

**Newsletter Numero 43 – Settembre 2012**

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

Sommario

- Influenza di polimorfismi dei geni di riparazione del DNA sul rischio di insorgenza di neoplasie secondarie dopo trattamento di bambini con leucemia linfatica acuta
- La tossicità iniziale Sorafenib-indotta è associata con l'esposizione al farmaco e con un polimorfismo genetico di UGT1A9 in pazienti con tumore solido: uno studio preliminare
- Polimorfismi genetici nei geni collegati ai microRNA come predittori di *outcome* clinico in pazienti con adenocarcinoma colon-rettale
- Varianti genetiche delle vie metaboliche delle tiopurine e dei folati determinano la tossicità ematologica mediata dalla 6-mercaptopurina nella leucemia linfoblastica acuta pediatrica
- In vivo l'attività del CYP3A4, il genotipo di CYP3A5 e l'ematocrito requisiti predittivi di dose del tacrolimus e di *clearance* in pazienti sottoposti a trapianto renale

⇒ La metanalisi del mese

- Influenza del polimorfismo Q192R del gene paraoxonasi-1 sulla risposta piastrinica al trattamento con clopidogrel e sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori: una revisione sistematica e meta-analisi

INFLUENZA DI POLIMORFISMI DEI GENI DI RIPARAZIONE DEL DNA SUL RISCHIO DI INSORGENZA DI NEOPLASIE SECONDARIE DOPO TRATTAMENTO DI BAMBINI CON LEUCEMIA LINFATICA ACUTA

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Il miglioramento della sopravvivenza alla leucemia linfoblastica acuta (ALL) dell'età pediatrica ha comportato un aumento del rischio di sequele a lungo termine del trattamento, tra cui lo sviluppo di neoplasie secondarie. Le neoplasie secondarie più comuni dopo un'ALL pediatrica sono le neoplasie del SNC, la leucemia mieloblastica acuta (AML) ed il carcinoma della tiroide. Le neoplasie secondarie sono state associate significativamente con età alla diagnosi, sesso maschile, radioterapia craniale (CRT), uso di agenti alchilanti, antracicline ed inibitori delle topoisomerasi II, come le epipodofillotossine.

Pochi studi hanno valutato l'influenza di fattori genetici sullo sviluppo di neoplasie secondarie. Dato che radio e chemioterapia usate nel trattamento dell'ALL causano danni al DNA, come rotture dell'elica di DNA e danno ossidativo, la variabilità genetica delle vie di riparazione del DNA potrebbe influenzare la suscettibilità alle neoplasie secondarie. La via di riparazione per escissione delle basi (*Base excision repair*, BER) rappresenta il meccanismo più importante coinvolto nella riparazione del danno ossidativo come le rotture del DNA a singola elica (DNA single-strand breaks SSBs). Gli enzimi di questa via, che gioca un ruolo importante nel mantenimento dell'integrità del DNA dopo il danno indotto dalle radiazioni ionizzanti,

sono la oxoguanina glicosilasi 1 (OGG1) e la *X-ray repair cross-complementing protein 1* (XRCC1). Le rotture a doppia elica del DNA (*Double-strand breaks*, DSBs) sono il tipo più comune di lesioni indotte da radiazioni, ma possono essere dovute anche a inefficiente riparazione di SSBs. Il meccanismo principale coinvolto nella riparazione di DSBs è rappresentato dalla via di riparazione per ricombinazione omologa (*homologous recombination repair*, HRR), che coinvolge inizialmente il complesso MRE11/RAD50/NBN e in seguito la proteina RAD51 con la proteina adattatrice XRCC3. Sebbene le mutazioni inattivanti in questi geni di riparazione del DNA, risultanti in morte embrionale o seri disordini genetici, siano rare, SNP che possano influenzare la capacità di riparazione del DNA sono stati identificati in diversi geni dei sistemi BER e HRR. Sono riportate associazioni tra diversi SNP di questi geni e suscettibilità al cancro, inclusa la leucemia. Alcuni studi, inoltre, suggeriscono un'importante influenza di questi SNP sull'AML terapia-correlata. L'influenza degli SNP dei sistemi di riparazione del DNA sulla suscettibilità per lo sviluppo di neoplasie secondarie dopo trattamento di una ALL pediatrica non è stata ancora investigata. Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'influenza degli SNP dei geni *XRCC1*, *NBN*, *RAD51*, e *XRCC3* sulla suscettibilità a neoplasie secondarie dopo trattamento di ALL pediatrica in uno studio caso-controllo.

In questo studio caso-controllo è stata valutata una coorte di 359 pazienti, di età inferiore ai 18 anni, con diagnosi di ALL effettuata presso il dipartimento di emato-oncologia dell'ospedale universitario di Ljubljana tra il 1971 ed il 2001. Tra questi pazienti, 20 hanno sviluppato una neoplasia secondaria, definita come neoplasia o nuova localizzazione che non derivasse direttamente dalla diffusione o metastatizzazione della neoplasia primaria o una neoplasia nella stessa localizzazione del tumore primario ma di differente tipo istologico. I controlli sono stati definiti come pazienti pediatrici con diagnosi di ALL nello stesso periodo che non hanno sviluppato neoplasie secondarie. Prima del 1983 i pazienti sono stati trattati secondo i protocolli *Pediatric Oncology Group* (POG), mentre i pazienti con diagnosi successiva sono stati trattati secondo i protocolli *Berlin-Frankfurt-Münster* (BFM). I pazienti sono stati stratificati secondo specifici fattori prognostici, come definito dai protocolli di trattamento. Le dosi di CRT, epipodofillotossine, ciclofosfamide e antracicline utilizzate per i trattamenti di prima linea sono state ricavate dalle cartelle cliniche. Sono state inoltre prese in considerazione le dosi di CRT e chemioterapici usate per il trattamento delle ricadute e dei regimi di condizionamento prima del trapianto di cellule staminali. Il DNA per l'analisi dei polimorfismi è stato ottenuto dai vetrini di midollo osseo archiviati.

Dei 359 con diagnosi di ALL, 332 sono risultati eleggibili per lo studio, per la disponibilità di dati clinici e di *follow-up*. Il gruppo comprendeva 179 (53.9%) maschi e 154 femmine (46.1%) con età media di 4.5 anni alla diagnosi. Al momento dell'analisi dei dati, 124 (37.3%) avevano avuto una ricaduta, 115 (34.6%) erano deceduti e 20 (6%) avevano sviluppato una neoplasia secondaria. La mediana del periodo di follow-up dopo la diagnosi era di 10 anni. Nel gruppo di pazienti trattati per ALL è stato riscontrato un rischio 10 volte superiore di neoplasie rispetto alla popolazione generale. Tra le 20 neoplasie secondarie osservate, le più frequenti sono risultate essere neoplasia del SNC (n=7, 35%) ed ematologiche (n=7, 35%). La mediana del tempo di insorgenza delle neoplasie secondarie era di 9.5 anni, variabile secondo il tipo di neoplasia. Il tipo di neoplasia secondaria variava anche in base all'età di insorgenza dell'ALL, essendo le neoplasie ematologiche più frequenti nei pazienti più grandi in confronto a quelli che hanno sviluppato altre neoplasie (età media di 9.8 vs 4.0 anni, $P = 0.029$). Dei 20 pazienti con neoplasie secondarie, 6 sono deceduti, 4 hanno sviluppato una terza neoplasia e 10 sono rimasti in remissione completa dopo il trattamento. Il confronto fra le caratteristiche cliniche e di trattamento tra i casi ed i controlli non ha mostrato influenza di sesso ed età sul rischio di sviluppo di una seconda neoplasia ($P = 0.895$ e $P = 0.479$, rispettivamente). I pazienti trattati con il protocollo POG hanno mostrato un rischio significativamente più elevato di sviluppare neoplasie secondarie (RR = 3.13; 95 % CI: 1.18–8.33; $P = 0.022$). La dose di radiazioni ricevute (nessuna, <20 Gy, ≥ 20 Gy) (RR = 2.45; 95 % CI: 1.23–5.21; $P = 0.011$), la somministrazione di epipodofillotossine (RR = 4.66; 95 % CI: 1.56–13.90; $P = 0.006$) ed una dose di antracicline ≥ 300 mg/m² (RR = 6.02; 95 % CI: 2.38–15.20; $P < 0.001$) sono state associate ad un rischio maggiore di sviluppo di neoplasie secondarie. Il dosaggio di ciclofosfamide ≥ 3 mg/m² non ha influenzato lo sviluppo di neoplasie (RR = 0.65; 95 % CI: 0.25–1.71; $P = 0.383$). Per valutare l'influenza degli SNP dei sistemi BER e HRR sul rischio di insorgenza di seconde neoplasie, ad ogni caso sono stati assegnati due controlli basati sulle dosi cumulative di CRT, la terapia con epipodofillotossine ed antracicline, sesso ed età alla diagnosi. Con l'eccezione del trattamento per le ricadute di malattia non c'erano differenze tra casi e controlli. È stato osservato un aumento significativo del rischio

di seconde neoplasie nei portatori di almeno un allele 1197G del gene *NBN* in confronto ai pazienti wild-type (RR = 4.36; 95 % CI: 1.19–15.98; $P = 0.026$), mentre il rischio era significativamente ridotto nei portatori di almeno un allele 316G del gene *XRCC3* (RR = 0.20; 95 % CI: 0.04–0.99; $P = 0.049$). Nell'analisi multivariata aggiustata per il trattamento delle ricadute, significativamente diverso tra casi e controlli, solo l'SNP 1197A del gene *NBN* è rimasto associato significativamente con il rischio di seconde neoplasie (RR = 7.17; 95 % CI: 1.44–35.83; $P = 0.016$). È stata, inoltre, effettuata un'analisi dell'aplotipo per valutare gli effetti combinati degli SNP di BER e HRR sul rischio di neoplasie secondarie. L'aplotipo GGA di *NBN*, contenente l'allele polimorfico 1197G, è stato associato ad aumento del rischio in confronto al più frequente aplotipo CCA, ma l'associazione non è risultata significativa (RR = 5.27; 95 % CI: 0.86–32.27; $P = 0.073$).

In questo studio è stata valutata l'influenza di fattori terapia-correlati e fattori genetici sul rischio di sviluppare neoplasie secondarie dopo trattamento di bambini con ALL. In particolare è emerso un rischio maggiore per i portatori dell'allele 1197G del gene *NBN* di sviluppare neoplasie secondarie, in confronto ai pazienti *wild-type*, mentre per i portatori dell'allele 316G del gene *XRCC3* è stato riscontrato un rischio minore. Nell'analisi aggiustata per trattamento delle ricadute, solo l'influenza dell'SNP 1197A del gene *NBN* è rimasta significativa, e non ha raggiunto la significatività neppure la presenza dell'aplotipo *NBN* GGA, contenente l'allele 1197G.

Fino ad oggi, l'allele 1197G del gene *NBN* era stato associato alla suscettibilità per cancro della vescica e della mammella, anche se il significato funzionale di questo SNP non era stato ancora esaminato. Oggi si sa che questo SNP riguarda un sito di *splicing* che influenzerebbe la struttura dell'mRNA trascritto, producendo una proteina tronca e quindi una minore capacità di riparazione del DNA. Tuttavia questo SNP potrebbe non essere la variante causale, ma in *linkare disequilibrium* con un altro polimorfismo funzionale.

Dati contrastanti sono disponibili per l'SNP 316G del gene *XRCC3*: alcuni studi mostrano un'associazione con cancro della mammella e prognosi peggiore del carcinoma dello stomaco, mentre altri studi non hanno trovato associazione tra questo SNP e rischio di cancro o prognosi peggiore. *Jacobsen et al.* hanno trovato, in accordo con i risultati di questo studio, un rischio ridotto di cancro nei portatori di questo allele. La funzione del polimorfismo in questione non è nota, ma sembrerebbe alterare il legame di diversi fattori di trascrizione e quindi l'espressione di *XRCC3*.

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che gli SNP dei geni *NBN* e *XRCC3* possono modulare il rischio di neoplasie secondarie in pazienti pediatriche trattate per ALL. Dovrebbero essere condotti studi su una coorte di pazienti più grande per confermare l'importanza della variabilità genetica della via HRR nello sviluppo di neoplasie secondarie.

Uno dei limiti dello studio è rappresentato dalla dimensione del campione; tuttavia il più lungo periodo di *follow-up*, rispetto a studi precedenti, ha permesso di individuare patologie ad insorgenza tardiva.

Parole chiave: chemio-radioterapia, ALL, *NBN*, *XRCC3*

Riferimento bibliografico

[Erculj N](#) et al. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012 Jul 1 [Epub ahead of print].

LA TOSSICITÀ INIZIALE SORAFENIB-INDOTTA È ASSOCIATA CON L'ESPOSIZIONE AL FARMACO E CON UN POLIMORFISMO GENETICO DI UGT1A9 IN PAZIENTI CON TUMORE SOLIDO: UNO STUDIO PRELIMINARE

A cura della dott.ssa Gloria Ravegnini

Il sorafenib (SO) è un inibitore con una doppia azione che ha come target, da una parte il *pathway* RAF\MEK\ERK e dall'altra le tirosin kinasi VEGFR\PDGFR; attualmente SO è approvato per il trattamento di carcinoma epato-cellulare inoperabile ma è associato con numerosi eventi avversi come reazione epidermica di mani e piedi (HFSR), diarrea, astenia ed ipertensione. Queste reazioni sono spesso trattabili con cure ancillari ma frequentemente richiedono l'interruzione o una riduzione del dosaggio.

Considerata la diffusione nell'uso di SO e i rischi associati agli effetti collaterali, cresce quindi la necessità di definire sottogruppi di pazienti suscettibili alla tossicità SO-correlata.

SO è metabolizzato principalmente nel fegato dal citocromo P450 Cyp3A4 e da UGT1A9 (uridin difosfato glucoronil transferasi 1 A9); considerando che Cyp 3 A5 e A4 hanno una sovrapposizione nella specificità dei substrati, il *pathway* di Cyp3 A5 potrebbe quindi anch'esso essere coinvolto.

Poiché al momento si hanno ancora scarse conoscenze, lo scopo principale del lavoro è stato quello di determinare se l'esposizione a sorafenib e le varianti farmaco-genetiche (9 SNPs in 4 geni, cyp3 A5, UGT1A9, ABCB1 e ABCG2 – questi ultimi due geni sono stati introdotti perché sono risaputi essere importanti nella farmacocinetica di diversi inibitori delle TK) possono predisporre a variabilità inter-individuale nella tossicità iniziale sorafenib-indotta in pazienti adulti con tumori solidi avanzati.

L'analisi ha coinvolto un totale di 54 pazienti affetti da tumore solido metastatico o avanzato in trattamento con sorafenib come singolo agente. Tutti i soggetti erano inizialmente trattati giornalmente con due dosi di SO da 200 mg o 400 mg a seconda dell'individuo. Le reazioni avverse e il loro grado sono state riportate il giorno 15 e 30 dopo l'inizio del trattamento. In caso di ADR (*adverse drug reaction*) ematologica di grado 4 o 3 e non ematologica di grado 4, il trattamento è stato interrotto fino a retrocessione a tossicità di grado 1 o scomparsa. Sono state determinate le concentrazioni plasmatiche, e le aree sottostanti curva di concentrazione plasmatica (AUC) dalle 0 alle 12 ore.

Dopo aver estratto il DNA a partire da campioni di sangue, è stata analizzato il genotipo per i 9 SNPs (cyp3 A5, rs776746; ABCB1 rs1035642, rs2032582; UGT1A9 rs6714486, rs72551330, rs178868320; ABCG2 rs2231137, rs2231142, rs2622604). Allo scopo di individuare le covarianti influenzanti la farmacocinetica di SO al giorno 15, le AUCs assolute individuali sono state normalizzate alla dose di 400 mg somministrati bi-giornalmente.

Durante l'intero periodo di *follow-up*, il dosaggio medio di SO è stato di 800 mg al giorno (range 200-1200); per quanto riguarda l'esposizione a SO, l'AUC media assoluta è stata di 62.0 [5.4-91.8] mg/L.h e 61.0 [31.6-75.4] mg/L.h al giorno 15 e 30 rispettivamente. L'AUC media assoluta nelle femmine è risultata essere significativamente maggiore di quella osservata negli individui di sesso maschile nel giorno 15 (78.3 [60.4-124.4] vs 52.4 [42.6-81.4] mg/L.h, rispettivamente; $p = 0.006$) e nel giorno 30 (82.2 [57.7-108.9] vs 55.2 [31.4-72.5] mg/L.h rispettivamente; $p = 0.0078$).

Per quanto riguarda l'analisi genetica, la distribuzione genotipica per tutti gli SNPs analizzati era in accordo con l'equilibrio di HW eccetto per cyp3 A5 e UGT1A9 (rs72551330); in particolare per cyp3 A5 il numero di portatori della variante cyp3 A5*1*1 osservato era maggiore di quello aspettato, mentre per UGT1A9 non si avevano soggetti con variante polimorfica.

Fattori influenzanti l'esposizione di SO. Dallo studio è emersa una grande variabilità nell'esposizione di SO dose-normalizzata nel giorno 15 ($n = 51$; CV = 98%) con un'AUC dose-normalizzata media di 78 [51-114.8]mg/L.h; l'AUC media dose-normalizzata nelle femmine era, come precedentemente, 2.1 fold più grande di quella osservata negli uomini (136.0 vs 64.8 mg/L.h rispettivamente, $p = 0.0008$).

Portatori della variante cyp3 A5*1*1 presentavano un'esposizione maggiore dei portatori della variante *3*3 (136 mg vs 67.4 mg/L.h) correlata alla predominanza di femmine tra i portatori della *1*1 (80%) comparati con quelli con *3*3; anche i portatori della variante T in omozigosi per il polimorfismo rs2622604 in ABCG2 esibivano un'esposizione maggiore se comparata con quelli a genotipo CC (131.8 vs 82.4 mg/L.h). una regressione lineare multipla ha mostrato che il sesso ($p = 0.0008$) era l'unico parametro indipendente associato con l'esposizione di SO dose-normalizzata, al quindicesimo giorno dopo l'inizio del trattamento.

Tossicità. Gli eventi di grado 2-3 più comuni sono risultati essere HFSR in 22 (41%) dei 54 pazienti, ipertensione in 20 (38%) e diarrea in 5 (9%). 22 soggetti hanno sperimentato ADR di grado 3 o 4, in particolare HFSR ($n = 15$, 68%), ipertensione ($n = 6$, 27%) e diarrea ($n = 1$, 5%). 19 pazienti (35%) hanno richiesto riduzione ($n = 9$) o interruzione del trattamento ($n = 10$).

Un'analisi multivariata ha mostrato infine che un aumento dell'accumulo di SO (AUC_{cum}) era indipendentemente associato con qualsiasi tossicità di grado $> 0 = 3$ (OR:1.07; 95%CI, 1.01-1.12; $p = 0.037$); per quanto riguarda la specifica tossicità, il sesso femminile è stato identificato essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di HFSR di grado $> 0 = 2$ (OR:5.26; 95% CI, 1.33-20.0; $p = 0.018$) e la presenza dell'allele mutante T per lo SNP di UGT1A9 rs17868320 per diarrea di grado $> 0 = 2$ (OR:14.33; 95%CI, 1.46-140.50; $p = 0.015$).

In conclusione, questo studio mostra la prima evidenza di associazione tra esposizione di sorafenib accumulato e sviluppo di qualsiasi reazione avversa di grado ≥ 3 durante il primo mese di trattamento. I dati preliminari suggeriscono inoltre che la genotipizzazione per UGT1A9 prima dell'inizio del trattamento potrebbe aiutare ad identificare pazienti con un più alto rischio per diarrea di grado ≥ 2 e supportare quindi una riduzione a priori della dose, al fine di evitare tale tossicità.

Parole chiave: tumori solidi, sorafenib, UGT1A9.

Riferimento bibliografico

[Boudou-Rouquette P](#) et al. *PLoS One* 2012, 7(8): e42875 Epub 2012 Aug 13.

POLIMORFISMI GENETICI NEI GENI COLLEGATI AI MICRORNA COME PREDITTORI DI OUTCOME CLINICO IN PAZIENTI CON ADENOCARCINOMA COLON-RETTALE

A cura del Dott. Vittorio Simeon

Il cancro del colon retto è la terza forma più frequente di cancro e la seconda causa di morte dovuta a tumore nel mondo occidentale. Il primo stadio di questa patologia viene solitamente trattato con intervento di chirurgia, ma per i pazienti con uno stadio ad alto rischio II, III o IV è raccomandata la chemioterapia adiuvante e palliativa. Il 5-fluorouracile (5-FU) è l'agente chemioterapico maggiormente utilizzato per il trattamento del cancro del colon retto. Nonostante ciò, una porzione numerosa di pazienti con CRC non riceve alcun beneficio dalla terapia a base di 5-FU, mostrando al contrario tossicità severa e dose limitante. La strategia attuata dalla medicina moderna per migliorare l'efficacia e ridurre la tossicità è quella di riuscire a determinare dei sottogruppi di pazienti, suddividendoli in base alla prognosi negativa o favorevole in seguito a chemioterapia con 5-FU.

I microRNA (miRNA) sono degli RNA non codificanti a singolo filamento, di 21-23 nucleotidi, che regolano in modo post-trascrizionale l'espressione dei trascritti mRNA target. Dato che uno sbilanciamento del processo di produzione dei miRNA può comportare modifiche nella proliferazione cellulare, differenziamento ed apoptosi, è facile concepire che polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) presenti sui geni dei miRNA e del *pathway* di biogenesi dei miRNA possano avere un effetto sul rischio di sviluppare il tumore, sulla sua prognosi, e sulla risposta al trattamento. Infatti, numerosi SNPs nei geni collegati a miRNA sono stati associati al rischio di cancro.

Nel recente studio pubblicato da Lin M et al. su *Clinical Cancer Research* è stata condotta un'analisi di associazione tra le varianti presenti nei geni collegati a miRNA e l'*outcome* clinico dei pazienti con CRC. Sono stati reclutati, presso il *Cancer Center MD Anderson* tra il gennaio 1990 e giugno 2008, 1097 pazienti con CRC confermato istologicamente, con un *follow-up* fino al gennaio 2010. Dei 1097 pazienti, 741 erano di nuova diagnosi (in 1 anno) e sono stati analizzati nella fase iniziale di questo studio. 356 pazienti avevano invece una storia clinica più lunga (diagnosi maggiore di 1 anno) prima del reclutamento, e sono stati utilizzati nella fase di replicazione. È stato sottoposto ai pazienti un questionario per avere informazioni sulle caratteristiche demografiche, l'utilizzo di tabacco e storia familiare di cancro. Sono state registrate le informazioni cliniche riguardanti la data di diagnosi, il *performance status*, lo stadio clinico, la sede del tumore, il grado istologico, lo stadio patologico, il trattamento e la ricaduta/progressione del tumore. Ad ogni paziente è stato effettuato un prelievo dai 10 ai 20 mL di sangue periferico per l'analisi genetica.

Dopo aver interrogato i database HapMap, dbSNP e miRBase sono stati selezionati 41 polimorfismi per l'analisi: 24 SNPs in 11 geni implicati nella biogenesi dei miRNA, 7 SNPs in 7 pre-miRNA o miRNA maturi, e 10 SNP in 8 pri-miRNA.

Gli *endpoint* clinici dello studio erano la sopravvivenza generale (OS), la sopravvivenza libera da ricaduta (RFS; per i pazienti nello stadio II e III), e la sopravvivenza libera da progressione (PFS; per i pazienti nello stadio IV). L'OS è stata calcolata dalla diagnosi di patologia fino alla morte, a prescindere dalla causa. La PFS è stata definita come il tempo tra la diagnosi di patologia e la progressione della malattia o la morte. La RFS è stata definita come il tempo tra la diagnosi di patologia e la prima ricaduta o morte per ogni causa. È stato utilizzato un modello di Cox per stimare l'*hazard ratio* (HR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) dell'analisi multivariata nel gruppo di studio e in quello di replicazione. L'analisi è stata aggiustata per età, sesso, etnia, stato clinico, grado istologico, e se necessario, modalità di trattamento e regime terapeutico. È

stato inoltre utilizzato il metodo del *false discovery rate* come controllo per la comparazione multipla, utilizzando un *threshold* di $q=0.05$.

I 741 pazienti partecipanti alla prima fase di studio avevano una età mediana di 58 anni (range 19-97 anni). L'età (media \pm stand. dev.) per lo stadio I, II, III e IV era rispettivamente di 58.5 ± 1.5 , 59.1 ± 1.0 , 58.5 ± 0.84 , e 55.2 ± 0.77 . Il follow-up mediano era di 32.5 mesi. Età ($p=0.03$) e stadio clinico ($p=2 \times 10^{-17}$) era associate significativamente con RFS/PFS mentre lo stadio clinico ($p=2 \times 10^{-25}$) e il grado istologico ($p=0.0006$) correlavano con l'OS. È stata analizzata l'associazione di ogni SNP utilizzando un modello multivariato di COX. Data la prognosi eccellente e i rari eventi di ricaduta e morte, non è stata intrapresa l'analisi per i pazienti nello stadio clinico I. I 356 pazienti inclusi nella fase di replicazione avevano un'età media di 62.3 ± 2.0 , 59.1 ± 1.0 , 58.5 ± 0.84 , e 55.2 ± 0.77 rispettivamente per lo stadio I, II, III e IV. L'OS mediana era per i quattro stadi rispettivamente di 63.2, 79.6, 71.8 e 36.6 mesi. Questi pazienti hanno ricevuto la diagnosi al di fuori del centro di reclutamento e, solo successivamente sono stati curati al centro MD Anderson in quanto pazienti con progressione e ricadute; di conseguenza, le ricadute, la progressione e il tasso di decessi sono più alti rispetto ai pazienti del gruppo di nuova diagnosi.

Alla fine della prima fase di studio sono risultati significativi 9 SNPs, successivamente analizzati nella fase di replicazione. Due SNPs, *mir608:rs4919150* e *mir219-1:rs213210*, hanno avuto conferma nell'analisi di associazione per i pazienti al III stadio clinico. I portatori della variante genotipica *mir608:rs4919150* avevano un rischio incrementato di ricadute (HR, 1.64; 95% CI, 1.02–2.63; $p=0.04$) e di decesso (HR, 1.93; 95% CI, 1.03–3.62; $p=0.04$). L'HR derivante dall'analisi in pool dei dati era di 1.65 (95% CI, 1.13–2.41; $p=0.0097$) per le ricadute, e di 1.96 (95% CI, 1.19–3.21; $p=0.0079$) per i decessi. L'incremento del rischio di decessi ha comportato inoltre una diminuzione della OS nell'analisi combinata (74.8 vs. 103.7 mesi, log-rank $p=0.0009$). La variante genotipica *mir219-1:rs213210* mostrava una consistente associazione con il numero dei decessi sia nello studio di replicazione (HR, 3.33; 95% CI, 1.39–7.98; $p=0.007$) che nell'analisi combinata (HR, 3.22; 95% CI, 1.70–6.10; $p=0.0003$). Questi pazienti hanno mostrato anche una significativa riduzione della OS rispetto ai pazienti *wild-type*, sia nello studio di replicazione (50.4 vs. 76.0 mesi, log-rank $p=0.03$) che nell'analisi combinata (60.7 vs. 83.1 mesi, log-rank $p=0.003$).

Dato che le varianti genotipiche *mir608:rs4919150* e *mir219-1:rs213210* sono state confermate nei pazienti in stadio III ed in terapia con 5-FU, è stata condotta successivamente un'analisi combinata sui 2 SNPs. Era evidente un significativo trend di incremento del rischio di decesso associato all'aumento del numero delle varianti genotipiche. Nell'analisi combinata, i pazienti portatori di una singola variante, rispetto ai pazienti privi di variante genotipica, avevano un incremento del rischio di decesso (HR 2.51, 95% CI, 1.47–4.28; $p=0.001$), e tale rischio è incrementato maggiormente quando i pazienti sono portatori di 2 varianti (HR 5.6, 95% CI, 1.91–16.45; $p=0.002$) ($P_{\text{trend}}=5.25 \times 10^{-5}$). Un simile effetto cumulativo era osservabile anche nell'analisi combinata degli eventi di ricaduta, dove i portatori di 1 o 2 varianti genotipiche avevano un incremento del rischio rispettivamente di 1.67 volte (95% CI, 1.12–2.49; $p=0.01$) e di 3.53 volte (95% CI, 1.51–8.26; $p=0.004$).

Lo studio preso in analisi è quello a più ampia popolazione che abbia investigato il ruolo delle variazioni genetiche del *pathway* dei miRNA nell'*outcome* clinico dei pazienti con CRC. Attualmente, il sistema di analisi tumore-noduli-metastasi (TNM) rimane il criterio più utilizzato per predire la prognosi e per definire la necessità di chemioterapia nei pazienti con CRC. La stratificazione del rischio basata sul genotipo *germline* di questi pazienti potrebbe proporre informazioni sulla chemioterapia individuale. Dato che la variabilità nei livelli di espressione dei miRNA potrebbe influenzare la progressione del tumore e la sensibilità agli agenti chemioterapici, questi SNP potrebbero emergere come potenziali predittori di prognosi e di efficacia della terapia.

L'ampia popolazione è indubbiamente il punto di forza di questo studio, in quanto ha permesso ai ricercatori di condurre una analisi stadio-stratificata sia nella fase di studio che di replicazione, limitando in questo modo il confondimento dovuto all'eterogeneità e al trattamento del tumore. La limitazione maggiore è invece nello studio di replicazione, composto da pazienti non di nuova diagnosi e con un elevato rischio di progressione o ricaduta della malattia, comportando così una possibile presenza di falsi negativi nell'analisi di associazione con i 9 SNPs significativi alla prima fase.

I risultati dello studio pubblicato da Lin M et al. rivelano che *mir608:rs4919150* e *mir219-1:rs213210*, da soli o in combinazione, mostrano una consistente associazione con l'*outcome* clinico per i pazienti al III stadio della malattia, diventando dei plausibili SNP candidati per la stratificazione della popolazione in trattamento con 5-FU. Sono sicuramente necessari studi successivi per replicare i risultati di questi SNP in

popolazioni indipendenti, per caratterizzarli funzionalmente e per evidenziare i meccanismi biologici alla base di questa associazione.

I polimorfismi mir608:rs4919510 e mir219-1:rs213210 mostrano una consistente associazione con l'outcome clinico dei pazienti con cancro colon rettale al III stadio della malattia ed in terapia con 5-fluorouracile.

Parole chiave: microRNA, cancro del colon retto, 5-fluorouracile

Riferimento bibliografico

[Lin M](#) et al. *Clin Cancer Res* 2012, 18(14):3982-91.

VARIANTI GENETICHE DELLE VIE METABOLICHE DELLE TIOPURINE E DEI FOLATI DETERMINANO LA TOSSICITA' EMATOLOGICA MEDIATA DALLA 6-MERCAPTOPURINA NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA

A cura del Dott. Gabriele Stocco

La 6-mercaptopurina è somministrata durante la terapia di mantenimento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) ed è fondamentale per ottenere una remissione duratura della malattia. Tiopurina-S-metil transferasi (TPMT) è un enzima citosolico che catalizza la metilazione del gruppo tiolico della 6-mercaptopurina. Un'attività ridotta di TPMT è risultata associata ad un'aumentata sensibilità clinica e probabilità di effetti avversi, soprattutto di tipo ematologico, durante la somministrazione di 6-mercaptopurina. Esistono delle varianti genetiche di TPMT che determinano una riduzione di attività dell'enzima e, conseguentemente, pazienti con questi polimorfismi possono presentare un'aumentata sensibilità alla 6-mercaptopurina. Nelle popolazioni di etnia caucasica, l'allele variante più frequente e rilevante di TPMT è quello *TPMT*3A* (polimorfismi G460A ed A719G). Uno studio recente pubblicato dagli stessi autori ha rivelato che nella popolazione di etnia indiana, gli alleli varianti più rilevanti di TPMT sono quello *TPMT*3C* (polimorfismo A719G) e *TPMT*12* (polimorfismo C374T), che risultano associati alla tossicità alla 6-mercaptopurina nei pazienti indiani con LLA (Dorababu P et al., *Eur J Clin Pharmacol* 2012, 68(4):379-87); questo stesso studio precedente ha dimostrato che anche polimorfismi del gene per l'enzima inosina-trifosfato-pirofosfatasi (ITPA) contribuiscono alla sensibilità alla 6-mercaptopurina in questi pazienti. Il meccanismo molecolare attraverso il quale i polimorfismi di *TPMT* causano un aumento della probabilità di effetti avversi, risulta essere una destabilizzazione della struttura nativa dell'enzima TPMT, con una sua conseguente aumentata degradazione. Per il funzionamento di TPMT, la disponibilità di S-adenosil-metionina è essenziale: questa molecola infatti funge da cofattore di TPMT, come donatore di gruppi metilici, che permettono la conversione della 6-mercaptopurina a metil-mercaptopurina. E' stato riportato che una riduzione nei livelli di S-adenosil-metionina può determinare una destabilizzazione dell'enzima TPMT, mimando la carenza di enzima associata alla presenza di polimorfismi genetici. Questi studi enfatizzano il ruolo della S-adenosil-metionina nel determinare la tossicità ematologica causata dalla 6-mercaptopurina attraverso un effetto sull'attività di TPMT. Il *pathway* dei folati è cruciale per la sintesi dell'S-adenosil-metionina. E' ancora limitato in letteratura il numero di studi che hanno considerato un effetto dei polimorfismi genetici del *pathway* dei folati sulla sensibilità clinica alla 6-mercaptopurina. Il rationale del presente studio è dunque quello di esplorare il contributo di varianti genetiche del *pathway* dei folati nei confronti della sensibilità alla tossicità ematologica legata al trattamento con 6-mercaptopurina in bambini indiani con LLA e di valutare le interazioni di queste varianti con quelle i cui effetti sugli effetti avversi della 6-mercaptopurina sono già noti, ed in particolari i polimorfismi di *TPMT* ed *ITPA*. La ricerca è stata condotta su 96 pazienti in terapia di mantenimento con 6-mercaptopurina (75 mg/m²/giorno) e metotressato (15 mg/m² somministrati settimanalmente); le dosi di entrambi i farmaci sono state aggiustate per mantenere i leucociti in un range pari a 2000-3000 cellule/mm³. La tossicità ematologica è stata classificata secondo i parametri nel *National Cancer Institute* statunitense. I polimorfismi di geni del *pathway* dei folati considerati nel presente studio sono: *cSHMT* (polimorfismo C1420T), *GCPII* (chiamato anche *FOLH1*, polimorfismo C1561T), *MTHFR* (polimorfismo C677T), *MTR* (polimorfismo A2756G), *RFC1* (polimorfismo G80A), *TYMS* (polimorfismi 5'-UTR 2R3R, 3'-UTR ins6/del6), tutti caratterizzati mediante saggi di PCR RFLP o PCR allele specifiche.

GCPII C1561T ha dimostrato un effetto indipendente sulla probabilità di effetti avversi ematologici da 6-mercaptopurina: in particolare la frequenza allelica dell'allele variante T è risultata pari a 13.9% nei pazienti con effetti avversi, in confronto a 4.3% nei pazienti senza effetti avversi. *GCPII* è un'idrolasi dei folati, che catalizza la conversione dei poliglutamati dell'acido folico in monoglutamati, facilitando l'assorbimento intestinale dei folati derivanti dalla dieta; la variante polimorfica ha un'attività enzimatica ridotta, che può contribuire ad una ridotta disponibilità di folati (e conseguentemente di S-adenosil metionina). Inoltre gli autori hanno utilizzato una tecnica statistica denominata *multifactor dimensionality reduction* (MDR) per valutare interazioni, anche di tipo non lineare, tra i vari genotipi, in riferimento alla loro associazione con gli effetti avversi della 6-mercaptopurina, in questa stessa coorte di pazienti. L'analisi MDR permette l'identificazione e la caratterizzazione di combinazioni di variabili indipendenti che interagiscono fra loro per influenzare una stessa variabile di esito binaria (in questo caso comparsa o meno di effetti avversi ematologici); è un'analisi considerata come un'alternativa non parametrica a metodi più tradizionali come i modelli di regressione logistica. L'analisi MDR ha indicato che interazioni sinergistiche tra polimorfismi di *TPMT* e di geni del *pathway* dei folati contribuiscono ad un aumento della probabilità di effetti avversi ematologici da 6-mercaptopurina: in particolare *TPMT**12 con *RFC1* G80A; inoltre l'aplotipo dei polimorfismi dell'introne 3 – introne 4 – introne 7 – *3C – *12 di *TPMT* (sequenza *wild-type* CTGAC, identificato dagli autori nel loro studio precedente Dorababu et al., *Eur J Clin Pharmacol* 2012, 68(4):379-87) corrispondente ad alleli varianti nell'introne 7 e per l'allele *12 (sequenza dell'aplotipo variante CTTAT) è risultato essere associato ad un aumento di tossicità in combinazione con i polimorfismi di *RFC1* e quello di *TYMS* 5'-UTR 2R3R. Considerare le varianti genetiche del *pathway* delle tiopurine assieme a quella dei folati aumenta la predittibilità degli effetti avversi ematologici, mediante un modello di regressione multipla lineare, portando il coefficiente di correlazione al 41% (considerare solo le varianti del *pathway* delle tiopurine aveva una predittività del 27%).

Polimorfismi di geni del *pathway* dei folati sono associati alla comparsa di effetti avversi ematologici dovuti al trattamento con 6-mercaptopurina durante la terapia di mantenimento della LLA in pazienti pediatriche di etnia indiana: un polimorfismo di *GCPII* (FOLHI) è associato in un'analisi univariata, mentre polimorfismi di *RFC1* e *TYMS* si combinano in maniera sinergistica agli effetti già noti di *TPMT*.

Parole chiave: 6-mercaptopurina, leucemia linfoblastica acuta, metabolismo dei folati, S-adenosil metionina, tiopurina-S-metil transferasi

Riferimento bibliografico

[Dorababu P](#) et al. *Pharmacogenomics* 2012, 13(9): 1001–08.

IN VIVO L'ATTIVITÀ DEL CYP3A4, IL GENOTIPO DI CYP3A5 E L'EMATOCRITO REQUISITI PREDITTIVI DI DOSE DEL TACROLIMUS E DI CLEARANCE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO RENALE

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

Il tacrolimus è caratterizzato da una farmacocinetica altamente variabile, un basso indice terapeutico e da numerosi effetti tossici, dose dipendente. Ad oggi, nonostante queste caratteristiche sfavorevoli, è uno degli immunosoppressori più utilizzati per il trapianto d'organo solido. Studi in vitro hanno dimostrato che il tacrolimus è metabolizzato dal CYP3A4 e dal CYP3A5 ed è substrato della P-glicoproteina (ABCB1). In questi anni, sono state evidenziate molte caratteristiche nella farmacocinetica del tacrolimus. Queste includono sia gli aspetti clinici (organo trapiantato, tempi dal trapianto, etnia, età, sesso, alimentazione abituale, trattamenti concomitanti, presenza di insufficienza epatica e/o di disfunzione renale, ematocrito e albumina) sia fattori genetici (polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs): CYP3A4, CYP3A5 e ABCB1). Per quanto riguarda i fattori genetici è ampiamente riconosciuta e documentata la forte incidenza che il genotipo CYP3A5 ha sulla farmacocinetica del tacrolimus, mentre i polimorfismi genetici a carico di CYP3A4 e ABCB1 hanno mostrato un'influenza piuttosto limitata (Jacobson et al., *Transplantation* 2011, 91:300–308). Ad oggi, i pazienti che esprimono l'allele CYP3A5*1 mostrano un aumento della clearance del tacrolimus nettamente superiore confrontati con i pazienti omozigoti CYP3A5*3/*3 (Kuypers de Jonge et al., *Clin.*

Pharmacol. Ther. 2007, 82: 711–725). CYP3A4, CYP3A5 e ABCB1 sono espressi nel tratto gastrointestinale e nel fegato, quindi sarebbe opportuno effettuare studi in vivo che permettano di valutare con maggiore efficacia l'interazione tra tacrolimus e enzima/trasportatore.

Sulla base di queste osservazioni, H. de Jonge et al. hanno disegnato questo studio prospettico randomizzato, allo scopo di valutare il rapporto in vivo dell'attività del CYP3A4 (valutato sulla base della sonda farmaco midazolam-MDZ), del genotipo CYP3A5 e della farmacocinetica del tacrolimus (dose somministrata, livelli dose a C_0 e AUC_{0-12} , clearance) ed eventualmente evidenziare elementi che permettano di migliorare i risultati clinici nelle terapie con tacrolimus. Da notare, sulla base di dati in vitro, che il MDZ è metabolizzato sia dal CYP3A4 che dal CYP3A5, ma non è substrato di altri enzimi o di altri trasportatori. Altri studi hanno dimostrato che il genotipo CYP3A5, e quindi l'espressione di CYP3A5, non modifica la farmacocinetica del MDZ. Ciò suggerisce che in vivo la sonda farmaco MDZ riflette l'attività del CYP3A4.

La coorte in studio (n=59) è risultata così suddivisa nei vari sottogruppi: CYP3A5 *expressers* (portatori dell'allele CYP3A5*1, n=10) e CYP3A5 *nonexpressers* (pazienti omozigoti CYP3A5*3/*3, n=49). I CYP3A5 *expressers* tendevano a essere più giovani dei CYP3A5 *nonexpressers*, ma questa tendenza non ha poi raggiunto una significatività statistica. Non sono state evidenziate altre differenti caratteristiche cliniche e biochimiche di base nei sottogruppi.

Tutti i pazienti erano di origine caucasica e sono stati osservati e controllati fino a 3 mesi dal trapianto. L'età minima dei pazienti è stata di 18 anni. Sono stati esclusi pazienti con trapianti d'organo combinati, pazienti con disturbi gastrointestinali o epatici, così come pazienti con comorbidità significative (grave malattia polmonare cronica, insufficienza cardiaca, con/senza insufficienza respiratoria, anemia, ipoalbuminemia), pazienti dipendenti da nicotina, oppiacei, farmaci antipsicotici, pazienti con allergie note e pazienti con intolleranza al MDZ. È stato vietato l'uso di farmaci e sostanze note capaci di indurre o inibire gli isoenzimi CYP3A4 e/o di interferire con l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione del tacrolimus. Tutti i pazienti sono stati trattati con tacrolimus in combinazione con acido micofenolico, profarmaco, e con basse dosi di metilprednisolone. Lo studio è stato approvato dal comitato etico della University Hospital Leuven, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica di Leuven, in Belgio. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti.

La dose iniziale di tacrolimus da somministrare al paziente trapiantato è stata determinata in riferimento al genotipo CYP3A5 (0,30 mg/kg/die per il paziente con l'allele CYP3A5*1(rs776746, 6986A>G) e 0,15 mg/kg/die per il paziente omozigote CYP3A5*3/*3, anziché la dose standard 0,20 mg/kg/giorno per tutti i pazienti). Questo, allo scopo di evitare la frequente sotto-sovradosatura da tacrolimus post-trapianto: nel primo caso ciò previene il rischio di rigetto (MacPhee et al., *Am. J. Transplantation* 2004, 4: 914–19), mentre nel secondo caso il rischio di nefrotossicità acuta, neurotossicità e diabete post-trapianto di nuova insorgenza (Kuypers et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23: 2033–42).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a genotipizzazione per il CYP3A5*1/*3 SNP (rs776746, 6986A>G), per il CYP3A4*1/*1b (rs2740574, -290A>T), ABCB1 -129T>C (rs3213619), ABCB1 1236C> T (rs1128503), ABCB1 2677G> T/A (rs2032582) e ABCB1 3435C> T (rs1045642).

Tutti gli SNPs erano in equilibrio Hardy-Weinberg e tutte le procedure analitiche sono state convalidate dal programma di verifica d'idoneità internazionale per il Tacrolimus fornito da Analytical Services International (Londra, UK).

Questo studio ha dimostrato che in vivo l'attività del CYP3A4 e del genotipo CYP3A5 giustificano il 56-59% della variabilità nella dose di tacrolimus giornaliera e nella clearance, contribuendo rispettivamente per circa il 25% e il 30%. Inoltre, all'interno dei sottogruppi di CYP3A5 *expressers* (allele CYP3A5*1) e di CYP3A5 *nonexpressers* (CYP3A5*3/*3 pazienti omozigoti), l'attività del CYP3A4 è responsabile in vivo del 35-52% della variabilità nella dose di tacrolimus quotidiana. Tenendo conto anche degli altri valori clinici e genetici e associandoli, l'attività del CYP3A4 e del genotipo CYP3A5 in vivo restano, indipendentemente, i predittori più importanti per definire la corretta dose di tacrolimus. Dall'analisi multivariata, l'ematocrito è risultato l'unica altra variabile indipendente che chiarisce un'ulteriore 4-14% della variabilità dei parametri farmacocinetici del tacrolimus. Associando questi risultati, l'attività del CYP3A4, il genotipo CYP3A5 e l'ematocrito chiariscono in vivo il 60-72% della variabilità per il tacrolimus. In primo luogo, questi risultati indicano che il CYP3A4 e CYP3A5 sono entrambi importanti determinanti della disponibilità del tacrolimus in vivo e ciò è in linea con i risultati dello studio di A.

Molleret al. in volontari sani (*Drug Metab. Dispos.* 1999, 27:633–36). In secondo luogo, questo studio conferma che il CYP3A5 è un genotipo determinante per il tacrolimus e da solo è in grado di spiegarne il 29-35% della variabilità nei parametri farmacocinetici. Inoltre, questi dati forniscono un potenziale approccio per definire la dose di tacrolimus in modo personalizzato in pazienti trapiantati in terapia immunosoppressiva.

L'attività del CYP3A4 e il genotipo del CYP3A5 influenzano rispettivamente per il 56-59% della variabilità nella dose di tacrolimus giornaliera e nella clearance in vivo e determinano l'elevata variabilità clinica interindividuale osservata nella farmacocinetica del tacrolimus.

Parole chiave: CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, ematocrito, tacrolimus, trapianto renale

Riferimento bibliografico

[De Jonge H](#) et al. *Clin Pharmacol Therap* 2012, 92(3): 366-75.

La Metanalisi del Mese

INFLUENZA DEL POLIMORFISMO Q192R DEL GENE PARAOXONASI-1 SULLA RISPOSTA PIASTRINICA AL TRATTAMENTO CON CLOPIDOGREL E SUL RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

La combinazione di aspirina e clopidogrel è utilizzata per la prevenzione di eventi ricorrenti ischemici in pazienti con sindrome coronarica acuta o che hanno ricevuto interventi coronarici percutanei. La variabilità interindividuale al trattamento antiaggregante con clopidogrel è strettamente legata all'efficienza della conversione enzimatica di clopidogrel nel suo metabolita attivo da parte di alcuni isoenzimi del citocromo P450 (CYP), in particolare CYP2C19 e CYP3A4. La piccola quota della variabilità interindividuale attribuita a questi geni indicherebbe che oltre l'80% della varianza individuale nella risposta al clopidogrel sarebbe attribuibile ad altri fattori genetici. Molto interesse hanno quindi suscitato i risultati di un recente studio (Bouman et al., *Nat Med* 2011; 17:110-116) che indicano che circa il 70% della variabilità della risposta piastrinica al clopidogrel sarebbe spiegata dalla variante Q192R del gene paraoxonasi-1 (PON1), e che i portatori dell'allele PON1-192Q avrebbero un aumentato rischio di eventi ischemici ricorrenti dopo trattamento antiaggregante con clopidogrel ([SIF-Farmacogenetica n° 25](#)). I risultati di questo ampio studio prospettico tuttavia non sono stati confermati in studi successivi. Gli autori di questo studio hanno pertanto condotto una revisione sistematica della letteratura ed effettuato una meta-analisi per chiarire l'influenza del polimorfismo PON1 Q192R sia sulla risposta piastrinica al clopidogrel che sul rischio di eventi ricorrenti ischemici.

La ricerca degli studi rilevanti è stata condotta mediante consultazione di database elettronici (Medline, Embase, Web of Science, ed il Cochrane Central Register of Controlled Trials), senza limitazioni di lingua o tipo di pubblicazione. Per la ricerca è stata utilizzata la seguente combinazione di parole chiave: (PON1 or PON-1 or paraoxonase) and clopidogrel. *Outcome clinico di interesse:* eventi cardiovascolari maggiori includenti trombosi da stent, sindrome coronarica acuta ed infarto del miocardio. *Risposta biologica di interesse:* funzionalità piastrinica espressa come variabile continua.

Relativamente all'associazione del polimorfismo PON1 Q192R con il rischio di eventi cardiovascolari maggiori sono stati indentificati complessivamente 11 studi, di cui 7 prospettici di coorte (n=5353) e 4 studi caso-controllo (n=2739). I risultati dell'analisi aggregata non hanno evidenziato differenze significative nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, tra i pazienti 192QQ rispetto ai pazienti portatori dell'allele 192R (192QR+192RR) (OR: 1.28, 95% CI: 0.97-1.68, P=0.08). L'analisi ha mostrato la presenza di eterogeneità tra gli studi (valore P del test Q di Cochran = 0.004, I²=62%), che tuttavia non era spiegata da nessuno dei fattori clinici considerati (età media, rapporto maschi/femmine, prevalenza diabete, BMI medio,

durata del follow-up). La rimozione dall'analisi di 2 studi riportati dalla pubblicazione di Bouman et al (Nat Med 2011) determinava l'assenza di eterogeneità tra gli studi rimanenti e riduceva l'OR a 1.06 (95% CI: 0.90–1.24, P=0.51).

Complessivamente sono stati identificati 12 studi riguardanti l'associazione del polimorfismo PON1 Q192R con la risposta piastrinica al clopidogrel. I risultati dell'analisi aggregata hanno evidenziato una differenza media standardizzata (SMD) non differente da zero nella funzionalità piastrinica dei pazienti 192QQ, rispetto ai portatori dell'allele 192R (SMD: -0.12, 95% CI: -0.10–0.06, P=0.68). L'eterogeneità riscontrata (P di Cochran<0.00001, I²=86%) era principalmente ascrivibile allo studio di Bouman et al, (Nat Med 2011). Il test di Egger ha escluso la presenza di bias di pubblicazione in entrambe le analisi (P=0.30 per OR; P=0.13 per SMD). Infine, non sono state riscontrate differenze significative nella risposta piastrinica al trattamento con clopidogrel e nel rischio di eventi cardiovascolari maggiori quando i pazienti venivano raggruppati in 192QQ+192QR vs 192RR oppure in 192QQ vs 192RR.

Le ragioni della discrepanza tra i risultati riportati nello studio iniziale di Bouman rispetto alla maggior parte degli studi successivi non sono chiare. Tuttavia non si può escludere che parte dell'eterogeneità osservata tra gli studi possa essere dovuta a fattori non considerati nell'analisi, quali il *setting* clinico dei pazienti, l'*endpoint* clinico considerato e l'eventuale utilizzo di farmaci interagenti con l'attività degli enzimi CYP450. D'altra parte, l'influenza del polimorfismo PON1 sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori potrebbe essere dovuta a meccanismi indipendenti da clopidogrel, dato il ruolo cruciale di PON1 nella prevenzione dell'ossidazione delle LDL e quindi nell'aterogenesi.

In conclusione, i risultati di questa meta-analisi non confermano l'ipotesi che il polimorfismo Q192R del gene PON1 possa influenzare la risposta piastrinica al clopidogrel o modificare il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti in trattamento antiaggregante con clopidogrel.

Parole chiave: clopidogrel, eventi ischemici, funzionalità piastrinica, paraoxonasi-1

Riferimento bibliografico

[Reny JL](#) et al. *J Thromb Haemost* 2012, 10(7):1242-51.

SIF – FARMACOGENETICA

Newsletter del Gruppo di lavoro sulla Farmacogenetica della Società Italiana di Farmacologia

Registrazione del Tribunale di Milano n° 180 data 31/03/2010

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

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Virginia Paribello (Università di Salerno) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott. Vittorio Simeon (IRCCS – CROB) Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Supervisione	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano) Prof. Armando Genazzani (Università del Piemonte Orientale)

Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF
<http://edicola.sifweb.org/edicola/farmacogenetica/pagina/archivio>
 Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: tel. 02-29520311.

sif.farmacologia@sigr.it; sif.informazione@sigr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF-Farmacogenetica" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96).

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@sigr.it con oggetto: CANCELLA.