

**SIF - FARMACOGENETICA****Newsletter Numero 63 – Giugno 2014**

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

Sommario

⇒ Oncologia

- Analisi del ruolo di varianti del DNA mitocondriale nella predisposizione genetica alla tossicità indotta da radiazioni
- Polimorfismi di FCGR2A e FCGR3A e *outcome* clinico in pazienti con cancro colon-rettale metastatico trattati in prima linea con 5-fluorouracile/folinico e oxaliplatino +/- cetuximab
- Difetti degli alleli del gene TPMT per l'identificazione dei pazienti con fenotipo ad alto rischio

⇒ Neurologia

- Studio di associazione tra le varianti del gene *casein chinasi 1 epsilon* e la dipendenza da eroina nella popolazione cinese Han

⇒ Cardiovascolare

- Associazione tra la variante genetica della cicloossigenasi 2 e la malattia cardiovascolare
- Impatto della genotipizzazione del CYP2C19 sull'inibizione piastrinica nei pazienti con sindrome coronarica acuta e doppia antiaggregazione in emergenza

ONCOLOGIA

ANALISI DEL RUOLO DI VARIANTI DEL DNA MITOCONDRIALE NELLA PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLA TOSSICITÀ INDOTTA DA RADIAZIONI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

La radioterapia rappresenta una delle principali modalità di trattamento del carcinoma della prostata. Nonostante le tecniche di radioterapia siano state recentemente ottimizzate al fine di minimizzare l'irradiazione dei tessuti sani adiacenti al tumore, è tuttora clinicamente rilevante la percentuale di pazienti affetti da carcinoma prostatico che manifesta tossicità acuta o cronica al tratto gastrointestinale e genitourinario. Dalla letteratura emerge come oltre l'80% della variabilità nella risposta dei tessuti all'irradiazione sia attribuibile a fattori genetici. A tale proposito, è di recente interesse lo studio della plausibile correlazione tra alcune varianti del DNA mitocondriale (mtDNA) e la risposta dei tessuti sani alla

radioterapia. Il presupposto biologico alla base di questa ipotesi si fonda sulle seguenti evidenze scientifiche: a) l'accumulo di frammenti non riparati di DNA mitocondriale induce apoptosi nelle cellule di mammifero, suggerendo come l'azione diretta delle radiazioni sul mtDNA possa di per sé scatenare il processo di morte programmata nelle cellule; b) i mitocondri rappresentano la principale fonte di specie reattive dell'ossigeno nelle cellule eucariote: una catena respiratoria mitocondriale poco efficiente comporta un aumento del rilascio di H₂O₂ a livello citoplasmatico, risultante in una maggiore sensibilità delle cellule alle radiazioni; c) un'augmentata attività del NADPH ossidasi ed un'alterazione a lungo termine della funzionalità mitocondriale sfociano in un persistente stress ossidativo indotto da radiazioni ionizzanti. L'unico studio presente in letteratura, mirato ad analizzare la correlazione tra polimorfismi del mtDNA e tossicità radioindotta (Alsbeih et al. *Clin Cancer Res* 2009, 15:7352-60), ha evidenziato un'associazione significativa della variante A10398G, associata ad una ridotta attività respiratoria mitocondriale, con un elevato rischio di sviluppare fibrosi indotta da radiazioni. Nel presente studio, gli Autori hanno condotto uno studio di associazione al fine di confermare la correlazione tra la variante A10398G e l'insorgenza di tossicità radioindotta, ed analizzare il potenziale impatto di 15 SNPs del DNA mitocondriale, e degli aplogruppi da essi definiti, sulla suscettibilità dei tessuti sani alla tossicità radioindotta.

Lo studio è stato condotto su 606 pazienti spagnoli affetti da tumore alla prostata trattati con radioterapia conformazionale tridimensionale. Rispetto alla radioterapia convenzionale, tale tipologia di irradiazione sfrutta fasci di radiazioni conformati alla forma del volume bersaglio, garantendo una maggiore dose di irradiazione alla massa tumorale ed un significativo risparmio nell'irradiazione dei tessuti sani ad essa contigui. La valutazione prospettica degli effetti avversi radioindotti è stata effettuata tramite l'utilizzo dei *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE versione 3.0). La tossicità cronica è stata valutata nella finestra temporale dai 2 ai 5 anni successivi al termine del trattamento, con un follow-up routinario effettuato ogni 6 mesi.

È stata inoltre stimata, sulla base dei criteri *Standardized Total Average Toxicity score* (STAT), la *tossicità complessiva*, acuta e cronica, indotta da radioterapia per i seguenti *endpoints*: incontinenza/ritenzione urinaria, frequenza/urgenza urinaria, cistite, emorragia gastrointestinale, incontinenza anale, proctite, diarrea e costipazione. La *tossicità acuta complessiva* è stata misurata calcolando per ogni *endpoint* la variazione tra i punteggi rilevati al baseline e quelli riscontrati durante il trattamento e 3 mesi dopo il termine dello stesso. Di questi punteggi è stato poi selezionato, per ogni *endpoint* analizzato, il punteggio più alto ed è stato calcolato il punteggio complessivo di tossicità acuta per ciascun paziente. Allo stesso modo è stata valutata la tossicità cronica complessiva, considerando i punteggi più alti misurati per ogni *endpoint* durante l'arco temporale che intercorre tra i 2 ed i 5 anni successivi al termine della radioterapia.

Nell'analisi statistica di associazione sono stati inoltre analizzati i dati relativi alla *tossicità massima*, acuta e cronica, misurata tramite i criteri CTCAE, che è stata riscontrata durante il follow-up per ogni singolo paziente. Data una scala di punteggio da 0 a 5 per i criteri CTCAE v3.0, sono stati definiti pazienti con tossicità clinica non rilevante quelli con un punteggio di tossicità massima <2 e come affetti da *tossicità clinica rilevante* quelli con punteggio ≥ 2.

Il DNA dei pazienti arruolati è stato genotipizzato tramite tecnica MALDI-TOF MS per 15 SNPs, identificati come le più comuni varianti dei rami dell'albero filogenetico del DNA mitocondriale negli individui europei. Infine, è stato condotto uno studio di associazione al fine di indagare una possibile correlazione tra le 15 varianti genetiche del DNA mitocondriale (compresi gli aplogruppi da essi definiti) e la tossicità, acuta e cronica, misurata come *tossicità complessiva* (criteri STAT) o *tossicità massima* (scala CTCAE).

I dati relativi alla tossicità cronica radio-indotta, misurata ad almeno due anni dal termine della terapia, sono disponibili per 464 pazienti dei 606 appartenenti alla coorte in studio. Dall'analisi statistica effettuata sui dati di tossicità complessiva valutata tramite criteri STAT, emerge come l'associazione più statisticamente significativa sia quella tra la variante mitocondriale A12308G (nonché il suo aplogruppo U) e la *tossicità cronica complessiva* (P =0.03); tuttavia, tale associazione non mantiene la significatività statistica dopo correzione per test multipli (FDR q-value =0.25). Dall'analisi statistica effettuata sui dati di tossicità valutata tramite i criteri CTCAE, l'associazione statisticamente più significativa che si evidenzia è quella tra mtSNP A12308G (compreso l'aplogruppo R0 da esso definito) e la *tossicità cronica massima* (P =0.02). La significatività statistica non si mantiene in seguito a correzione per test multipli (FDR q-value =0.25). Infine, non si conferma la correlazione tra la variante A10398G e la tossicità radioindotta, valutata sia tramite i criteri STAT (tossicità acuta complessiva: P =0.07, FDR q-value =0.34; tossicità cronica complessiva: P

=0.16, FDR q-value =0.41) che tramite scala CTCAE (tossicità acuta massima: P =0.36, FDR q-value =0.45; tossicità cronica massima: P =0.18, FDR q-value =0.42).

I risultati di questo studio non confermano la correlazione tra la variante mitocondriale A10398G e l'insorgenza di tossicità radioindotta, descritta precedentemente da Alsbeih e colleghi (*Clin Cancer Res* 2009, 15:7352-60). Differenze nelle caratteristiche cliniche dei pazienti tra i due studi, un ridotto potere statistico e l'assenza di correzione per test multipli nello studio di Alsbeih, potrebbero spiegare questi risultati contrastanti. Inoltre, mentre nello studio di Alsbeih e colleghi è stata considerata unicamente l'associazione con l'insorgenza di fibrosi radioindotta, nel presente studio è stata valutata la correlazione con la radiotossicità complessiva o massima. Pertanto, è plausibile ipotizzare che l'associazione della variante A10398G sia limitata all'insorgenza di fibrosi. A tale riguardo è tuttavia importante sottolineare che recenti linee guida per gli studi di radiogenomica raccomandano la valutazione della tossicità complessiva piuttosto che quella tessuto-specifica.

In conclusione, questo studio non conferma la correlazione tra la variante mitocondriale A10398G e l'insorgenza di tossicità radioindotta, in un'ampia coorte di pazienti spagnoli affetti da carcinoma prostatico. Inoltre, nessuno dei polimorfismi analizzati a livello del DNA mitocondriale è risultato associato ad un aumento del rischio di tossicità indotta da radioterapia.

Parole chiave: radioterapia, tossicità radioindotta, DNA mitocondriale, A10398G

Riferimento bibliografico

Fachal L et al. *Radiother Oncol* 2014 Apr 16 [Epub ahead of print].

POLIMORFISMI DI FCGR2A E FCGR3A E OUTCOME CLINICO IN PAZIENTI CON CANCRO COLON-RETTALE METASTATICO TRATTATI IN PRIMA LINEA CON 5-FLUOROURACILE/FOLINICO E OXALIPLATINO +/- CETUXIMAB

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Nonostante l'introduzione di nuovi agenti chemioterapici e farmaci mirati, la prognosi del cancro colon-rettile metastatico (mCRC) rimane sfavorevole, con un sopravvivenza media tra i 12 mesi ed i 2 anni .

Cetuximab, un anticorpo monoclonale il cui bersaglio è EGFR, ha mostrato una buona efficacia in combinazione con chemioterapici o somministrato come monoterapia; tuttavia, i benefici clinici sembrano essere ristretti ai soli pazienti con tumore KRAS wild-type. Nel recente studio NORDIC-VII è stato dimostrato che l'outcome non migliora con l'aggiunta di cetuximab alla chemioterapia basata sull'oxaliplatino in pazienti KRAS *wild-type* (Tveit KM et al. *J Clin Oncol* 2012, 30(15):1755-62). Tali risultati dimostrano la necessità di individuare *markers* predittivi e indipendenti dallo stato di KRAS allo scopo di evitare tossicità farmaco correlata e ridurre i costi del trattamento.

Cetuximab esplica la sua azione mediante un meccanismo di citotossicità cellulare anticorpo dipendente (ADCC) che è indotta dall'interazione tra la sua porzione Fc e quella dei recettori gamma (FCGR), recettori superficiali per le immunoglobuline G (IgG), localizzati sulle cellule immunitarie effettrici come i linfociti "natural killer" ed i macrofagi. Recentemente è stato osservato che polimorfismi su geni codificanti per i recettori FCGR2A e 3A possono influenzare la loro affinità per le IgG umane; è stato inoltre riportata un'associazione con l'*outcome* clinico a rituximab e trastuzumab nel trattamento del linfoma e del tumore al seno (Weng WK et al. *J Clin Oncol* 2003, 21(21):3940-7; Musolino A et al. *J Clin Oncol* 2008, 26(11):1789-96). Lo scopo di questo studio è stato quello di investigare l'associazione tra i suddetti polimorfismi e l'effetto del trattamento con cetuximab in una coorte di pazienti arruolati nell'ambito del trial NORDIC-VII.

Il NORDIC VII ha coinvolto un totale di 571 individui con mCRC e randomizzati per ricevere la prima linea standard Nordic FLOX (5-fluorouracile/acido folinico e oxaliplatino) (braccio A), cetuximab e Nordic FLOX (braccio B) o cetuximab con Nordic FLOX intermittente (braccio C); *progression free survival* (PFS) e *overall survival* (OS) sono stati rispettivamente l'*endpoint* primario e secondario; sono stati analizzati i polimorfismi di FCGR2A rs1801274 (535A>G, H131R) e FCGR3A rs396991 (818A>C, V158F) in 504

(172 soggetti del braccio A e 332 del braccio B e C) e 497 (169 soggetti del braccio A e 328 del braccio B e C) pazienti con mCRC trattati con chemioterapia convezionale (Nordic FLOX) con o senza l'aggiunta di cetuximab.

Il DNA tumorale di 498 (88%) e 457 (81%) pazienti è stato inizialmente esaminato per la presenza di mutazioni in KRAS sui codoni 12 o 13 e su BRAF (BRAF V600) rispettivamente; nel 39% dei tumori sono state ritrovate mutazioni in KRAS, e nel 12% in BRAF. Il DNA germinale dei pazienti è stato quindi genotipizzato per FCGR2A (n=504) e 3A (n=497); lo stato mutazionale di KRAS era disponibile per 442 e 405 pazienti genotipizzati anche per FCGR2A e 3A. La risposta è stata valutata secondo i criteri RECIST e la remissione completa e parziale è stata confermata da studi successivi eseguiti non più tardi di 4 settimane dalla prima valutazione.

Dalle analisi del genotipo non sono emerse associazioni tra i genotipi e le caratteristiche clinico-patologiche (età, sesso, localizzazione del tumore primario, siti delle metastasi); inoltre non sono emerse differenze significative nei tassi di risposta tra i genotipi FCGR2A e 3A analizzando i tre bracci A, B, C insieme ($P = 0,89$ e $0,82$ rispettivamente). Non sono state infine osservate associazioni tra genotipo e PFS (Log rank $P = 0,45$ e $0,76$ rispettivamente) o OS (Log rank $P = 0,42$ e $0,77$ rispettivamente).

Il genotipo FCGR2A RR era associato con un aumentato tasso di risposta quando cetuximab era aggiunto a Nordic FLOX indipendentemente dallo stato mutazionale (31% nel braccio A vs 53% nel braccio B+C, $P = 0,03$); inoltre si registrava un incremento significativo nel tasso di risposta con l'aggiunta di cetuximab a Nordic FLOX in pazienti con tumore KRAS mutato e genotipo FCGR2A RR (19% vs 50%, $P = 0,04$). Nessuno dei polimorfismi di FCGR3A era associato con alterazioni nella risposta al trattamento cetuximab + Nordic FLOX ($P=0,63$). PFS e OS erano simili nei gruppi B+C se comparati con il gruppo A per FCGR2A (Log rank $P = 0,35$ e $0,85$) e per FCGR3A (Log rank $P = 0,41$ e $0,78$).

Dallo studio emerge quindi come i pazienti con FCGR2A RR e con genotipo tumorale KRAS mutato avevano una scarsa risposta alla sola chemioterapia ma godevano dei benefici maggiori con l'aggiunta di cetuximab in termini di tasso di risposta. In linea con ciò, Correale *et al* hanno dimostrato che le mutazioni attivanti di KRAS in linee cellulari di colon cancro possono essere correlate con una più alta suscettibilità ad ADCC cetuximab-mediata (*Eur J Cancer* 2010, 46(9):1703-11). Un ulteriore studio di Schlaeth *et al.* riporta che cellule tumorali KRAS mutate possono essere uccise dal meccanismo ADCC, indicando che la mutazione su KRAS non è sufficiente per conferire resistenza alla morte cellulare anticorpo mediata (*Cancer Sci* 2010, 101(5):1080-8).

I risultati contrastanti dimostrano l'importanza della grandezza della coorte di individui quando si studiano gli effetti dei polimorfismi in relazione all'*outcome* clinico; inoltre anche l'eterogeneità tra i diversi studi (disegno sperimentale, etnie, chemioterapie precedenti e/o concomitanti) potrebbero parzialmente spiegare le discordanze riscontrate. Infine, va considerato che ADCC, nei pazienti mCRC potrebbe non avere un ruolo della stessa importanza di quella dimostrata in modelli *in vitro*.

In questo studio è stato osservato un aumentato tasso di risposta alla terapia Nordic FLOX per pazienti con cancro colon-rettale metastatico con genotipo FCGR2A RR con l'aggiunta di cetuximab rispetto ai pazienti trattati con la sola chemioterapia, che tuttavia non era significativamente differente se comparato al tasso di risposta dei pazienti con genotipo HH e HR.

Parole chiave: cancro colonrettale metastatico, Nordic FLOX +/- cetuximab, FCGR2A

Riferimento bibliografico

[Kjersem JB](#) *et al.* *BMC Cancer* 2014, 14(1): 340.

DIFETTI DEGLI ALLELI DEL GENE TPMT PER L'IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI CON FENOTIPO AD ALTO RISCHIO

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

La tiopurina S-metiltrasferasi (TPMT) è un enzima coinvolto nel metabolismo degli analoghi delle purine come azatioprina, 6-mercaptopurina e tioguanina, utilizzati come chemioterapici e immunosoppressori in diverse condizioni cliniche. Sono stati identificati fino ad ora 34 alleli del gene TPMT, molti dei quali

associati ad una ridotta attività in vitro. Gli alleli *2 (rs1800462), *3A (rs1800460 e rs1142345), *3B (rs1800460) e *3C (rs1142345) costituiscono il 95% degli alleli difettivi, caratterizzati da mutazioni missenso. Le frequenze di questi alleli variano nelle diverse etnie: mentre *3A è il più frequente nella popolazione caucasica, *3C prevale negli africani e negli asiatici. L'attività enzimatica della TPMT presenta una distribuzione trimodale e circa lo 0,3% della popolazione è portatore di due alleli difettivi (con attività enzimatica trascurabile), circa il 10% risulta eterozigote (con attività intermedia) e l'89% presenta un'attività normale. Gli omozigoti e gli eterozigoti sono ad alto rischio di sviluppare mielosoppressione in poche settimane dopo l'inizio del trattamento a dosi convenzionali, che può essere letale se non riconosciuta, indipendentemente dalla patologia sottostante. A causa del potenziale citotossico e del ristretto indice terapeutico, la Food and Drug Administration (FDA) raccomanda di eseguire il test del TPMT prima di iniziare il trattamento con tiopurine e sono attualmente in uso raccomandazioni sul dosaggio secondo genotipo. Poiché i dati genome-wide sono più accessibili grazie alla riduzione dei costi e grazie allo sviluppo di metodi che permettono l'imputazione di genotipi non direttamente rilevata da specifici array, le scelte riguardanti l'assistenza sanitaria potrebbero essere sempre più influenzate da informazioni di farmacogenetica.

In questo studio sono stati valutati i dati di genotipizzazione esistenti per imputare i comuni alleli difettivi del TPMT, con lo scopo di identificare individui portatori di genotipi ad alto rischio di eventi avversi indotti da tiopurine.

Sono stati selezionati dalla biobanca del Center for Applied Genomics del Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) 89.797 soggetti genotipizzati. È stata valutata la concordanza dell'imputazione come il numero percentuale di genotipi mutati corrispondenti ai dati di genotipizzazione diretta. Il 72% dei soggetti erano caucasici, il 18% africani, il 6% ispanici e il 2% asiatici. Sono state imputate 354 varianti del TPMT, inclusi 322 SNP e 33 inserzioni/delezioni. Per le analisi successive sono stati presi in considerazione solo quelli con significato funzionale noto: rs1800460 e rs1142345, che definiscono gli alleli *3A, *3B e *3C. La perdita di funzione della variante rs1800462 che definisce l'allele *2 era stata imputata ma non avendo passato i controlli di qualità è stata esclusa dalle analisi successive. Gli alleli erano definiti *1 quando rs1800460 C>T/rs1142345 T>C erano CT, *3B quando erano TT, *3C quando erano CC, e in caso di portatori di entrambe le varianti (rs1800460T e rs1142345C) veniva definito *3A. L'allele *3A era più rappresentato tra i caucasici, *3B tra gli ispanici e *3C tra asiatici e afro-americani, con questi ultimi portatori con più elevata frequenza di alleli difettosi (5.49 vs 4.07% nei caucasici, 4.41% negli ispanici e 2.77% negli asiatici).

Degli 87.979 campioni analizzati, 583 avevano dati sia di rs1800460 sia di rs1142345: 94.8% era portatore del genotipo *1/*1, il 4.5% del *1/*3A, e lo 0.7% del *1/*3C. La concordanza degli aplotipi imputati in confronto a quelli determinati per genotipizzazione era del 99,8%. Prendendo in considerazione gli alleli difettivi, il 98,88% degli individui era accuratamente imputato. Tutti i campioni identificati come portatori di alleli non a rischio (*1/*1) erano confermati dalla genotipizzazione diretta o dal sequenziamento, mentre per gli omo ed eterozigoti la concordanza era più bassa, rispettivamente del 97,8% e dell'80,64%.

Un crescente numero di interazioni tra geni e farmaci prescritti di routine è stato validato. L'FDA ha raccomandato l'inclusione di *markers* farmacogenetici nelle schede tecniche di più di 100 farmaci e iniziative come *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB) e *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) forniscono informazioni essenziali e giocano un ruolo importante nello stabilire raccomandazioni, in modo da guidare i clinici nella gestione delle terapie. Se si prende in considerazione il lavoro di Schildcrout et al (*Clin Pharmacol Ther* 2012, 92:235–42) che ha dimostrato che fino al 65% dei pazienti in studio era esposto in 5 anni ad almeno un farmaco con un'associazione farmacogene stabilita, l'integrazione dell'informazione farmacogenetica nella cartella clinica potrebbe rappresentare una necessità. La disponibilità dell'informazione farmacogenetica prima di iniziare la terapia consente di identificare individui che possano beneficiare di una determinata terapia e di selezionare farmaci a dosaggi adeguati in modo da somministrare il trattamento più efficace ad ogni paziente, con la più bassa incidenza di effetti avversi. Usando dati provenienti dalla biobanca del CHOP è stato possibile in questo studio imputare tre dei più comuni alleli difettivi del TPMT in una coorte di 87.979 individui. La sensibilità, specificità ed il valore predittivo positivo e negativo erano sufficientemente alti da permettere di discriminare tra i pazienti portatori di uno o due alleli difettivi da quelli portatori del genotipo *1/*1. La concordanza tra i genotipi osservati e imputati era del 100% per gli individui con genotipo *1/*1 e per i portatori degli alleli difettosi i risultati discordanti erano essenzialmente casi previsti come eterozigoti all'imputazione che sono stati trovati

omozigoti alla genotipizzazione. In aggiunta, probabilmente a causa della rarità degli SNP rs1800460 e rs1142345 e all'aumento degli errori di imputazione con la riduzione delle frequenze alleliche, gli alleli *3A e *3C erano frequentemente scambiati e l'allele *3B era identificato solo nei campioni genotipizzati con Quad array. La rarità dell'allele *2 poteva anche spiegare l'impossibilità di imputare questo allele con qualità adeguata. Tra gli afro-americani è stata riscontrata la più alta percentuale di metilatori intermedi (10.31%) e lenti (0.33%), risultando così il gruppo etnico a più alto rischio di sviluppare reazioni avverse da tiopurine. Al contrario, gli asiatici sono risultati il gruppo a rischio più basso, con il 5,4% dei portatori di uno (5.3%) o due alleli (0.12%). Caucasici ed ispanici presentavano una percentuale simile di individui con fenotipo intermedio (7.54 e 8.15%, rispettivamente) e bassa attività (0.30 e 0.33%, rispettivamente). Le varianti alleliche difettive rare del *TPMT* non possono essere individuate con questo metodo ma solo con la genotipizzazione o il sequenziamento diretti, pertanto le frequenze dei metilatori intermedi e lenti potrebbero essere state sottostimate in questo studio. L'individuazione dei portatori di varianti difettive è importante, in particolare per la popolazione pediatrica, in cui le tiopurine vengono comunemente prescritte. Le tiopurine rappresentano la terapia di base della leucemia linfoblastica acuta (LLA), la più comune neoplasia ematologica dei bambini, e sono frequentemente utilizzate nella terapia cronica immunosoppressiva post-trapianto e delle malattie infiammatorie intestinali. Uno dei limiti maggiori di questi farmaci è rappresentato dal ristretto indice terapeutico con grave mielosoppressione che potrebbe anche mettere in pericolo la vita dei pazienti ed è che risulta altamente associata con la ridotta attività della *TPMT*. In uno studio di Relling et al. (*J Natl Cancer Inst* 1999, 91;2001–8) è stato trovato che in 180 bambini con LLA trattati con dosi convenzionali di 6-mercaptopurina l'incidenza cumulativa di tossicità era del 100% negli omozigoti per gli alleli difettivi, 35% negli eterozigoti e 7% negli omozigoti per l'allele *1. Questa associazione è stata ampiamente replicata, per cui l'FDA raccomanda la genotipizzazione del *TPMT* e modifiche di dosaggio genotipo-guidate.

I risultati di questo studio dimostrano che l'imputazione di alleli del *TPMT* da dati genomici esistenti è realizzabile e potrebbe essere utilizzata come primo passo nello *screening* di individui ad alto rischio di sviluppare tossicità da tiopurine, riducendo la popolazione target da sottoporre a genotipizzazione diretta.

Parole chiave: tiopurine, *TPMT*

Riferimento bibliografico

[Almoguera B](#) et al. *Front Genet* 2014, 5:96.

NEUROLOGIA

STUDIO DI ASSOCIAZIONE TRA LE VARIANTI DEL GENE *CASEIN CHINASI 1 EPSILON* E LA DIPENDENZA DA EROINA NELLA POPOLAZIONE CINESE HAN

A cura della Dott.ssa Donatella Carretta

La dipendenza da eroina è una malattia cronica recidivante caratterizzata dalla ricerca compulsiva della sostanza, abuso, tolleranza e dipendenza fisica. Una componente genetica sembra contribuisca alla dipendenza dalle sostanze d'abuso, specialmente a quella da oppiacei. Il contributo genetico alla vulnerabilità a sviluppare dipendenza da eroina è del 40-60%, suggerendo una modalità di eredità complessa in cui si inseriscono i fattori ambientali. Studi recenti indicano che polimorfismi del gene *casein chinasi 1 epsilon* (*Csnk1ε*) possono essere associati ai disturbi del ritmo circadiano del sonno, alla schizofrenia e alla dipendenza da eroina.

La *Csnk1ε* gioca un ruolo importante in risposta alle sostanze stimolanti attraverso due meccanismi: nel primo, la *Csnk1ε* fosforila ed attiva la *dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein* (DARPP-32)

neuronal, una molecola chiave nelle vie di trasduzione del segnale della dopamina e della glutamina. Nel secondo meccanismo, la *Csnk1ε* modula l'attivazione della glicogeno sintasi chinasi 3, un target a valle del DARPP-32. La somministrazione di sostanze di abuso, quali l'alcool, le amfetamine e gli oppiacei è in grado di alterare l'attività della *Csnk1ε* nell'encefalo, suggerendo che la *Csnk1ε* possa essere un possibile bersaglio per il trattamento delle dipendenze. Allo scopo di valutare l'eventuale associazione tra gli SNPs del gene *Csnk1ε* e la dipendenza da eroina, il presente studio ha investigato 14 SNPs del gene *Csnk1ε* in una popolazione cinese di etnia Han dipendente da eroina.

Nello studio sono stati inclusi 398 pazienti dipendenti da eroina (età media 36.82 ± 6.18 anni, 312 maschi e 86 femmine) sottoposti ad un trattamento di mantenimento con metadone. Tutti i pazienti prima di entrare nello studio facevano uso di eroina quotidianamente, o quasi, per un minimo di un anno. La diagnosi di dipendenza da eroina è stata effettuata in accordo con i criteri diagnostici del DSM-IV e sulla base della storia clinica, degli esami urine e di colloqui mirati. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti che rispondevano ai criteri del DSM-IV per un disturbo addizionale dell'Asse I, coloro che avevano una storia di dipendenza da alcool, sigarette, amfetamine o altre sostanze d'abuso (in accordo con i criteri del DSM-IV) e coloro che assumevano farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale, o che avevano una storia di epilessia, malattie ematologiche o gravi danni renali od epatici. Il gruppo di controllo consisteva di 436 soggetti sani (età media 38.23 ± 5.66 anni, 312 maschi e 94 femmine). Tutti i partecipanti erano Cinesi di etnia Han dalla provincia di Shaan'xi e non erano geneticamente consanguinei.

Sono stati selezionati per la genotipizzazione i seguenti SNPs: rs1997644 e rs135764 nella regione del promotore, rs867198, rs135763 e rs135757 nell'introne 1; rs6001090 nell'introne 4, rs5750581 e rs1534891 nell'introne 5; rs1005473, rs3890379, rs2075984 e rs2075983 nell'introne 6, rs135749 e rs135745 vicino alla regione 3'. Questi SNPs sono stati genotipizzati usando il *matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight* (MALDI-TOF) nel *MassARRAY system* (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA).

L'analisi dei dati ha mostrato un forte *linkage* della distribuzione del genotipo rs135745 con la dipendenza da eroina ($p = 0.0006$). La frequenza dell'allele C era significativamente più alta nei pazienti dipendenti da eroina rispetto ai controlli ($\chi^2 = 7.172$, $p = 0.007$, OR=1.426, 95 % CI=1.099-1.849). Per valutare la possibilità di differenze genotipiche rispetto alle variabili i genotipi rs135745 nei pazienti dipendenti da eroina sono stati classificati in due sottogruppi: genotipo GG ($n = 276$) e genotipo GC+CC ($n = 122$). Sono stati inoltre confrontati, tra i due genotipi, parametri quali età, occupazione, stato civile, storia di dipendenza da eroina, periodo di astinenza, pattern di dipendenza da eroina, iniezioni endovenose e punteggio di dipendenza da eroina. In confronto ai portatori del genotipo GG, i soggetti con genotipo GC+CC mostravano un'associazione significativa con l'aumento del numero di iniezioni endovena di eroina ($p < 0.01$).

Il presente studio dimostra che un'alterazione genetica del gene *Csnk1ε* è strettamente associata alla dipendenza da eroina nell'uomo. Un precedente studio aveva riportato un'associazione significativa tra lo stesso SNP rs135745 e la sensibilità agli effetti euforici indotti dalla D-amfetamina in soggetti sani. Inoltre, nel presente studio, la frequenza dell'allele C era significativamente più alta nei pazienti dipendenti da eroina; questo dato indica che l'allele C è associato alla dipendenza da questa sostanza d'abuso. Inoltre, la quantità di auto-iniezioni di eroina era più alta nei pazienti con il genotipo GC+CC rispetto ai pazienti con il genotipo GG.

Un precedente studio realizzato in una popolazione Giapponese non ha invece rilevato l'associazione tra il polimorfismo rs135745 del gene *Csnk1ε* e i disturbi da uso di metamfetamine. Tale discrepanza tra questi due studi potrebbe essere dovuta a tre fattori. Primo,

i due studi differiscono per i livelli ormonali, gli adattamenti del sistema neuronale e la farmacocinetica delle sostanze d'abuso. Secondo, gli studi di associazione possono essere influenzati in misura significativa dalla dimensione del campione (lo studio giapponese coinvolgeva circa la metà dei soggetti rispetto al presente studio) e dalla eterogeneità genetica. Terzo, la frequenza del genotipo GG dell'rs135745 nella popolazione di controllo varia in base alla nazionalità e all'etnia: 55.1% nella popolazione Giapponese, 73.2 % in quella Cinese. Questo dato suggerisce che, per il gene *Csnk1ε*, le frequenze alleliche per il polimorfismo rs135745 sono dipendenti dall'etnia e possono pertanto influenzare gli studi di associazione.

In conclusione, il presente studio mostra che il polimorfismo rs135745 del gene *Csnk1ε*, specificatamente l'allele C, sembra essere associato alla dipendenza da eroina nella popolazione Cinese Han.

Dato il complesso pattern dei risultati degli studi di associazione in patologie complesse quali la dipendenza da sostanze d'abuso, saranno necessari ulteriori studi in differenti popolazioni per meglio definire i fattori genetici e neurobiologici della dipendenza da eroina.

Parole chiave: *Csnk1ε*, dipendenza da eroina, polimorfismi a singolo nucleotide.

Riferimento bibliografico:

[Wang Y](#) et al. *J Mol Neurosci* 2014, 53: 143-149.

CARDIOVASCOLARE

ASSOCIAZIONE TRA LA VARIANTE GENETICA DELLA CICLOOSSIGENASI 2 E LA MALATTIA CARDIOVASCOLARE

A cura della Dott.ssa Stefania Cheli

Gli enzimi cicloossigenasi (COX) sono responsabili della conversione dell'acido arachidonico in prostaglandina (PG)_{H2}, che agisce come un precursore metabolico delle PGs, prostaciclina e trombossano. Sono state identificate tre isoforme dell'enzima COX (COX-1, COX-2, e COX-3), ma solo le isoforme COX-1 e COX-2 sono funzionali. La COX-1 è costitutivamente espressa nella maggior parte dei tessuti, comprese le piastrine, in cui è coinvolta nella formazione di trombossano A₂. Basse dosi di aspirina diminuiscono l'attività piastrinica attraverso l'acetilazione irreversibile della COX-1 e inibendo così la produzione nelle piastrine del trombossano A₂. La COX-2 è un enzima inducibile che è espresso dalle cellule coinvolte nel processo infiammatorio (cioè le cellule endoteliali, i monociti e i macrofagi). Si ritiene che gli effetti cardioprotettivi siano dovuti alla produzione di prostaciclina, un potente vasodilatatore che inibisce l'attivazione piastrinica e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Un polimorfismo genetico (rs20417) situato nel promotore del gene PTGS2 (COX-2) è stato associato ad una minore attività della COX-2 nella placca aterosclerotica e ad un minor rischio d'infarto miocardico e ictus. Inoltre, è stata riportata un'associazione tra gli effetti dell'aspirina e la presenza del polimorfismo della COX-2, per cui l'effetto genetico è più forte negli utilizzatori di aspirina rispetto a quelli che non ne fanno uso. La validazione e la caratterizzazione dell'associazione genetica tra rs20417 e i principali eventi avversi cardiovascolari possono rappresentare uno degli sviluppi maggiori nel definire il ruolo biologico della COX-2 nella malattia cardiovascolare (CVD), e può anche migliorare la stratificazione del rischio dei pazienti con CVD. Date le evidenze contraddittorie sul ruolo della COX-2 e la CVD, gli autori si sono impegnati a: (i) testare l'associazione tra il polimorfismo rs20417 e la CVD, (ii) verificare se l'associazione genetica può essere modificata dall'utilizzo di aspirina, o dalla presenza o assenza d'importanti fattori di rischio di CVD, e (iii) esplorare i meccanismi funzionali del polimorfismo in esame ed il suo impatto sui livelli di trombossano e prostaciclina nelle urine.

L'obiettivo di questo lavoro è stato di analizzare l'effetto dei *carriers* del polimorfismo rs20417 sul rischio di eventi cardiovascolari attraverso la combinazione delle stime degli effetti genetici in sei diverse popolazioni di pazienti. L'*outcome* primario più importante era rappresentato dagli eventi avversi vascolari, definiti, se non diversamente specificato, come morte CVD, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. L'associazione tra rs20417 e la CVD è stata esaminata in modo prospettico su 49232 soggetti (ACTIVE-A, CURE, epiDREAM/DREAM, ONTARGET, RE-LY, e WGHS). In seguito, l'effetto dei fattori di rischio sull'associazione genetica è stato ulteriormente esplorato in 9363 partecipanti al trial INTERHEART. In breve, ACTIVE-A era uno studio, in doppio cieco, randomizzato e placebo-controllato che confronta il clopidogrel (75 mg/die) con placebo in pazienti con alto rischio di fibrillazione atriale (AF). CURE era un trial randomizzato, in doppio cieco, che confrontava il clopidogrel (75 mg/die) con placebo in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) senza elevazione del segmento ST. DREAM era uno studio randomizzato, in doppio cieco, con un disegno fattoriale a 2×2 che assegna ai partecipanti ad alto rischio o con diabete, il

trattamento con ramipril (15 mg/die) vs placebo o rosiglitazone (8 mg/die) vs placebo. Il trial epiDREAM, un braccio del DREAM, era uno studio epidemiologico composto da partecipanti che sono stati sottoposti allo screening per l'ammissibilità ad entrare nel trial clinico DREAM, ma non sono risultati idonei o non hanno voluto entrare nel trial pur accettando un follow-up prospettico a lungo termine. ONTARGET era un trial randomizzato, doppio cieco, parallelo che confrontava gli effetti di ramipril (10 mg/giorno), telmisartan (80 mg/giorno), e la terapia combinata in pazienti con malattia vascolare o in pazienti diabetici ad alto rischio. RE-LY era uno studio prospettico, in aperto, randomizzato che confrontava due dosi fisse di dabigatran (110 o 150 mg due volte al giorno) con l'utilizzo di warfarin *open-label* in pazienti con alto rischio di AF. Lo studio WGHS, un sottogruppo di "Women's Health Study (WHS)", comprendeva donne sane che sono state randomizzate per aspirina (100 mg a giorni alterni) oppure per placebo. Il trial INTERHEART era un grande studio caso-controllo, internazionale standardizzato, costituito da casi non-fatali d'infarto miocardico acuto e controlli provenienti da 52 paesi. L'effetto di rs20417 sulle concentrazioni urinarie di trombossano e prostaciclina, è stato misurato in 117 soggetti sani. Le urine sono state raccolte in provette senza conservanti per misurare il 11-deidro-trombossano B2 e il 2,3-dinor-6-cheto PGF1 α urinari usando il metodo standard (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA). **Analisi statistica.** La deviazione dall'equilibrio di Hardy-Weinberg è stata testata per ogni gruppo etnico e per ciascuno studio ($p > 0.05$ per tutti). A causa dell'esiguo numero d'individui omozigoti per l'allele minore del rs20417, è stato utilizzato un modello genetico dominante secondo cui gli individui portatori di 1 o 2 alleli minori sono stati raggruppati, e, successivamente, indicati come "carriers" (se non diversamente specificato). Sono stati utilizzati i modelli di regressione logistica per ciascuno studio individuale, con aggiustamento per età, sesso, stato di randomizzazione (quando opportuno), ed etnicità auto-riferita. I risultati di ogni studio sono stati poi combinati con meta-analisi utilizzando il modello ad effetto fisso. L'effetto della variante rs20417 sui risultati è stato valutato utilizzando anche il modello dei rischi proporzionali di Cox, senza ulteriori regolazioni. L'associazione tra lo stato di carrier per rs20417 e le concentrazioni urinarie di 11-deidro-trombossano B2 e il 2,3-dinor-6-cheto PGF1 α è stata valutata attraverso il test non parametrico di Kruskal-Wallis. La soglia di significatività statistica è stata fissata a 0,05 (a due code) per tutte le analisi. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il pacchetto statistico R.

Associazione tra il polimorfismo rs20417 e i principali eventi avversi cardiovascolari. Nel complesso, il 29,6% dei partecipanti era portatore di almeno una variante allelica minore del rs20417, frequenza simile a quella della popolazione europea caucasica (CEU) da HapMap (31,8%). Tra le sei popolazioni dello studio prospettico (ACTIVE-A, CURE, epiDREAM/DREAM, ONTARGET, RE-LY, e WGHS), lo stato di *carrier* per rs20417 era significativamente associato ad un ridotto rischio dei principali *outcomes* cardiovascolari [odds ratio (OR)=0,78, intervallo di confidenza (CI) al 95%: 0,70-0,87; $p=1,20 \times 10^{-5}$], morte vascolare (OR=0,76, 95% CI: 0,63-0,90; $p=0,0017$), infarto del miocardio (OR=0,78, 95% CI: 0,67-0,92; $p=0,003$) e ictus (OR 0,83, 95% CI: 0,70-1,00; $p=0,04$).

Effetto modificato dall'utilizzo di aspirina. L'utilizzo di aspirina sembrava variare il rapporto tra lo stato di portatore del rs20417 e il rischio di gravi eventi cardiovascolari (eterogeneità $P:0,004$). Tra i partecipanti che hanno utilizzato l'aspirina, lo stato di *carrier* era associato ad un minor rischio di esito CVD (OR: 0.74, IC 95%: 0.64-0.84; $p=1.20 \times 10^{-5}$), questa relazione è invece attenuata nei non-utilizzatori di aspirina (OR: 0.87, 95% CI: 0.72-1.06; $p=0.16$). Poiché la maggior parte dei pazienti trattati con aspirina aveva una malattia coronarica (CAD), è stata valutata anche l'associazione genetica tra stato di *carrier* rs20417 e gli eventi avversi cardiovascolari stratificati per CAD precedente (definita come ACS o angina). Anche la malattia coronarica precedente appariva modificare il rapporto tra lo stato di *carrier* del rs20417 e il rischio di eventi cardiovascolari (eterogeneità $P:0,015$), in quanto la presenza del polimorfismo presentava un forte effetto sul rischio di gravi eventi avversi tra pazienti con CAD precedente (OR:0,69, 95% IC:0,58-0,81; $p=1,10 \times 10^{-5}$) rispetto agli individui senza CAD precedenti (OR:0,86, 95 % CI:0,74-1,00; $p=0,06$).

Associazione genetica in relazione ai principali fattori di rischio CVD. E' stata poi esplorata l'associazione di rs20417 con l'infarto e la sua relazione con i principali fattori di rischio cardiovascolare nel trial INTERHEART. Nel complesso, il 32,3% dei partecipanti a questo studio erano portatori della variante allelica del rs20417. Non c'era alcuna associazione tra lo stato di *carrier* e l'infarto miocardico non fatale con il modello genetico dominante (OR=0,93, 95% CI:0,85-1,02; $P=0,115$), ma è stata osservata una debole e consistente associazione con il modello genetico additivo (OR=0,92, 95% CI:0,85-0,99, $p=0,02$).

Associazione tra rs20417 e i metaboliti urinari della COX. Infine, è stata testata l'associazione tra lo stato

di *carrier* rs20417 e i derivati urinari, 11-deidro-trombossano B2 e il 2,3-dinor-6-cheto PGF1 α , in 117 partecipanti sani europei (non utilizzatori di aspirina o di altri inibitori della COX). I *carrier* dell'allele minore presentavano concentrazioni inferiori di 11-deidro-trombossano B2 ($p=0.01$), con valori mediani di 97,0 ng/mmol di creatinina e 126.0 ng/mmol di creatinina) nei *carrier* ($n=32$) e non-*carrier* ($n=85$), rispettivamente. Lo stesso è stato visto per la concentrazione urinaria di 2,3-dinor-6-cheto PGF1 α ($p=0,01$), con valori mediani di 3335,8 pg/mg di creatinina e 4790,4 pg/mg nei *carrier* ($n=32$) e non-*carrier* ($n=85$), rispettivamente.

Il polimorfismo rs20417 è associato ad un ridotto rischio di eventi cardiovascolari maggiori e a livelli più bassi di trombossano e prostaciclina. I risultati di questo articolo suggeriscono che una ridotta attività nella COX-2 può essere vantaggiosa per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, in particolare, nei pazienti ad alto rischio che utilizzano aspirina.

Parole chiave: farmacogenetica, genetica, aspirina, infarto miocardico, ictus

Riferimento bibliografico

[Ross S](#) et al. *Eur Heart J* 2014 May 5 Epub ahead of print].

IMPATTO DELLA GENOTIPIZZAZIONE DEL CYP2C19 SULL'INIBIZIONE PIASTRINICA NEI PAZIENTI CON SINDROME CORONARICA ACUTA E DOPPIA ANTIAGGREGAZIONE IN EMERGENZA

A cura della Dott.ssa Valeria Conti

È noto che gli esiti clinici della terapia antiaggregante con il clopidogrel sono correlati al grado di attività dell'isoforma enzimatica CYP2C19, responsabile della conversione di tale pro-farmaco nel suo metabolita attivo. Infatti, gli individui portatori dell'allele CYP2C19*2, al contrario dei *wild-type* (CYP2C19*1*1), mostrano un livello ridotto d'inibizione della funzione piastrinica. Nonostante questa evidenza sia stata ampiamente confermata, l'utilità del test farmacogenetico basato sull'identificazione del polimorfismo CYP2C19*2 non è stata ancora dimostrata nella pratica clinica. In questo studio, è stato utilizzato un sistema chiamato *Spartan RX CYP2C19 system*, un protocollo di genotipizzazione molto rapido (*rapid point-of-care, POC*) basato su PCR che prevede l'estrazione del DNA mediante un tampone buccale e che consente di eseguire l'analisi in una sola ora. A oggi, i dati sull'impatto dello screening farmacogenetico del CYP2C19 nella terapia d'emergenza della Sindrome Coronarica Acuta (ACS) sono pochi e insoddisfacenti. Sebbene le linee guida attuali raccomandino di preferire l'utilizzo dei nuovi inibitori del recettore P2Y12 al clopidogrel, quest'ultimo è ancora prescritto e non ci sono indicazioni precise sui criteri e le strategie da adottare per eseguire il cambio di terapia con i nuovi antiaggreganti.

Lo scopo di questo studio è stato quello di chiarire il ruolo della perdita di funzione dell'enzima CYP2C19 nei portatori della variante CYP2C19*2 mediante la tecnica *POC-genotyping* in una popolazione di pazienti con ACS.

La popolazione in studio era rappresentata da pazienti con ACS sottoposti a impianto di stent, arruolati presso il Dipartimento di Cardiologia dell'Azienda Universitaria Ospedaliera di Tubingen in Germania. Tutti i pazienti erano maggiorenni e avevano firmato un modulo di consenso informato. I criteri di esclusione prevedevano le indicazioni per la terapia anticoagulante con inibitori della glicoproteina IIb-IIIa. Tutti i partecipanti erano trattati con inibitori del P2Y12 secondo le linee guida per l'uso di questi farmaci nell'ACS.

Il sistema "Spartan RX™" è stato utilizzato per identificare i pazienti portatori della variante allelica CYP2C19*2. I livelli di aggregazione piastrinica sono stati determinati su campioni di sangue intero utilizzando l'aggregometro Multiplate analyzer (ROCHE). Le misurazioni sono state eseguite prima di una dose di carico e dopo due ore dall'inizio del trattamento con 600 mg di clopidogrel (oppure con una dose di 300 mg in caso di un trattamento preesistente con tale agente), con 180 mg di ticagrelor o con 60 mg di prasugrel.

Sono stati analizzati 137 pazienti con ACS di cui il 42.3% era stato trattato con 100 mg di cardioaspirina e l'8,8% con clopidogrel prima del ricovero ospedaliero.

Circa il 31% dei pazienti è stato identificato come portatore del polimorfismo CYP2C19*2 confermando i dati di frequenza allelica riportati nella popolazione caucasica. Stratificando i pazienti sulla base del genotipo CYP2C19, non sono state trovate differenze nei fattori di rischio per l'ACS come il diabete di tipo II, il tabagismo e l'ipercolesterolemia. Gli individui trattati con prasugrel erano significativamente più giovani e più frequentemente sottoposti a intervento di bypass aorto coronarico. Inoltre, in questi pazienti e in quelli in terapia con prasugrel è stata registrata un'incidenza d'infarto del miocardio superiore a quella dei pazienti trattati con clopidogrel. Un altro dato interessante ha riguardato il grado di filtrazione glomerulare, più elevato nei pazienti trattati con clopidogrel rispetto ai trattati con prasugrel o ticagrelor.

Nella fase di pre-trattamento non è stata riscontrata alcuna differenza nel grado di reattività piastrinica tra i pazienti appartenenti ai tre diversi gruppi di terapia e la presenza del polimorfismo CYP2C19*2 non influenzava tale funzione. Durante la fase di trattamento è stato registrato un valore di reattività piastrinica più basso nei pazienti trattati con ticagrelor rispetto a quelli con clopidogrel indipendentemente dal genotipo. La reattività piastrinica nei pazienti in terapia con prasugrel era più bassa negli individui positivi per CYP2C19*2 rispetto ai portatori della variante trattati con clopidogrel.

Gli autori hanno eseguito un'analisi multivariata per verificare quali altri fattori potessero influenzare la funzione piastrinica nella fase di trattamento. Da tale analisi è emerso che il genotipo CYP2C19*2, la dose di carico con i differenti tipi di anti-P2Y12 e la conta piastrinica influenzavano la reattività piastrinica misurata nella fase di trattamento. Inoltre, da un'ulteriore analisi di multivariata è emerso che la presenza della variante CYP2C19*2 era il solo fattore predittivo del grado di reattività piastrinica nel gruppo di pazienti trattati con clopidogrel.

Il sistema *POC* utilizzato per la genotipizzazione del polimorfismo CYP2C19*2 si è rivelato utile per l'identificazione dei pazienti non responsivi alla terapia con clopidogrel nella prima fase dell'ACS, che potrebbero quindi beneficiare di un cambio di terapia con prasugrel o ticagrelor.

Come dimostrato in precedenza da altri ricercatori, anche in questo studio non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti determinati da una dose di carico di clopidogrel nei soggetti portatori del polimorfismo CYP2C19*2 in confronto ai *wild-type*.

Inoltre, nei metabolizzatori estensivi (*wild-type*) in terapia con clopidogrel non sono state osservate variazioni nell'inibizione piastrinica quando i dati erano comparati a quelli dei pazienti *wild-type* trattati con prasugrel e ticagrelor.

Questo lavoro suggerisce che i pazienti con perdita di funzione del CYP2C19, già trattati con clopidogrel, possano beneficiare di un'antiaggregazione più efficace attraverso l'uso dei nuovi anti-P2Y12, soprattutto nelle prime fasi dell'ACS. In particolare, i pazienti portatori del polimorfismo CYP2C19*2 in terapia con clopidogrel dovrebbero essere trattati con un nuovo anti-P2Y12, mentre nei pazienti *wild type* potrebbe essere sufficiente un semplice aggiustamento della dose di clopidogrel.

Inoltre, i risultati di questo studio hanno evidenziato un certo grado di variabilità nei livelli della funzione piastrinica determinata anche dalla dose di carico dei nuovi antiaggreganti. Queste osservazioni sono in linea con i risultati di altri studi che avevano mostrato una variabilità nell'aggregazione piastrinica nel corso della prima ora di trattamento con prasugrel e ticagrelor.

È stato suggerito che uno dei fattori implicati in tale fenomeno possa essere il grado di reattività piastrinica raggiunto dal paziente durante il pre-trattamento, ma i dati al riguardo non sono conclusivi. Per questo motivo, studi ulteriori dovrebbero essere eseguiti in ampie coorti di pazienti per chiarire le motivazioni della variabilità della risposta terapeutica osservata non solo nel caso del clopidogrel, ma anche dei nuovi anti-P2Y12.

Una delle limitazioni di questo studio è il suo disegno sperimentale di tipo osservazionale retrospettivo. Tuttavia, in considerazione delle linee guida attuali, che raccomandano l'uso dei nuovi inibitori in luogo del clopidogrel, una vera e propria randomizzazione tra i tre composti farmacologici non sarebbe etica. Inoltre, la variante polimorfica CYP2C19*2 è responsabile solo in parte della variabilità nella risposta terapeutica al clopidogrel e, infatti, molti altri fattori hanno probabilmente un ruolo importante. Infine, a oggi, il sistema di genotipizzazione *POC* include l'analisi di altre varianti associate alla variabilità nella risposta al clopidogrel, come il polimorfismo CYP2C19*17, ma queste non erano state ancora messe a punto nel momento in cui è stato condotto questo studio.

In conclusione, il test *Point of Care* (POC) potrebbe essere utile per identificare i pazienti, già in terapia con clopidogrel, che possano beneficiare di un trattamento sostitutivo con un nuovo antagonista del recettore P2Y12 nelle prime fasi della sindrome coronarica acuta, ovvero quelli portatori di un allele ad attività ridotta del CYP2C19.

Parole chiave: antiaggregazione, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, CYP2C19

Riferimento bibliografico

[Stimpfle F](#) et al. *Thromb Res* 2014, 134(1): 105-10.



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

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 - ISSN 2282-4758

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

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Vice-Direttore	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Caporedattori	Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Sarah Cargin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Donatella Carretta (Università di Bologna) Dott.ssa Stefania Cheli (Azienda Ospedaliera Polo Universitario "L. Sacco" di Milano) Dott.ssa Valeria Conti (Università di Salerno) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna)

Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF

<http://edicola.sifweb.org/edicola/farmacogenetica/pagina/archivio>

Contatti: webmaster@sifweb.org

DISCLAMER – 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@segr.it con oggetto: CANCELLA.
