPARI IN *SIF-FARMACI IN EVIDENZA*****SELEZIONE DALLA LETTERATURA**

IL GRUPPO DI LAVORO SIF SULLA FARMACOGENETICA

Negli ultimi mesi, sollecitato dal Presidente, Prof. Achille Caputi, si è andato costituendo un gruppo di lavoro, all'interno della Società Italiana di Farmacologia, che intende specificatamente occuparsi di farmacogenetica (http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php). Il gruppo si è riunito una prima volta a Luglio, a Roma, e tra le iniziative proposte vi era quella di creare una *newsletter*, sulla scia del successo di "*SIF – Farmaci in evidenza*". Come potrete notare da questo numero zero, studi di farmacogenetica erano già segnalati nella *newsletter* principale, ma intenderemmo adesso creare uno spazio apposito che funga da cassa di risonanza per la diffusione di questa disciplina prima di tutto all'interno della nostra Società.

Lo scopo di questo numero zero, che utilizza articoli nuovi e segnala gli articoli già usciti in "*SIF – Farmaci in Evidenza*", è di rendere nota questa iniziativa e coinvolgere tutti coloro i quali fossero interessati a parteciparvi. La *newsletter* avrà come obiettivo di segnalare mensilmente articoli pertinenti dalla letteratura recente.

Come per la *newsletter* principale, il successo dell'iniziativa dipende in maniera fondamentale dalla presenza di giovani farmacologi nella redazione, che si occupino di segnalare articoli e redigere brevi contributi. Se la redazione sarà sufficientemente numerosa, la mole di lavoro per ciascuno sarà contenuta, ma il risultato, in termini di flusso di informazioni ma anche di visibilità della nostra Società, sarà enorme.

Vi preghiamo quindi di comunicare la disponibilità, vostra o di vostri collaboratori, a partecipare a questa iniziativa in veste di redattori o di supervisor scrivendo a sif@unito.it.

La Dott.ssa Boscaro, che ha già maturato esperienza in "*SIF – Farmaci in evidenza*", ha già accettato di ricoprire il ruolo di coordinatore insieme al Dott. Casale che si occuperà della divulgazione online.

Ci auguriamo di ricevere numerose adesioni!

I supervisor iniziali

Emilio Clementi

Diego Fornasari

Armando Genazzani

ARTICOLI COMPARI IN SIF-FARMACI IN EVIDENZA

- Biomarker farmacogenomici per predire gravi reazioni avverse:** screening di HLA-B*5701 nell'ipersensibilità da abacavir **n. 09 del 01-03-2008**
- Variazioni genetiche nella risposta** alla morfina in pazienti oncologici **n. 11 del 01-04-2008**
- Determinanti genetiche della risposta al warfarin** durante la terapia anticoagulante iniziale **n. 11 del 01-04-2008**
- I genotipi dell'apolipoproteina E** sono associati all'effetto ipolipidemizzante del trattamento con statine in pazienti diabetici: studio Go-DARTS **n. 12 del 15-04-2008**
- Associazione tra varianti genetiche** del Corticotropin-Releasing Hormone Receptor-2 (CHRH2) e risposta broncodilatatoria acuta nell'asma. **n. 14 del 15-05-2008**
- Variazioni genetiche comuni** della triptofano-idrossilasi-2 cerebrovascolare e risposta al trattamento antidepressivo **n. 16 del 15-06-2008**
- Carbamazepina: sindrome di Steven-Johnson,** necrolisi epidermica tossica e HLA-B*1502 **n. 18 del 15-07-2008**
- Responsività alla simvastatina** e splicing alternativo della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A redattasi (HMGCR) **n. 20 del 01-09-2008**

SELEZIONE DALLA LETTERATURA**VARIANTI GENETICHE DI FKBP5 CHE INFLUENZANO LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON ANTIDEPRESSIVI**

A cura del Prof. Diego Fornasari

L'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è considerata essere un importante fattore patogenetico delle sindromi depressive. Tale iperattività sembrerebbe essere determinata da difetti nei meccanismi di feedback negativo che regolano l'attività dell'asse, probabilmente correlati ad una ridotta sensibilità dei recettori per i glucocorticoidi al cortisolo (Pariante C.M. and Lightman S.T. *Trends Neurosci* 2008, 31(9):464-8).

Nei pazienti depressi questa situazione si manifesta con ipercortisolemia e mancata soppressione della sintesi di cortisolo da desametasone. Conseguentemente, la stabilizzazione dell'attività dell'asse sembra essere un prerequisito per ottenere una valida risposta clinica al trattamento farmacologico ed uno dei meccanismi d'azione degli antidepressivi potrebbe proprio consistere nella restaurazione di appropriati meccanismi di *feed-back* negativo attraverso il ripristino della corretta sensibilità del recettore dei glucocorticoidi.

Per tali motivi i geni codificanti per le proteine coinvolte nella regolazione dell'attività dell'asse sono diventati oggetto di studi indirizzati a stabilire se particolari varianti alleliche di tali geni potessero da un lato predisporre alla depressione e dall'altro influenzare la risposta clinica agli antidepressivi. Per quanto detto precedentemente sul possibile ruolo patogenetico del recettore dei glucocorticoidi, particolare attenzione è stata posta anche nei confronti di geni codificanti per proteine che modulano la funzione del recettore, come le co-chaperonine BAG1, SUB1, TEBP, FKBP4 e FKBP5. In particolare, FKBP4 e FKBP5 regolano l'affinità del recettore per il cortisolo, aumentandola o diminuendola rispettivamente. In uno studio pubblicato nel 2004, Binder e coll. (Binder E.B. et al *Nat Genet* 2004, 36(12):1319-25) hanno identificato tre SNPs nel gene codificante FKBP5 che correlavano con una più rapida risposta agli antidepressivi ed un'umentata ricorrenza di episodi di depressione. Da un punto di vista molecolare, tali polimorfismi determinavano un'umentata concentrazione cellulare di FKBP5 che poteva essere responsabile della ridotta sensibilità recettoriale agli steroidi. Dopo questa prima entusiasmante osservazione, gli studi successivi indirizzati a confermare il lavoro di Binder e coll. hanno prodotto risultati discordanti, come spesso accade in farmacogenetica.

Il lavoro qui descritto si proponeva di replicare i dati di Binder e coll. relativamente a due polimorfismi nel gene di FKBP5 in una coorte indipendente di pazienti depressi, ma con caratteristiche cliniche ed etniche simili a quelle delle coorti di Binder.

Una coorte non selezionata di 304 pazienti che soffrivano di episodi unipolari e bipolari di depressione veniva reclutata utilizzando 3 ospedali psichiatrici localizzati nell'area centrale di Berlino (Germania). La diagnosi di depressione maggiore era confermata mediante “*Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*” e la gravità della depressione era misurata attraverso la scala di Hamilton (*21-item Hamilton Depression Rating Scale*). Criteri di esclusione erano l'età inferiore a 18 anni, il gruppo etnico di appartenenza non caucasico, l'incapacità a fornire il consenso informato, altre diagnosi primarie possibilmente responsabili di sintomi depressivi come la dipendenza dall'alcool o i disturbi di personalità. 179 pazienti erano trattati per 3 settimane con antidepressivi; il 16% del campione assumeva una combinazione di 2 antidepressivi; 151 pazienti erano trattati in monoterapia: il 28% assumeva SSRI, il 26% mirtazapina, il 16% venlafaxina, l'11% triciclici e il 3% altri antidepressivi. Dopo 3 settimane di trattamento, la risposta farmacologica veniva misurata come riduzione percentuale nella scala di Hamilton secondo la formula:

$$\frac{\text{HDRS}_1 - \text{HDRS}_{21}}{\text{HDRS}_1} \times 100$$

Venivano considerati *responder* quei soggetti che avevano conseguito una riduzione dei sintomi di almeno il 50% nella scala di Hamilton.

I pazienti venivano quindi genotipizzati per la presenza di polimorfismi nel gene FKBP5 mediante “*TaqMan discrimination assay*” per le varianti rs 1360780 (CC, CA o AA) e rs 3800373 (TT, TC, o CC).

La comparazione delle frequenze dei *responders* in ciascun gruppo genotipico veniva condotta attraverso χ^2 test o Fisher test nel caso il campione fosse più piccolo di 5. Le dimensioni dell'effetto del genotipo sulla risposta farmacologica veniva misurata come “*odds ratio*”.

L'*end-point* era valutare se un particolare genotipo correlasse con lo stato di *responder* dopo 3 settimane di trattamento, misurato come riduzione del 50% nella scala di Hamilton.

Il presente studio replica solo parzialmente quello di Binder e coll.; infatti pazienti portatori di almeno un allele C della variante 1360780 o almeno un allele T della variante 3800373 avevano circa il doppio di probabilità di rispondere al trattamento farmacologico, mentre nello studio di Binder erano gli omozigoti CC o TT a rispondere meglio al trattamento, con una “*odds ratio*” di circa 5, quindi con un effetto di questi genotipi sulla risposta farmacologica decisamente più consistente che nel presente studio. A differenza dello studio di Binder, non viene stabilita alcuna influenza del genotipo sul numero di episodi depressivi pregressi così come sulla gravità della malattia. Nel presente studio, l'effetto più imponente del genotipo sulla risposta farmacologica veniva osservato quando i pazienti venivano stratificati per trattamento farmacologico: i pazienti portatori del genotipo TC della variante 1360780 rispondevano rispettivamente nell'82% e nel 58% rispetto ai portatori del genotipo parentale CC se trattati con 2 farmaci o con venlafaxina.

Lo studio costituisce un'importante conferma del ruolo delle varianti del gene FKBP5 nella risposta agli antidepressivi, mentre studi precedenti, sebbene con disegni sperimentali e gruppi etnici diversi, non avevano replicato il lavoro di Binder e coll. Vi sono comunque alcune limitazioni nella conferma del lavoro di Binder. In primo luogo, nel lavoro di Binder gli effetti del genotipo erano osservati nei portatori omozigoti dell'allele T della variante 1360780, mentre gli eterozigoti non differivano sostanzialmente dagli omozigoti CC; nel presente studio l'effetto è cumulativamente osservato in soggetti TT e TC. Inoltre le dimensioni dell'effetto del genotipo sulla risposta erano più modeste rispetto allo studio di Binder (2 volte verso 5 volte) e questo potrebbe essere dovuto agli ampi criteri di inclusione impiegati nel presente studio che hanno consentito anche l'arruolamento di pazienti con una depressione di grado lieve (HAMD superiore a 8).

L'osservazione che l'effetto del genotipo è più imponente sulla risposta farmacologica se i pazienti venivano trattati con combinazioni di farmaci o venlafaxina, viene interpretato come un possibile ruolo delle varianti del gene FKBP5 soprattutto se non si usano farmaci selettivi. L'ipotesi rimane ovviamente da essere verificata.

Varianti alleliche del gene FKBP5 codificante per una co-chaperonina del recettore dei glucocorticoidi influenzano la risposta farmacologica agli antidepressivi.

Parole chiave: antidepressivi, FKBP5, cortisolo, co-chaperonina

Riferimento Bibliografico

Kirchheiner J et al. *Pharmacogenomics* 2008, 9: 841-846

UNO STUDIO FARMACOGENETICO CONTROLLATO SU SIBUTRAMINA, PERDITA DI PESO E COMPOSIZIONE CORPOREA IN ADULTI OBESI O SOVRAPPESO.

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

La sibutramina, inibitore del reuptake della noradrenalina e della serotonina, è approvato per il trattamento a lungo termine dell'obesità: la perdita di peso è però altamente variabile tra gli individui in terapia con questo farmaco.

Obiettivo dello studio è quindi valutare se la variabilità possa essere spiegata dai polimorfismi di 3 geni: il recettore $\alpha 2A$, il trasportatore serotoninergico 5-HTTLPR e la proteina $G\beta 3$ ($GN\beta 3$).

Il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) C-1291G del gene per il recettore $\alpha 2A$, localizzato nel promotore, può alterare l'espressione genica e la densità recettoriale e può quindi determinare un ridotto uptake presinaptico di noradrenalina, che si potrebbe sommare agli effetti della sibutramina.

Un comune SNP di $GN\beta 3$, C825T, localizzato sull'esone 10, è associato a una variante tronca di $G\beta 3$, che potenzia l'attivazione della proteina G ed è correlata a disturbi metabolici e affettivi e ad un'alterata risposta all'attivazione $\alpha 2$ -adrenergica.

Il genotipo LS/LL di 5HTTLPR è associato a un ridotto re-uptake della serotonina e gli effetti di questi genotipi sono documentati in disturbi psichiatrici e nella sindrome dell'intestino irritabile.

Si tratta di uno studio in doppio cieco, randomizzato (1:1:1) in cui i pazienti (n=181), obesi o sovrappeso, arruolati tra luglio 2006 e settembre 2007 in Minnesota, hanno ricevuto sibutramina 10 mg/die (n=58, 42,2 anni, 91% donne, 48 obesi) o 15 mg/die (n=61, 44,8 anni, 89% donne, 50 obesi) o placebo (n=62, 41,3 anni, 87% donne, 51 obesi) per 12 settimane. I partecipanti hanno ricevuto una terapia comportamentale standardizzata all'arruolamento e dopo 4, 8 e 12 settimane. Criteri di inclusione sono stati: età 18-65 anni, BMI 25-50kg/m², non in terapia con anoressizzanti, orlistat o MAO-inibitori, non in trattamento per patologie cardiache, polmonari, gastrointestinali, epatiche, renali, ematologiche, neurologiche o endocrine. Sono stati esclusi pazienti con disturbi psichiatrici instabili, peso superiore a 300lb (136kg), pressione sistolica > 140mmHg e diastolica > 90mmHg o diastolica > 105mmHg dopo un periodo di riposo di 30 minuti. All'inizio dello studio e alla 12^a settimana di trattamento, sono stati misurati il peso corporeo, l'indice di massa corporea, la composizione corporea e lo svuotamento gastrico.

L'aderenza alla terapia è stata del 97%: si sono ritirati 13 soggetti tra i trattati con sibutramina e 10 tra i controllo, 1 per gruppo per ipertensione.

La sibutramina ad entrambe le dosi ha ridotto significativamente il peso corporeo, il BMI e la quantità di grasso corporeo ($p < 0,01$, 0,001 e 0,05 rispettivamente); non ci sono state differenze significative sullo svuotamento gastrico.

Per tutti e 3 i geni studiati è stata osservata una correlazione significativa tra specifiche varianti genotipiche e l'effetto del trattamento. La perdita di peso, verso placebo, è stata osservata per i genotipi $\alpha 2A$ CC (-5kg, $p = 0,009$), $GN\beta 3$ TC/TT (-6kg, $p = 0,001$) e 5HTTLPR LS/SS (-4,5kg, $p = 0,014$). Una perdita significativa di grasso corporeo è invece emersa solo per i genotipi $\alpha 2A$ CC e $GN\beta 3$ TC/TT (entrambi $p < 0,02$).

Coppie di variazioni geniche sono associate a una riduzione maggiore del peso nei trattati con sibutramina, ma gli effetti non sono sinergici: pazienti con $\alpha 2A$ CC e con $GN\beta 3$ TC/TT hanno perso 8kg e pazienti con 5HTTLPR LS/SS e $GN\beta 3$ TC/TT ne hanno persi 6 (entrambi $p < 0,002$).

La perdita di peso a 4 settimane è un buon marker per predire il peso a 12 settimane, anche dopo aggiustamento in base al peso basale, al sesso, al BMI e al trattamento; anche le associazioni con le varianti geniche sono simili ($\alpha 2A$ CC $p < 0,002$, 5HTTLPR LS/SS $p = 0,002$, $GN\beta 3$ TC/TT $p < 0,001$).

Gli effetti avversi maggiormente segnalati sono stati secchezza delle fauci e costipazione; non è stata però osservata un'associazione significativa con i geni studiati.

Punti di forza sono il disegno dello studio (randomizzato, dose-risposta, controllato verso placebo), la standardizzazione della terapia comportamentale, la conduzione in un unico centro e con uno stesso team

così da garantire un livello costante di operatività, l'omogeneità razziale, la scelta mirata dei 3 geni, la selezione di biomarker per i correlati funzionali dei geni candidati e una potenza statistica sufficiente in base alla frequenza dell'allele minore di ogni gene e la dimensione del campione fattibile in un unico centro.

Lo studio presenta alcune limitazioni, tra cui il mancato studio degli effetti sulle funzioni cellulari di ogni genotipo e lo studio di geni candidati, per cui non è possibile escludere che altri fattori possano influenzare la risposta alla sibutramina. Inoltre saranno necessari ulteriori studi con marker alternativi per predire la risposta al farmaco.

La dimensione del campione poi non consente di valutare l'influenza di variazioni genetiche dei recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, per la bassa prevalenza degli alleli minori; l'interesse a questi geni è legato all'associazione tra 5-HT_{2A} e disturbi alimentari, anoressia nervosa, assunzione di cibo e alcol in obesi e tra 5-HT_{2C} e perdita di peso.

In conclusione, i geni selezionati possono predire significativamente la perdita di peso in risposta a sibutramina e terapia comportamentale.

Parole chiave: sibutramina, geni, perdita di peso

Riferimento bibliografico

[Grudell AB](#) et al. *Gastroenterology* 2008, doi:10.1053/j.gastro.2008.07.009

INTERAZIONI TRA POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE IN GENI IMPLICATI NEL METABOLISMO DELL'OMOCISTEINA (MTHFR 677C>T, MTHFR 1298 A>C E CBS ins) ED EFFICACIA DEGLI INIBITORI DELL'ENZIMA HMG-COA REDUTTASI NELLA PREVENZIONE DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI IPERTESI A RISCHIO ELEVATO: LO STUDIO *GENETICS OF HYPERTENSION ASSOCIATED TREATMENT* (GENHAT).

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

L'efficacia di farmaci che riducono i livelli di colesterolo in prevenzione primaria e secondaria è stata definitivamente accertata. Infatti la revisione di 9 vasti trials clinici ha mostrato che la terapia con statine riduce mediamente del 27% la comparsa di eventi CHD e del 14% il numero di morti. Livelli aumentati di omocisteina circolante, noto marker di stress ossidativo e danno endoteliale, si riscontrano in soggetti con malattia coronarica, suggerendo un potenziale ruolo dell'omocisteina come fattore di rischio. Come riportato da una revisione comprendente 15 studi, le statine causano piccole riduzioni dei livelli plasmatici di omocisteina (-3.5%), tuttavia la rilevanza clinica di tale effetto non è nota. Specifici polimorfismi nei geni cistationina-β-sintetasi (CBS) e metilenedraidrofolato reductasi (MTHFR) sono stati associati ad un maggior rischio di insorgenza di malattia coronarica.

L'ipotesi degli autori è che possa esserci una correlazione tra polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) in geni implicati nel metabolismo dell'omocisteina e la terapia con statine nella prevenzione della malattia coronarica, visto che livelli elevati di omocisteina predispongono ad un maggior rischio di malattia coronarica e che le statine riducono le concentrazioni plasmatiche di omocisteina.

L'obiettivo dello studio, denominato GenHat (Genetics of Hypertension Associated Treatment) è quello di valutare una possibile influenza degli SNPs nel gene MTHFR (677C>T e 1298 A>C) e del polimorfismo ins/del nel gene CBS nella prevenzione della malattia coronarica in relazione all'efficacia della terapia con pravastatina. Parte di uno studio più ampio denominato ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), GenHat è uno studio randomizzato multicentrico che ha incluso 9624 pazienti trattati con pravastatina (40 mg/day). Lo studio è stato condotto tra il Febbraio 1994 fino al Marzo 2002 presso 513 Centri Clinici degli Stati Uniti e del Canada. Endpoints considerati: i) morte CHD oppure infarto del miocardio non fatale e ii) morte per tutte le cause.

Il polimorfismo MTHFR 1298 A>C non sembra essere correlata all'efficacia della pravastatina. In pazienti con genotipo MTHFR 677CC si osserva invece un significativo effetto protettivo della statina sul rischio di

morte CHD ed infarto del miocardio non fatale [0.71 (95% CI 0.58-0.87)], mentre tale effetto protettivo non si osserva nei pazienti con genotipo CT [1.25 (95% CI 0.97-1.61)] e nei TT [0.80 (95% CI 0.50-1.28)]; hazard ratio del test d'interazione $P=0.004$. Questo risultato è in contrasto con quanto atteso dagli autori in quanto le più alte concentrazioni di omocisteina sono attese tra i pazienti con genotipo TT. Questo potrebbe essere spiegato dall'esistenza di SNPs in linkage disequilibrium con il polimorfismo MTHFR 677 C>T oppure dalla possibilità che i livelli più elevati di omocisteina non siano tra i pazienti con genotipo MTHFR 677TT, tuttavia non è stato possibile avere dati riguardanti i livelli circolanti di omocisteina nei pazienti partecipanti allo studio GenHat.

Tra i pazienti trattati con statina, i portatori della variante ins (II e ID) del gene CBS hanno una riduzione del rischio di morte CHD e di infarto del miocardio non fatale [0.58 (95% CI 0.44-0.78)], mentre i pazienti con genotipo omozigote per la delezione (DD) non ricevono beneficio dalla terapia con statina [1.01 (95% CI 0.84-1.20)]; hazard ratio del test d'interazione $P=0.002$].

In conclusione i risultati dello studio GenHat mostrano un significativo effetto protettivo del trattamento con provastatina nei confronti della malattia coronarica in pazienti con genotipo MTHFR 677CC e nei portatori della variante CBS ins, mentre tale effetto non si osserva rispettivamente nei portatori dell'allele MTHFR 677T e CBS DD.

Specifici polimorfismi in geni implicati nel metabolismo dell'omocisteina (MTHFR 677 C>T e CBS ins/del) modificano l'efficacia di provastatina in pazienti a rischio coronarico. Studi indipendenti sono tuttavia necessari al fine di chiarire se SNPs in questi o in altri geni implicati nel metabolismo dell'omocisteina possono essere clinicamente rilevanti.

Parole chiave: gene cistationina- β -sintetasi (CBS), omocisteina, gene metilene-tetraidrofolato reductasi (MTHFR), farmacogenetica, statine.

Riferimento bibliografico

[Maitland-van der Zee AH](#) et al. Interactions between the single nucleotide polymorphisms in the homocysteine pathway (MTHFR 677C>T, MTHFR 1298 A>C, and CBSins) and the efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in preventing cardiovascular disease in high-risk patients of hypertension: the GenHAT study. *Pharmacogenet Genomics*. 2008, 18(8): 651-6.

VARIANTI SLCO1B1 E MIOPATIA INDOTTA DA STATINE: LO STUDIO SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine).

A cura del Dott. Dario Cattaneo

Gli Autori di questo lavoro hanno eseguito uno studio di *widengenome association* in 85 pazienti (*case*) che - all'interno di un trial clinico che aveva coinvolto oltre 12,000 partecipanti - hanno sviluppato miopia dopo trattamento con statina (simvastatina, 80 mg/die), confrontandoli con 90 soggetti (*controlli*) arruolati nello stesso trial e che avevano le stesse caratteristiche senza però aver sviluppato miopia. Le analisi di *widengenome* hanno identificato una forte associazione tra la comparsa di miopia e la presenza di un polimorfismo nel gene *SLCO1B1*, che codifica per un trasportatore anionico che regola l'uptake delle statine a livello epatico. I soggetti eterozigoti per questa variante allelica avevano un rischio 4.5 volte maggiore di sviluppare miopia rispetto ai soggetti wild-type, mentre tale rischio era di 17 volte maggiore per i soggetti omozigoti mutati. Questi risultati sono stati poi confermati considerando una popolazione diversa (i soggetti inclusi nell'Heart Protection Study). E' stato stimato che la presenza di questo polimorfismo spiegava il 60% dei casi di miopia osservati in entrambi i trials.

Lo studio è sicuramente molto importante, in quanto ha identificato per la prima volta una base genetica che spiega in modo solido gli effetti collaterali a livello muscolare delle statine. I limiti principali dello studio riguardano: 1) i pazienti studiati erano trattati con 80 mg di statina, una dose considerata piuttosto alta: questo potrebbe aver enfatizzato l'impatto clinico del polimorfismo; 2) nei casi identificati non sono stati riscontrati episodi di rhabdmiolisi: rimane quindi da chiarire se il polimorfismo correla anche con i casi di rhabdmiolisi (e non solo con le miopatie che sono meno clinicamente rilevanti e meno diagnosticabili in modo univoco).

Questo studio ha anche documentato un'interazione farmacologica molto importante e che riguarda la concomitante somministrazione di amiodarone e statina: le analisi hanno infatti dimostrato che, al di là del dato genetico, l'uso di amiodarone era il predittore più significativo di comparsa di miopatia, che ha richiesto una riduzione drastica delle dosi di statina (da 80 a 20 mg/die). Personalmente ritengo che anche questa sia un'informazione fondamentale per quanto riguarda l'utilizzo delle statine nella pratica clinica.

Parole chiave: miopatia, SLCO1B1, amiodarone, statine.

Riferimento bibliografico

The SEARCH Collaborative Group *SLCO1B1* Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study. *N Engl J Med* 2008, 359(8):789-99.

Gruppo di Lavoro SIF sulla Farmacogenetica

http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php

Newsletter n°0 – Ottobre 2008

http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen_newsletters.php