



SIF - FARMACOGENETICA



Newsletter Numero 92 – Febbraio 2017

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

Sommario

➤ Oncologia

- Valutazione della velocità di degradazione del 5-fluorouracile e *profiling* farmacogenetico per prevedere la tossicità da capecitabina
- Polimorfismi funzionali del gene PTSG2 come nuovi marcatori predittivi in pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico in trattamento con sunitinib

➤ Neurologia

- Dosaggio di sufentanil e midazolam e fattori farmacogenetici nell'analgosedazione e sindrome di astinenza pediatriche
- Varianti genetiche ed epigenetiche del gene HTR1B e miglioramento clinico nei bambini e adolescenti trattati con fluoxetina

➤ Cardiovascolare

- Gli effetti della rosuvastatina sul profilo lipidico e sui biomarkers sanguigni infiammatori, antiossidanti e fibrinolitici sono influenzati dal polimorfismo Val16Ala localizzato nel gene superossido dismutasi manganese-dipendente
- Influenza dei polimorfismi genetici nella risposta al clopidogrel in pazienti con arteriopatia periferica sottoposti ad angioplastica transluminale percutanea

➤ Immunomodulazione

- Significato del polimorfismo e dell'espressione di miR-146a e delle varianti genetiche di *NFKB1* in pazienti affetti da artrite reumatoide
- L'elevata attività dell'IL-12 e IL-18 determinata geneticamente nella rettocolite ulcerosa e di TLR5 nel morbo di Crohn è stata associata ad una mancata risposta alla terapia anti-TNF

➤ Infettivologia

- Anemia indotta da ribavirina e gene ITPA in pazienti affetti da epatite cronica C genotipo 2 in trattamento con sofosbuvir e ribavirina

➤ La metanalisi del mese

- Meta-analisi sul ruolo della concentrazione plasmatica di imatinib e dei polimorfismi del gene di ABCG2 nella predizione della risposta al trattamento con imatinib nei pazienti con leucemia mieloide cronica

ONCOLOGIA**VALUTAZIONE DELLA VELOCITÀ DI DEGRADAZIONE DEL 5-FLUOROURACILE E PROFILING FARMACOGENETICO PER PREVEDERE LA TOSSICITÀ DA CAPECITABINA**

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

Le fluoropirimidine rappresentano uno standard della chemioterapia adiuvante per molti tipi di tumori del tratto gastrointestinale. La capecitabina (CAPE), un profarmaco del 5-fluorouracile (5-FU), è ampiamente adottato nella pratica clinica per la facile somministrazione orale e la sua tollerabilità. Inoltre, l'efficacia della CAPE è risultata equivalente a quella del 5-FU. Diversi enzimi sono coinvolti nella trasformazione della CAPE nonché nel metabolismo del 5-FU; i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) della metilentetraidrofolato reduttasi (*MTHFR*) 677C> T (rs1801133) e 1298A> C (rs1801131), della diidropirimidina deidrogenasi (*DPD*) IVS14 + 1G> A e della regione enhancer della timidilato sintasi (*TSER*) situati nel promotore del gene (*TYMS*) sono stati correlati agli esiti clinici ottenuti con la chemioterapia basata sul 5FU. In particolare, le varianti 677C> T e 1298A> C della *MTHFR*, enzima chiave nella regolazione dei livelli di folati intracellulari che influenzano la sintesi e la metilazione del DNA, sono stati associati con la tossicità del 5-FU. Inoltre, diversi genotipi della *DPD*, che promuove la degradazione del 5-FU, sono stati associati con una ridotta attività enzimatica e gravi eventi avversi durante la terapia con fluoropirimidine. Il polimorfismo *TSER* è stato riconosciuto predittore indipendente di risposta del tumore nei pazienti con cancro colonrettale (CRC) metastatico trattati con fluoro pirimidine; inoltre, ne è stata dimostrata la correlazione con la sopravvivenza libera da progressione e la tossicità.

Dati riguardanti gli esiti della terapia con CAPE non sono ancora disponibili; per questo motivo, gli autori hanno condotto uno studio finalizzato a valutare a posteriori l'impatto di determinati SNPs (*MTHFR* C667T (rs1801133), *MTHFR* A1298C (rs1801131), *DPYD* IVS14 + 1G> A (rs3918290), *TSER* (rs34743033)) e del tasso di degradazione del 5-FU sugli esiti clinici (tossicità e sopravvivenza) dei pazienti affetti da cancro gastrointestinale trattati con CAPE nel trattamento adiuvante.

La CAPE è stata utilizzata alla dose di 1000-1250 mg/mq due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di riposo di 7 giorni o 625-825 mg/mq due volte al giorno se somministrata continuativamente in combinazione con la radioterapia. La tossicità complessiva è stata definita come la percentuale di pazienti che hanno sofferto di almeno un evento avverso, a prescindere dal tipo di evento. Altre variabili di outcome valutate sono state: la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS). La DFS è stata definita in base al tempo che intercorre tra l'inizio della terapia con CAPE fino alla prima occorrenza di recidiva del tumore o di morte per qualsiasi causa; la OS in base al tempo che intercorre tra l'inizio del trattamento con CAPE fino alla morte per qualsiasi causa. La genotipizzazione degli SNPs *DPYD* *GIVS14A* (rs3918290), *MTHFR* C677T (rs1801133) e A1298C (rs1801131) è stata eseguita mediante piro-sequenziamento; mentre per il polimorfismo *TSER* (rs34743033) è stata utilizzata la PCR. Il tasso di degradazione individuale del 5-FU è stato valutato mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base al loro valore di tasso di degradazione del 5-FU: al di sotto del 5° percentile (metabolizzatori poveri, PMS), al di sopra del 95° percentile (metabolizzatori ultra-rapidi, UMS) e tra il 5° e il 95° percentile (metabolizzatori estesi-EM).

Sono stati inclusi nello studio 142 pazienti caucasici con cancro gastrointestinale trattati con adiuvante CAPE. Il trattamento è stato interrotto prematuramente nel 26% dei pazienti a causa di tossicità di grado 3-4 gastrointestinale (60%) ed ematologica (40%). Una riduzione della dose del 25% è stata adottata dopo il primo ciclo di terapia in circa il 25% dei casi per il verificarsi della tossicità G1-4; la mediana del numero di cicli di CAPE è 4 (range 1-8). Nel complesso, il 70% dei pazienti soffriva di almeno un episodio di tossicità di qualsiasi grado mentre il 20% dei pazienti ha avuto una tossicità G3-4. Nessun decesso per effetti tossici è stato segnalato. La frequenza di tossicità non differiva tra i pazienti che hanno ricevuto o non hanno ricevuto la radioterapia. Inoltre, nell'analisi di regressione multivariata, corretta per età, sesso e stato di prestazione ECOG, la radioterapia non è risultata in grado di prevedere né la tossicità di qualsiasi grado né di grado G3-4. Dopo un periodo mediano di follow-up di 27 mesi (range 1-80), 39 pazienti hanno mostrato una ricaduta

della malattia e 42 sono morti. Lo sviluppo di tossicità totale è risultato predittore indipendente di DFS ($P = 0.001$).

Il genotipo eterozigote per *DPD* è stato riportato solo in un paziente che ha sviluppato anemia G1, nausea G2 e la sindrome mano-piede (HFS) G2. Nessuna associazione è stata rilevata tra gli SNP analizzati e la tossicità; tuttavia, HFS era più frequente nei pazienti *MTHFR1298CC* ($P = 0.03$).

Nel complesso, il valore medio \pm DS del tasso di degradazione del 5-FU era 1.54 ± 0.40 (range: 0,48-2,74) ng/mL/ 10^6 cellule/min. Tre pazienti hanno avuto un tasso di degradazione inferiore a 0,86 ng/mL/ 10^6 cellule/min (PMS) e 13 superiore a 2,1 ng/mL/ 10^6 cellule/min (UMS). In regressione logistica multivariata, un valore alterato del tasso di degradazione del 5-FU (valori <0.86 o >2.10 ng/mL/ 10^6 cellule/min) è risultato predittore dell'aumentato rischio di eventi avversi G 3-4 ($P = 0,01$). Infine, non è risultata alcuna associazione tra il tasso di degradazione del 5-FU e sia i genotipi *TSER* e *MTHFR*, che i parametri di sopravvivenza.

L'identificazione di nuovi biomarcatori predittivi della tossicità da fluoropirimidine è cruciale per la personalizzazione della terapia. Questo studio è uno dei pochi condotti in pazienti con tumori gastrointestinali in fase precoce trattati con fluoropirimidine, volti a correlare i risultati clinici sia con marcatori genetici che fenotipici. I risultati dello studio hanno mostrato una relazione tra il tasso di degradazione del 5-FU e il verificarsi di eventi avversi gravi. Riguardo ai marcatori genetici considerati, è interessante notare che l'unico paziente con genotipo eterozigote per il polimorfismo *DPD* ha sviluppato eventi avversi G1-2, probabilmente a causa di una minore attività dell'enzima. In linea con i risultati di un altro studio, gli autori hanno osservato una maggiore percentuale di HFS nei pazienti portatori di genotipo *MTHFR 1298CC*, forse dovuto ad un aumento, localizzato nella pelle, della conversione della CAPE in metaboliti attivi mediante timidina fosforilasi (TP). Nessuna correlazione è invece emersa tra i due SNPs del gene *MTHFR* e la sopravvivenza, così come tra il polimorfismo *TSER* e la sopravvivenza o la tossicità a seguito del trattamento.

Il lavoro mette in evidenza il valore del tasso di degradazione del 5-FU come possibile biomarcatore predittivo della tossicità della terapia adiuvante con capecitabina, in pazienti con tumore gastrointestinale.

Parole chiave: fluoropirimidine orali, capecitabina, 5-fluorouracile

Riferimento bibliografico

[Roberto M](#) et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2017, 73(2):157-64

POLIMORFISMI FUNZIONALI DEL GENE *PTSG2* COME NUOVI MARCATORI PREDITTIVI IN PAZIENTI CON CARCINOMA A CELLULE RENALI METASTATICO IN TRATTAMENTO CON SUNITINIB

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il carcinoma a cellule renali (RCC) è il principale tipo di cancro al rene nel mondo; circa il 25% dei pazienti sviluppa malattia metastatica e nonostante la resezione chirurgica, il 20-30% dei casi recidiva. Sunitinib rappresenta il farmaco di prima e seconda linea nel trattamento del RCC metastatico (mRCC). Sunitinib ha notevolmente migliorato la prognosi di questi pazienti; infatti il 50% dei pazienti trattati mostra una risposta oggettiva e il 43% una stabilizzazione della malattia, mentre il restante 7% sperimenta la ricomparsa del tumore. Per questo l'identificazione di nuovi biomarcatori in grado di predire la sensibilità/resistenza a sunitinib è diventato un obiettivo centrale che potrebbe evitare inutili costi ed effetti collaterali, rispettivamente al sistema sanitario ed al paziente stesso. Recentemente è stato osservato che pazienti affetti da RCC avanzato mostrano un persistente stato di infiammazione cronica (Fox P et al. *Br J Cancer* 2013, 109(1):147-53) che riduce la sopravvivenza dei pazienti. Considerando che il background genetico del paziente può avere un importante ruolo sui farmaci che interagiscono con il micro-ambiente tumorale, come sunitinib, lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare varianti polimorfiche in geni coinvolti nei suddetti pathways.

Complessivamente sono stati valutati 75 pazienti affetti da mRCC, in trattamento in prima linea con sunitinib, suddivisi in gruppi a prognosi favorevole (2%), intermedia (68%) e scarsa (23%), secondo i criteri prognostici MSKCC. Al momento delle analisi 45 pazienti su 75 (60%) erano in progressione e 27 (36%) erano morti; il follow-up medio era stato di 12.2 mesi (range 1-28). In totale sono stati analizzati 63 SNP in 31 geni coinvolti nel meccanismo d'azione di sunitinib e nell'infiammazione. L'associazione con la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza cancro-specifica (CSS) è stata valutata mediante analisi multivariata di Cox.

I risultati delle analisi multivariate, aggiustate per score MSKCC e nefrectomia, hanno mostrato che PIK3CA rs7651265 [HR=0.43; 95%CI 0.19-0.96-15.98; P=0.025] e FLT4 rs307826 [HR=1.42; 95%CI 1.03-1.95; P=0.038] erano associati con PFS mentre IL4 rs2243250 e PSTG2 rs5275 con CSS; in particolare, pazienti con genotipo rs2243250 CT e TT avevano un CSS inferiore rispetto a quelli con genotipo wild-type CC (13.1 mesi vs non raggiunte, HR=4.69; 95%CI 1.92-11.44; P=0.0009. Per quanto riguarda lo SNP rs5275 del gene PSTG2, un totale di 67 pazienti avevano il genotipo TT/TC, mentre 7 CC; la CSS media non è stata raggiunta per i soggetti con genotipo TT/TC, mentre era di 8.9 mesi per quelli con il genotipo raro in omozigosi (CC) [HR=5.22; 95%CI 1.70-15.98; P=0.01]. Lo SNP rs5275 è situato nella regione 3'UTR di PSTG2 e distrugge il sito di legame di miRNA che ne possono regolare l'espressione; gli autori hanno quindi valutato l'espressione genica di questo gene, confermando che i pazienti CC mostravano livelli di espressione più alti rispetto a quelli con genotipo TT/TC.

Combinando i polimorfismi che avevano mantenuto la significatività dopo analisi multivariate, sono stati testati diversi modelli con maggiore valore predittivo rispetto ai singoli SNP. Per quanto riguarda la PFS, è stato osservato che la combinazione dei genotipi non favorevoli di rs5275 (CC) e rs7651265 (AA) era fortemente correlata con una PFS minore [HR=5.44; 95%CI 1.39-21.32; P=0.01]. La capacità predittiva di questo modello è risultata migliore rispetto a quella dei polimorfismi singoli (AUC modello=0.702 vs rs5275=0.595 e rs7651265=0.671. Analogamente, anche per la CSS il modello combinatorio tra rs5275 (CC) e IL4 rs2243250 (CT/TT), associato con un rischio di morte maggiore [HR=7.32; 95%CI 2.10-25.54; P=0.002], ha mostrato una migliore capacità di predizione rispetto ai singoli polimorfismi ed era. Entrambi i modelli (PSTG2+ PIK3CA e PSTG2+IL4) sono rimasti significativi dopo correzione per test multipli.

Lo studio ha alcuni punti deboli che gli autori stessi dichiarano; infatti i pazienti sono stati arruolati da 20 diversi centri; questo implica che schedula, dosaggio di trattamento e valutazione radiologica non sono stati dettati da un unico protocollo ma secondo la politica delle singole istituzioni. Inoltre i risultati non sono stati validati in una coorte prospettica e indipendente di pazienti e andrebbero quindi considerati di tipo esplorativo. Inoltre, i pazienti arruolati in questo studio erano tutti di etnia caucasica e pertanto i risultati ottenuti non possono essere estesi a pazienti di etnia differente. Studi di tipo farmacocinetico potranno chiarire i meccanismi molecolari alla base dei modelli genetici individuati.

In conclusione, modelli genetici a due SNPs che includono rs5275 di PTSG2 possono fungere da predittori della sopravvivenza in pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico dopo trattamento con sunitinib.

Parole chiave: mRCC, sunitinib, PSTG2, PIK3CA, IL4

Riferimento bibliografico

[Cebrián A](#) et al. *Sci Rep* 2017, 7:41371

NEUROLOGIA

DOSAGGIO DI SUFENTANIL E MIDAZOLAM E FATTORI FARMACOGENETICI NELL'ANALGOSEDAZIONE E SINDROME DI ASTINENZA PEDIATRICHE

A cura della Dott.ssa Donatella Carretta

Il sufentanil è un forte sedativo oppioide indicato per la monoterapia dell'analgesedazione nei pazienti ventilati. La somministrazione di sufentanil può essere accompagnata dai noti effetti collaterali oppioido-correlati, quali nausea, vomito, depressione respiratoria, costipazione e sindrome di astinenza. Gli effetti clinici sono mediati dal recettore oppioide μ 1 (*μ -opioid receptor 1*, OPRM1). Una variante di *OPRM1*, lo SNP 118A>G (rs1799971), riduce l'efficienza dell'accoppiamento con la proteina G al 58 % rispetto agli omozigoti *wt*. La catecol-O-metil transferasi (Catechol-O-methyl transferase, COMT) gioca un ruolo centrale nella degradazione della dopamina e noradrenalina extracellulare nel SNC. In campioni cerebrali *post mortem* è stato visto che gli omozigoti per la variante allelica SNP COMT rs4680 hanno una ridotta attività enzimatica rispetto agli omozigoti *wt*. I maggiori livelli di dopamina nei portatori della variante *COMT* rs4680 sono associati a minori livelli di encefaline che determinano una *down-regulation* del recettore oppioide μ . E' stato inoltre osservato che i bambini omozigoti *wt* hanno un'analgesia indotta da sufentanil significativamente più marcata dopo chirurgia ortopedica o addominale.

Il midazolam è un altro farmaco usato per l'analgesedazione nelle unità intensive pediatriche e neonatali; è metabolizzato nel fegato via CYP3A e i suoi effetti clinici sono prolungati nei neonati a causa dell'imaturità degli enzimi citocromo P450. I polimorfismi di CYP3A influenzano potenzialmente gli effetti del midazolam, ma l'effetto del polimorfismo CYP3A5*3 non è chiaro e i risultati degli studi sono contraddittori.

Il midazolam è inoltre substrato del trasportatore di efflusso ABCB1, che potrebbe influire sulla distribuzione del farmaco nell'organismo e di conseguenza alterarne l'efficacia.

I pazienti delle unità di terapia intensiva pediatrica vanno spesso incontro a sindrome di astinenza (*withdrawal syndrome*, WS) iatrogena correlata all'uso di oppioidi o benzodiazepine. In genere, il fentanil viene usato come oppioide di prima scelta e il midazolam come benzodiazepina di prima scelta per l'analgesedazione. La WS è dipendente dalla durata e dall'esposizione totale ai due farmaci, con un'incidenza che aumenta dopo 5 giorni di infusione continua o quando la somministrazione avviene 24 ore su 24.

Lo scopo del presente studio è descrivere l'impatto dei polimorfismi di alcuni geni sull'analgesedazione indotta da sufentanil e midazolam e/o sulla WS. Un altro obiettivo è descrivere la relazione tra la dose di sufentanil o la durata della terapia e sviluppo di WS.

Sono stati reclutati neonati a termine e bambini ventilati meccanicamente. I criteri di inclusione erano, per i neonati, settimane di gestazione ≥ 36 e, per i bambini, età ≥ 3 mesi e minore di 18 anni, con un periodo di infusione continua endovenosa di sufentanil e/o midazolam ≥ 48 h. Le scale COMFORT-B e COMFORT-NEO sono state usate per monitorare gli effetti dell'analgesedazione; il punteggio COMFORT < 11 è stato considerato indicativo di over-sedazione, > 22 di sedazione insufficiente. La *Sophia Observational Scale* (SOS) è stata usata per la valutazione della WS. Il punteggio totale è stato registrato ogni 3 ore; il punteggio ≥ 4 in due misure consecutive è stato considerato indicativo di WS. Sono stati genotipizzati i seguenti polimorfismi: *COMT* (rs4633, rs4680, rs4818), *ABCB1* G2677T/A (rs2032582), *ABCB1* C3435T (rs1045642), *OPRM1* A118G (rs1799971) e *PXR* 10799 G/A, *PXR* -25385 C/T, *PXR* -24113 C/T, *PXR* 7635 A/G (rs1054191, rs3814055, rs2276706, rs6785049).

Dei neonati, 25 avevano problemi respiratori, 4 sepsi e 1 meningoencefalite; 7 bambini avevano problemi respiratori, 5 ustioni, 2 atrofia cerebrale e 1 sepsi e disidratazione. Oltre sufentanil e midazolam, i pazienti hanno ricevuto una media di 0,25 mg/kg/h (0,03-0,34 mg/kg/h) di tramadolo (13 neonati, 14 bambini) e una media di 0,24 mg/kg/h (0,03-1,06) di fenobarbital (28 neonati, 15 bambini). Alcuni hanno ricevuto anche clonidina (2 neonati e 6 bambini) o ketamina (5 bambini).

I neonati hanno ricevuto sufentanil per un periodo significativamente più breve rispetto ai bambini. Maggiori valori del punteggio SOS sono stati osservati nel sottogruppo dei bambini. Il punteggio COMFORT < 11 è stato registrato in quasi metà dei neonati, mentre la over-sedazione era relativamente rara nei bambini sopra i 3 mesi. Al contrario, solo eccezionalmente un punteggio COMFORT maggiore di 22 è stato registrato nei neonati.

I portatori dell'allele *wt* di *COMT* rs4680 hanno ricevuto una dose oraria di sufentanil significativamente maggiore [(0,25 μ g/kg/h (0,07-1,18)] rispetto agli omozigoti della variante [(0,15 μ g/kg/h (0,10-0,23), $P=0,04$]. Non sono state osservate associazioni tra i polimorfismi dei geni ed i valori della scala COMFORT.

In totale, 16 soggetti hanno sviluppato una WS, 7 neonati e 9 bambini. Tutti i soggetti con WS hanno ricevuto sufentanil. Nei soggetti con WS, rispetto al gruppo senza WS, è stata usata una quantità significativamente maggiore di farmaci analgesedativi. La terapia analgesedativa, la ventilazione artificiale e il tempo di ospedalizzazione erano significativamente maggiori nei pazienti con WS. La dose cumulativa di sufentanil e midazolam era maggiore nei pazienti con WS, sia globalmente che nei singoli sottogruppi, neonati e bambini. Le dosi di sufentanil nei neonati con e senza WS erano 81,58 µg/kg/h (33,83-208,40) e 20,55 µg/kg/h (5,10-162,29), rispettivamente, $P < 0,01$. I rispettivi valori per i bambini erano 95,61 µg/kg/h (20,21-918,52) e 34,20 µg/kg/h (4,50-91,69), $P < 0,05$. Un pattern simile è stato osservato per la dose cumulativa di midazolam: 20,38 mg/kg/h (10,63-51,25) e 10,57 mg/kg/h (2,12-49,83), rispettivamente nel gruppo WS vs il gruppo non-WS, $P < 0,05$. I rispettivi valori per i bambini erano 16,73 mg/kg/h (6,93-41,36) e 9,40 mg/kg/h (2,83-35,45), $P = 0,13$. La durata della terapia è stata maggiore nel gruppo WS rispetto al gruppo non-WS: nei neonati la durata del trattamento con sufentanil era 378 h (177-790) e 88,5 h (0-211), rispettivamente nel gruppo con WS e in quello non-WS, $P < 0,01$, mentre per il midazolam era di 184 h (105-625) e 82 h (7-219), rispettivamente, $P < 0,01$. I rispettivi valori per i gruppi dei bambini erano 234 h (136-885) e 142 h (22-184) per il sufentanil, $P < 0,01$, e 113,5 h (2-398) e 111 h (24-232) per il midazolam, $P < 0,45$, rispettivamente.

Non è stata osservata alcuna associazione tra i genotipi e la WS.

Questo studio prospettico indica che, sebbene la terapia per l'analgesedazione sia strettamente monitorizzata, il raggiungimento di un'analgesedazione ottimale rimane impegnativa in molti pazienti, specialmente nei neonati. L'incidenza della WS in entrambi i gruppi era alta: 23 % dei neonati e 50 % dei bambini. La durata del trattamento con sufentanil era minore nei neonati. La durata della somministrazione oppioide, la dose cumulativa e il numero di farmaci utilizzati rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di WS.

In questo studio non sono emerse associazioni significative tra i polimorfismi dei geni esaminati e l'effetto sulla analgesedazione o la WS.

Lo SNP rs4680 in *COMT* sembra influire sulla dose dei farmaci utilizzati per raggiungere la risposta clinica. Infatti, gli omozigoti per la variante allelica hanno ricevuto una minore dose oraria di farmaco rispetto ai portatori dell'allele *wt*. Gli omozigoti per *ABCB1* 3435TT nel presente studio hanno ricevuto una dose oraria di midazolam significativamente maggiore rispetto agli omozigoti *wt*. Il midazolam appartiene ai substrati di *ABCB1*, ma precedenti studi non hanno trovato alcuna associazione tra la risposta clinica al midazolam e gli SNPs di *ABCB1*.

La principale limitazione di questo studio è il limitato numero di pazienti considerato. Tuttavia, lo studio fornisce dati preliminari di farmacogenetica per il sufentanil e il midazolam in relazione agli effetti clinici nei pazienti pediatrici e pone le basi per ulteriori studi su campioni più ampi di popolazione.

In conclusione, il presente studio mostra che la durata di trattamento e le dosi cumulative di sufentanil e midazolam (utilizzati per l'analgesedazione) rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo della sindrome di astinenza in neonati e bambini e che gli SNPs dei geni *COMT* e *ABCB1* influenzano potenzialmente il dosaggio dei farmaci analgesedativi, ma non sono associati alla profondità della sedazione o alla sindrome di astinenza.

Parole chiave: analgesedazione, astinenza, sufentanil, midazolam

Riferimento bibliografico

[Hronová K](#) et al. *Physiol Res* 2016, 65 (Suppl. 4):S463-S472

VARIANTI GENETICHE ED EPIGENETICHE DEL GENE *HTR1B* E MIGLIORAMENTO CLINICO NEI BAMBINI E ADOLESCENTI TRATTATI CON FLUOXETINA

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

La fluoxetina è un farmaco utilizzato nel trattamento di bambini e adolescenti con diversi disturbi psichiatrici, inclusi depressione maggiore (MDD), disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e disturbo d'ansia generalizzato (GAD). Tuttavia, non tutti i pazienti rispondono in maniera adeguata. Tra i fattori genetici che

potrebbero contribuire a questa variabilità inter-individuale, alcuni studi si sono concentrati su target coinvolti nel sistema serotoninergico, tra i quali il trasportatore 5-HT e i recettori 5-HT. In particolare, i recettori 5-HT_{1B} sono ampiamente distribuiti nel cervello a livello pre- e post-sinaptico. Sugli assoni serotoninergici gli autorecettori regolano la sintesi e il rilascio della serotonina, mentre gli eterorecettori sono distribuiti a livello post-sinaptico. Alcune varianti genetiche del gene *HTR1B* sono state associate con una maggiore prevalenza di MDD. Inoltre, i topi *knockout* per il gene *HTR1B* mostrano una serie di alterazioni del comportamento e non presentano alcuni degli effetti normalmente indotti dagli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). È stato suggerito che il recettore HT_{1B} giochi un ruolo importante nel trattamento con antidepressivi. Anche se la somministrazione in acuto degli SSRI attiva gli autorecettori, con una conseguente riduzione di sintesi e rilascio della serotonina, la somministrazione cronica comporta una desensibilizzazione degli autorecettori che sembra giocare un ruolo fondamentale nel profilo terapeutico degli SSRI. Alcune varianti genetiche del gene *HTR1B* sono state associate con la risposta agli antidepressivi. In particolare, il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) funzionale rs130058, localizzato nella regione promoter del gene *HTR1B*, è stato associato con il miglioramento clinico.

Sulla base di queste evidenze, gli autori dello studio hanno valutato l'associazione tra varianti genetiche localizzate nei siti di legame dei fattori di trascrizione (TFBS), livelli di metilazione del gene *HTR1B* e risposta alla fluoxetina.

Il campione era costituito da 83 bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni, trattati con fluoxetina, con una diagnosi di MDD, OCD o GAD in accordo con i criteri del DSM-IV. I pazienti sono stati reclutati presso il Child and Adolescent Psychiatry and Psychology Service of the Institute of Neuroscience, Ospedale Universitario di Barcellona. I criteri di esclusione erano: ritardo mentale, malattie somatiche o neurologiche, autismo, disturbi psicotici e origine non Caucasica. Nessuno dei pazienti era stato trattato con fluoxetina prima dell'inizio dello studio. Alcuni pazienti durante lo studio hanno ricevuto temporaneamente anche antipsicotici (15,6%), benzodiazepine (10,8%) o stabilizzanti dell'umore (2,4%). Il miglioramento clinico è stato valutato tramite la misurazione delle differenze dei punteggi ottenuti nella fase iniziale dello studio e dopo 12 settimane di trattamento con fluoxetina, tramite le seguenti scale: Children's Depression Inventory (CDI), Obsessive Compulsive Inventory-Child Version (OCI-CV), Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED), Global Assessment of Functioning (GAF), Children's Global Assessment Scale (CGAS), Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) e CGI-Improvement (CGI-I).

Gli autori hanno selezionato 3 SNP localizzati nella regione dei TFBS del gene *HTR1B* e con frequenza dell'allele minore superiore al 10%: rs9361233, rs6297 e rs9361235. Gli SNP sono stati genotipizzati su DNA genomico con metodo TaqMan. Inoltre, gli autori hanno valutato la metilazione di sette siti CpG localizzati nella regione promoter del gene *HTR1B* tramite pirosequenziamento.

L'associazione tra SNP e miglioramento clinico è stata valutata tramite analisi di regressione logistica, correggendo per la diagnosi e per il punteggio ottenuto nelle rispettive scale al *baseline*. Il modello migliore tra codominante, dominante, recessivo e additivo è stato scelto tramite valutazione dell'Akaike information criterion (AIC). I risultati sono stati corretti per test multipli secondo Bonferroni (0,05/18, valore soglia di $p = 0,0028$). Infine, gli autori hanno calcolato i valori medi di metilazione dei sette siti CpG. L'associazione tra i livelli di metilazione e il miglioramento clinico è stata valutata mediante analisi di correlazione parziale, correggendo per la diagnosi e per i corrispondenti valori al *baseline* di ogni scala. Per queste analisi è stato considerato significativo un valore di $p < 0,008$.

Non ci sono state differenze nel miglioramento clinico tra pazienti in monoterapia con fluoxetina e pazienti che hanno assunto anche altri farmaci, ma sono state osservate differenze in base alla diagnosi e allo *score* al *baseline* (pazienti con uno *score* peggiore tendevano a mostrare una migliore risposta).

Gli SNP rs9361233 e rs9361235 sono stati associati con un ridotto miglioramento clinico (i pazienti eterozigoti per rs9361233 hanno mostrato un ridotto miglioramento valutato con la scala CGI-I, mentre i pazienti eterozigoti per rs9361235 un ridotto miglioramento valutato con le scale CGI-I e OCI-CV). Sulla base di questo risultato, le due varianti sono state analizzate congiuntamente alla variante funzionale rs130058. I pazienti eterozigoti per almeno una di queste varianti ($n = 25$) hanno mostrato un minore miglioramento clinico rispetto ai pazienti omozigoti ($n = 39$, $p < 0,008$). Inoltre, i pazienti eterozigoti per tutte e tre le varianti ($n = 19$) hanno mostrato il miglioramento clinico maggiormente ridotto ($p < 0,0001$). Il livello medio di metilazione dei sette siti CpG individuati è risultato correlare negativamente con il miglioramento clinico valutato tramite la scala GAF/CGAS ($r = -0,335$, $p = 0,004$). Gli SNP non sono risultati associati con i livelli di metilazione del gene.

Lo studio supporta il coinvolgimento degli SNP rs9361233 e rs9361235 del gene *HTR1B*, e dei livelli di metilazione della regione promoter del gene *HTR1B* con il miglioramento clinico nei bambini e adolescenti trattati con fluoxetina. I due SNP sono localizzati nella regione promoter e potrebbero alterare il legame di tre fattori di trascrizione espressi nei neuroni: Tst-1, CTCF e Rad-21.

I limiti dello studio comprendono la dimensione del campione limitata e l'eterogeneità del campione, che comprendeva pazienti affetti da MDD, OCD o GAD.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra varianti genetiche/livelli di metilazione della regione promoter del gene *HTR1B* e miglioramento clinico nei bambini e adolescenti trattati con fluoxetina.

Parole chiave: fluoxetina, depressione maggiore, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo d'ansia generalizzato, *HTR1B*.

Riferimento bibliografico

[Gassó P](#) et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016, 75:28–34

CARDIOVASCOLARE

GLI EFFETTI DELLA ROSUVASTATINA SUL PROFILO LIPIDICO E SUI BIOMARKERS SANGUIGNI INFIAMMATORI, ANTIOSSIDANTI E FIBRINOLITICI SONO INFLUENZATI DAL POLIMORFISMO Val16Ala LOCALIZZATO NEL GENE SUPEROSSIDO DISMUTASI MANGANESE-DIPENDENTE

A cura della Dott.ssa Sarah Carginin

Le statine sono farmaci finalizzati alla riduzione dei livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL) nel sangue. Ad oggi è noto come, oltre a questa azione sul profilo lipidico, le statine siano efficaci nel prevenire comorbidità e mortalità cardiovascolari in quanto dotate di proprietà antiossidanti, anti-infiammatorie ed antiaggreganti. Dalla letteratura emerge come tali azioni siano esplicate attraverso una riduzione da parte delle statine dei livelli di NADPH ossidasi e di anione superossido, a loro volta risultanti in un'attenuazione dei processi di stress ossidativo. Una statina nello specifico, la rosuvastatina, è risultata essere caratterizzata da un'ulteriore attività di up-regolazione degli enzimi antiossidanti e, per tale ragione, i suoi effetti farmacologici sono emersi essere rilevanti nel controllo del processo di aterogenesi. Alterazioni dell'efficacia della rosuvastatina sembrano essere dovute, almeno in parte, a polimorfismi a carico di geni codificanti per enzimi coinvolti nel sistema antiossidante. Nello specifico, il gene *SOD2* codifica per la superossido dismutasi, un enzima appartenente alla classe delle ossidoriduttasi che svolge un ruolo chiave nella catalisi della reazione di trasformazione dell'anione superossido a perossido di idrogeno. Livelli elevati di anione superossido sono stati correlati all'insorgenza di diversi stati patologici a carico del sistema vascolare, tra cui aterosclerosi, ipertensione e diabete. Il polimorfismo Val16Ala (rs4880 o A16V) del gene *SOD2* è una variante funzionale che consiste nella sostituzione di una alanina al posto di una valina in posizione 16 e risulta in un aumento dell'attività enzimatica di *SOD2*. Dalla letteratura emerge come tale variante sia risultata essere correlata a diverse disfunzioni croniche metaboliche, tra cui, ipercolesterolemia, obesità, aterosclerosi e diabete di tipo 2. Alla luce delle evidenze di letteratura, l'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare la correlazione tra la variante *SOD2* Val16Ala e la risposta a rosuvastatina in pazienti affetti da ipercolesterolemia.

Lo studio è stato condotto su una coorte di pazienti brasiliani, precedentemente arruolati per lo studio "Genesis project", affetti da ipercolesterolemia e sottoposti per la prima volta a terapia ipocolesterolemizzante con rosuvastatina (20 mg/die per 120 giorni). Sono stati inclusi nello studio pazienti con livelli di colesterolo compresi tra 204 e 529 mg/dl. I criteri di esclusione sono stati: i) storia precedente di disturbi coronarici, ictus, cancro, obesità (>35 Kg/m²), diabete di tipo e sindromi metaboliche; ii) soggetti

in terapia con farmaci anti-infiammatori o altre molecole dotate di attività ipocolesterolemizzante; iii) soggetti con abitudine al fumo. La risposta a rosuvastatina è stata valutata come variazione dei livelli di diversi biomarkers sanguigni, misurati prima e dopo trattamento con il farmaco, tra cui glucosio, colesterolo totale, LDL, D-dimero, fibrinogeno, proteina C-reattiva, IL-10, IL-6, TNF α e interferone gamma. La genotipizzazione della variante Val16Ala è stata effettuata tramite *Tetra-primer Amplification Refractory Mutation System PCR* (ARMS-PCR). L'analisi di associazione è avvenuta mediante analisi della varianza e regressione logistica multivariata. È stata applicata la correzione per test multipli di Bonferroni.

I pazienti arruolati nello studio sono 122, di cui 62 di sesso maschile (età media: 45,7 \pm 11,2). Dall'analisi di associazione genetica univariata è emerso come i soggetti omozigoti mutati (VV) per la variante Val16Ala presentassero livelli di colesterolo totale (P=0,02), LDL (P=0,03), IL-1 (P=0,0001), IL-6 (P=0,0001), TNF α (P=0,0001), α 1-glicoproteina acida (P=0,0001), interferone gamma (P=0,0001) e d-dimero (P=0,0001) significativamente superiori a quelli rilevati nei soggetti portatori dell'allele maggiore (AA+AV). Al contrario sono stati rilevati livelli più bassi di HDL nei soggetti con genotipo VV rispetto ai pazienti AA e AV (P=0,03). Il grado di risposta alla terapia con rosuvastatina è emerso essere correlato al genotipo per la variante SOD2 Val16Ala. Nello specifico, la risposta misurata tramite la variazione dei livelli di HDL e LDL è risultata essere maggiore nei soggetti con genotipo AA, intermedia nei pazienti eterozigoti (AV) e ridotta negli omozigoti mutati (VV). Dall'analisi di associazione multivariata, il basso tasso di risposta a rosuvastatina nei soggetti con genotipo VV è risultato essere indipendente da fattori confondenti, quali, i livelli di colesterolo totale, HDL e trigliceridi.

La correlazione emersa tra il diverso grado di risposta a rosuvastatina e i genotipi per la variante SOD2 Val16Ala trova una sua plausibile spiegazione nell'impatto che la variante in studio ha sull'attività dell'enzima superossido dismutasi. Essendo noto come nei soggetti con genotipo VV la funzionalità enzimatica sia ridotta, gli elevati livelli di anione superossido possono essere considerati il principale fattore limitante dell'efficacia della rosuvastatina. Infatti, dalla letteratura emerge come, l'accumulo di tale anione, avente alta affinità con l'ossido nitrico, possa risultare nella formazione di perossinitrito, una molecola nota per svolgere un ruolo chiave nella lipoperossidazione delle membrane cellulari. Tale processo di degradazione ossidativa dei lipidi è emerso impattare fortemente sulla funzionalità delle cellule endoteliali, causando un maggior rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari. Non sono ad oggi disponibili ulteriori evidenze riguardo al potenziale impatto di tale variante genetica sia sulla farmacodinamica che sulla farmacocinetica della rosuvastatina. Per tali ragioni, ulteriori studi effettuati su più ampie coorti di pazienti affetti da ipercolesterolemia sono necessari al fine di confermare o esplorare il ruolo di tale variante come fattore genetico predittivo, rispettivamente, della risposta e della farmacocinetica della rosuvastatina.

La variante SOD2 Val16Ala è emersa essere correlata alla risposta alla terapia con rosuvastatina in pazienti affetti da ipercolesterolemia in trattamento con rosuvastatina.

Parole chiave: SOD2, ipercolesterolemia, rosuvastatina

Riferimento bibliografico

[Duarte T](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2016, 16(6):501-506

INFLUENZA DEI POLIMORFISMI GENETICI NELLA RISPOSTA AL CLOPIDOGREL IN PAZIENTI CON ARTERIOPATIA PERIFERICA SOTTOPOSTI AD ANGIOPLASTICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA

A cura della Dott. Valeria Conti

L'angioplastica transluminale percutanea (*Percutaneous transluminal angioplasty*, PTA) è una tecnica di rivascolarizzazione utilizzata in caso di aterosclerosi alle arterie degli arti inferiori. Tale intervento è associato a stenosi a carico del segmento arterioso dilatato con una frequenza del 25-57%, amputazioni o morte. La terapia antiaggregante con il profarmaco clopidogrel ha determinato una sostanziale riduzione degli eventi vascolari maggiori nei pazienti con arteriopatía periferica, soprattutto in quelli sottoposti a intervento di PTA. Diversi polimorfismi, in particolare quelli nei geni CYP2C19 e ABCB1, contribuiscono a

determinare le differenze interindividuali nella risposta al clopidogrel. L'assorbimento intestinale dell'antiaggregante è regolato dalla pompa di efflusso MDR1, codificata dal gene ABCB1. Il polimorfismo ABCB1 3435C>T può abbassare la biodisponibilità orale di farmaco attivo e quindi influenzare la prognosi dei pazienti con sindrome coronarica acuta (*Acute coronary syndrome, ACS*). Infatti, i portatori di tale variante, che hanno una ridotta concentrazione del metabolita attivo del farmaco, mostrano un aumento della frequenza di eventi avversi. Anche la variante (*Loss of Function, LOF*) CYP2C19*2 del CYP2C19, isoforma essenziale nella conversione del clopidogrel nel suo metabolita attivo, è stata associata a un minor livello di attività antiaggregante e a un aumento della frequenza di eventi tromboembolici.

Nei pazienti con ACS sottoposti a impianto di stent, entrambe le varianti sopradescritte, considerate separatamente, sono state associate a eventi cardiovascolari maggiori come morte, ACS e ictus. Inoltre, i portatori di entrambe le varianti (CYP2C19 e ABCB1) hanno mostrato una frequenza di tali eventi ancora più elevata. Questi polimorfismi, in particolare la variante LOF, sono stati studiati nei pazienti con ACS sottoposti a intervento percutaneo coronarico, ma i dati sulla loro capacità di influenzare l'esito della terapia con il clopidogrel nei pazienti con aterosclerosi degli arti inferiori sono insufficienti. Lo scopo dello studio è stato quindi validare l'associazione tra le varianti genetiche LOF del CYP2C19 (CYP2C19*2 e CYP2C19*3) e ABCB1-3435C>T e la risposta al clopidogrel in questi pazienti.

L'analisi è stata eseguita in una coorte di pazienti spagnoli con arteriopatia periferica sottoposti a PTA e una metanalisi è stata svolta combinando i risultati di questo studio con i dati ottenuti in precedenza in una coorte di pazienti asiatici (*Guo et al. J. Vasc.Surg.60(4),993-1001, 2014*).

In questo studio retrospettivo sono stati inclusi pazienti aterosclerotici con arteriopatia periferica sottoposti a PTA e trattati con clopidogrel a una dose di 75 mg per almeno 3 mesi, arruolati presso l'Ospedale Universitario San Cecilio di Granada (Spagna). È stata valutata l'associazione tra l'effetto singolo e combinato dei genotipi ABCB1 3435C>T, CYP2C19*2 e CYP2C19*3 e l'evenienza di restenosi o occlusione delle lesioni trattate (endpoint primario). Le lesioni aterosclerotiche erano diagnosticate, tramite ultrasonografia, da medici che non erano a conoscenza del genotipo dei pazienti durante i dodici mesi successivi all'intervento di rivascolarizzazione. Come endpoint secondario, è stata presa in considerazione l'associazione dei genotipi ABCB1 3435C>T, CYP2C19*2 e CYP2C19*3 (singolarmente o in combinazione) e altri parametri clinici usati per valutare l'evoluzione della storia clinica dei pazienti come la claudicatio intermittens e l'indice caviglia/braccio. La genotipizzazione è stata eseguita su campioni di DNA estratti da saliva mediante discriminazione allelica con sonde TaqMan (*Life Technologies, CA, USA*). I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla presenza o assenza di uno o due SNP LOF (CYP2C19*2 e *3) e del genotipo ABCB1-TT. In modo simile, sono stati distinti i pazienti "LOF allele carriers", ossia i soggetti portatori di uno o due SNP CYP2C19 e/o ABCB1-TT da quelli "non-LOF allele carriers".

Per eseguire la metanalisi, gli autori hanno considerato l'evenienza di restenosi o l'occlusione delle lesioni trattate valutando anche se tali eventi avevano comportato la necessità di interventi secondari (re-intervento per trombosi degli arti inferiori e/o amputazione) durante i 12 mesi dopo la PTA. Nello studio retrospettivo sono stati inclusi 72 pazienti, tutti caucasici, con aterosclerosi degli arti inferiori sottoposti a PTA. Il 76,6% dei pazienti aveva assunto clopidogrel per 12 mesi, il 22,2% per 6 mesi e il 4,2% per 3 mesi.

I pazienti sono stati genotipizzati per CYP2C19*2 e le distribuzioni erano le seguenti: *1/*1 nel 75% dei pazienti, *1/*2 nel 23,6% e *2/*2 nell'1,4% (LOF=25% e non-LOF=75%); nessun paziente era identificato come portatore dell'allele CYP2C19*3. Per il polimorfismo ABCB1 3435C>T la distribuzione del genotipo era: CC 37,5%, CT 43,1% e TT 19,4% (non-LOF=80,6% e LOF=19,4%). Combinando i due SNP (CYP2C19*2 e ABCB1 3435C>T), sono stati identificati 41 pazienti (56,9%) come non-LOF e 31 (43,1%) come LOF.

I pazienti portatori della variante CYP2C19*2 avevano un rischio più elevato di eventi ischemici aterotrombotici, mentre il genotipo ABCB1 TT non era associato a un rischio maggiore di ripresentazione dell'endpoint primario rispetto ai wild type. Tuttavia, l'associazione di ABCB1 con l'endpoint primario diventava statisticamente significativa in presenza dell'allele CYP2C19 LOF. Non sono state rilevate differenze tra pazienti con polimorfismo per CYP2C19, che assumevano clopidogrel in monoterapia rispetto

a quelli trattati in regime di doppia antiaggregazione con clopidogrel e aspirina. E' stata trovata associazione tra la progressione di malattia nella classificazione di Fontaine e i genotipi LOF CYP2C19*2 ABCB1-TT, e tra tale classificazione e il genotipo LOF combinato; quest'ultimo come atteso, è stato anche associato a un grado più severo di progressione di malattia. Inoltre, la presenza del genotipo LOF combinato era associata al test del volume del polso e alla claudicatio intermittens e la presenza dell'allele CYP2C19*2 LOF correlava con una progressione più marcata nella claudicatio intermittens.

I risultati finora descritti sono stati considerati insieme ai risultati di Guo et al. ottenuti su 50 pazienti di origine asiatica per lo svolgimento della metanalisi su un campione totale di 122 pazienti. L'allele CYP2C19*2 LOF era associato a un rischio maggiore di eventi ischemici aterotrombotici rispetto ai non-LOF, ma non era associato a un rischio maggiore di re-intervento rispetto ai non-LOF.

Questo è il primo studio che abbia dimostrato un'associazione tra CYP2C19*2 e ABCB1-TT e l'efficacia del clopidogrel in pazienti con arteriopatía periferica. I portatori dell'allele CYP2C19*2 mostravano un rischio più alto di eventi tromboembolici, così come i pazienti con genotipo combinato CYP2C19*2 e ABCB1-TT. Il genotipo ABCB1-TT non era associato a eventi avversi cardiovascolari, ma influenzava negativamente la progressione della patologia misurata con la classificazione di Fontaine e il genotipo combinato era associato a una condizione di progressione ancora più marcata. I risultati di questo studio confermano quelli, molto più numerosi, ottenuti nei pazienti con ACS nei quali l'allele LOF CYP2C19*2 predispone al rischio di eventi cardiovascolari maggiori e, in particolare, alla trombosi da stent.

In conclusione, le varianti genetiche CYP2C19*2 e ABCB1-TT potrebbero rappresentare fattori di rischio indipendente di eventi ischemici aterotrombotici nei pazienti con arteriopatía aterosclerotica periferica sottoposti a PTA. Lo studio conferma l'importanza dello screening farmacogenetico per la risposta al clopidogrel anche in questi pazienti oltre che in quelli con sindrome coronarica, sottoposti a intervento percutaneo coronarico.

Parole chiave: Angioplastica transluminale percutanea, CYP2C19*2, ABCB1-TT, clopidogrel

Riferimento bibliografico

[Díaz-Villamarín X](#) et al. *Pharmacogenomics* 2016, 17(12):1327-38

IMMUNOMODULAZIONE

SIGNIFICATO DEL POLIMORFISMO E DELL'ESPRESSIONE DI MIR-146A E DELLE VARIANTI GENETICHE DI *NFKB1* IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

A cura della Dott.ssa Giulia Sammarini

L'artrite reumatoide (RA) è una patologia autoimmune a carattere sistemico e infiammatorio, principalmente caratterizzata da sinovite e progressiva distruzione delle giunzioni. Sebbene l'esatta eziologia rimanga ancora parzialmente sconosciuta, è stato dimostrato che fra le possibili cause giocano un ruolo fondamentale sia fattori genetici che ambientali. Gli agenti biologici anti-fattore della necrosi tumorale (anti-TNF) rappresentano un approccio consolidato nel trattamento di RA che ha portato ad un incremento sostanziale nella prognosi dei pazienti affetti da questa patologia. Nonostante questo, una percentuale significativa di pazienti non risponde alla terapia con inibitori di TNF. È noto da tempo che i miRNA e i fattori NF-KB siano elementi regolatori della risposta immunitaria e dell'infiammazione. I miRNA, piccoli RNA non codificanti, sono coinvolti nella modulazione dell'espressione dei geni a livello post-trascrizionale: più del 30% delle proteine codificanti geni nelle cellule umane sono regolate dai miRNA e un singolo miRNA può controllare simultaneamente l'espressione di centinaia di geni target. È stato dimostrato che alcuni miRNA sono i target per NF-KB, che regola numerose citochine pro-infiammatorie, chemochine e molecole di adesione coinvolte nell'attivazione e nel reclutamento delle cellule modulanti l'infiammazione, e sono essi

stessi modulatori di questo gene. Fra i bersagli di NF-KB ci sono TNF- α , IL-1 β , IL-6 o IL-17, i cui livelli nel siero sono stati trovati costitutivamente elevati nei pazienti affetti da RA. Il miR-146 agisce come un regolatore negativo del pathway TLR/ NF-KB, ed è stato riportato che l'attivazione di NF-KB induce l'espressione del miRNA stesso. La sostituzione G>C (rs2910164) posta a 60bp rispetto al primo nucleotide del precursore di *miR-146* è un polimorfismo potenzialmente funzionale per il gene *pre-miR-146*, in quanto ha effetti sia sulla quantità di pre-miR-146 sia sul miRNA maturo. Inoltre, è presente un polimorfismo ins/del (-94 ins/del ATTG) all'interno del promotore di NF-KB (ins/del ATTG rs28362491) che esercita un ruolo di regolatore sulla trascrizione del gene. Lo scopo del presente studio è quindi quello di analizzare le possibili associazioni fra i polimorfismi di NF-KB (rs28362491) e *miR-146a-3p* (G>C rs2910164) e l'espressione di miR-146a-5p nel siero dei pazienti, in relazione all'outcome clinico del trattamento e alla predisposizione a sviluppare RA.

Il DNA è stato estratto da 111 pazienti affetti da RA e ospedalizzati alla Reumatologia Clinica dell'Università di Medicina di Breslavia e 130 donatori sani che compongono un gruppo di controllo per gli studi di associazione per la patologia. Per le analisi dell'espressione di miR-146a-5p, l'RNA è stato estratto dal siero di 13 pazienti (prima del trattamento e 3 mesi dopo l'inizio dell'impiego di anti-TNF- α , TNFi) e da quello di 16 donatori sani, mediante l'uso di Nucleospin[®] miRNA Plasma; poi è stato retrotrascritto e analizzato con Real-Time PCR.

Non sono state riscontrate associazioni significative fra la predisposizione a RA e i polimorfismi di NF-KB (ins/del rs28362491) e *miR-146a-3p* (G>C rs2910164). Inoltre, non sono state rilevate correlazioni fra i due polimorfismi ed altri parametri generali come anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato, fattore reumatoide, proteina C-reattiva e valore di attività della malattia (DAS28). La risposta clinica è stata valutata 3 mesi dopo l'inizio della terapia con TNFi. È stato dimostrato che il polimorfismo su NF-KB (ins/del ATTG rs28362491) risulta associato con la risposta al trattamento. I pazienti omozigoti per l'allele *ins* mostrano una peggior risposta se confrontati con i portatori dell'allele *del*. Il genotipo *ins/del* è stato riscontrato in 11 su 18 (61%) fra i pazienti con un fallimento nella terapia e solo in 16 su 56 (18%) di quelli in cui il trattamento ha avuto successo ($p=0.023$).

Dopo 3 mesi di trattamento con TNFi, nei pazienti sono stati rilevati livelli maggiori di miR-146a-5p nel siero rispetto a quelli che avevano prima di cominciare la terapia (4.3-fold increase; 1.809 ± 0.658 vs 0.422 ± 0.171 , $p=0.033$), e sono risultati più frequentemente portatori dell'allele *C* di *miR-146a*. In generale, l'espressione nei controlli è risultata più elevata rispetto a quella dei pazienti, soprattutto nelle analisi eseguite prima del trattamento (5.302 ± 2.112 vs 1.809 ± 0.658 , $p=0.048$).

Dai risultati emerge che il miR-146a potrebbe svolgere un'importante funzione nella patogenesi di RA, e la somministrazione di farmaci TNFi può incrementare gradualmente i livelli di questo miRNA nel siero dei pazienti portandoli a valori più simili a quelli dei donatori sani. Riguardo a *NF-KB1* (ins/del ATTG rs28362491), studi precedenti hanno documentato che questo polimorfismo può influenzare la suscettibilità rispetto a diverse patologie, fra cui il cancro (Bu et al. 2007; Cartwright et al. 2016), malattie autoimmuni come le coliti ulcerose (Karban et al. 2004) e patologie cardiovascolari (Lopez-Mejias et al. 2012).

Concludendo, i risultati ottenuti con questo studio supportano l'ipotesi che miR-146a sia coinvolto nella patogenesi di RA come differenza nei livelli sierici fra i pazienti prima e dopo il trattamento; inoltre, la presenza del polimorfismo su *NF-KB1* (ins/del ATTG rs28362491) può variare l'esito clinico dei pazienti trattati con TNFi.

Parole chiave: RA, terapia anti-TNF, miR-146a, NF-KB1

Riferimento bibliografico

[Bogunia-Kubik K et al. Arch Immunol Ther Exp 2017 Jan 12 \[Epub ahead of print\]](#)

L'ELEVATA ATTIVITÀ DELL'IL-12 E IL-18 DETERMINATA GENETICAMENTE NELLA RETTOCOLITE ULCEROSA E DI TLR5 NEL MORBO DI CROHN È STATA ASSOCIATA AD UNA MANCATA RISPOSTA ALLA TERAPIA ANTI-TNF

A cura delle Dott.sse Alessia Di Silvestre e Marianna Lucafò

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), morbo di Crohn (CD) e rettocolite ulcerosa (UC), sono caratterizzate da una risposta infiammatoria deregolata. Infliximab e adalimumab sono anticorpi terapeutici che bloccano il legame della citochina pro-infiammatoria *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) con i recettori della superficie cellulare, limitando l'attivazione delle vie di segnalazione cellulare a valle. Gli anticorpi anti-TNF sono usati per il trattamento di casi severi di MICI, ma circa un terzo dei pazienti non risponde al trattamento.

Lo scopo di questo studio è di verificare se i polimorfismi funzionali a singolo nucleotide (SNP) di alcuni geni dei *pathway* del recettore *toll-like* (*TLR1*, *TLR5* e *TIRAP*), dell'inflammosoma o dell'apoptosi (*NLRP1*, *NLRP3* e *CARD8*) e dell'IFNG (*IL12*, *IL18*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *TBX21* e *JAK2*) sono associati con la risposta agli anti-TNF tra i pazienti affetti da CD e UC.

Lo studio è stato condotto su 482 pazienti affetti da CD e 256 UC trattati con anti-TNF. Lo scalo in tre fasi effettuato entro 22 settimane dalla prima somministrazione di farmaco è usato come indice di efficacia del trattamento. Sono stati studiati, con l'analisi del gene candidato, 18 SNP funzionali in 14 diversi geni coinvolti nei *pathway* precedentemente descritti.

Nei pazienti affetti da CD il genotipo eterozigote di *TLR5* 936T>C (rs5744174) (OR:0.36, 95% CI: 0.16-0.81, P=0.01) e la variante in omozigosi di *IFNGR2* T>C (rs8126756) (OR:0.09, 95% CI: 0.01-0.65, P=0.02) sono gli unici a essere associati con una mancata risposta al trattamento con anti-TNF. La variante *TLR5* (rs5744174) è responsabile dell'aumento di IL-1 β , IL-6, INF- γ e CCL20 nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) e nelle linee cellulari HEK293T e HCT116.

Nei pazienti affetti da UC è stato dimostrato che il polimorfismo in eterozigosi di *IFNGR1* 56T>C (rs2234711) (OR:0.29, 95% CI:0.11-0.78, P=0.01), la variante in omozigosi di *TBX21* 1514T>C (rs17250932) (OR:0.06, 95%, CI:0.01-0.08, P=0.03) e di *JAK2* T>C (rs1234867) (OR:0.17, 95% CI: 0.03-0.85, P=0.03) e la variante combinata in omozigosi e in eterozigosi di *IL12B* 10993 G>C (rs3212217) (OR:0.33, 95% CI:0.15-0.69, P=0.004) risultano associati ad una mancata risposta al farmaco. Per ciò che riguarda la variante combinata in omozigosi ed eterozigosi di *IL18* 607 C>A (rs1946518) (OR: 2.14, 95% CI:1.06-4.23, P=0.03) è stata riscontrata una correlazione con una risposta favorevole nei pazienti affetti da UC.

La variante allelica *IFNGR1* 56T>C (rs2234711) comporta una riduzione dei livelli di espressione di *IFNGR1* nelle linee tumorali MDA-MB-435 e MDA-MB-239; la variante *TBX21* 1514T>C riduce i livelli del fattore di trascrizione T-bet e di INF- γ nelle linee cellulari Jurkat e THP-1 mentre la variante di *JAK2* determina una minore trascrizione di *JAK2* nei granulociti e nella linea cellulare K562.

Il genotipo in eterozigosi di *IL12B* 10993 G>C (rs3212217) è l'unico SNP ad essere associato con la risposta al trattamento dopo la correzione di Bonferroni per confronti multipli, inoltre, tale polimorfismo è associato con un aumento dei valori di IL-12 nel siero. La variante *IL18* 607 C>A (rs1946518) è associata a una riduzione dei livelli di IL-18 nel siero e nei PBMC. Sia l'IL-12 che l'IL-18 attivano la sintesi di INF- γ .

Nell'intera coorte di pazienti affetti da MICI (CD e UC) la variante in eterozigosi di *IFNGR1* 56T>C (rs2234711) (OR:0.57, 95% CI: 0.34-0.96, P=0.04), è associata ad una mancata risposta; la variante in omozigosi di *IL12B* 10993 G>C (rs3212217) (OR: 10.40, 95% CI:1.31-82.41, P=0.03) e la variante in omozigosi ed eterozigosi di *NLRP3* 29940 C>G (rs10754558) (OR:1.60, 95% CI: 1.02-2.52, P=0.04) sono associate invece ad una risposta favorevole. Come descritto in precedenza la variante *IFNGR1* 56T>C (rs2234711) riduce i livelli di espressione di *IFNGR1* nelle linee tumorali MDA-MB-435 e MDA-MB-239, inoltre la sua variante in omozigosi ha un andamento opposto rispetto alla variante in eterozigosi, dimostrando che i risultati possono essere soggetti a cambiamento; la variante *IL12B* 10993 G>C (rs3212217) è associata a un aumento dei livelli di IL-12 nel siero. L'associazione più forte è stata riscontrata per la variante *NLRP3* 29940 C>G, associata a una maggiore espressione di *NLRP3* nei PBMC. *NLRP3* è una sub-unità dell'inflammosoma e può attivare le citochine pro-infiammatorie IL-1 β e IL-18 che a loro volta attivano la sintesi di altre citochine come l' INF- γ oltre che attivare alcune caspasi responsabili dell'apoptosi. I farmaci anti-TNF inducono l'apoptosi e si potrebbe supporre che tale terapia abbia un migliore effetto tra i pazienti in cui le cellule pro-infiammatorie sono geneticamente più inclini alla morte cellulare programmata.

In questo lavoro si descrivono diversi polimorfismi che potrebbero essere associati alla risposta terapeutica ai farmaci anti-TNF. I risultati suggeriscono che gli SNP maggiormente associati a una migliore risposta ai farmaci anti-TNF sono il *TLR5* nei i pazienti con CD e *IL-12* e *IL-18* nei pazienti con UC.

Parole chiave: SNP, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa, anti-TNF

Riferimento bibliografico

[Bank S](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2017 Jan 31 [Epub ahead of print]

INFETTIVOLOGIA

ANEMIA INDOTTA DA RIBAVIRINA E GENE ITPA IN PAZIENTI AFFETTI DA EPATITE CRONICA C GENOTIPO 2 IN TRATTAMENTO CON SOFOSBUVIR E RIBAVIRINA

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Il virus dell'epatite C (HCV) causa epatite cronica che può evolvere in cirrosi e carcinoma epatocellulare in 20-30 anni (Alter MJ. *Hepatology* 1997, 26:62S-5S). Negli ultimi anni il trattamento è passato dai regimi a base di interferone (IFN) ai regimi iFN-free a base di agenti antivirali diretti (*direct acting antiviral*, DAA). Tuttavia, la ribavirina (RBV) rimane obbligatorio per il trattamento di gruppi specifici di pazienti, come quelli affetti da genotipo 2 e cirrosi (Panel AIHG *Hepatology* 2015, 62:932-54; Liver EAfSo *J Hepatol* 2015, 63:199-236).

La terapia di combinazione sofosbuvir (SOF)+RBV è approvata per l'infezione cronica da HCV di genotipo 2 e consente il raggiungimento di un *sustained virological response* (SVR). Questo regime è inoltre utilizzato in pazienti anziani e cirrotici in cui risulta efficace e ben tollerato (Jacobson IM et al. *N Engl J Med* 2013, 368:1867-77; Lawitz E et al. *N Engl J Med* 2013, 368:1878-87; Zeuzem S et al. *N Engl J Med* 2014, 370: 1993-2001; Foster GR et al. *Gastroenterology* 2015, 149:1462-70; Welzel TM et al. *Gut* 2016 Jul). L'anemia emolitica indotta da RBV rappresenta l'effetto avverso più temuto, causando riduzione della dose o sospensione del trattamento (Ho SB et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 May). Studi recenti hanno dimostrato che le variazioni genetiche che portano a carenza di inosina trifosfato (ITPA) prevengono l'insorgenza di anemia emolitica in pazienti sottoposti a trattamento con IFN+RBV (Fellay J et al. *Nature* 2010, 464: 405-8; Sakamoto N et al. *Hepatol Res* 2010, 40:1063-71; Nakagawa M et al. *Hepatol Int* 2013, 7:153-61). L'impatto dei polimorfismi del gene *ITPA* in caso di terapia a base di SOF+RBV non è noto.

In questo studio è stata valutata l'associazione tra le varianti del gene *ITPA* e l'*outcome* del trattamento, in particolare in caso di riduzione della dose di RBV a causa dell'insorgenza di anemia.

Da giugno 2015 a maggio 2016 sono stati arruolati 90 pazienti affetti da HCV genotipo 2 (epatite cronica o cirrosi compensata) in trattamento con SOF+RBV per 12 settimane. La riduzione di dosaggio di RBV è stata determinata, secondo scheda tecnica, in caso di Hb al di sotto di 10 g/dL durante il trattamento, mentre in caso di Hb al inferiore a 8,5 g/dL ne è stata raccomandata la sospensione. Sono stati esclusi pazienti con co-infezione da HBV, HIV, altre cause di danno epatico o emodializzati. A fine trattamento, tutti avevano una negativizzazione dei livelli di HCV-RNA. L'SVR a 4 settimane e a 12 era rispettivamente del 96% (86/90) e del 94% (85/90). Solo 1 paziente ha interrotto il trattamento a 10 settimane. La valutazione dell'SNP *rs1127354* dell'*ITPA*, ha mostrato la presenza di omozigosi CC nel 72,2% dei casi, eterozigosi CA nel 24,4% e omozigosi AA nel 3,3%. I livelli di Hb si sono ridotti significativamente nel corso delle settimane di trattamento ($p<0,0001$) nei pazienti con genotipo CC dell'*ITPA* con conseguenti riduzioni di dosaggio della RBV ($p=0,0045$ rispetto ai genotipi CA/AA), mentre i genotipi GA e AA dell'SNP *rs1127354* sono risultati protettivi per lo sviluppo di anemia emolitica. Non è stata trovata associazione tra le varianti *ITPA* e la risposta alla terapia in termini di SVR12, ma l'aderenza alla terapia con RBV è stata correlata con la risposta al trattamento ($p=0,008$).

Questo studio conferma che l'SNP *rs1127354* dell'*ITPA*, noto per essere un utile biomarker per predire gli effetti ematologici in caso di associazione IFN+RBV, è associato con l'insorgenza di anemia emolitica in corso di regimi IFN-free contenenti RBV e DAA. I pazienti con genotipo CC hanno presentato una probabilità maggiore di sviluppare anemia e di conseguenza una riduzione del dosaggio della RBV, rispetto

ai pazienti con genotipo CA/AA. Inoltre, il genotipo *ITPA* è risultato essere un fattore indipendente di riduzione della dose di RBV.

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono un'influenza dei genotipi *ITPA* dei pazienti in trattamento con SOF+RBV sulla riduzione della dose di RBV, che è associata significativamente con l'SVR. Pertanto, questo SNP può essere utile per aggiustare la dose di RBV per minimizzare il rischio di eventi avversi ed ottimizzare l'*outcome* della terapia.

Parole chiave: HCV, *ITPA*, sofosbuvir+ribavirina

Riferimento bibliografico

[Murakawa M](#) et al. *Hepatol Res* 2017 Jan 27 [Epub ahead of print]

LA METANALISI DEL MESE

META-ANALISI SUL RUOLO DELLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI IMATINIB E DEI POLIMORFISMI DEL GENE DI ABCG2 NELLA PREDIZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON IMATINIB NEI PAZIENTI CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

A cura del Dott. Vittorio Simeon

La leucemia mieloide cronica (LMC) è una patologia mieloproliferativa caratterizzata dalla presenza del cromosoma Philadelphia [t (9; 22) (q34, q11)] codificante per la proteina di fusione BCR-ABL. L'imatinib (IM) è un inibitore selettivo delle tirosin-chinasi in grado di inibire la chinasi BCR-ABL e la fosforilazione a valle delle proteine bersaglio, ripristinando il meccanismo di morte cellulare. La concentrazione plasmatica dell'IM è sicuramente un fattore molto importante e molto studiato per la predizione della risposta clinica dei pazienti in trattamento. Tuttavia, diversi studi hanno prodotto risultati contrastanti e non è ancora chiara l'utilità clinica del monitoraggio dei livelli plasmatici di IM. L'IM è il substrato dei trasportatori transmembrana rappresentati dalle proteine ABC, come ABCB1 e ABCG2. In studi precedenti è stato dimostrato che livelli di espressione anormali delle proteine ABCB1 e ABCG2 possono contribuire ad una resistenza all'inibitore tirosin-chinasico. Di conseguenza, i polimorfismi a carico di questi geni possono avere un ruolo molto importante nella risposta clinica a IM. I polimorfismi C3435T, C1236T e G2677T/A sono le tre varianti più studiate del gene ABCB1 (proteina P-gp), mentre il polimorfismo C421A rappresenta la variante più importante del gene ABCG2 (proteina BCRP). L'associazione tra i polimorfismi di ABCB1 o ABCG2 e la risposta clinica in pazienti LMC trattati con IM è stata valutata in numerosi studi, con risultati ancora incerti e contrastanti tra loro.

Nel lavoro pubblicato su *Pharmacogenomics* da Jiang ZP e colleghi, sono state affrontate entrambe le tematiche. È stata infatti condotta prima una meta-analisi sul ruolo della concentrazione plasmatica nella risposta clinica ad IM in pazienti LMC e successivamente sono state condotte una serie di meta-analisi per valutare il ruolo dei polimorfismi genetici di ABCB1 e ABCG2 sullo stesso outcome e sulla stessa tipologia di pazienti.

È stata condotta una ricerca bibliografica utilizzando i motori di ricerca PubMed e le risorse della Cochrane Library, prendendo in considerazione tutti i documenti pubblicati tra gennaio 2003 e maggio 2016 che rispondevano alle seguenti parole chiave: 'concentrazione'; 'leucemia mieloide cronica o CML'; 'imatinib'; 'polimorfismo o SNP'; 'BCRP o ABCG2'; 'MDR1 o ABCB1 o P-gp o MDR-1'. I criteri di esclusione per gli studi in analisi erano: revisioni e casi clinici (case report). I criteri di inclusione per gli studi in analisi erano: studio dell'impatto dei polimorfismi C3435T, G2677T/A e C1236T di ABCB1 o C421A del ABCG2; o analisi della concentrazione di IM; risposta clinica ad IM in pazienti con LMC. Il bias di pubblicazione è stato valutato utilizzando tre differenti metodi: il grafico ad imbuto dei singoli studi, il test di regressione lineare di Egger ed il test di correlazione di Begg. Il grado di eterogeneità degli studi è stato valutato utilizzando la statistica Q ed il test I^2 . Un p-value <0.10 o un valore di I^2 > 50% rappresentano una forte eterogeneità fra gli studi selezionati. L'analisi delle stime globali è stata condotta utilizzando sia il modello

ad effetti fissi che quello ad effetti casuali, in modo da poter valutare i risultati nel modo più corretto anche in presenza di eterogeneità. È stata condotta un'analisi di sensibilità valutando l'influenza di ogni singolo studio sul risultato finale. La concentrazione plasmatica del farmaco è stata analizzata calcolando la differenza media ponderata (WMD) con un intervallo di confidenza (CI) al 95%, mentre l'effetto di ogni polimorfismo è stato valutato calcolando l'odds ratio (OR) con CI al 95% utilizzando differenti modelli genetici (allelico, recessivo o dominante). La ricerca bibliografica, con l'analisi dei criteri di inclusione e di esclusione, ha messo in evidenza rispettivamente: a) 14 lavori valutabili in meta-analisi sul rapporto tra concentrazione plasmatica e risposta alla terapia con imatinib; b) 7 lavori sull'effetto del polimorfismo A421C del gene ABCG2; c) 16 lavori sull'effetto dei polimorfismi di ABCB1.

Effetto della concentrazione sulla risposta clinica a IM. Nei 14 studi valutati sono stati analizzati 2184 pazienti, ed a causa di una eterogeneità significativa è stato utilizzato un modello ad effetti casuali. L'analisi della Risposta Molecolare Maggiore (MMR) è stata condotta su 772 pazienti (10 dei 14 studi presi in considerazione), ed i risultati hanno evidenziato come i pazienti con la MMR avevano concentrazione di IM più alte rispetto ai pazienti che non avevano ottenuto questo tipo di risposta alla terapia (WMD 371.30, 95% CI 244.92 / 497.68, $p = 0.000$). Anche per la Risposta Citogenetica Completa (CCyR), l'analisi su 1244 pazienti (9/14 studi) ha dimostrato come i pazienti in risposta avessero valori significativamente più alti di concentrazione (WMD 186.44, 95% CI 34.83 / 338.06, $p = 0.0167$). Per la valutazione della risposta molecolare completa (CMR) sono stati considerati solo 3 lavori con un totale di 218 pazienti, in questo caso non è stata osservata nessuna differenza significativa tra pazienti con o senza risposta (WMD -1.56, 95% CI -360.56 / 338.06, $p = 0.993$).

Effetto del polimorfismo ABCG2 C421A sulla risposta clinica a IM in pazienti con LMC. La meta-analisi è stata condotta utilizzando 7 studi con un totale di 771 pazienti. Il polimorfismo in analisi (C421A) è associato ad una maggiore MMR, sia utilizzando il modello allelico che quello recessivo (Allelico: OR 0.65; 95% CI 0.441 – 0.946; $p = 0.025$; $I^2 = 31.1\%$. Recessivo: OR 0.397; 95% CI 0.206 – 0.764; $p = 0.006$; $I^2 = 0.0\%$). Inoltre, per l'analisi con modello dominante è stata evidenziata un'associazione al limite della significatività (OR 0.668; 95% CI 0.408 – 1.095; $p = 0.109$; $I^2 = 34.8\%$). Nell'analisi stratificata per etnia sono stati valutati solo i lavori su pazienti asiatici in quanto quelli su popolazione europea avevano un'altissima eterogeneità. Nella popolazione asiatica si conferma l'associazione del polimorfismo con tutti i modelli genetici (Allelico: OR 0.556; 95% CI 0.41 – 0.752; $p = 0.000$; $I^2 = 0.0\%$. Dominante: OR 0.519; 95% CI 0.351 – 0.769; $p = 0.000$; $I^2 = 0.0\%$. Recessivo: OR 0.388; 95% CI 0.191 – 0.787; $p = 0.009$; $I^2 = 6,7\%$). Non vi è associazione del polimorfismo con la risposta CCyR. L'analisi in cui sono state considerate sia la MMR che la CCyR ha messo in evidenza un'associazione con il polimorfismo solo nella popolazione asiatica, utilizzando il modello allelico e quello recessivo (Allelico: OR 0.707; 95% CI 0.514 – 0.972; $p = 0.033$; $I^2 = 37.4\%$; Recessivo: OR 0.503; 95% CI 0.301 – 0.838; $p = 0.000$; $I^2 = 0.0\%$). Anche in questo caso vi è un'associazione al limite della significatività utilizzando il modello dominante (OR 0.940; 95% CI 0.025 – 3.922; $p = 0.077$; $I^2 = 28.3\%$).

Effetto del polimorfismo ABCB1 C1236T sulla risposta clinica a IM in pazienti con LMC. La meta-analisi è stata condotta utilizzando 14 studi con un totale di 1747 pazienti. Nessuno dei modelli genetici in analisi ha messo in evidenza un'associazione significativa tra il polimorfismo in oggetto e la risposta al trattamento (sia come MMR che con altra tipologia). Anche la stratificazione per etnia non ha fatto emergere alcuna associazione.

Effetto del polimorfismo ABCB1 C3435T sulla risposta clinica a IM in pazienti con LMC. La meta-analisi è stata condotta utilizzando 13 studi con un totale di 1781 pazienti. Anche in questo caso non è emersa alcuna associazione significativa, sia nella popolazione generale che nell'analisi per sottogruppo.

Effetto del polimorfismo ABCB1 G2677T/A sulla risposta clinica a IM in pazienti con LMC. La meta-analisi è stata condotta utilizzando 13 studi con un totale di 1806 pazienti. L'analisi per la risposta MMR non ha messo in evidenza alcuna associazione significativa per il polimorfismo in oggetto. Invece, nell'analisi combinata di tutte le tipologie di risposta (MMR, CMR e CCyR), è stata evidenziata un'associazione significativa del polimorfismo, utilizzando il modello genetico recessivo, sia per la popolazione generale (OR 0.653; 95% CI 0.437 – 0.975; $p = 0.037$; $I^2 = 48.2\%$) che per la popolazione asiatica nell'analisi per sottogruppo (OR 0.632; 95% CI 0.437 – 0.975; $p = 0.02$; $I^2 = 0.0\%$).

La meta-analisi pubblicata da Jiang ZP e colleghi ha dimostrato che esiste una correlazione significativa tra la concentrazione plasmatica di IM e la risposta clinica, soprattutto MMR e CCyR, in pazienti con LMC. In particolare, i pazienti con MMR avevano concentrazioni plasmatiche di farmaco più alte rispetto ai pazienti

non responsivi. Non è stata invece evidenziata alcuna associazione con la CMR, probabilmente a causa delle dimensioni limitate dello studio in cui sono stati inseriti soli 3 lavori e 218 pazienti con questa informazione clinica. Considerando anche i dati riportati nel lavoro di [Miura](#), si potrebbe sicuramente concludere che la farmacocinetica svolge un ruolo importantissimo nella valutazione della risposta clinica dei pazienti e che i livelli della concentrazione plasmatica di IM potrebbero essere considerati come fattore di predizione della risposta al trattamento. Inoltre, la probabilità di successo del trattamento è più alta nei pazienti portatori dell'allele A del polimorfismo ABCG2 C421A, con risultati più concreti nella popolazione asiatica. A tal proposito anche l'analisi di questo polimorfismo potrebbe rappresentare un ottimo marcatore predittivo di risposta ad IM. L'eterogeneità tra gli studi rappresenta sicuramente un fattore limitante della presente meta-analisi, in quanto sono state evidenziate differenze nel disegno degli studi, nella tipologia dei pazienti, nel dosaggio e nei parametri utilizzati. Anche se i metodi statistici utilizzati hanno sicuramente ridotto il rischio di falsi risultati, i dati prodotti devono essere utilizzati con cautela e necessariamente validati in popolazioni più ampie. I risultati ottenuti in questo lavoro hanno tuttavia evidenziato il grande ruolo che la farmacocinetica e la farmacogenetica possono avere nella terapia dei pazienti con LMC, soprattutto nell'individuare fattori di variabilità inter-individuale utilizzabili per la predizione della risposta terapeutica ad IM.

Una concentrazione plasmatica più alta di imatinib e la presenza dell'allele A del polimorfismo ABCG2 C421A sono in grado di predire una migliore risposta terapeutica in pazienti LMC in terapia con imatinib.

Parole chiave: imatinib, leucemia mieloide cronica, concentrazione plasmatica, ABCG2

Riferimento bibliografico

[Jiang ZP](#) et al. *Pharmacogenomics* 2017, 18(1):35-56



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 Allegra (Università di Torino)
- Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale)
- Dott.ssa Donatella Carretta (Università di Bologna)
- Dott.ssa Valeria Conti (Università di Salerno)
- Dott.ssa Alessia Di Silvestre (Università di Trieste)
- Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania)
- Dott.ssa Marianna Lucafò (Università di Trieste)
- 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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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