

**Newsletter Numero 46 – Dicembre 2012**

---

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

---

**Sommario**

- Impatto dei polimorfismi di ABCC2 sulla farmacocinetica del metotressato ad alte dosi in pazienti con neoplasia linfoide
- Influenza dei polimorfismi del gene ORM1 nel mantenimento di un dosaggio stabile di warfarin
- Ruolo delle varianti geniche di IL28B e SOCS3 sull'efficacia e sicurezza del trattamento dell'epatite C in pazienti co-infettati da epatite C e HIV
- Associazione di SNPs nel gene ERCC1 con l'*outcome* in pazienti affetti da cancro uroteliale trattati con platino: uno studio dell' *Hellenic Cooperative Oncology Group*
- Il gene che codifica per l'enzima diossidasi è associato alle reazioni da ipersensibilità agli antinfiammatori non steroidei
- Polimorfismi dei geni HLA influenzano lo sviluppo di rash cutaneo in seguito al trattamento con inibitori del recettore di EGF
- Genotipo HLA e reazioni avverse cutanee indotte da carbamazepina: una review sistematica

---

**IMPATTO DEI POLIMORFISMI DI ABCC2 SULLA FARMACOCINETICA DEL METOTRESSATO AD ALTE DOSI IN PAZIENTI CON NEOPLASIA LINFOIDE**

A cura del Dott. Gabriele Stocco

Il metotressato è un antagonista dell'acido folico, utilizzato come agente antineoplastico fin dagli anni cinquanta. Infusioni endovenose di metotressato ad alte dosi (fino a 8 g/m<sup>2</sup>) abbinate alla somministrazione di folati (come la leucovorina) per contrastare gli effetti avversi dell'antimetabolita, costituiscono la pietra angolare del trattamento di emopatie linfoidi, come i linfomi a grandi cellule o la leucemia linfoblastica acuta. E' ben nota la relazione fra la farmacocinetica del metotressato e la sua efficacia e tossicità. Alcuni studi hanno suggerito che per il metotressato la concentrazione plasmatica massima (C max) e l'area sotto la curva sono fattori prognostici importanti per la risposta tissutale e la sopravvivenza priva di ricadute. Una concentrazione allo *steady state* maggiore di 16 µM è associata ad un'umentata efficacia della terapia, valutata come una riduzione nel rischio di ricadute di malattia; concentrazioni plasmatiche elevate risultano anche associate ad un aumento del rischio di effetti avversi.

La farmacocinetica del metotressato presenta delle grandi differenze interindividuali, fenomeno che rende necessario il monitoraggio attento delle concentrazioni plasmatiche del farmaco, procedura che, per alcuni pazienti, può determinare un ricovero ospedaliero prolungato. I seguenti fattori demografici e clinici contribuiscono a questa variabilità: età, genere, funzionalità renale (valutata con *markers* della filtrazione glomerulare), idratazione insufficiente e trattamenti concomitanti con effetti sulla funzionalità renale. Le

cause principali della variabilità interindividuale rimangono in ogni caso sconosciute, particolarmente in pazienti con una funzionalità renale normale e con idratazione adeguata. Studi recenti hanno dimostrato che il trasportatore ABCC2 (anche noto come *multidrug-resistance-related protein 2*, MRP2) è coinvolto nel trasporto attivo del metotressato attraverso la membrana plasmatica. ABCC2 è espresso nel lato canalicolare degli epatociti umani, nel lato "a spazzola" dei tubuli renali prossimali e nella superficie luminale delle cellule endoteliali del cervello.

Diverse varianti genetiche sono state trovate per il gene ABCC2. Alcune di queste varianti, in particolare quelle rare, sono associate alla completa perdita di funzionalità di MRP2, che può portare allo sviluppo della sindrome di Dubin-Johnson, una forma rara di iperbilirubinemia congenita. L'ipotesi alla base di questo studio è che alcuni polimorfismi genetici di ABCC2, in particolare quelli relativamente frequenti e poco penetranti, possono contribuire alla variabilità interindividuale nella farmacocinetica del metotressato.

L'obiettivo del presente studio è stato quindi di sviluppare un modello farmacocinetico per il metotressato ad alte dosi, allo scopo di investigare gli effetti di SNP di ABCC2 e di diversi fattori fisiopatologici e demografici sulla farmacocinetica dell'antimetabolita.

Lo studio ha arruolato 50 pazienti (27 maschi, età media 53 anni, *range* 20-81) con linfoma a grandi cellule (45 pazienti), linfoma di Burkitt (3 pazienti) e leucemia linfoblastica acuta (2 pazienti), ricoverati fra ottobre 2003 e luglio 2005 nei dipartimenti di ematologia o neurologia dell'ospedale francese di riferimento (Pitié-Salpêtrière di Parigi) per ricevere il metotressato ad alte dosi. Sono risultati disponibili i dati per 136 infusioni di metotressato (da 1 a 6 per paziente). Sono stati esclusi pazienti con controindicazioni all'uso del metotressato così come quelli che hanno assunto contemporaneamente farmaci che possono alterare la farmacocinetica del metotressato (salicilati, cisplatino, barbiturici e fenitoina). Il metotressato è stato somministrato ad una dose media di  $5,1 \text{ g/m}^2$  (*range* 1-8  $\text{g/m}^2$ ) mediante infusione endovenosa della durata media di 3,9 ore (*range* 1-6 ore). Per prevenire la tossicità da metotressato è stato somministrato acido folico (50 mg endovena a 24 ore dall'inizio dell'infusione di metotressato); le somministrazioni di acido folico sono state ripetute ogni 6 ore fino a quando la concentrazione di metotressato non è scesa sotto  $0,03 \mu\text{M}$ . La concentrazione ematica del metotressato è stata valutata mediante metodica EMIT a 8, 12, 24 e 48 ore dalla somministrazione del farmaco; se il farmaco non è risultato completamente eliminato (concentrazione inferiore a  $0,03 \mu\text{M}$ ) 48 ore dopo la fine dell'infusione, il monitoraggio è proseguito ogni 24 ore successive, fino alla completa eliminazione del metotressato. La genotipizzazione ha considerato tutti i polimorfismi del gene ABCC2 con una frequenza allelica riportata nella popolazione HapMap CEU superiore al 5% e che sono codificanti non-sinonimi oppure localizzati in una regione regolatoria: sono stati dunque selezionati 5 SNPs, 4 (rs2273697, rs17222723, rs3740066, rs8187710) codificanti non sinonimi ed 1 (rs717620) localizzato in una regione regolatoria (5'-UTR). I polimorfismi sono stati genotipizzati su DNA estratto da leucociti periferici; 3 polimorfismi sono stati genotipizzati mediante saggio Taqman e 2 mediante saggio PCR-RFLP. Le frequenze dell'allele variante sono risultate rispettivamente pari a: 0,18, 0,08, 0,33, 0,08 e 0,18.

I dati sulle concentrazioni plasmatiche del metotressato sono stati analizzati utilizzando modelli non lineari ad effetto misto, impiegando il software NONMEM. Il confronto fra diversi modelli bi- e tri-compartimentali, sulla base di conoscenze pregressa e della precisione nella stima dei parametri, valutata anche graficamente, ha determinato la scelta di un modello tricompartmentale con eliminazione di primo ordine dal compartimento centrale, confermando dati di letteratura; i parametri impiegati nel modello farmacocinetico finale sono stati il volume del compartimento centrale (V1), la *clearance* totale (Cl), le *clearances* intercompartimentali (Q2 e Q3) ed i volumi dei compartimenti periferici (V2 e V3). L'analisi univariata del modello farmacocinetico, considerando l'effetto di covariate demografiche e cliniche, ha messo in luce una correlazione significativa fra la clearance della metotressato e quella della creatinina ( $r = 0.51$ ,  $p < 0.0002$ ); per quanto riguarda i polimorfismi del metotressato, sono stati messi in luce effetti significativi dello SNP di ABCC2 localizzato nella regione 5'-UTR, rs717620: la clearance del metotressato è risultata significativamente più alta in soggetti con l'allele variante T di questo polimorfismo (8.6 l/h nei soggetti con l'allele variante T in confronto a 6.7 l/h dei soggetti con allele *wild-type* C,  $p < 0.001$ ); inoltre il volume del compartimento V1 è risultato significativamente più elevato nei soggetti con genotipo variante T rispetto a quelli con l'allele *wild-type* C (30.7 vs 22.1 l). Questi risultati suggeriscono che ABCC2 potrebbe avere un ruolo sia nella distribuzione che nell'eliminazione del metotressato. Il meccanismo molecolare alla base di queste associazioni rimane non del tutto chiaro: è noto che ABCC2 risulta espresso a livello della membrana canalicolare degli epatociti, della membrana apicale di cellule del tubulo renale prossimale e nella

barriera emato-encefalica. L'allele variante T di rs717620 è stato associato *in vitro* ad una ridotta espressione del trasportatore, anche se l'effetto riportato è piccolo e non è stato replicato in maniera chiara da analisi *in vivo*. Recentemente è stato osservato che questa variante genetica può influenzare anche la concentrazione di ABCC1. Siccome il metotressato viene estruso da molti trasportatori oltre che da ABCC2, si potrebbe valutare se la variante genetica individuata nel presente studio ha un ruolo in cambiamenti funzionali nel trasporto del metotressato che vanno aldilà dell'espressione di ABCC2.

Modelli farmacocinetici di popolazione hanno messo in luce che la variante rs717620 nella regione 5'-UTR di ABCC2 aumenta sia la clearance che il volume di distribuzione del metotressato somministrato mediante infusione endovenosa ad alte dosi, riducendone gli effetti tossici.

**Parole chiave:** proteine associate alla resistenza pleotropica ai farmaci, metotressato, polimorfismi, neoplasia linfoide, farmacocinetica.

#### Riferimento bibliografico

[Simon N](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2012 Oct 16 [Epub ahead of print].

## INFLUENZA DEI POLIMORFISMI DEL GENE *ORM1* NEL MANTENIMENTO DI UN DOSAGGIO STABILE DI WARFARIN

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Il warfarin viene ampiamente utilizzato nella terapia antitrombotica di diverse patologie. A causa della sua ristretta finestra terapeutica, il dosaggio deve essere continuamente aggiustato in base alla valutazione periodica del tempo di protrombina e dell'*International Normalized Ratio* (INR), per assicurarne l'efficacia ed evitare effetti avversi. Tuttavia, l'uso clinico del warfarin è ancora difficile da gestire a causa delle variazioni interindividuali, che spesso comportano l'insorgenza di reazioni avverse serie. L'orosomucoide (ORM) è una glicoproteina acida abbondante nel plasma, che lega non solo farmaci basici ma anche acidi, come il warfarin e gioca un ruolo importante nelle reazioni da farmaci. L'espressione dell'ORM viene controllata da due geni arrangiati in tandem, l'*AGP1* e l'*AGP2*, che codificano rispettivamente per l'ORM1 e l'ORM2. Il locus *ORM2* è monomorfo nella maggior parte della popolazione, mentre l'*ORM1* possiede tre fenotipi, *ORM1\*F1*, *ORM1\*S* ed *ORM1\*F2*: i primi due, ampiamente distribuiti nella popolazione, differiscono per la presenza della mutazione rs17650, mentre l'*ORM1\*F2* è una variante molto rara nella popolazione bianca ed asiatica. In particolare, la frequenza più bassa dell'allele *ORM1\*S* è stata riscontrata nelle Filippine (16.9%), mentre la più alta in Italia (38.9%). Il polimorfismo rs17650 dell'*ORM1* ha mostrato influenze sulla capacità dell'ORM di legare farmaci come la chinidina, l'amitriptilina e la nortriptilina. In uno studio *in vivo*, la clearance apparente dell'indinavir è risultata significativamente più elevata nei portatori dell'*ORM1\*F1/F1* rispetto ai portatori dell'*\*F1/S* e dell'*\*S/S*. Inoltre, sembra che i polimorfismi del gene *ORM* possano influenzare il legame del warfarin a questa proteina.

Questo studio è stato condotto per valutare l'influenza del polimorfismo rs17650 dell'*ORM1* sull'aggiustamento del dosaggio del warfarin. Allo stesso tempo, sono stati anche analizzati i polimorfismi rs1057910 (\*3) del citocromo *CYP2C9* e rs7294 (-1639 G>A) della subunità 1 del complesso della vitamina k epossido riduttasi (*VKORC1*), dei quali è ben nota l'influenza sulla terapia con warfarin.

In questo studio sono stati arruolati, presso l'ospedale di XiangYa, pazienti in terapia stabile con warfarin dopo chirurgia cardiotoracica per sostituzione valvolare. Ogni paziente doveva aver iniziato la terapia da almeno tre mesi e non assumere farmaci per cui sono note interazioni con il warfarin. Sono stati raccolti campioni ematici per l'analisi del genotipo.

Sono stati reclutati 191 pazienti con età media di 41.6±11 anni (17-70 anni), dei quali 78 erano maschi (40.8%). Tutti i pazienti reclutati avevano iniziato la terapia con warfarin a seguito di un intervento di sostituzione valvolare, ed avevano un INR ben controllato compreso tra 1.8 e 3.0, con dosi stabili di farmaco da almeno tre mesi. Il dosaggio del warfarin è risultato parzialmente correlato con l'rs1057910 del *CYP2C9* ( $P<0.001$ ), l'rs7294 del *VKORC1* ( $P<0.001$ ), e l'rs17650 dell'*ORM1* ( $P=0.002$ ). Il sesso ( $P=0.408$ ), il peso

( $P=0.305$ ), l'età ( $P=0.199$ ) ed il valore di INR ( $P=0.343$ ) non hanno mostrato un'associazione significativa con il dosaggio del warfarin. Dai risultati dell'analisi di regressione multipla è emerso che il 24% delle variazioni del dosaggio poteva essere spiegato dal genotipo di questi tre geni. La dose media giornaliera nei 96 pazienti con genotipo *wild-type* ( $AA*F*F*I*I$ ;  $3.0\pm 1.1$  mg) è risultata significativamente minore di quella dei 9 pazienti con genotipo  $AG*F*F*I*I$  ( $3.9\pm 0.9$  mg;  $P=0.013$ ) e dei 10 pazienti con genotipo  $AG*F*S*I*I$  ( $3.8\pm 0.7$  mg;  $P=0.011$ ). Il dosaggio dei 96 pazienti con  $AA*F*F*I*I$  ( $3.0\pm 1.1$  mg) è risultato significativamente diverso ( $P=0.049$ ) anche rispetto a quello dei 52 pazienti con genotipo  $AA*F*S*I*I$  ( $2.7\pm 0.7$  mg) e degli 11 pazienti con il genotipo  $AA*S*S*I*I$  ( $2.5\pm 0.6$  mg). La dose media nei 6 pazienti con genotipo  $AG*F*S*I*3$  ( $2.0\pm 0.3$  mg) è stata inoltre significativamente più bassa rispetto a quella utilizzata nei pazienti con genotipo *wild-type* ( $AA*F*F*I*I$ ) ( $P=0.018$ ).

Studi precedenti hanno mostrato come i polimorfismi dei geni *CYP2C9* e *VKORC1* siano i fattori genetici più importanti nel determinare le variazioni del dosaggio del warfarin. Le varianti genetiche comuni del *CYP2C9* alterano l'eliminazione in vivo del farmaco durante il processo di biotrasformazione, mentre le varianti del *VKORC1* riducono la sensibilità al warfarin. Studi successivi hanno identificato il polimorfismo rs2108622 del *CYP4F2*, come un fattore genetico aggiuntivo con impatto sulla terapia anticoagulante orale: il *CYP4F2* metabolizza la vitamina  $k_1$ , ed il polimorfismo rs2108622 ne riduce l'attività enzimatica portando a livelli epatici elevati di vitamina  $k_1$  ed alla richiesta di un dosaggio maggiore di farmaco per ottenere la stessa risposta anticoagulante. Tuttavia, altri studi non hanno trovato associazione significativa tra questo polimorfismo ed il dosaggio dell'anticoagulante. Una meta-analisi successiva ha dimostrato come il polimorfismo del *CYP4F2* possieda una moderata, ma statisticamente significativa, associazione con le variazioni del dosaggio del warfarin.

La variabilità nella terapia con warfarin è geneticamente determinata in larga parte, e questo ha portato all'esecuzione di molti studi su polimorfismi funzionali di molti altri geni, come l'*APOE*, l'*EPXH1* e la *P-gp*. Studi precedenti sulla possibile influenza del gene *ORM1* sulla terapia con warfarin, hanno trovato solo una debole associazione dei polimorfismi rs167390 and rs3762055 con la variabilità nel dosaggio della terapia anticoagulante orale. In questo studio, invece, è emersa un'associazione significativa tra le variazioni del gene *ORM1* ed il dosaggio del warfarin. Nei pazienti con i genotipi  $AA*F*S*I*I$  e  $AA*S*S*I*I$  i dosaggi dell'anticoagulante sono risultati più bassi di quelli dei pazienti *wild-type* (dose media ridotta rispettivamente di 0.3 e 0.5 mg rispetto ai 3 mg dei *wild-type*). In linea con le conoscenze sulla farmacogenetica della terapia con warfarin, i pazienti con genotipo *VKORC1-1639 G* hanno richiesto una dose più elevata rispetto ai *wild-type* ( $P<0.001$ ). L'incremento medio nel dosaggio del warfarin nei pazienti con genotipo  $AG*F*F*I*I$  è stato di 1.5 mg rispetto a quello dei pazienti *wild-type* ( $P<0.001$ ). L'allele \*3 ha dimostrato di influenzare la terapia con warfarin, con la necessità di un dosaggio di 0.7 mg minore nei pazienti con questo allele rispetto all'allele \*1 ( $P=0.011$ ). I pazienti con  $ORM1*S/*S$  ed  $ORM1*F/*S$ , costituenti il 7.3 ed il 37.2% della coorte di 191 pazienti, hanno richiesto un dosaggio di warfarin più basso di circa il 10 ed il 17% rispetto ai *wild-type*. In aggiunta, a causa degli effetti coordinati dell' $ORM1*S$  e del  $CYP2C9*3$ , i pazienti con genotipi  $S*S*I*3$ ,  $*F*S*3*3$  o  $*S*S*3*3$  potrebbero essere molto sensibili alla terapia con warfarin ed a rischio di emorragie. Pertanto, il polimorfismo *ORM1* rappresenta un fattore genetico maggiore, che merita una grande attenzione nella terapia con warfarin. Più del 97% del warfarin è legato nel plasma all'albumina, ed il 3% è in forma libera attiva. La richiesta di aggiustamento posologico nella terapia anticoagulante cronica è strettamente legata alla *clearance* del farmaco non legato. Comunque, i risultati di questo studio mostrano che i pazienti con genotipo  $*S*S$  necessitano di un dosaggio inferiore rispetto ai pazienti con genotipo  $*F/*F$ , anche se l'*ORM1* non appartiene alle proteine responsabile della *clearance* del warfarin libero. L'*ORM1* sembra coinvolto nel legame plasmatico del farmaco, selettivo per l'enantiomero S. Gli autori di due studi di *binding* in vitro hanno concluso che l' $ORM1*S$  possiede più siti di legame ed esibisce una maggiore affinità per vari farmaci basici rispetto all' $ORM1*F$ . Gli individui con  $*S*S$  possono, inoltre, avere una capacità di legame maggiore per il warfarin: in questo caso l'*ORM1* aiuta a conservare una frazione maggiore del farmaco nella fase di assorbimento, protegge dal metabolismo epatico di primo passaggio e rilascia la frazione legata addizionale nella fase di eliminazione prolungandone l'effetto. Quindi, i pazienti con questo genotipo necessitano di una dose minore di warfarin per mantenere la capacità anticoagulante. A parità di dosaggio, i pazienti con variante  $*S*S$  possono avere una biodisponibilità maggiore, una ridotta *clearance* ed una emivita più lunga, e possono quindi richiedere un dosaggio più basso per mantenere l'effetto anticoagulante rispetto ai pazienti con  $*F/*F$ . Inoltre, la concentrazione della proteina orosomucoida può cambiare in

varie condizioni fisiologiche e patologiche: concentrazioni del 50-60% più elevate rispetto a quelle medie della popolazione sana sono state riscontrate in pazienti con infezioni. Pertanto, il dosaggio in questi pazienti dovrebbe essere aggiustato per bilanciare le fluttuazioni dei livelli della ORM1. Sono infine necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza dell'associazione del warfarin con farmaci che possono competere per il legame alla ORM1, come la chinidina, la nortriptilina, il propranololo.

In conclusione, questo studio è il primo a mostrare come il polimorfismo rs17650 dell'*ORM1* influenzi indipendentemente, ed in aggiunta ai polimorfismi del *CYP2C9*, il mantenimento delle dosi durante la terapia con warfarin. I portatori dell'*ORM1*\*S hanno richiesto dosi di mantenimento minori per raggiungere e mantenere un livello anticoagulante ottimale.

**Parole chiave:** warfarin, *ORM1*, *CYP2C9* e *VKORC1*.

#### Riferimento bibliografico

[Wang LS](#) et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 Dec 4. [Epub ahead of print].

## RUOLO DELLE VARIANTI GENICHE DI IL28B E SOCS3 SULL'EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C IN PAZIENTI CO-INFETTATI DA EPATITE C E HIV

A cura della Dott.ssa Eleonora Turrini

Pazienti co-infettati dal virus dell'epatite C (HCV) e dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV) sotto attualmente sottoposti a trattamento di 48 settimane con interferone pegilato (pegINF $\alpha$ ) e ribavirina. La risposta a questo regime terapeutico varia sensibilmente tra individui e svariati studi hanno identificato come fattori responsabili di questa variabilità: età, durata dell'infezione, genotipo di HCV, livelli di HCV nel plasma, grado di fibrosi del fegato. Dal 2009, vari studi indipendenti dimostrano come i polimorfismi rs12979860 e rs8099917 dell'interleuchina 28B (IL28B) siano associati a *clearance* spontanea di HCV e ad una risposta virale sostenuta al trattamento con pegINF $\alpha$  e ribavirina in pazienti affetti unicamente da HCV. Ulteriori studi confermano tali associazioni in pazienti co-infettati da HCV e HIV. Il presente studio rappresenta uno sottostudio del *trial* randomizzato, prospettico e multicentrico che confronta efficacia e sicurezza di pegINF $\alpha$  2a e 2b e ribavirina in pazienti co-infettati da HCV e HIV. Viene qui valutata la relazione tra efficacia e sicurezza del trattamento con polimorfismi in geni che codificano per proteine coinvolte nel metabolismo dell'interferone  $\alpha$  e ribavirina e nella difesa dai virus.

Dei 182 pazienti facenti parte dello studio iniziale, per 123 era accessibile il DNA e di questi 10 pazienti hanno interrotto lo studio (2 volontari e 8 per violazione del protocollo) e 14 non hanno rispettato il regime terapeutico delle 48 settimane causa effetti avversi gravi. Quindi 99 pazienti sono stati arruolati nel sottostudio per l'efficacia e per quel che riguarda la sicurezza a questi sono stati aggiunti i 14 pazienti che hanno interrotto il trattamento causa effetti avversi gravi (n=113). I pazienti sono stati valutati prima dell'inizio del trattamento, 2 settimane dopo l'inizio della terapia e ogni 4 settimane fino alla fine della terapia. Un'ultima valutazione per la risposta virale sostenuta (*sustained viral response*, SVR) è stata fatta 24 settimane dopo la cessazione della terapia. Tutti i partecipanti hanno fornito il loro consenso informato e i comitati etici istituzionali dei centri partecipanti hanno approvato lo studio. La prima misura di efficacia della terapia è stata fatta secondo SVR che è stata definita come assenza nel plasma di HCV-RNA alla fine delle 24 settimane di follow-up dopo la terapia prevista di 48 settimane. Parametri secondari per la valutazione dell'efficacia sono stati: risposta virale precoce (*early virological response*, EVR) definita come HCV-RNA negativo o riduzione  $\geq 2$ log di HCV-RNA dalla *baseline* alla settimana 12 di trattamento; risposta virologica rapida (*rapid virological response*, RVR), definita come HCV-RNA negativo alla settimana 4 di trattamento ed infine ricadute, definite per pazienti con EVR, ma non SVR. Per la valutazione della sicurezza del trattamento si fa riferimento alla scala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità degli effetti avversi in blandi, moderati, severi o potenzialmente pericolosi per la vita. La terapia è stata interrotta per effetti avversi pericolosi per la vita, in caso di tossicità ematica è stata ridotta la dose di pegINF $\alpha$  e ribavirina come da raccomandazioni terapeutiche e le dosi sono state riportate a regime una volta che i valori ematici si fossero normalizzati. L'anemia è stata considerata per valori emoglobina  $< 10.5$ g/dL, la neutropenia per una conta di

neutrofili  $<2.5 \times 10^9$  cells/L; la trombocitopenia con conta piastrinica  $<125 \times 10^9$  piastrine/L. La depressione è stata valutata dal medico secondo i parametri SCID (classificazione DSM-IV). Gli effetti gastrointestinali considerati erano nausea, vomito e/o dolori addominali. La sindrome simil-influenzale è stata definita in presenza di affaticamento, febbre, mialgia e mal di testa.

Per quel che riguarda l'efficacia, RVR è stata associata in modo significativo al polimorfismo rs8099917 di IL28B in quanto i portatori dell'allele T erano associati a una maggiore risposta ( $P = 0.03$ ) e al polimorfismo rs231775 di CTLA4, per cui portatori dell'allele A erano associati a miglior risposta ( $P = 0.004$ ). Soltanto il polimorfismo sopraindicato è stato associato a SVR ( $P = 0.004$ ). Nell'analisi multivariata, il solo gene associato in modo indipendente a SVR è stato IL28B (OR 2.61, 95% CI, 1.2-5.6,  $P = 0.01$ ).

Per quel che riguarda i risultati relativi alla sicurezza non sono state trovate associazioni significative tra la sindrome simil-influenzale e la depressione con nessuno dei genotipi studiati. Disturbi gastrointestinali sono stati associati significativamente al polimorfismo di ITPA rs1127354 ( $P = 0.04$ ); l'anemia è stata associata in modo significativo ai polimorfismi OAS1 rs2660 e CTL4 rs231775 ( $P = 0.049$  e  $0.045$ , rispettivamente) ed infine neutropenia e trombocitopenia sono state associate a al polimorfismo rs4969170 di SOCS3 ( $P = 0.02$  e  $0.002$ , rispettivamente). Dall'analisi multivariata è emerso che sia l'associazione del polimorfismo del gene SOCS3 con neutropenia (OR 0.26, 95% CI 0.09-0.75,  $P = 0.01$ ) che con trombocitopenia (OR 0.07, 95% CI 0.008-0.57,  $P = 0.01$ ) rimangono significative.

Nei pazienti co-infettati da HCV e HIV trattati con pegIFN $\alpha$  e ribavirina esiste un'associazione significativa tra il polimorfismo rs8099917 di IL28B e la SVR, ovvero risposta virale sostenuta. Il polimorfismo rs4969170 del gene SOCS3 è stato correlato in maniera statisticamente significativa con neutropenia e trombocitopenia indotte da HCV.

Il numero di pazienti del presente studio è limitato e questo rischia di compromettere le associazioni significative, sebbene la ben definita caratterizzazione fenotipica della popolazione ha portato ad analisi statisticamente attendibili anche in campioni così piccoli. Inoltre, la mancata selezione della coorte di pazienti in base al genotipo di HCV ha rappresentato un ulteriore limite, dato che il genotipo di HCV è un potente determinante nella risposta al trattamento. Nonostante questi limiti, questo è il primo studio farmacogenetico fatto su un trial clinico randomizzato di pazienti co-infettati da HCV e HIV.

**Parole chiave:** pazienti coinfezioni da HCV-HIV, interferone pegilato e ribavirina, polimorfismi IL28B e SOCS3.

#### Riferimento bibliografico

[Vidal F](#) et al. *PLoS One* 2012, 7(11): e47725.

## ASSOCIAZIONE DI SNPS NEL GENE ERCC1 CON L'OUTCOME IN PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO UROTELIALE TRATTATI CON PLATINO: UNO STUDIO DELL' HELLENIC COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il cancro uroteliale (UC) rimane ad oggi una delle più comuni malattie del tratto urinario con un'incidenza annuale di 71,000 casi negli USA. La maggior parte si presentano come tumori superficiali e richiedono solo trattamenti locali, tuttavia il 25% degli UCs sono invasivi ed il 5% sviluppano metastasi; inoltre approssimativamente la metà dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per tumore invasivo, va incontro a ricadute. Il trattamento d'elezione per tumore inoperabile, metastatico o di ricaduta è la chemioterapia, MVAC, metotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino, o GC, gemcitabina e cisplatino come alternativa. In entrambi i casi e in tutte le terapie platino-basate, dopo un'iniziale risposta si assiste a progressione per tutti i pazienti. Inoltre anche i casi di chemioterapia di seconda linea con platino sono caratterizzati da un'efficacia molto limitata. La combinazione di queste due limitazioni delle chemioterapie platino-basate porta a credere che la resistenza al platino sia il fattore chiave dello scarso *outcome* dei pazienti affetti da UC avanzato. Tali premesse sottolineano l'importanza di poter identificare quei pazienti resistenti alla chemioterapia e quindi l'identificazione dei geni che giocano un ruolo chiave nella risposta alla

chemioterapia potrebbe essere utile. Uno dei meccanismi critici che conferisce resistenza ai composti del platino è il complesso NER (*nucleotide excision repair*); uno dei principali componenti del NER è il gene ERCC1, che può formare con XPF una struttura catalitica in grado di dissociare gli addotti platino-indotti. Aumentati livelli intracellulari di ERCC1 sono associati con maggiore funzionalità del NER e quindi con un' aumentata resistenza a chemioterapia platino basata.

Benché gli SNP siano ereditari, mentre i livelli tumorali di ERCC1 risultano da cambiamenti acquisiti durante lo sviluppo tumorale, tuttavia è stato ipotizzato che due polimorfismi comuni in ERCC1, 19007C>T (rs11615) e 8092C>A (rs3212986) siano associati con l'attività tumorale (Yu JJ et al. *Int J Oncol* 2000, 16(3):555-60); questi due SNPs sono associati con una minor attività del NER ed una minor contro l'azione del platino.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'associazione tra rs11615 e rs3212986 e l'efficacia della chemioterapia basata sul platino in pazienti con UC avanzato.

I pazienti selezionati per questo studio dovevano essere affetti da cancro uroteliale avanzato ed essere trattati con chemioterapia platino-basata in prima linea. *Overall survival* (OS) è stato definito come l'intervallo di tempo tra l'inizio del trattamento e la morte o la data dell'ultimo contatto avuto con il paziente ancora in vita; *progression free survival* (PFS) come l'intervallo di tempo tra la data di inizio del trattamento e la data di ricomparsa o l'ultimo contatto avuto con il paziente prima della ricaduta. Inizialmente sono stati identificati un totale di 142 pazienti con carcinoma uroteliale, istopatologicamente confermato, trattati con chemioterapia platino-basata; 29 pazienti sono stati esclusi per mancanza di informazioni cliniche o tumore in stadio non avanzato. I 113 pazienti eleggibili sono stati trattati con due diversi tipi di chemioterapia: in particolare, 58 pazienti sono stati inclusi in uno studio di fase III randomizzato che comparava la combinazione *dose-dense* (DD) metotrexate-doxorubicina e cisplatino (MVAC) con gemcitabina + cisplatino (GC); 31 pazienti sono stati trattati con DD MVAC al di fuori del contesto dello studio randomizzato e infine 24 hanno ricevuto una combinazione carboplatino/gemcitabina bisettimanalmente.

Dopo aver estratto il DNA da un ml di sangue si è proceduto mediante un'analisi genotipica dei polimorfismi del gene ERCC, 19007C>T (rs11615) e 8092C>A (rs3212986); 78 dei 113 soggetti (69%) sono risultati portatori dell'allele polimorfico 19007T: 51 (45%) erano eterozigosi (C/T) e 27 (24%) erano omozigoti (T/T). 53 pazienti (47%) erano portatori della variante polimorfica 8092A: in particolare le frequenze per i genotipi C/A e A/A erano 37% e 10% rispettivamente.

I portatori dello SNP 8092 C>A erano significativamente meno frequenti tra i pazienti con genotipo TT (30 vs 52%;  $p = 0.048$ ) mentre nessun paziente era omozigote per entrambi i polimorfismi. Le metastasi ossee erano più frequenti tra i pazienti senza allele polimorfico 19007T (9/34, 26% tra quelli con genotipo C/C vs 7/77, 9% tra quelli con genotipo C/T e T/T;  $p = 0.034$ ). Malattie peritoneali erano più frequenti tra gli omozigoti per l'allele polimorfico 8092A (27% [genotipo A/A] vs 4% [genotipo C/A] vs 0% genotipo C/C;  $p < 0.001$ ) ed esclusivamente presenti tra i soggetti eterozigoti per l'allele 19007T (10% [genotipo C/T] vs 0% [genotipo T/T] vs 0% genotipo C/C;  $p < 0.046$ ).

Successivamente sono state analizzate la correlazione tra SNPs e risposta tumorale, PFS e sopravvivenza cancro-specifica; 88 pazienti sono stati valutati per la risposta.

Il tasso di risposta è risultato essere del 67% con numericamente meno risposte tra i pazienti trattati con carboplatino rispetto a quelli con cisplatino (47 vs 71%;  $p = 0.084$ ); si sono osservati tassi di risposte simili per DD MVAC e DD GC (73 vs 67).

Per 4 dei 113 pazienti non si aveva alcun dato riguardo ai follow-up; dei 109 rimanenti, 76 (70%) sono andati incontro a ricomparsa e 65 (60%) sono morti durante un follow-up medio di 42 mesi.

Il PFS media è stata di 9.3 mesi (95%CI: 7.5-11) mentre la sopravvivenza cancro-specifica (CSS) di 19.7 mesi (95%CI: 12.1-27.3)

Tra i 6 genotipi riscontrati, solo il genotipo T/T è risultato essere associato con una prolungata CSS (C/C + C/T vs T/T;  $p = 0.023$ ).

L'associazione indipendente del genotipo T/T con la prognosi è stato poi successivamente confermata in un modello di regressione di Cox. Per quanto riguarda la PFS, soltanto l'assenza di metastasi nel fegato (HR: 0.475; 95% CI: 0.275-0.792;  $p = 0.008$ ) e nei polmoni (HR: 0.514; 95% CI: 0.335-0.854;  $p = 0.013$ ) era fattore indipendente di prognosi favorevole.

In conclusione, questo studio ha messo in luce come i geni della riparazione del DNA possano giocare un ruolo importante nella prognosi di pazienti affetti da cancro uroteliale avanzato, trattati con chemioterapia platino-basata. I risultati suggeriscono che il genotipo T/T per il polimorfismo 19007C>T di ERCC1, rs11615, è associato con una prolungata sopravvivenza cancro-specifica; pazienti con questo genotipo hanno una riduzione maggiore di due fold del rischio di morte derivata da UC.

**Parole chiave:** cancro uroteliale, chemioterapia platino-basata, ERCC1

#### Riferimento bibliografico

[Nikitas N](#) et al. *Pharmacogenomics* 2012, 13(14):1595-607.

## IL GENE CHE CODIFICA PER L'ENZIMA DIAMINO OSSIDASI È ASSOCIATO ALLE REAZIONI DA IPERSENSIBILITÀ AGLI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

Le reazioni da ipersensibilità farmaco-indotte rappresentano il 5-10% delle reazioni avverse da farmaco e sono generalmente dose-indipendenti. In particolare, gli antinfiammatori non steroidei (NSAIDs) si collocano tra le classi di farmaci che provocano con maggior frequenza reazioni da ipersensibilità. Lo sviluppo di tali reazioni ed il pattern delle manifestazioni cliniche sono verosimilmente dovuti all'interazione di numerosi fattori clinici, ambientali e genetici. Indipendentemente dai meccanismi "trigger", i sintomi clinici dell'ipersensibilità da NSAIDs sono conseguenti al rilascio di istamina e di altri mediatori, come i peptidil-leucotrieni. L'istamina è sintetizzata dall'enzima L-istidina decarbossilasi (HDC) e viene catabolizzata dall'istamina N-metiltransferasi (HNMT) e dalla diamino ossidasi (DAO). Obiettivo dello studio è stato quello di valutare il ruolo di 7 polimorfismi funzionali nei geni DAO (rs2052129, rs10156191, rs1049742, rs1049793), HDC (rs17740607, rs2073440) e HNMT (rs1801105) come fattori di rischio per lo sviluppo di reazioni da ipersensibilità ai NSAIDs.

In questo studio sono stati arruolati 442 pazienti Caucasici (età media  $41,0 \pm 15,2$  di cui 215 di sesso femminile), caratterizzati da due o più episodi progressivi di ipersensibilità a due o più NSAIDs. Di questi, 342 pazienti sono stati reclutati presso l'Ospedale "Carlos Haya" di Malaga (Spagna) ed i rimanenti 100 presso gli Ospedali "Infanta Leonor" e "Cruz-Roja" di Madrid (Spagna). Come gruppo di controllo è stata utilizzata una coorte comprendente 414 soggetti sani, di origine Caucasica, di cui 268 provenienti dalla regione di Malaga e 146 da Madrid. Lo stato atopico nei pazienti con ipersensibilità è stato valutato mediante questionario clinico, prick test (test diagnostico allergologico cutaneo) e misurazione dei livelli di IgE nel siero. I pazienti sono stati suddivisi in diversi sottogruppi in base al sintomo clinico manifestato: orticaria ed angioedema, sintomi respiratori (asma e/o riniti), anafilassi, sintomi misti. Il DNA è stato estratto da leucociti di sangue periferico; la genotipizzazione è stata condotta mediante Real-Time PCR.

I risultati hanno evidenziato una maggior frequenza dell'allele Met del polimorfismo DAO rs10156191 (Thr16Met) nel gruppo di pazienti con ipersensibilità ai NSAIDs [OR= 1,59; 95% CI =1,27-2,00; P=0,00006]. L'associazione con l'allele Met rimane significativa anche dopo correzione per test multipli secondo Bonferroni ( $P_{\text{corr Bonferroni}}=0,0003$ ). Inoltre, l'allele Glu della variante rs2073440 (Glu644Asp) del gene HDC risulta più frequente nei pazienti con ipersensibilità rispetto ai controlli sani [OR= 1,85; 95% CI =1,16-2,97; P=0,009;  $P_{\text{corr Bonferroni}}=0,018$ ]. Nessuno degli altri polimorfismi analizzati risulta associato al rischio di ipersensibilità ai NSAIDs. Dopo stratificazione dei pazienti in base alla provenienza geografica (Malaga o Madrid), la variante DAO rs10156191, ma non la variante HDC rs2073440, risulta correlata al rischio di ipersensibilità ai NSAIDs in entrambi i sottogruppi. Infine, l'allele Met del polimorfismo rs10156191 (Thr16Met) nel gene DAO risulta correlato a ciascuno dei sintomi considerati (orticaria ed angioedema, anafilassi, sintomi respiratori, sintomi misti), ed in particolare con lo sviluppo di sintomi respiratori [OR=2,11; 95% CI=1,42-3,14; p=0,0002;  $P_{\text{corr Bonferroni}}=0,0008$ ].

Questo studio ha valutato per la prima volta il ruolo dei polimorfismi a carico di geni implicati nell'omeostasi dell'istamina come fattori di rischio per lo sviluppo di reazioni da ipersensibilità a NSAIDs. I principali punti di forza del lavoro consistono nell'utilizzo di un'ampia coorte di pazienti, con dettagliata

caratterizzazione dei sintomi clinici, e nel reclutamento di soggetti controllo provenienti dalle stesse aree geografiche. I risultati hanno chiaramente evidenziato il coinvolgimento del polimorfismo DAO rs10156191 (Thr16Met) come fattore di rischio per lo sviluppo di reazioni da ipersensibilità ai NSAIDs. Tale variante determina una riduzione dell'attività dell'enzima diamino ossidasi e quindi una riduzione del metabolismo dell'istamina extracellulare. Questi risultati sono pertanto in accordo con l'ipotesi generale che polimorfismi in grado di modificare l'attività di enzimi coinvolti nel metabolismo dell'istamina possono aumentare il rischio o modificare il quadro sintomatico di malattie di natura allergica in cui l'istamina gioca un ruolo importante. Futuri studi sono tuttavia necessari per approfondire la comprensione dei meccanismi comuni alla base del quadro clinico delle reazioni da ipersensibilità a più NSAIDs, a prescindere dai meccanismi trigger farmaco-specifici.

In conclusione, il polimorfismo rs10156191 a carico del gene che codifica per l'enzima diamino ossidasi è correlato allo sviluppo di reazioni da ipersensibilità a NSAIDs.

**Parole chiave:** ipersensibilità, NSAIDs, istamina, diamino ossidasi.

#### Riferimento bibliografico

[Agúndez JA](#) et al. *PLoS One* 2012, 7(11):e47571.

## POLIMORFISMI DEI GENI HLA INFLUENZANO LO SVILUPPO DI RASH CUTANEO IN SEGUITO AL TRATTAMENTO CON INIBITORI DEL RECETTORE DI EGF

A cura del Dott. Vittorio Simeon

Il recettore EGF umano (EGFR) è una tirosina chinasi di classe I in grado di influenzare la crescita, la proliferazione e il differenziamento delle cellule epiteliali. La scoperta che EGFR è over-espresso in vari tessuti tumorali ha portato allo sviluppo di numerosi inibitori del recettore di EGF (EGFRIs) come trattamento anticancro. Questi agenti sono stati utilizzati con enorme successo in numerosi pazienti. Ciononostante, è stata osservata una grande variabilità clinica nella risposta terapeutica ed in molti studi è stata evidenziata una correlazione tra lo sviluppo di rash cutaneo e la risposta al trattamento in vari sottotipi tumorali, incluso il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), il cancro del colon-retto e il carcinoma del pancreas. La tossicità cutanea associata al trattamento con EGFRi è un tipico evento avverso osservato nella maggioranza dei pazienti trattati con anticorpi monoclonali (cetuximab o panitumumab) o inibitori delle tirosin-chinasi (erlotinib e gefitinib). La tipologia comunemente osservata di tossicità cutanea include rash papulo-pustolosi (anche descritto come eruzione acneiforme), xerosi, cambiamento ad unghie e capelli e prurito. Di questi, il rash cutaneo è un evento comunemente osservato nei pazienti trattati (45-100%). Si presenta solitamente nelle prime settimane di terapia, raggiungendo il massimo della reazione dopo 2-3 settimane. In letteratura è noto che l'effetto a valle della terapia con EGFRi sulle cellule target è in grado di modificare l'espressione di geni pro-infiammatori. Questo effetto può essere presente anche nei linfociti T dato che è nota l'espressione di EGFR in queste cellule. La reazione cellula T-mediata è un noto meccanismo di sviluppo di rash cutaneo sia nel contesto della ipersensibilità da farmaci che nelle reazioni autoimmunitarie.

Gli antigeni HLA sono molecole chiave nella immunosorveglianza e nella presentazione dell'antigene. Cambiamenti nella regolazione delle cellule T, degli epitopi HLA, dell'espressione degli HLA possono generare cloni di cellule T autoreattivi. Quindi la modulazione dell'interazione delle cellule effettrici immunitarie HLA può essere indotta da farmaci e dall'ipersensibilità associata all'HLA come già riportato per l'abacavir (HLA-B\*57:01), la nevirapina (HLA-DRB1\*01:01 e HLA-B\*35:05), carbamazepina (HLA-B\*15:02) ed allopurinolo (HLA-B\*58:01).

Scopo del lavoro pubblicato da Daniel Fuerst e collaboratori su *Pharmacogenomics* è stato quello di valutare l'impatto potenziale dei polimorfismi dei geni HLA sullo sviluppo e la severità dei rash cutanei come risposta di ipersensibilità al trattamento con EGFRi.

Nel periodo tra settembre 2008 e novembre 2010 sono stati reclutati consecutivamente 105 pazienti trattati con EGFRi ed inclusi nello studio multicentrico già precedentemente pubblicato (Parmar et al.

*Pharmacogenomics J* 2011 Dec 13 [Epub ahead of print]). La severità dei rash cutanei indotti da EGFR sono stati classificati dal medico che somministrava il trattamento in accordo con i criteri di tossicità del National Cancer Institute (NCI common toxicity criteria). La comparsa e la severità della tossicità cutanea e della diarrea è stata registrata settimanalmente durante le prime quattro settimane dopo l'inizio del trattamento e i gradi di tossicità più alti sono stati utilizzati per le analisi.

La tipizzazione ad alta risoluzione dei geni HLA è stata effettuata per HLA-A, B, C e DRB1 utilizzando i kit di analisi H-Seq-ABC e H-Seq-DR, con l'inclusione delle informazioni sugli esoni 2 e 3 per i geni della HLA di classe I e del solo esone 2 per i geni HLA di classe II.

Sono state determinate le frequenze alleliche per i loci HLA. Gli alleli con frequenze maggiori dello 0.05 sono state analizzate separatamente, mentre gli alleli con frequenze inferiori allo 0.05 sono state raggruppate sul piano del locus. Il rash cutaneo è stato classificato come assente o presente (grado 0 vs grado 1-4). Il test chi quadrato o di Fisher è stato utilizzato per comparare la distribuzione degli alleli HLA tra i gruppi. Infine, un modello logistico univariato e multivariato è stato utilizzato per stimare gli hazard ratios (HRs).

L'incidenza di rash cutaneo durante la terapia è stata dell'81.9% (n=86), maggiormente per grado 1 o 2 (37.1 e 37.9). Non è stato osservato alcun rash cutaneo di tipo 4. Dopo analisi con regressione logistica, è stato evidenziato un hazard ratio statisticamente significativo di 0.377 (95% CI: 0.175 - 0.810; p=0.012) per HLA-A\*02:01 ed un rischio più basso per lo sviluppo di rash cutaneo se comparato con i pazienti non portatori di questo allele. Inoltre, utilizzando un modello multivariato per tutti gli alleli HLA, sia HLA-A\*02:01 che HLA-B\*03:01 risultavano associati con un rischio minore di sviluppare rash cutaneo (rispettivamente, HR:0.277; 95% CI: 0.121 - 0.634; p=0.002 e HR:0.292; 95% CI: 0.113 - 0.752; p=0.011). Dato che il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) è caratterizzato da un forte *linkage disequilibrium*, sono state analizzate le associazioni di due locus alplotipici con l'evento di rash cutaneo e le combinazioni alplotipiche osservate erano statisticamente associate ad un ridotto rischio di evento avverso. Risulta molto interessante evidenziare che tutti i locus alplotipici osservati contenevano gli alleli HLA-A\*02:01 o HLA-B\*03:01, confermando l'osservazione precedente che i polimorfismi di HLA-A e B sono associati con lo sviluppo di rash cutaneo.

L'analisi delle varianti alleliche dei geni HLA ha quindi evidenziato una forte associazione per gli alleli HLA-A\*02:01 e HLA-B\*03:01, portando gli autori a concludere che così come per i precedenti casi dell'abacavir, della nevirapina, della carbamazepina e dell'allopurinolo, anche per gli inibitori del recettore EGF sarebbe indicato prescrivere la tipizzazione allelica in modo da rendere maggiormente sicura la terapia antitumorale riuscendo a prevenire la comparsa di rash cutaneo.

I polimorfismi degli alleli HLA-A\*02:01 e HLA-B\*03:01 sono associati con lo sviluppo di rash cutaneo in seguito a terapia con inibitori del recettore EGF.

**Parole chiave:** EGFR, HLA, rash cutaneo.

#### Riferimento bibliografico

[Fuerst D](#) et al. *Pharmacogenomics* 2012, 13(13):1469-76.

## GENOTIPO HLA E REAZIONI AVVERSE CUTANEE INDOTTE DA CARBAMAZEPINA: UNA REVIEW SISTEMATICA

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

La carbamazepina (CBZ) è un farmaco importante ed efficace nel trattamento dell'epilessia, nella nevralgia del trigemino e nel disturbo bipolare. Anche se generalmente ben tollerato, può causare reazioni avverse da farmaco (ADR) cutanee in circa il 10% dei pazienti. Le reazioni avverse possono variare dall'esantema maculo-papulare (MPE) a patologie, potenzialmente letali, come la sindrome da ipersensibilità (HSS), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN). SJS e TEN sono considerate due forme della stessa malattia e vengono distinte in base all'estensione del distacco dell'epidermide: 1-10% in SJS, 10-30% in una sindrome di sovrapposizione e maggiore del 30% nella TEN. Esse sono associate a significativa mortalità (fino al 30%) e elevata morbilità. Le caratteristiche cliniche della ipersensibilità da CBZ suggeriscono un'etiologia immuno-mediata. L'antigene leucocitario umano (HLA) svolge un ruolo

centrale nella risposta di ipersensibilità. Ciò è stato confermato da studi che mostrano forti associazioni con due alleli HLA. In particolare, l'allele HLA-B\*1502, presente nella maggior parte della popolazione cinese (Chung W.H. et al. *Nature* 2004, 428:486) e l'allele HLA-A\*3101, presente maggiormente nella popolazione giapponese e caucasica (Ozeki T. et al. *Hum Mol Genet* 2011,20:1034–41; McCormack M. et al. *N Engl J Med* 2011, 364:1134–43).

L'obiettivo di questo lavoro è stato esaminare sistematicamente gli studi che hanno valutato la relazione tra l'ipersensibilità alla CBZ e gli alleli HLA, per definirne la forza di associazione, e la relazione con le etnie studiate sinora. La meta-analisi, presente nello studio, ha valutato l'accuratezza diagnostica di un test genetico (HLA-B\*1502) per SJS/TEN, considerandone la sensibilità e la specificità, la relazione tra queste e l'eterogeneità nella accuratezza del test.

Sono stati selezionati e inclusi tutti gli studi che hanno indagato l'associazione tra l'ipersensibilità da CBZ e il genotipo HLA, da qualsiasi paese, sia caso-controllo che studi di coorte. E' stata accettata qualsiasi tecnica di genotipizzazione usata negli studi. Gli studi rilevanti sono stati evidenziati attraverso l'utilizzo di Medline (dal 1948), Cochrane register, Scopus (dal 1823) e Web of Knowledge (dal 1898) senza restrizioni di linguaggio (Novembre 2011). Nella ricerca sono stati inseriti i seguenti termini: "carbamazepina", "anticonvulsivanti", "antiepilettici", "ipersensibilità", "eruzione", "reazione avversa al farmaco", "necrolisi epidermica tossica", "sindrome di Stevens-Johnson", "HLA", "genetica", "farmacogenetica". Da un totale di 1.066 studi 23 studi sono stati ritenuti eleggibili per l'inclusione. Sono stati registrati i seguenti dati: appartenenza etnica delle popolazioni, criteri diagnostici e fenotipi di ipersensibilità, allele HLA studiato, popolazioni di controllo, tecniche di genotipizzazione per HLA. Quando gli autori non erano d'accordo circa l'ammissibilità degli studi, è stato raggiunto un consenso attraverso la valutazione congiunta. La qualità degli studi inclusi è stata valutata attraverso i criteri per la valutazione della qualità degli studi di farmacogenetica, come stabilito da Jorgensen e Williamson (Jorgensen A.L. & Williamson P.R. *Stat Med* 2008, 27:6547–69).

Un totale di 690 pazienti con ipersensibilità a CBZ sono stati genotipizzati e confrontati con 1585 CBZ-controlli tolleranti e 7.056 controlli nella popolazione. In questo studio, tutti i pazienti con SJS/TEN CBZ-indotte presentano l'allele HLA-B\*1502. Risulta confermata la forte associazione tra HLA-B\*1502 e SJS/TEN CBZ-indotte tra le popolazioni del sud-est asiatico come thailandesi, malesi e indù indiani. È interessante notare che studi in altre popolazioni asiatiche, come quella giapponese e coreana, e in quella europea non hanno evidenziato alcuna associazione tra HLA-B\*1502 e ADR cutanee CBZ-indotte. Ad oggi, studi in pazienti cinesi hanno dimostrato una forte associazione tra il genotipo HLA-B\*1502 e la suscettibilità a SJS/TEN indotta da CBZ, con odds ratio (OR) 2504 (95% intervallo di confidenza CI= 12649,522  $P=3.13 \times 10^{-27}$ ). Questa *review* sistematica determina la forza di questa associazione e precisa la proposta di screening genetico, determinando che l'allele HLA-B\*1502 nei pazienti asiatici è associato a odds ratio (OR) di 113,4 (95%CI= 51,2-251,0  $P < 1 \times 10^{-5}$ ) per Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) CBZ-indotte. La stima per i valori di sensibilità e specificità per questo gruppo è risultata 0,96 (95%CI= 0,69-0,99) e 0,88 (95%CI= 0,82-0,93), rispettivamente. L'analisi dell'associazione tra l'allele HLA-B\*1502 e HSS/MPE CBZ-indotte in pazienti asiatici e controlli tolleranti dimostra un'associazione non significativa con OR di 1,49 (95% CI=0,82-2,71  $P= 0.19$ ), con bassa eterogeneità tra gli studi ( $\tau^2= 0.00$ ). Inoltre, l'allele HLA-A\*3101 è risultato significativamente associato con tutti i fenotipi di ipersensibilità da CBZ in etnie diverse con un OR di 9.5 (95%CI= 6,4-13,9,  $P < 1 \times 10^{-5}$ ). I valori di sensibilità e specificità per il test dell'allele HLA-A\*3101 risultano essere 0,43 (95% CI= 0,24-0,62) e 0,92 (95% CI= 0,85-0,97), rispettivamente. Nella popolazione giapponese, per il test per HLA-A\*3101, come predittore di ADR cutanee CBZ-indotte, risulta una sensibilità e una specificità di 0,58 e di 0,87 mentre nei caucasici i dati per la sensibilità e la specificità risultano 0,26 e 0,96, rispettivamente.

In questo studio, combinando studi che analizzano lo stesso allele di rischio in popolazioni specifiche a titolo di meta-analisi, è stato migliorato il potere di calcolo delle stime degli effetti e l'impatto dei test genetici degli alleli nella clinica.

In conclusione, le ADR rappresentano un grave problema clinico determinando il 6,7% dei ricoveri ospedalieri e la causa sostanziale di degenza. Le ADR hanno un'eziologia multifattoriale e i fattori genetici possono essere importanti in molti casi. Le recenti scoperte di forte associazione tra l'ipersensibilità cutanea indotta da CBZ e gli alleli HLA offrono possibilità di prevenzione attraverso l'identificazione di genotipi ad alto rischio prima della prescrizione del farmaco. I dati di questa *review* sistematica dimostrano che due alleli

HLA predispongono a diverse forme di ipersensibilità da CBZ. I pazienti asiatici portatori dell'allele HLA-B\*1502 hanno una probabilità 113 volte maggiore di sviluppare una SJS/TEN CBZ-indotta e ai pazienti portatori dell'allele HLA-A\*3101 è associato un rischio nove volte maggiore di sviluppare tutti i fenotipi di ipersensibilità da CBZ in pazienti di diverse etnie. Il test per l'identificazione dell'allele HLA-B\*1502 è già utilizzato nei paesi asiatici, prima dell'inizio della terapia con CBZ, mentre il test HLA-A\*3101, identificato recentemente, non è ancora utilizzato dai medici come indagine pre-trattamento. È interessante notare, che uno studio prospettico thailandese ha dimostrato, in termini di rapporto costo-efficacia, che i costi di genotipizzazione pre-trattamento sarebbero inferiori ai costi di trattamento della SJS, utilizzando un test specifico per HLA-B\*1502 al posto di test per tutti gli alleli HLA (Locharemkul C. et al. *Epilepsia* 2010, 51: 936–38). Ad oggi, sono necessari ulteriori studi per valutare in diversi gruppi etnici l'associazione tra l'ipersensibilità da CBZ e frequenze degli alleli HLA, se questi test sono applicabili per altri fenotipi, come il danno epatico, se la presenza dell'allele HLA-A\*3101 predispone anche a reazioni di ipersensibilità con altri farmaci antiepilettici e definirne il rapporto costo-efficacia, necessario affinché il test sia accettato dai medici.

L'allele HLA-B\*1502 nei pazienti asiatici è associato a sindrome Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) indotte da CBZ e l'allele HLA-A\*3101 è associato allo sviluppo di tutti i fenotipi di ipersensibilità da CBZ in pazienti di diverse etnie.

**Parole chiave:** carbamazepina, HLA, ADR, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

**Riferimento bibliografico**

Yip VL et al. *Clin Pharmacol Ther* 2012, 92(6):757-65.

*La redazione augura a tutti un Felice Anno Nuovo*

**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](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 Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) 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.ssa Eleonora Turrini (Università di Bologna)
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](mailto: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@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

---

### DISCLAMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://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@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---