



---

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

---

## Sommario

### ⇒ Oncologia

- Associazione tra polimorfismi di lncRNA (*long non-coding RNA*) con la risposta alla chemioterapia a base di platino o la suscettibilità al carcinoma polmonare
- Implicazione clinica del polimorfismo sul promotore del gene UGT1A1 nel modulare efficacia e sicurezza dell'irinotecano somministrato a dosaggi crescenti in pazienti affetti da cancro al colon-retto metastatico in terapia di prima linea con bevacizumab in combinazione con FOLFIRI
- Polimorfismi di ESR1 e ESR2 nel trial BIG 1-98: comparazione tra letrozolo e tamoxifene adiuvanti in pazienti con cancro al seno precoce
- Impatto delle variazioni polimorfiche nei geni del metabolismo della gemcitabina, della riparazione dei danni al DNA e della resistenza ai farmaci sugli effetti della chemioterapia ad alte dosi in neoplasie linfoidi recidive o refrattarie
- Associazione tra l'aplotipo DPYD c.1129-5923 C>G/hapB3 e grave tossicità indotta dalla chemioterapia a base di 5-fluorouracile in pazienti affetti da cancro del colon in stadio III: NCCTG N0147 (Alliance)

### ⇒ Neurologia

- Influenza del polimorfismo C3435T del gene *ABCB1* sulla suscettibilità genetica alla depressione e sulla risposta agli antidepressivi nella popolazione polacca
- Evidenze preliminari per l'associazione della variante di rischio per la schizofrenia *genome-wide significant* del gene *DRD2* con la risposta alla clozapina

### ⇒ Le metanalisi del mese

- Revisione sistematica e meta-analisi dell'impatto del polimorfismo rs16754 del gene *WT1* sull'efficacia della chemioterapia standard in pazienti con leucemia mieloide acuta
- Metodo convenzionale e farmacogenetico a confronto per stabilire la dose di warfarin: una metanalisi di *trial* randomizzati e controllati

---

**ONCOLOGIA**

## ASSOCIAZIONE TRA POLIMORFISMI DI lncRNA (*long non-coding RNA*) CON LA RISPOSTA ALLA CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO O LA SUSCETTIBILITÀ AL CARCINOMA POLMONARE

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

La chemioterapia a base di platino rimane la prima linea di trattamento del carcinoma al polmone e, nonostante i numerosi progressi, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è migliorato di poco negli ultimi 30 anni (Siegel R et al. *CA Cancer J Clin* 2014,64:9–29). Il problema fondamentale è rappresentato dalla diagnosi tardiva e dalla rapida insorgenza di chemio-resistenza. I *long non-coding RNA* (lncRNA) sono trascritti di più di 200 nucleotidi non codificanti che hanno come bersaglio o geni vicini o distanti sullo stesso cromosoma o su cromosomi diversi. Numerosi studi ne hanno chiarito l'importanza come regolatori della crescita cellulare, dell'apoptosi, dell'invasione e della metastatizzazione, per azioni a livello epigenetico, trascrizionale o post-trascrizionale. LncRNA anomali sono stati riscontrati in campioni provenienti da pazienti con carcinoma polmonare, con possibili implicazioni nella tumorigenesi e nella risposta alla chemioterapia.

È stato pertanto disegnato questo studio per valutare l'associazione tra SNP in sequenze ben caratterizzate di lncRNA ed il rischio di carcinoma polmonare e risposta alla chemioterapia a base di platino.

Lo studio ha incluso soggetti cinesi Han con tumore al polmone e controlli sani, di età  $\geq$  a 18 anni. Sono stati esclusi pazienti in gravidanza o allattamento, con infezioni attive, metastasi cerebrali o meningee sintomatiche e con altre patologie tumorali precedenti o concomitanti. Per la valutazione della risposta alla chemioterapia a base di platino sono stati selezionati i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- non aver ricevuto radioterapia o terapia con farmaci biologici prima o durante la chemioterapia;
- essere stati trattati con almeno due cicli di chemioterapia a base di platino;
- aver completato il *follow-up* in ospedale dopo trattamento;
- essere stati valutati con gli stessi metodi diagnostici prima e durante il trattamento.

Dopo i primi due cicli, è stata valutata la risposta secondo i criteri *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) come risposta completa (CR), risposta parziale (PR), malattia stabile (SD) e malattia in progressione (PD). Per l'analisi dei dati, pazienti con CR e PR sono stati considerati *responders*, mentre pazienti con SD e PD sono stati considerati *non-responders*. Sono stati scelti i seguenti SNP di lncRNA: rs1859168, rs5883064, e rs3807598 del gene *HOXA distal transcript antisense RNA (HOTTIP)*; rs4759314, rs7958904, e rs1899663 del gene *HOX transcript antisense intergenic RNA (HOTAIR)*; rs2839698 e rs2107425 del gene *H19*; rs10120688 e rs1333049 del gene *CDKN2B antisense RNA 1 (ANRIL)*; rs6983267 del gene *colon cancer-associated transcript 2 (CCAT2)*; rs619586 del gene *metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1)*; e rs116907618 del gene *maternally expressed gene 3 (MEG3)*.

Sono stati arruolati 498 pazienti (394 uomini e 104 donne) e 213 controlli sani (80 uomini e 133 donne) tra il novembre 2011 e il maggio 2013. Tra i pazienti arruolati, sono stati selezionati 467 per la valutazione della risposta clinica alla chemioterapia.

Dopo aggiustamento per età e sesso, è stata valutata la relazione tra i polimorfismi in studio ed il rischio di carcinoma polmonare, con un'associazione significativa solo per l'SNP rs5883064 e rs1859168 dell'*HOTTIP* ( $P = 0,01$ ).

Secondo i criteri RECIST, 184 pazienti risultavano *responders* (CR+PR) mentre 283 *non-responders* (SD+PD). Dopo aggiustamento per età, sesso, status di fumatore, stadio, istotipo e regime chemioterapico, è stata trovata un'associazione significativa tra rs6983267 del gene *CCAT2*, rs2839698 del gene *H19*, rs619586 del gene *MALAT1*, e rs7958904 del gene *HOTAIR* ed una risposta a breve termine alla chemioterapia (rispettivamente  $P = 0,02$ ;  $P = 0,04$ ;  $P = 0,04$ ;  $P = 0,01$ ). L'SNP rs1333049 dell'*ANRIL* è stato associato con la risposta alla chemioterapia in pazienti con *small cell lung cancer* (SCLC;  $P = 0,04$ ). L'rs619586 del *MALAT1* è stato associato con la risposta in pazienti di età  $< 57$  anni, maschi, fumatori, con *squamous-cell carcinoma* (SCC;  $P = 0,04$ ;  $P = 0,02$ ;  $P = 0,02$ ;  $P = 0,00$ ). I pazienti portatori dell'allele A del rs2839698 del gene *H19* hanno risposto meno alla chemioterapia se di sesso femminile, non-fumatori, con adenocarcinoma (ADC;  $P = 0,04$ ;  $P = 0,00$ ;  $P = 0,04$ ). L'rs2107425 dell'*H19* è stato associato con una migliore risposta alla terapia in pazienti con SCLC. L'rs795804 dell'*HOTAIR* ha mostrato associazione con la risposta alla chemioterapia in pazienti di età  $< 57$  anni, con *non-small-cell lung cancer* (NSCLC) di stadio

avanzato e con ADC, mentre l'rs1899663 dello stesso gene è stato associato con una migliore risposta nei pazienti maschi e fumatori.

Diversi lncRNA vengono espressi in patologie tumorali e risultano coinvolti nella carcinogenesi e nella farmaco-resistenza. Questo studio ha valutato l'associazione tra i polimorfismi di lncRNA tipici del tumore al polmone e la suscettibilità alla patologia e la risposta alla chemioterapia. In particolare è stata riscontrata un'associazione significativa tra rs5883064 e rs1859168 del gene *HOTTIP*, rs6983267 del gene *CCAT2* e rs2107425 del gene *H19* ed il rischio di carcinoma polmonare, mentre i polimorfismi rs6983267 del gene *CCAT2*, rs2839698 e rs2107425 del gene *H19*, rs619586 del gene *MALAT1*, e rs7958904 del gene *HOTAIR* sono stati associati significativamente con la risposta alla chemioterapia a base di platino. *HOTTIP* è un trascritto anti-senso non codificante localizzato al 5' del cluster di geni *HOXA*, e diversi studi ne hanno dimostrato il ruolo nella carcinogenesi. *HOTTIP* è stato trovato a livelli elevati nei tessuti di pazienti con tumore al polmone, con influenza sulla proliferazione cellulare (Deng H et al. *Cell Mol Biol* 2014;61:34–40). In questo studio i portatori dell'allele A del rs1859168 *HOTTIP* o dell'allele C rs5883064 dell'*HOTTIP* hanno mostrato una maggiore suscettibilità all'insorgenza del NSCLC e ADC. L'rs1859168 potrebbe influenzare i siti di legame del fattore di trascrizione e modificare l'espressione dell'*HOTTIP*, mentre l'rs5883064 non sembra causare modifiche strutturali. Nel 2003 lncRNA *MALAT1* è stato identificato come fattore predittivo per lo sviluppo di metastasi e per la sopravvivenza di pazienti con NSCLC (JiP D et al. *Oncogene*. 2003;22:8031). Lai et al. hanno riscontrato un aumento di sensibilità al cisplatino di cellule tumorali con silenziamento del *MALAT1* (Lai MC et al. *Med Oncol* 2012,29:1810–6) ed in questo studio i portatori dell'allele A del rs619586 hanno avuto una migliore risposta alla chemioterapia a base di platino. Anche in questo caso, studi predittivi suggeriscono una possibile variazione dei siti di legame del fattore di trascrizione con possibile alterata espressione del *MALAT1*. Diversi studi suggeriscono che la riattivazione dell'espressione del *H19*, che nella vita post-natale risulta inattivato in molti tessuti, possa essere associata con vari tipi di patologie tumorali tra cui il carcinoma polmonare (Kondo M et al. *Oncogene* 1995,10:1193–8). Tsang et al. hanno riportato che l'*H19* potrebbe indurre l'espressione della glicoproteina P e la resistenza farmacologica tramite regolazione della metilazione del promoter del gene *multi-drug resistance 1 (MDR1)* (Tsang W and Kwok T *Oncogene* 2007,26:4877–81). In questo studio l'rs2107425 è stato associato con un aumento del rischio di carcinoma polmonare e con la risposta alla chemioterapia a base di platino in pazienti con SCLC. L'rs2839698 dell'*H19* è stato correlato con la risposta alla chemioterapia in particolare in pazienti di sesso femminile, non-fumatori e con ADC. Diversi studi hanno valutato il ruolo del *CCAT2* nel carcinoma polmonare, ed in questo studio i portatori del genotipo TT dell'rs6983267 hanno presentato un rischio minore di ADC. L'iper-espressione dell'*HOTAIR* è stata significativamente associata con la metastatizzazione e la prognosi negativa in diversi tumori, tra cui il carcinoma polmonare (Nakagawa T et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2013,436:319–24). Nelle cellule resistenti al cisplatino è stata trovata una up-regolazione dell'*HOTAIR* che potrebbe influenzare l'espressione del p21 (Liu Z et al. *PLoS One* 2013,8:e77293). In questo studio è stata individuata una maggiore sensibilità alla chemioterapia nei pazienti portatori del rs7958904, in particolare se donne, <57 anni e con NSCLC o ADC. È stata inoltre riscontrata un'associazione tra l'rs1899663 e la risposta alla chemioterapia in pazienti di sesso maschile e fumatori. Infine, *ANRIL* è risultato iper-espresso in tessuti di pazienti con NSCLC e correlato con stadio avanzato, dimensioni del tumore e prognosi peggiore (Nie FQ et al. *Mol Cancer Ther* 2015;14:268–77). I pazienti con ADC portatori dell'allele G del rs10120688 sono risultati più sensibili alla chemioterapia, al contrario dei pazienti con SCLC portatori dell'allele C del rs1333049.

In conclusione, questo studio è il primo a valutare l'associazione tra SNP di lncRNA e la suscettibilità al carcinoma al polmone e la risposta alla chemioterapia a base di platino, individuando diversi possibili *marker* di rischio di insorgenza della patologia o di sensibilità al trattamento.

Limiti dello studio sono rappresentati dall'arruolamento di un piccolo numero di pazienti di un'unica etnia, per cui sono necessari studi su diverse popolazioni e campioni più ampi. Inoltre, la carcinogenesi e la resistenza alla chemioterapia possono essere associate a multipli fattori genetici.

**Parole chiave:** tumore al polmone, lncRNA, chemioterapia a base di platino

**Riferimenti bibliografici:** [Gong WJ](#) et al. *Tumour Biol* 2016 Jan 5 [Epub ahead of print].

## IMPLICAZIONE CLINICA DEL POLIMORFISMO SUL PROMOTORE DEL GENE UGT1A1 NEL MODULARE EFFICACIA E SICUREZZA DELL'IRINOTECANO SOMMINISTRATO A DOSAGGI CRESCENTI IN PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO AL COLON-RETTO METASTATICO IN TERAPIA DI PRIMA LINEA CON BEVACIZUMAB IN COMBINAZIONE CON FOLFIRI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

Il cancro del colon-retto (CRC) è la terza causa più comune di morte associata a tumore a livello mondiale, con più di 1,2 milioni di nuovi casi e 608,700 morti ad esso imputati nel 2008. Negli ultimi 40 anni il 5-fluorouracile (5-FU) è stato largamente utilizzato come agente chemioterapico per il trattamento di CRC in stadio avanzato. Intorno agli anni '80, la combinazione di 5-FU e leucovorina (5-FU/LV) è emersa essere efficace nell'aumentare il tasso di risposta tumorale nonché il tempo di progressione di malattia. Con l'immissione in commercio dell'irinotecano, l'infusione dello stesso in associazione a 5-FU/LV (FOLFIRI) è diventata l'opzione standard per il trattamento di prima linea dei tumori al colon-retto. L'irinotecano è un profarmaco che, una volta convertito *in vivo* nella sua forma attiva SN-38, esplicita la sua citotossicità tramite l'inibizione dell'attività della topoisomerasi I. Uno step cruciale nel metabolismo e detossificazione dell'irinotecano è rappresentato dalla trasformazione di SN-38 nel suo metabolita inattivo SN-38G, tramite una reazione di glucuronidazione a livello epatico da parte dell'enzima uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT). Alcune varianti del gene UGT1A1 impattano fortemente sulla reazione di glucuronidazione, risultando in un'alterata farmacocinetica e tossicità dell'irinotecano. Nello specifico, il numero di ripetizioni del TATA box a livello del promotore del gene UGT1A1 risulta in una variazione dell'attività di UGT1A1. Sei ripetizioni del dinucleotide TA nel TATA box rappresentano l'allele wild-type (UGT1A1\*1) mentre l'allele mutato (UGT1A1\*28) consta in 7 ripetizioni di TA. Nei soggetti portatori della variante mutata UGT1A1\*28 si è evidenziata una minore espressione del gene UGT1A1, risultante in una ridotta glucuronidazione di SN-38 e quindi in una maggiore tossicità da esso indotta. La dose raccomandata di irinotecano nella combinazione FOLFIRI è di 180 mg/m<sup>2</sup> ogni 2 settimane. Tuttavia, tale dosaggio è risultato essere insufficiente nei soggetti con genotipo UGT1A1\*1, mentre è emerso essere responsabile di una frequente insorgenza di reazioni avverse severe nei pazienti con genotipo UGT1A1\*28. Non essendo ancora stati, ad ora, definiti gli idonei dosaggi di irinotecano da somministrare ai pazienti con genotipo UGT1A1 \*1 o \*28, questo studio si propone di valutare ulteriormente l'impatto del gene UGT1A1 sull'efficacia e la sicurezza dell'irinotecano somministrato a dosaggi crescenti in pazienti affetti da carcinoma al colon-retto metastatico ed in trattamento con FOLFIRI in combinazione con bevacizumab.

Dopo revisione retrospettiva delle cartelle mediche, sono stati inclusi nello studio 70 pazienti cinesi Han affetti da carcinoma al colon-retto metastatico (CRCm) allo stadio IV. I criteri di inclusione sono stati: i) sufficiente funzionalità epatica, renale e midollare, ii) assenza di severe comorbidità, iii) assenza di infezioni, iv) assenza di altri tumori primari; v) età > 18 anni e vi) prospettiva di vita superiore ai 3 mesi. Ad ogni soggetto è stata prelevata un'aliquota di sangue intero periferico da cui è stato estratto il DNA germinale. Ogni campione di DNA è stato sequenziato per determinare il genotipo della regione promotore del gene UGT1A1. I 70 pazienti sono stati poi suddivisi in due gruppi a seconda del genotipo emerso dall'analisi: il gruppo 1 includeva i soggetti con genotipo UGT1A1 \*1/\*1 e UGT1A1 \*1/\*28 mentre il gruppo 2 comprendeva i soggetti con genotipo UGT1A1 \*28/\*28. I pazienti sono stati poi sottoposti al trattamento farmacologico secondo il seguente protocollo: bevacizumab (5mg/kg al giorno 1) seguito da irinotecano (somministrato ad una dose di partenza di 180mg/m<sup>2</sup> per il gruppo 1 e di 120mg/m<sup>2</sup> per il gruppo 2), LV (200mg/m<sup>2</sup>) e 5-FU (400mg/m<sup>2</sup>) ogni due settimane. Il dosaggio di irinotecano è stato poi aumentato progressivamente nel tempo fino ad arrivare ad un dosaggio massimo di 260, 240 e 210 mg/m<sup>2</sup>, rispettivamente, nei soggetti con genotipo UGT1A1 \*1/\*1, \*1/\*28 e \*28/\*28. Dopo i primi due cicli di trattamento è stata valutata l'eventuale insorgenza di tossicità ematologiche e non ematologiche. La gravità delle reazioni avverse è stata valutata secondo i "National Cancer Institute Common Terminology Criteria", versione 4. L'aumento progressivo del dosaggio di irinotecano è stato interrotto in caso di insorgenza di reazioni avverse di grado 3-4. La risposta al trattamento farmacologico è stata valutata tramite esame di tomografia computerizzata, tomografia ad emissione di positroni o immagini di risonanza magnetica. Il tumore è stato definito rispondere al trattamento in maniera *completa* (CR), se si evidenziava un'assenza delle lesioni dopo terapia, o *parziale* (PR), nel caso in cui si verificasse una riduzione di almeno il 30% della somma dei diametri tumorali dal baseline. La malattia si definiva in progressione (PD) se la somma dei

diametri tumorali dal baseline aumentava di almeno il 20% mentre veniva definita stabile (SD) se presentava caratteristiche non assimilabili a quelle di PR o PD. La risposta alla terapia è stata ulteriormente definita dal rapporto  $(CR+PR)/(SD+PD)$ . Il tasso di controllo della malattia è stato definito, invece, come  $(CR+PR+SD)/PD$ .

L'età media dei pazienti inclusi nello studio era di 69 anni. Il 72,9% (n=51) dei casi presentava un tumore al colon mentre il rimanente 27,1% (n=19) aveva un carcinoma localizzato nel retto. Reazioni avverse di grado 3-4 sono insorte solo nel 10% dei casi (n=7). Dall'analisi univariata è emerso come sia la risposta alla terapia  $[(CR+PR)/(SD+PD)]$  che il tasso di controllo della malattia  $[(CR+PR+SD)/PD]$  fossero significativamente più alti nei soggetti con genotipo UGT1A1 \*1/\*1 e \*1/\*28 rispetto a quelli con genotipo \*28/\*28 (rispettivamente,  $P=0,006$  e  $P<0,001$ ). Inoltre, le reazioni avverse di grado 3-4 sono risultate essere meno frequenti nel gruppo 1 (UGT1A1 \*1/\*1 e \*1/\*28) rispetto al gruppo 2 (6,2% vs 60%,  $P<0,001$ ). Per quanto riguarda i dosaggi, il 58,4% dei soggetti con genotipo UGT1A1 \*1/\*1 e \*1/\*28 è risultato tollerare una dose massima di irinotecano superiore a quella consigliata di  $180\text{mg}/\text{m}^2$  mentre solo il 20% dei pazienti con genotipo UGT1A1 \*28/\*28 è riuscito ad assumere una dose  $>$  di  $180\text{mg}/\text{m}^2$  ( $P<0,001$ ). La progressione libera da malattia è inoltre emersa essere statisticamente differente comparando i soggetti con i 3 diversi genotipi ( $P=0,002$ ).

In questo studio è emerso come circa il 60% dei pazienti con genotipo UGT1A1 \*1/\*1 e \*1/\*28 tolleri dosaggi di irinotecano superiori alla dose raccomandata di  $180\text{mg}/\text{m}^2$ . Inoltre, è stato dimostrato come nei soggetti con genotipo UGT1A1 \*28/\*28 la dose standard di partenza debba essere necessariamente diminuita al fine di ridurre l'insorgenza di reazioni avverse gravi indotte da irinotecano. La stratificazione dei pazienti affetti da CRCm in base al genotipo di UGT1A1 può quindi rappresentare un'opportunità per ottimizzare e personalizzare il trattamento farmacologico a base di irinotecano, permettendo di identificare *a priori* i soggetti per i quali sia necessario un aumento (UGT1A1 \*1/\*1 e \*1/\*28) o una diminuzione (UGT1A1 \*28/\*28) del dosaggio di partenza al fine di trarre il miglior rapporto beneficio/rischio dalla chemioterapia. Si evidenzia, inoltre, come la risposta al trattamento con bevacizumab+FOLFIRI sia stata osservata solo nel 20% dei soggetti con genotipo UGT1A1 \*28/\*28 inclusi nello studio: gli Autori suggeriscono quindi la possibilità di sottoporre questo specifico sottogruppo di pazienti a chemioterapie alternative potenzialmente più efficaci. I risultati ottenuti in questo studio devono essere tuttavia interpretati alla luce delle seguenti limitazioni: a) la dimensione campionaria dei soggetti inclusi nello studio è ridotta; b) i pazienti arruolati sono unicamente di etnia cinese Han. Essendo noto in letteratura il ruolo di numerose varianti dei geni UGT1A nel modulare la risposta ad irinotecano in pazienti di etnie diverse da quella cinese (ad esempio, UGT1A1 \*6, UGT1A7\*3 e UGT1A9\*22), si rendono necessari ulteriori studi prospettici condotti su più ampi campioni di pazienti al fine di definire, per tali varianti, il reale valore predittivo della risposta alla terapia a base di irinotecano in soggetti di diverse etnie.

I pazienti affetti da carcinoma al colon-retto metastatico con genotipo UGT1A1 \*1/\*1 e \*1/\*28 possono tollerare dosaggi di irinotecano superiori a quello attualmente consigliato ( $180\text{mg}/\text{m}^2$ ), che determinano una migliore risposta tumorale al trattamento chemioterapico a base di bevacizumab in combinazione a FOLFIRI. Al contrario, i pazienti con genotipo UGT1A1 \*28/\*28 mostrano uno scarso beneficio terapeutico dalla terapia con bevacizumab e FOLFIRI, rispetto ai portatori dell'allele UGT1A1 \*1.

**Parole chiave:** tumore al colon-retto metastatico, bevacizumab + FOLFIRI, UGT1A1

#### Riferimento bibliografico

[Lu CY](#) et al. *Transl Oncol* 2015, 8(6):474-9.

## POLIMORFISMI DI ESR1 E ESR2 NEL TRIAL BIG 1-98: COMPARAZIONE TRA LETRAZOLO E TAMOXIFENE ADIUVANTI IN PAZIENTI CON CANCRO AL SENO PRECOCE

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Ad oggi, la relazione tra i recettori degli estrogeni (ER), i loro ligandi – l'ormone estrogeno - e gli enzimi che lo sintetizzano - non è stata del tutto chiarita. I geni ESR1 e 2 codificano rispettivamente per ER $\alpha$  ed

ER $\beta$  che sono i responsabili degli effetti degli estrogeni e i target dei modulatori dei recettori estrogenici (SERMs) come il tamoxifene. Varianti genetiche a livello di questi geni sono state correlate con diversi parametri quali le concentrazioni ormonali, i lipidi o la densità minerale ossea (BMD). Per questo, variazioni alleliche di ESR1 e 2 potrebbero giocare un ruolo nell'*outcome* clinico del tumore al seno o nella BMD delle donne in menopausa. Ad oggi, non vi sono studi riguardanti l'associazione tra gli SNPs di questi geni, la variabilità di risposta interindividuale e gli effetti avversi, in donne affette da cancro al seno e trattate con SERM o inibitori della aromatasi (AIs). Sulla base di queste premesse, lo studio in oggetto ha coinvolto 3691 donne arruolate nell'ambito del trial BIG 1-98 in trattamento con tamoxifene e/o letrozolo per cinque anni. Di queste, il DNA di 3401 è stato genotipizzato per otto SNPs di ERS1 e 2. Tuttavia, i dati sono stati ritenuti di buona qualità solo per 5 SNPs (rs9340799, rs2234693, rs11963577, rs2077647 di ERS1 e rs4986938 di ERS2). Sono state quindi valutate le correlazioni tra SNPs e risposta clinica o eventi avversi; in particolare l'analisi ha preso in considerazione il tempo libero da cancro, BCFI, e il tempo libero da recidive in siti distali, DRFI. Di 3401 donne, n=1940 avevano ricevuto la monoterapia (n=951: tamoxifene; n=989: letrozolo) mentre n=1461 entrambi i trattamenti in maniera sequenziale.

Dai risultati è emerso che la presenza dell'allele C (CC o CT) per ERS1 rs9340799 era associato con un rischio ridotto di recidiva (HR=0.82, 95%CI=0.67-1.0) o recidiva distale (HR=0.79, 95%CI=0.63-1.0); analogamente, pazienti portatori della variante rara di ERS1 rs2077647 avevano un rischio minore di recidiva distale (HR=0.69, 95%CI=0.53-0.90). Nel corso dei 5 anni di trattamento, il 34% delle pazienti aveva riportato osteoporosi di grado 3-4 o fratture ossee. Nel gruppo di 1940 donne trattate in monoterapia sono state osservate differenze statisticamente significative per i due trattamenti e correlate con lo SNP rs2077647. Nello specifico, nelle pazienti trattate con letrozolo, la presenza dell'allele minore C in omo o in eterozigosi era associata un rischio ridotto del 25% di eventi avversi (EA) ossei (HR=0.75, 95%CI=0.58-0.98), mentre non lo era per quelle trattate con tamoxifene (HR=1.04, 95%CI=0.77-1.4). Al contrario, nel caso dello SNP ERS2 rs4986938, le pazienti in monoterapia con letrozolo portatrici dell'allele mutato avevano un incremento del 37% di sperimentare EA ossei (HR=1.37, 95%CI=1.01-1.84).

Durante i primi 2 anni del protocollo di trattamento con una delle monoterapie, il 35% delle donne aveva sperimentato vampate di calore o sudore notturno (HF/NS, *hot flushes/night sweats*). Osservando le frequenze genotipiche, è emerso che la presenza dell'allele minore in omozigosi AA per ERS2 rs4986938 (G>A) era associata con HF/NS; le pazienti portatrici del genotipo AA avevano un rischio del 29% di tali eventi (HR=1.29, 95%CI=1.04-1.61), comparate con donne con genotipo GA o GG.

Uno dei punti di forza di questo lavoro è che lo studio ha preso in esame una popolazione totale considerevole, di 3401 donne. Come gli stessi autori dichiarano nel lavoro, le maggior limitazione dello studio sono due. Da una parte, infatti, sono stati presi in considerazione solamente 5 SNPs; probabilmente incrementando il numero dei polimorfismi, lo studio avrebbe fornito un quadro più completo sull'impatto delle variazioni alleliche di ERS1 e 2. In secondo luogo, la popolazione era composta da gruppi etnici eterogenei. Questo può avere favorito l'identificazione di falsi positivi e inciso sull'attendibilità dello studio. Come è ben noto, infatti, i polimorfismi sono spesso correlati all'etnia e non si può quindi escludere che anche quelli di ERS1 e 2 si comportino nello stesso modo.

In conclusione, lo studio ha evidenziato, in pazienti con cancro al seno, un'associazione significativa tra due SNPs di ERS1 (rs9340799 e rs2077647) e l'*outcome* della malattia. In aggiunta, ERS1 rs2077647 era associato con un diminuito rischio di EA ossei in pazienti trattate con letrozolo ma non con tamoxifene. ERS2 rs4986938 è risultato correlato con lo sviluppo di vampate di calore o sudate notturne.

**Parole chiave:** cancro al seno, trial BIG 1-98, SNPs di ERS1 e ERS2

#### Riferimento bibliografico

[Leylan-Jones B](#) et al. *Breast Cancer Res Treat* 2015, 154:543-55.

## IMPATTO DELLE VARIAZIONI POLIMORFICHE NEI GENI DEL METABOLISMO DELLA GEMCITABINA, DELLA RIPARAZIONE DEI DANNI AL DNA E DELLA RESISTENZA AI FARMACI SUGLI EFFETTI DELLA CHEMIOTERAPIA AD ALTE DOSI IN NEOPLASIE LINFOIDI RECIDIVE O REFRAATARIE

A cura della Dott.ssa Giulia Sammarini

La gemcitabina (Gem) è un analogo di un nucleoside pirimidinico con un'ampia attività antitumorale e un impiego clinico piuttosto elevato. Poiché la Gem inibisce la riparazione dei danni al DNA, la combinazione di questo composto con agenti alchilanti potrebbe avere come risultato un'attività anticancro sinergica o addizionale, migliorando, quindi, l'indice terapeutico. Gli autori di questo studio hanno messo a punto una combinazione per infusione, ad alte dosi, di gemcitabina, busulfan e melfalan (Gem/Bu/Mel) per la cura dei tumori linfoidi, e con risultati promettenti per i linfomi non Hodgkin recidivo e diffuso a larghe cellule B (DLBCL). A causa dello sviluppo di una tossicità extramidollare, che può raggiungere anche livelli piuttosto severi, a carico dei pazienti sottoposti a questo trattamento, potrebbe essere di ragionevole interesse predirne l'insorgenza in un dato malato.

Dato che l'effetto della gemcitabina sulle cellule, sane e tumorali, è maggiore ad alte dosi, è ipotizzabile che l'impatto delle variazioni dei polimorfismi genetici in enzimi rilevanti, possa essere maggiore nelle condizioni di trapianto. Il busulfan (Bu) e il melfalan (Mel), alchilanti elettrofili, sono detossificati nelle cellule mediante la riduzione del glutatione (GSH), la cui coniugazione avviene mediante la glutatione S-transferasi (GST). Il polimorfismo Ile105Val di GSTP1 - la classe di GST più abbondante nei tessuti - è risultato associato con un incremento dei miglioramenti clinici a carico di pazienti, affetti da mieloma, riceventi un'alta dose di melfalan. L'idea alla base di questo studio è stata quindi l'ipotesi che varianti polimorfiche presenti in geni coinvolti nel metabolismo della gemcitabina, nei meccanismi di riparazione del DNA danneggiato, nello sviluppo di resistenza multi-farmaco e nella detossificazione con il glutatione, possano essere correlate con la tossicità e con l'esito clinico di pazienti con tumori linfoidi, refrattari o recidivi, riceventi Gem/Bu/Mel.

Questo studio prospettico ha incluso 153 pazienti con tumori recidivi/refrattari, fra i quali i linfomi non Hodgkin (n=54), DLBCL (n=64) e mieloma (n=35), arruolati fra l'agosto 2008 e l'aprile 2011. Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso trattamento secondo un preciso schema di somministrazione: una dose di Gem (giornaliera, o per un totale di 6 giorni, suddivisi in due blocchi; o tre dosi; o due dosi), tramite infusione continua, seguita dalle corrispondenti dosi di busulfan e melfalan. La sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza priva di progressione (PFS) sono state calcolate come giorni intercorsi fra la data di diagnosi e quella di morte, o progressione, rispettivamente.

Sono stati selezionati 21 SNPs dei geni CDA, dCK, hCNT3, ATM, ATR, MLH1, TREX1, EXO1, TP73, MRP2, MRP5 e GSTP1. Sono state calcolate le associazioni fra i vari genotipi e gravi tossicità, calcolando i rapporti di probabilità (OR) e usando regressioni logistiche univariate e multivariate. Le analisi multivariate sono state aggiustate per l'età, il numero di precedenti linee di trattamento chemioterapico, la progressione e la comparsa di tossicità in questo studio. Alla fine, sono stati selezionati gli SNPs aventi  $P \leq 0.15$ .

Nell'analisi univariata, 3 dei 21 SNPs valutati (hCNT3 A25G, TREX Ex14-460 C>T e MRP2 G40A), hanno mostrato associazioni significative con OS ( $P < 0.05$ ), mentre 7 SNPs (CDA C111T, dCK A9846G, hCNT3 C-69T, ATM C77T, ATM A61G, ATR C340T e GSTP1 Ex5-24 A>G) hanno mostrato un trend di associazione non significativa. Dopo aggiustamento per fattori clinici confondenti, i polimorfismi CDA C111T e TREX Ex14-460 C>T sono emersi associati ad OS (rispettivamente,  $P = 0.007$  e  $P = 0.005$ ), mentre CDA C111T, ATR C340T e EXO1 P757L risultano fattori indipendenti predittivi di tossicità di grado severo (rispettivamente  $P = 0.037$ ,  $P = 0.024$ ,  $P = 0.025$ ). Infine, l'analisi multi-SNPs ha evidenziato che la combinazione dei genotipi TREX Ex14-460 TT e hCNT3 Ex5 +25 AA risulta associata alla OS, mentre la concomitanza di MRP2 Ex10 +40 GG/GA e MLH1 IVS12-169 TT predice la PFS.

ATR e TREX1 sono geni implicati nei meccanismi di riparazione al danno del DNA, e in questo studio sono risultati significativamente associati all'*outcome* clinico o la tossicità. L'incorporazione di gemcitabina è nota causare l'arresto della replicazione del DNA, ed il *pathway* ATR/Chk1 gioca un ruolo cruciale nella risposta cellulare a livello della forcella di replicazione del DNA in fase di stallo. Cellule Knockout per i geni ATR o Chk1 hanno dimostrato di essere più sensibili alla gemcitabina. Il gene ATR codifica una proteina chinasi di cruciale importanza nel mantenimento dell'integrità dell'apparato di replicazione in

seguito a danno di arresto di progressione del complesso. ATR C340T (rs2227928) è uno SNP non-sinonimo, e la sostituzione della treonina con la metionina può avere un impatto sulla regolazione trascrizionale e conseguenze a livello post-traslazione, come predetto in modelli bioinformatici. Un basso livello di espressione, o di attività, di ATR potrebbe quindi spiegare l'aumentata tossicità nei portatori della variante C340T. D'altra parte, la perdita di TREX1 conduce ad una riduzione della fosforilazione del gene Chk1 in cellule esposte ad idrossiurea, il che suggerisce una compromissione della cascata di segnale di ATR. L'osservazione di associazione tra TREX1 Ex14-460C>T e l'esito clinico supporta pertanto l'ipotesi che TREX1 possa essere un determinante dell'efficacia del danno indotto da gemcitabina a livello del DNA.

In conclusione, specifici polimorfismi in geni coinvolti nel metabolismo della gemcitabina e nei meccanismi di riparazione dei danni al DNA sono potenziali predittori dell'*outcome* clinico in pazienti affetti da tumori linfoidi, refrattari o recidivi, dopo trattamento con gemcitabina in combinazione con busulfan e melfalan.

**Parole chiave:** tumori linfoidi refrattari/recidivi, gemcitabina ad alte dosi, SNPs

#### Riferimento bibliografico

[Shinozuka K](#) et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 Dec 29 [Epub ahead of print].

### ASSOCIAZIONE TRA L'APLOTIPO DPYD C.1129-5923 C>G/HAPB3 E GRAVE TOSSICITÀ INDOTTA DALLA CHEMIOTERAPIA A BASE DI 5-FLUOROURACILE IN PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO DEL COLON IN STADIO III: NCCTG N0147 (ALLIANCE)

A cura della Dott.ssa Stefania Cheli

Eventi avversi (AE) gravi (grado  $\geq 3$ ) dovuti a regimi chemioterapici basati su 5-fluorouracile (5-FU) possono provocare ritardi o cessazione del trattamento, e, in casi estremi, complicazioni pericolose per la vita. Gli studi di farmacogenetica correlati al 5-FU si sono concentrati tradizionalmente sull'enzima limitante del catabolismo del 5-FU, la diidropirimidina deidrogenasi (DPD), che è codificata dal gene DPYD. Fino ad oggi è sempre stato dimostrato che solo tre varianti funzionalmente dannose del gene DPYD influenzano l'attività della DPD e sono correlate con grave tossicità da 5-FU: DPYD\*2A (c.1905+1 G>A, rs3918290), D949V (c.2846 A>T, rs67376798), e I560S (c.1679 T> G, DPYD\*13, rs55886062). Anche se ben convalidate, queste tre varianti da sole spiegano solo una percentuale relativamente piccola di tossicità gravi nei pazienti trattati con 5-FU, suggerendo la necessità di individuare altri marcatori genetici che possano aumentare il valore predittivo del test farmacogenetico. Recenti studi si sono concentrati sulla regione intronica del gene DPYD e hanno identificato un aplotipo (hapB3) che è stato ritrovato in una percentuale di pazienti che hanno sviluppato tossicità da 5-FU. L'aplotipo hapB3 comprende tre varianti introniche (c.483+18 G>A rs56276561, c.680+139 G>A rs6668296, e c.959-51 T>C rs115349832) e una variante sinonima (c.1236 G>A, E412E; rs56038477). Uno studio successivo ha identificato una variante intronica (c.1129-5923 C>G; rs75017182) in stretto *linkage* con hapB3 che ha dimostrato di influenzare lo *splicing* del pre-mRNA di DPYD. Nonostante diverse evidenze abbiano suggerito una correlazione tra c.1129-5923 C>G/hapB3 e grave tossicità da 5-FU, altri studi non hanno trovato alcuna associazione significativa. Le differenze nei risultati di più studi possono essere parzialmente causate dalle dimensioni inadeguate delle coorti, che includono diversità di tipologie di cancro, di stadi e di trattamenti. Date queste precedenti discordanze e la necessità di validare su popolazioni più grandi di pazienti omogenei e uniformemente trattati con le attuali terapie di combinazione standard, in questo lavoro sono state genotipizzate le varianti DPYD di hapB3 e la variante intronica c.1129-5923 C>G in un'ampia coorte di pazienti affetti da tumore del colon al III stadio trattati in un trial randomizzato con FOLFOX, da solo o in combinazione con cetuximab, per testare le loro singole associazioni con il grado di tossicità  $\geq 3$ .

E' stato utilizzato DNA ottenuto da sangue intero raccolto da pazienti affetti da cancro del colon al III stadio in modo prospettico da un trial randomizzato di fase III dal *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG N0147, NCT00079274). NCCTG è ora parte dell' *Alliance for Clinical Trials in Oncology*. AEs sono stati valutati due volte alla settimana in accordo con NCI, *Common Toxicity Criteria* (v.3), e sono stati classificati come frequenti durante il trattamento con 5-FU (5FU-AEs), da una valutazione dei dati clinico effettuata in cieco rispetto ai risultati della genotipizzazione, e includevano: affaticamento, anoressia,



disidratazione, diarrea, stomatite/mucosite, nausea/vomito, leucopenia, neutropenia, neutropenia febbrile, trombocitopenia e dolore. La genotipizzazione è stata effettuata utilizzando il desorbimento/ionizzazione laser assistito da matrice (dall'inglese Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization), accoppiata a spettrometria di massa dotata di analizzatore a tempo di volo (*time of flight*, MALDI-TOF), (Sequenom MassARRAY, San Diego, California, USA). Data la maggiore frequenza nella popolazione europea dell'aplotipo DPYD c.1129-5923 C>G/hapB3, sono stati inclusi in questo studio solo i pazienti caucasici trattati con FOLFOX, con o senza l'aggiunta di cetuximab, e con DNA disponibile (n=2017). Inoltre, sono stati esclusi dallo studio i pazienti identificati come portatori o con stato indeterminato per ognuna delle tre varianti dannose della DPYD (DPYD\*2A, D949V, e I560S), per un totale di 1953 pazienti disponibili per l'analisi. Ogni partecipante ha firmato il consenso informato, approvato dal Comitato Etico locale, protocollo-specifico in conformità con le norme statali e le linee guida istituzionali.

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di associare l'aplotipo DPYD c.1129-5923 C>G/hapB3 con il tasso di eventi avversi comunemente attribuibili al trattamento con 5-FU (5FU-AE, *endpoint* primario), definito come la percentuale di pazienti con almeno un AE di grado  $\geq 3$  da 5-FU durante l'intero corso del trattamento. L'obiettivo secondario era di associare l'aplotipo DPYD c.1129-5923 C>G/hapB3 con qualsiasi AE di grado  $\geq 3$  (AE *overall*). La frequenza di ciascuna variante è stata confrontata con le frequenze pubblicate da *1000 Genomes Project*, è stata testata la deviazione dall'equilibrio di Hardy-Weinberg e valutata per il linkage disequilibrium (Haploview, Broad Institute, Cambridge, Massachusetts, USA). Il Chi-test, il test esatto di Fisher, test t per due campioni con varianze diseguali e il Wilcoxon rank-sum test sono stati utilizzati per confrontare le variabili categoriche, le variabili continue e le varianti della DPYD nei pazienti. La regressione logistica è stata utilizzata per valutare l'associazione tra SNP e il grado di AE, correggendo per i fattori clinico-patologici. Tutti i modelli multivariati sono stati corretti per età, sesso, valutazione della qualità di vita, stadiazione/grado del tumore, sede del tumore primario, KRAS, BRAF, stato del *mismatch repair*, trattamento, numero totale dei cicli di trattamento e modifiche della dose. Le analisi si sono basate sui dati congelati al 3 dicembre 2014 e sono state effettuate con il software SAS, v9 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, Stati Uniti d'America). P-value a due code inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo. La raccolta dei dati e le analisi statistiche sono state effettuate da Alliance Statistics e Data Center.

Un totale di 1228 pazienti (62,9%) ha riportato qualunque AE di grado  $\geq 3$  (AE *overall*), con 638 pazienti (32,7%) che hanno riportato 5FU-AE di grado  $\geq 3$ . I più frequenti 5FU-AE<sub>S</sub> hanno incluso: diarrea (12,5%), neutropenia (10,3%), dolore (5,4%), affaticamento (5,2%), nausea/vomito (4,7%), e mucosite (4,1%). I pazienti più anziani hanno avuto più probabilità che si verificassero 5FU-AE<sub>S</sub> rispetto ai pazienti più giovani ( $p < 0,0001$ ). Le donne hanno riportato 5FU-AE<sub>S</sub> superiori rispetto agli uomini (38,1% vs 28,2%,  $p < 0,0001$ ). Altri fattori associati in modo significativo a più alti tassi di 5FU-AE<sub>S</sub> sono stati: tumori N1 (vs N2), tumori prossimali (vs distali), tumori BRAF MUT (vs WT) e pazienti trattati con cetuximab (vs non trattati). I pazienti che hanno interrotto il trattamento prima di completare 12 cicli hanno avuto una probabilità più alta di avere 5FU-AE<sub>S</sub> rispetto a coloro che hanno completato tutti i 12 cicli (36,5 vs 31,4%,  $p = 0,034$ ). I pazienti con 5FU-AE<sub>S</sub> di grado  $\geq 3$  hanno avuto anche più probabilità di ricevere una modifica della dose (12,2% nessuna modifica vs 40,3% modifica prevista vs 29,6% modifica non pianificata,  $p < 0,0001$ ).

La variante DPYD c.1129-5923 C>G è risultata in completo *linkage* con le varianti hapB3 c.1236 G>A e c.959-51 T>C, in accordo con i risultati precedentemente riportati. Le frequenze delle varianti della DPYD erano comparabili a quelle osservate nella super-popolazione di 1000 Genomes European, e tutte le varianti testate erano in equilibrio di Hardy-Weinberg. Tre pazienti sono risultati eterozigoti per le varianti c.1129-5923 C>G e hapB3 varianti c.1236 G>A e c.959-51 T>C, mentre erano wild-type per le altre due varianti di hapB3, c.680+139 G>A e c.483+18 G>A. Un paziente eterozigote per le varianti hapB3 c.680+139 G>A e c.483+18 G>A era *wild-type* per la variante intronica c.1129-5923 C>G e per le altre due varianti di hapB3, c.1236 G>A e c.959-51 T>C. Un totale di 75 pazienti ha presentato l'aplotipo completo di hapB3, con solo un paziente risultato omozigote. Un totale di 32 su 78 (41,0%) pazienti portatori della variante DPYD c.1129-5923 C>G e completamente in *linkage* con le varianti hapB3 c.1236 C>A e c.959-51 T>C ha mostrato almeno un 5FU-AE di grado  $\geq 3$ ; tuttavia, l'associazione non era statisticamente significativa nel modello multivariato (odds ratio corretto=1,47, 95% CI= 0,90-2,43,  $p = 0,13$ ). Nessuna delle restanti varianti di hapB3, c.680+139 G>A e c.483+18 G>A, né la classificazione aggregata di hapB3 (cioè alleli minori presenti per tutte le quattro varianti) ha mostrato un'associazione significativa con 5FU-AE di grado  $\geq 3$ . Nessuna associazione significativa è stata rilevata tra gli AE-*overall* di grado  $\geq 3$  e le singole varianti delle

DPYD o la classificazione aggregata di hapB3. Tutte le singole varianti di hapB3, DPYD c.1129-5923 C>G, e la classificazione aggregata di hapB3 sono risultate significativamente associate con una singola 5FU-AE di grado  $\geq 3$ , la neutropenia ( $p \leq 0,01$ ).

I risultati di questo lavoro suggeriscono che l'aplotipo c.1129-5923 C>G/hapB3 ha un valore predittivo limitato per la tossicità grave da chemioterapia combinata a base di 5-FU.

**Parole chiave:** cancro del colon, diidropirimidina deidrogenasi, 5-fluorouracile, farmacogenetica, polimorfismo, tossicità

#### Riferimento bibliografico

[Lee AM](#) et al. *Pharmacogenet Genomics* 2015 Dec 11 [Epub ahead of print].

## NEUROLOGIA

### INFLUENZA DEL POLIMORFISMO C3435T DEL GENE *ABCB1* SULLA SUSCETTIBILITÀ GENETICA ALLA DEPRESSIONE E SULLA RISPOSTA AGLI ANTIDEPRESSIVI NELLA POPOLAZIONE POLACCA

A cura della Dott.ssa Donatella Carretta

Diversi fattori predispongono allo sviluppo della depressione: deficit di monoamine nelle aree cerebrali responsabili del tono dell'umore, iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, alterazioni della quantità o della funzionalità del *brain-derived neurotrophic factor* a seguito di stress cronici e alte concentrazioni di citochine proinfiammatorie. Questi fattori non solo cercano di chiarire l'eziologia dei disturbi del tono dell'umore, ma anche di individuare nuovi target per la terapia farmacologica; infatti, l'eziologia della depressione e la resistenza al trattamento con antidepressivi non è ancora del tutto chiarita. Attualmente, per la terapia della depressione vengono utilizzati numerose classi di farmaci; tuttavia, gli antidepressivi spesso hanno una risposta terapeutica insoddisfacente e causano effetti collaterali. Il livello ottimale di farmaci all'interno del sistema nervoso centrale è regolato da componenti della barriera emato-encefalica la cui funzione primaria è la protezione dei tessuti cerebrali da sostanze neurotossiche od estranee. Uno degli elementi più conosciuti di questa barriera è la glicoproteina-P (P-gp), un *multidrug resistant transporter* codificato dal gene *ABCB1* (*ATP-binding cassette, subfamily B member 1*). La P-gp è coinvolta nel trasporto attivo di un'ampia gamma di substrati dal cervello al circolo ematico e viceversa. Questa proteina è fisiologicamente espressa anche in altri tessuti (intestino, rene, ecc.) dove ha un ruolo nell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione di numerosi composti chimici, compresi i farmaci. Uno dei polimorfismi del gene *ABCB1* maggiormente studiati è lo SNP C3435T (rs1045642), localizzato nell'esone 26. L'allele T di questo polimorfismo è presente con un'alta prevalenza nella popolazione Caucasica (circa il 50%). Studi della letteratura indicano che questo polimorfismo ha un ruolo nella predisposizione allo sviluppo di diverse malattie e/o nella resistenza alla terapia con farmaci che sono substrati di P-gp.

Lo scopo del presente studio è determinare l'associazione tra varianti alleliche di C3435T e depressione, severità dei sintomi ed efficacia della terapia con antidepressivi.

Lo studio è stato realizzato su 90 pazienti con disturbo depressivo ricorrente (*recurrent depressive disorders, rDD*) (32 maschi e 58 femmine, età media dell'esordio della malattia di 42.6anni, *range* 14-61), provenienti da una regione centrale della Polonia. La gravità della patologia depressiva è stata valutata tramite la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS); per valutare la severità dei sintomi depressivi prima (HDRS I) e dopo il trattamento (HDRS II) è stata utilizzata la versione della scala a 17 item. I punteggi (da 0 a 45) ottenuti prima e durante la terapia sono stati considerati come misura della gravità della malattia e dell'efficacia del trattamento farmacologico. I pazienti dello studio sono stati selezionati in accordo con i criteri dell'ICD-10. La presenza di patologie dell'asse I e II al di fuori della depressione e la diagnosi di

patologie del sistema nervoso centrale che avrebbero potuto compromettere le performance cognitive sono stati considerati criteri di esclusione, così come la presenza di malattie autoimmuni ed infiammatorie. Durante lo studio tutti i pazienti hanno ricevuto una farmacoterapia con antidepressivi. L'efficacia della terapia è stata misurata come variazione del punteggio della HDRS a seguito del trattamento (variazione della HDRS = HDRS I - HDRS II). Ai pazienti sono stati somministrati diversi tipi di farmaci antidepressivi o un'associazione di essi (in 18 pazienti inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina -SSRIs, in 10 SSRI associato ad un altro antidepressivo, in 14 venlafaxina, in 9 venlafaxina associato ad un altro antidepressivo, in 15 agomelatina, che è un agonista dei recettori della melatonina MT1 e MT2 e in 8 una combinazione di altri antidepressivi). Il gruppo di controllo consisteva di 96 soggetti sani reclutati dalla stessa area geografica dei pazienti. La genotipizzazione dello SNP C3435T di *ABCB1* è stata realizzata tramite il metodo della *polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism* (PCR-RFLP).

Tra i pazienti con rDD, il genotipo CC era presente in 15 (16.7%), CT in 43 (47.8%) e TT in 32 (35.6%) soggetti. La frequenza dell'allele T nel gruppo studiato era del 42.2%. I risultati ottenuti dal gruppo di controllo erano i seguenti: genotipo CC in 27 (28.1%), CT in 48 (50.0%), TT in 21 (21.9%) e l'allele T in 90 (46.9%) soggetti. Confrontando i risultati ottenuti nei due gruppi è stata osservata una frequenza maggiore del genotipo TT ( $p=0.0441$ ) ed una tendenza verso una maggiore incidenza dell'allele T ( $p=0.0566$ ) tra i pazienti depressi rispetto ai controlli. Inoltre, la presenza di almeno un allele 3435C era significativamente più alta nei soggetti sani rispetto al gruppo di pazienti ( $p=0.0300$ ). I pazienti omozigoti CC costituivano il 9.4% e 20.3%, gli eterozigoti CT il 53.1% e 44.1% e gli omozigoti TT il 37.5% e 35.6% degli uomini e delle donne, rispettivamente. Almeno un allele T era presente nel 90.6% degli uomini e nel 79.7% delle donne. Sia i punteggi di HDRS I ( $p=0.0106$ ) che le variazioni di HDRS ( $p=0.0301$ ) erano correlati al genotipo. La media di HDRS I e la mediana di HDRS erano più alte nei i pazienti con genotipo CC rispetto ad altri genotipi. In maniera corrispondente, i valori di HDRS I ( $p=0.0026$ ) e le variazioni di HDRS ( $p=0.0142$ ) erano più bassi nei soggetti con allele T rispetto ai soggetti con allele C.

La frequenza di questi genotipi nei pazienti con rDD in questo studio è simile a quella riportata da altri studi su una popolazione Tedesca ed una della Nuova Zelanda e differente da quella osservata nelle popolazioni Francese o Giapponese con depressione. L'insieme di questi studi indica che la frequenza dei genotipi C3435T varia in base all'etnia.

Il presente studio mostra che il genotipo TT è presente in misura significativamente maggiore nei pazienti depressi, rispetto ai controlli, nella popolazione Polacca. Una conclusione simile è stata riportata in uno studio effettuato su una popolazione Giapponese, anche se non è stata confermata da un altro studio sui Giapponesi che, a differenza del primo, aveva però reclutato soggetti affetti da diversi disturbi del tono dell'umore. Poiché il genotipo TT probabilmente si associa ad un più basso livello di espressione o ad un'alterata funzione di P-gp, l'insufficiente attività della pompa di efflusso (dovuta al genotipo) che determina un accumulo di sostanze ridondanti o tossiche potrebbe contribuire alla predisposizione ad alcune malattie.

Nel presente studio è stata osservata un'associazione significativa tra i genotipi C3435T e l'efficacia dei farmaci antidepressivi, misurata come variazione della HDRS: i pazienti con genotipo CC hanno mostrato una maggiore variazione del punteggio, indicativa di una miglior efficacia della terapia. Questi dati non sono in accordo con quelli di un precedente studio effettuato in una popolazione Francese, probabilmente a causa delle differenze nella terapia farmacologica somministrata ai pazienti.

L'ampia varietà di farmaci utilizzati in questo studio nella terapia dei pazienti non ha consentito di analizzare e valutare l'impatto di C3435T su un singolo farmaco.

I limiti di questo studio sono rappresentati dal ridotto numero di pazienti e dall'utilizzo di differenti regimi terapeutici nei pazienti.

In conclusione, il presente studio mostra un'associazione dello SNP C3435T del gene *ABCB1* e la predisposizione allo sviluppo di depressione nella popolazione Polacca ed indica che la gravità dei sintomi e l'efficacia della terapia con farmaci antidepressivi è associata a questo polimorfismo.

**Parole chiave:** *ABCB1*, polimorfismo a singolo nucleotide, glicoproteina-P, farmacogenetica, depressione, antidepressivi

**Riferimento bibliografico**

[Jeleń AM](#) et al. *Int J Med Sci* 2015, 12: 974-9.

**EVIDENZE PRELIMINARI PER L'ASSOCIAZIONE DELLA VARIANTE DI RISCHIO PER LA SCHIZOFRENIA *GENOME-WIDE SIGNIFICANT* DEL GENE *DRD2* CON LA RISPOSTA ALLA CLOZAPINA**

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Lo studio di *genome-wide association* condotto dallo Schizophrenia Working Group dello Psychiatric Genomics Consortium (PGC) ha evidenziato un'associazione altamente significativa tra l'allele T del polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) rs2514218 del gene *DRD2* e una ridotta suscettibilità allo sviluppo di schizofrenia (*odds ratio*: 0.927,  $p = 2.75e-11$ ). Inoltre, gli antipsicotici di prima generazione e, in parte, quelli di seconda generazione agiscono tramite il blocco del recettore *DRD2*. Sulla base di queste evidenze, diversi studi hanno esaminato il ruolo di varianti del *DRD2* nella variabilità interindividuale nella risposta agli antipsicotici. In particolare, la variante -141C Ins/Del (rs1799732) altera l'espressione del *DRD2 in vitro* ed è associata a una maggiore densità striatale del D2 in soggetti sani, mentre l'allele A1 della variante *Taq1A* (rs1800497) è stato associato ad una ridotta espressione del *DRD2*. Inoltre, l'allele T della variante C957T (rs6277) e l'allele B1 della variante *Taq1B* (rs1079598) sono stati associati ad una ridotta densità striatale del recettore D2 in soggetti sani. Una meta-analisi ha evidenziato un'associazione dell'allele Del della variante -141C Ins/Del con una scarsa risposta al trattamento con antipsicotici, mentre i risultati relativi all'associazione delle altre tre varianti con la risposta al trattamento sono discordanti. Uno studio recente ha suggerito un possibile *overlap* tra i geni implicati nella suscettibilità allo sviluppo della schizofrenia e quelli implicati nella risposta agli antipsicotici. Sulla base di queste evidenze, gli autori dello studio hanno valutato l'associazione tra lo SNP rs2514218 (e le sue interazioni con le varianti funzionali precedentemente descritte) e la risposta alla clozapina in una popolazione di pazienti con schizofrenia refrattari/intolleranti al trattamento.

Il campione era costituito da 208 pazienti reclutati presso la Case Western Reserve University di Cleveland, l'Hillside Hospital di Glen Oaks e la University of California di Irvine. Il sottocampione caucasico includeva 151 pazienti. Il criterio di inclusione consisteva in una diagnosi di schizofrenia sulla base dei criteri del DSM-III-R o del DSM-IV. Quasi tutti i pazienti erano refrattari (avevano mostrato una non-risposta ad almeno due antipsicotici) o intolleranti al trattamento. Dopo un periodo di *washout* di 2-4 settimane, i pazienti sono stati trattati con clozapina e valutati in maniera prospettica per un periodo di sei mesi, durante i quali i livelli di clozapina sono stati monitorati. La risposta è stata valutata utilizzando la *brief psychiatric rating scale* (BPRS) all'inizio e alla fine del trattamento. Il sottocampione caucasico è stato analizzato separatamente rispetto al sottocampione Africano-Americano per via di una differenza significativa nella distribuzione genotipica tra i due gruppi ( $p = 0.03$ ). La risposta è stata analizzata come variabile dicotomica (riduzione > 20% dello *score* totale BPRS) e come variabile quantitativa per un sottogruppo di pazienti caucasici per i quali erano disponibili anche gli *score* relativi ai sintomi positivi ( $n = 81$ ) e negativi ( $n = 83$ ). La variante rs2514218 è stata genotipizzata utilizzando la tecnica *Taqman*, mentre le altre varianti erano già state genotipizzate per uno studio precedente. Al posto dello SNP rs1079598 è stato utilizzato come *proxy* lo SNP rs1079597, in *linkage disequilibrium* completo ( $D' = 1$ ). Nel sottocampione caucasico l'associazione tra rs2514218 e la risposta al trattamento intesa come variabile dicotomica o quantitativa è stata analizzata mediante, rispettivamente, la regressione logistica o lineare, utilizzando il modello additivo. Le covariate comprendevano sesso, età all'esordio e *score* della scala BPRS al *baseline*. In caso di associazione significativa sono state condotte analisi secondarie per valutare se l'associazione fosse specifica per un miglioramento dello *score* relativo ai sintomi positivi o negativi, e se fosse estesa all'intero campione. Per l'analisi di *SNP-SNP interaction*, gli autori hanno utilizzato la regressione logistica e l'ANCOVA per la risposta intesa, rispettivamente, come variabile dicotomica e quantitativa, utilizzando lo *score* al *baseline* come covariata. La correzione per test multipli è stata effettuata utilizzando il metodo proposto da Conneely e Boehnke.

Nel sottocampione caucasico, lo SNP rs2514218 non è risultato associato con la risposta valutata come variabile dicotomica, ma ha mostrato un'associazione significativa con la risposta valutata come variazione dello *score* totale ( $p = 0.02$ ,  $R^2 = 0.169$ ). Nello specifico, l'allele di rischio A è stato associato con una

maggior riduzione dello *score* BPRS. L'associazione valutata nel sottocampione caucasico è rimasta significativa dopo correzione per test multipli ( $p = 0.033$ ) e ha mantenuto la significatività nell'intero campione ( $p = 0.013$ ,  $R^2 = 0.103$ ). L'analisi di interazione non ha condotto a risultati significativi.

Lo SNP non è risultato associato con le sottoscale dei sintomi positivi o negativi, ma ha mostrato un'associazione significativa con il punteggio totale dei rimanenti 10 *item* della scala BPRS, che valutano l'affettività, la resistenza e l'attivazione ( $p = 0.038$ ,  $R^2 = 0.110$ ).

Studi precedenti suggeriscono un'associazione tra gli *item* che valutano l'affettività e l'occupazione dei recettori D2 in pazienti trattati con antipsicotici atipici. Pertanto, gli autori ipotizzano che questi quattro *item* possano essere i maggiori responsabili dell'associazione osservata tra lo SNP e la variazione dello *score* totale della scala BPRS. Analisi *in silico* suggeriscono che lo SNP rs2514218 possa agire come *enhancer* per il gene *DRD2*, essendo in grado di alterare quattro regioni regolatorie ed essendo associato con i livelli di mRNA del D2 nei gangli della base ( $p = 0.03$ ).

I punti di forza dello studio comprendono il *design* prospettico, il periodo di osservazione di 6 mesi per la valutazione della risposta e la misurazione dei livelli ematici di clozapina per ridurre la possibilità di non aderenza al trattamento. Tra i limiti dello studio vi sono la *sample size* limitata e l'impossibilità di valutare l'associazione dello SNP con i punteggi dei singoli *item* della scala BPRS.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra la variante rs2514218 del gene *DRD2* e la risposta alla clozapina nei pazienti con schizofrenia.

**Parole chiave:** clozapina, schizofrenia, *DRD2*

#### Riferimento bibliografico

[Huang E](#) et al. *Pharmacogenomics* 2016, 17: 103-9.

### LE METANALISI DEL MESE

## REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI DELL'IMPATTO DEL POLIMORFISMO RS16754 DEL GENE WT1 SULL'EFFICACIA DELLA CHEMIOTERAPIA STANDARD IN PAZIENTI CON LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

A cura del Dott. Vittorio Simeon

La leucemia mieloide acuta (AML) è una patologia clinicamente e biologicamente eterogenea caratterizzata dal punto di vista citogenetico da anomalie ricorrenti. I pazienti AML con citogenetica normale (CN-AML) rappresentano il sottogruppo più ampio, circa il 45% di tutti i pazienti adulti. Negli ultimi anni, è stato evidenziato il ruolo delle mutazioni somatiche associate all'*outcome* clinico dei pazienti ed il possibile utilizzo nella stratificazione del rischio pre e post trattamento.

Le mutazioni del gene Wilms Tumor 1 (WT1) sono presenti in circa il 10% dei pazienti adulti con CN-AML e possono rappresentare dei potenziali biomarkers. Le informazioni in letteratura sono varie e contrastanti tra di loro, con numerosi studi che descrivono le mutazioni *loss of function* di questo gene come predittori negativi di *outcome* clinico ed altri che invece non riportano alcun impatto prognostico. Numerose informazioni rivelano che questo gene sia in grado di ricoprire sia un ruolo oncogenico che di *tumor-suppressor*. Sebbene il ruolo nell'ematopoiesi non sia ancora stato chiarito, l'espressione è inversamente associata alla proliferazione ed al differenziamento delle cellule staminali. Uno tra i polimorfismi più studiati di questo gene ricade nell'esone 7 ed è lo SNP rs16754. Questo polimorfismo è stato associato, in numerose pubblicazioni, al mancato successo terapeutico. I motivi possono essere molteplici e dovuti a diversi meccanismi biologici, come l'alterazione dell'espressione dell'RNA, la stabilità e lo *splicing* alternativo. L'impatto prognostico dello SNP rs16754 di WT1 è stato studiato in numerose pubblicazioni su coorti di pazienti con AML, producendo però risultati contraddittori e non-conclusivi. In questo studio gli Autori

hanno condotto una meta-analisi allo scopo di stimare l'effetto di questo polimorfismo nei pazienti con AML e di quantificare la potenziale eterogeneità tra gli studi.

Questa meta-analisi è stata condotta in accordo con le linee guida PRISMA. Sono stati interrogati i vari database utilizzando le seguenti parole chiave: WT1 (o *wilms tumor gene* o rs16754), AML e polimorfismo (o singolo nucleotide o SNP o polimorfismi genetici o farmacogenetica). I criteri di inclusione erano: 1) studi su pazienti con AML con terapia di induzione standard (citarabina, antraciclina e/o etoposide); 2) studi con informazioni sulla frequenza del genotipo di rs16754; 3) studi in cui è stata valutata l'associazione tra il polimorfismo di WT1 e l'*outcome* in pazienti con AML; 4) studi in vivo. Gli studi che includevano pazienti con leucemia promielocitica (FAB *subtype* M3) sono stati esclusi dato che queste leucemie vengono trattate con regimi terapeutici differenti.

L'influenza del polimorfismo rs16754 sull'efficacia terapeutica è stata valutata utilizzando un modello ad effetti fissi (metodo di Mantel-Haenszel). Il test di associazione è stato condotto utilizzando sia il modello genetico dominante (AA vs AG/GG) che recessivo (AA/AG vs GG). L'eterogeneità tra gli studi è stata testata utilizzando un test di chi quadrato ed una statistica  $I^2$ . In caso di eterogeneità, la meta-analisi è stata ripetuta utilizzando un modello ad effetti misti.

Sono state incluse nella meta-analisi quattordici coorti di pazienti con AML (3618 pazienti). L'età media dei pazienti era di 35.4 anni (range 1-88 anni) con una percentuale di pazienti maschi del 53.5%. Il gruppo etnico più abbondante era Caucasicco (72%), seguito dall'Asiatico (14.7%). Il 95.5% dei pazienti aveva alla diagnosi una AML de novo con sottotipo FAB predominante rappresentato da M2 (30.9%), M4 (24.7%) e M1 (19.6%). Un rischio citogenetico normale era presente nel 70.4% dei pazienti, mentre 18% avevano un rischio favorevole e 11.5% sfavorevole. La distribuzione genotipica di rs16754 era all'equilibrio di Hardy-Weinberg nella maggioranza degli studi.

La sopravvivenza generale (OS) è stata analizzata in 14 studi su un totale di 3618 pazienti, di cui 10 includevano dati a sufficienza per valutare anche il modello recessivo (2875 pazienti). L'OS è stata valutata a 5 anni, calcolando l'odds ratio (OR) e l'intervallo di confidenza al 95%. L'analisi aggregata ha mostrato l'associazione di rs16754 con una migliore OS a 5 anni nel modello dominante (OR: 1.24, 95% CI: 1.06-1.45;  $p=0.007$ ;  $I^2$ : 67%). L'eterogeneità osservata era dovuta principalmente a due studi (Damm et al. *J Clin Oncol* 2010,28:578-86; Becker et al. *Haematologica* 2011,96:1488-95) che includevano unicamente pazienti CN-AML. L'esclusione di questi due studi dalla meta-analisi ha prodotto una minore eterogeneità mantenendo tuttavia il risultato significativo rispetto all'OS (OR: 1.23, 95% CI: 1.04-1.47;  $p=0.02$ ;  $I^2$ : 52%). La successiva analisi per sottogruppi ha evidenziato un impatto maggiore di rs16754 sulla OS nei pazienti caucasici (OR: 1.21, 95% CI: 1.01-1.45;  $p=0.04$ ;  $I^2$ : 75%) e nei pazienti pediatrici (OR: 1.42, 95% CI: 1.14-1.77;  $p=0.002$ ;  $I^2$ : 60%).

In dieci studi è stata valutata la remissione completa su un totale di 2793 pazienti. Non è stata evidenziata alcuna associazione significativa sia utilizzando il modello dominante (OR: 1.10 95% CI: 0.89-1.37;  $p=0.38$ ;  $I^2$ : 0%) che quello recessivo (OR: 0.80, 95% CI: 0.58-1.11;  $p=0.18$ ;  $I^2$ : 7%).

Sono state analizzate altre variabili di efficacia come tempo libero da ricaduta [(5 studi, 703 pazienti), *relapse-free survival* – RFS], tempo libero da malattia [(4 studi, 1303 pazienti), *disease-free survival* – DFS] e tasso di ricadute [(5 studi, 1387 pazienti), *rate of relapse* – RR]. Non sono state evidenziate differenze significative in RFS e RR per lo SNP in entrambi i modelli. Per la DFS invece, i portatori dell'allele G mostravano una maggiore DFS, statisticamente significativa, nel modello recessivo (OR: 1.77, 95% CI: 1.09-2.86;  $p=0.02$ ;  $I^2$ : 5%).

Questa meta-analisi conferma un impatto significativo del polimorfismo WT1 rs16754 sulla sopravvivenza dei pazienti con AML dopo trattamento con chemioterapia standard, in modo particolare nei pazienti caucasici e pediatrici. Tuttavia, occorre tener conto di alcune limitazioni. In primo luogo, ad oggi non è chiaro il ruolo di WT1 nello sviluppo della AML, così come è poco noto il meccanismo attraverso il quale rs16754 possa modulare l'*outcome* clinico. Inoltre, i risultati di questa meta-analisi si basano su stime non aggiustate per fattori clinici. Terzo, la distribuzione di rs16754 in alcuni studi non risulta in equilibrio di Hardy-Weinberg (Ho et al. *J Clin Oncol* 2011,29:704-11; Luo S et al. *Leuk Lymphoma* 2014,55:349-57; Chen et al. *Leuk Lymphoma* 2012,53:2195-204). Infine, non è stato possibile condurre analisi di sottogruppo per possibili variabili confondenti, quali sesso, stato mutazionale di WT1 e sottogruppo FAB, per insufficienza di dati negli studi originali. Lo studio delle interazioni gene-gene e gene-ambiente in ampie

casistiche potrà pertanto permettere di comprendere meglio il ruolo prognostico di WT1 rs16754 nei pazienti con AML.

I risultati di questa meta-analisi, condotta in pazienti con AML dopo trattamento con chemioterapia standard, confermano l'associazione del polimorfismo rs16754 del gene WT1 con la sopravvivenza globale, che risulta maggiore nei portatori dell'allele rs16754 G.

**Parole chiave:** WT1, AML/LAM, FAB

#### Riferimento bibliografico

[Megias-Vericat JE](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2015 Dec 8 [Epub ahead of print]

## METODO CONVENZIONALE E FARMACOGENETICO A CONFRONTO PER STABILIRE LA DOSE DI WARFARIN: UNA METANALISI DI TRIAL RANDOMIZZATI E CONTROLLATI

A cura della Dott.ssa Valeria Conti

Nonostante la recente immissione in commercio dei nuovi anticoagulanti orali (NAO), il warfarin è ancora il farmaco più utilizzato nella terapia anticoagulante orale (TAO) dei pazienti con fibrillazione atriale e tromboembolismo venoso e rappresenta il trattamento di prima linea nei pazienti sottoposti a intervento di sostituzione di valvola cardiaca. Tuttavia, il warfarin è poco maneggevole e reazioni avverse, in particolare le emorragie, possono essere associate alla terapia. Inoltre esiste una grande variabilità inter-individuale nella risposta terapeutica e, soprattutto all'inizio del trattamento, è necessario monitorare costantemente il tempo di protrombina del paziente mediante la misura di un indice (*l'International Normalized Ratio, INR*) in modo da stabilizzare la dose di farmaco fino a raggiungere e poi mantenere quello che è indicato come range terapeutico di INR. Diversi fattori sia demografici (età, indice di massa corporea, sesso ed etnia) sia clinici (comorbidità, politerapia e interazioni farmacologiche) influenzano il raggiungimento della dose stabile di warfarin. E' stato ormai accertato che anche alcuni fattori genetici influenzano in maniera molto consistente la risposta alla TAO con warfarin. Infatti, la FDA e l'EMA, nonché l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) raccomandano di eseguire un test genetico basato sull'identificazione di tre polimorfismi, due nel gene CYP2C9 e uno nel gene VKORC1, per pianificare il regime terapeutico più idoneo per ogni paziente e, quindi, personalizzare la terapia. Negli ultimi dieci anni si è cercato di sostituire al metodo convenzionale basato sulla somministrazione di una dose fissa di farmaco (*fixed dose approach*), l'uso di algoritmi che tenessero conto delle variabili demografiche e cliniche insieme ai fattori genetici.

A oggi sono stati condotti pochi trial per testare l'efficacia e la sicurezza dell'algoritmo genetico e per provare la sua presunta superiorità rispetto all'approccio di tipo clinico. Lo scopo di questo lavoro di metanalisi è stato chiarire se il dosaggio del warfarin basato sull'utilizzo di algoritmi farmacogenetici fosse superiore all'approccio convenzionale di tipo clinico.

Gli autori hanno preso in considerazione esclusivamente trial controllati e randomizzati che avessero arruolato pazienti di età superiore ai diciotto anni, naive per la terapia con warfarin. Come outcome primario è stato scelto il tempo all'interno dell'intervallo terapeutico (TTR), inteso come intervallo di INR stabile. Gli outcomes secondari sono stati il rilevamento di un INR >4, il tempo di mantenimento della dose stabile al momento del rilievo del primo INR terapeutico, gli eventi avversi, la frequenza di sanguinamenti maggiori, episodi tromboembolici e morte per tutte le cause.

Su 1460 articoli analizzati, solo 11 studi soddisfacevano i criteri d'inclusione e pertanto sono stati considerati nella metanalisi. I trial selezionati sono stati condotti in cinque paesi: sei in USA, tre in Cina, uno in Israele e un trial multicentrico in UK e Svezia. L'età media dei pazienti arruolati era di 59,7 anni con un rapporto tra uomini e donne di 1:1. Tutti gli studi che hanno utilizzato l'approccio farmacogenetico hanno previsto la determinazione dei genotipi VKORC1 e CYP2C9, uno solo ha incluso anche la tipizzazione del CYP4F2. Il follow-up dei trial considerati era compreso tra ventotto giorni e tre mesi.

L'endpoint primario (tempo trascorso nel range di INR terapeutico, TTR) è stato soddisfatto in 9/11 studi e l'analisi è stata effettivamente eseguita su 1148 pazienti raggruppati come PD (Pharmacogenetics-based Dosing) e 1138 come CD (Conventional Dosing).

L'analisi ha mostrato che il modello PD era associato a una percentuale più alta di permanenza nell'INR stabile rispetto all'approccio convenzionale CD, anche se il dato non ha raggiunto la significatività statistica, probabilmente a causa di un basso potere statistico.

La metanalisi ha mostrato una riduzione degli effetti avversi nel gruppo PD rispetto al CD, diminuzione molto consistente in particolare per il rischio di sanguinamento grave, ridotto del 64% nel campione PD rispetto al gruppo CD; è stato inoltre dimostrato che l'uso del modello farmacogenetico consentiva di ridurre il tempo per il raggiungimento della dose stabile e aumentava il periodo in cui questa stabilità veniva mantenuta. Invece, non sono state rilevate differenze per quanto riguarda gli episodi di tromboembolismo e nel caso della morte per tutte le cause.

Molti studi hanno dimostrato l'efficacia dell'algoritmo farmacogenetico che incorpora le caratteristiche cliniche insieme a quelle genetiche del paziente per predire la dose stabile di warfarin. Tuttavia, esso non è ancora entrato a far parte della pratica clinica e oggi il test genetico per identificare i polimorfismi nei geni VKORC1 e CP2C9 viene effettuato in pochi laboratori specializzati.

Il risultato più importante è che il dosaggio di warfarin basato sulla tipizzazione dei polimorfismi potrebbe migliorare gli *outcomes* clinici dei pazienti in TAO riducendo la frequenza di eventi avversi, in particolare dei sanguinamenti maggiori.

Il fatto di aver incluso in questa metanalisi solo studi randomizzati può essere una limitazione perché i risultati potrebbero non rappresentare fedelmente quello che accade nella pratica clinica quotidiana. Un'altra limitazione è che la metanalisi ha compreso studi eseguiti su pazienti di varie etnie e con diversi follow-up.

Nonostante l'immissione in commercio dei NAO ovvero il dabigatran, apixaban, rivaroxaban e edoxaban, il warfarin è ancora il gold standard della TAO. Questo è dovuto al fatto che non si conoscono ancora gli effetti a lungo termine dei NAO, che, inoltre, sono controindicati in numerose situazioni cliniche e non sono indicati nei pazienti con protesi cardiache, nelle donne in gravidanza e nei bambini. Inoltre, è molto importante porre l'accento sulla mancanza di studi che abbiano confrontato gli effetti derivanti da una terapia basata sul dosaggio farmacogenetico del warfarin e una terapia con NAO.

Questo studio di metanalisi, basato esclusivamente su studi randomizzati e controllati, ha messo a confronto gli *outcome* clinici di un dosaggio di warfarin guidato dalla farmacogenetica con un dosaggio pianificato esclusivamente su parametri demografici e clinici e ha messo in evidenza che l'applicazione dell'algoritmo farmacogenetico riduce notevolmente il rischio di sanguinamento maggiore nei pazienti in terapia anticoagulante orale con warfarin.

**Parole chiave:** warfarin, farmacogenetica, dosaggio convenzionale, nuovi anticoagulanti orali

#### Riferimento bibliografico

[Shi C](#) et al. *PLoS One* 2015, 10(12):e0144511.



#### 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](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto: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](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 Cargini (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Donatella Carretta (Università di Bologna) Dott.ssa Stefania Cheli (AO Polo Universitario "L. Sacco" di Milano) Dott.ssa Valeria Conti (Università di Salerno) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott.ssa Giulia Sammarini (Università di Bologna) Dott. Vittorio Simeon (IRCCS – CROB)

**Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF**

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

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

**DISCLAIMER – 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.

---

---