



## SIF - FARMACOGENETICA



### Newsletter Numero 104 – Marzo 2018

---

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

---

#### Sommario

##### ⇒ Oncologia

- Il DNA tumorale circolante come biomcatore predittivo di risposta all'immunoterapia in pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule
- La presenza di SNP nei pre-miRNA è correlata alla risposta alla terapia basata sulla capecitabina in pazienti affetti da tumore al colon avanzato
- Farmacogenetica della tossicità da chemioterapia a base di 5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide in donne affette da carcinoma della mammella

##### ⇒ Infettivologia

- Farmacogenetica del farmaco anti-HCV sofosbuvir: studio preliminare

##### ⇒ Neurologia

- Lo SNP -1291C/G del gene per il recettore adrenergico alfa-2A è associato all'efficacia del metilfenidato nei bambini e adolescenti taiwanesi affetti da sindrome da deficit di attenzione e iperattività
- Cinque nuovi loci associati con la risposta al trattamento con antipsicotici in pazienti con schizofrenia: uno studio di associazione *genome-wide*

##### ⇒ Immunomodulazione

- Profili plasmatici di microRNA in pazienti con artrite reumatoide che rispondono all'adalimumab e al metotrexato e al solo metotrexato: un trial clinico controllato con placebo
- Il profilo di miRNA da esosomi come strumento prognostico per il monitoraggio della risposta clinica in pazienti con sclerosi multipla

##### ⇒ La metanalisi del mese

- Analisi dei fattori genetici predittivi della risposta ai trattamenti farmacologici di prima linea per il carcinoma ovarico: una revisione sistematica della letteratura e meta-analisi

**ONCOLOGIA****IL DNA TUMORALE CIRCOLANTE COME BIOMARCATORE PREDITTIVO DI RISPOSTA ALL'IMMUNOTERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE**

A cura della Dott.ssa Eleonora Rofi

Gli inibitori dei checkpoints immunitari hanno drasticamente modificato il panorama del trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC), offrendo, rispetto al trattamento chemioterapico standard, un controllo della malattia a lungo termine e una minor frequenza di reazioni avverse (Langer CJ et al. *Am J Clin Oncol* 2015,38:422-30). Frequentemente, si può osservare una iniziale modesta crescita dei volumi tumorali, dovuta alla presenza di infiltrato infiammatorio peritumorale che mima quella che viene definita "pseudo-progressione", seguita poi da una vera risposta obiettiva. Pertanto, durante i primi mesi di trattamento l'utilizzo dei criteri convenzionali per la valutazione della risposta immunocorrelata non risulta adeguato: ad esempio, una interpretazione errata delle risposte radiografiche potrebbe determinare l'inappropriata interruzione di una terapia potenzialmente efficace o, viceversa, potrebbe determinare il prolungamento di un trattamento che non porterà a nessun risultato. Pertanto, si rende necessaria l'identificazione di biomarcatori in grado di predire l'efficacia del trattamento immunoterapico ed aiutare la gestione dei pazienti nella pratica clinica. Ad oggi, per i pazienti affetti da NSCLC non abbiamo a disposizione biomarcatori predittivi che possono essere utilizzati nella pratica clinica routinaria.

Il DNA tumorale circolante (ctDNA) è considerato un biomarcatore tumorale promettente, tanto che il suo potenziale utilizzo nel monitorare la risposta ad un trattamento terapeutico è stato valutato per diversi regimi, inclusa l'immunoterapia (Diehl F et al. *Nat Med* 2008,14:985-90; Lipson EJ et al. *J Immunother Cancer* 2014,2:42). Le grandi aspettative sul ctDNA derivano dal fatto che, potendo distinguerlo sulla base di mutazioni somatiche tumore-specifiche, può avere una specificità maggiore rispetto alla maggior parte dei marcatori proteici sierici. Inoltre, poiché il ctDNA è rilasciato dalle cellule tumorali che vanno incontro a morte ed è presente in circolo per almeno 2 ore, i suoi livelli possono fornire un'istantanea in tempo reale della cellula tumorale attiva piuttosto che una semplice misura del carico tumorale (Diehl F et al. *Nat Med* 2008,14:985-90). Pertanto, gli autori di questo studio hanno valutato l'utilità del ctDNA come biomarcatore per predire l'efficacia del trattamento immunoterapico in pazienti affetti da NSCLC. A tal fine, i cambiamenti nei livelli del ctDNA monitorati nel tempo durante il trattamento sono stati correlati con la risposta clinica del tumore, valutata tramite indagini radiografiche. Inoltre, è stato valutato se i pazienti con una riduzione dei livelli del ctDNA potessero trarre maggior beneficio dal trattamento e se tale riduzione potesse essere correlata ad un miglioramento in termini sia di sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) sia di sopravvivenza globale (OS).

A tale scopo, 49 pazienti affetti da NSCLC sono stati arruolati prima dell'inizio della terapia con farmaci immunoterapici. Le analisi sono state effettuate su 182 campioni plasmatici ottenuti prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento (talvolta, anche fino a due settimane dopo il termine della terapia) da 28 pazienti per i quali erano state identificate mutazioni somatiche. In particolare, 22 pazienti sono stati trattati con immunoterapici anti-PD-1 o anti-PD-L1 e 6 hanno ricevuto una combinazione di regimi immunoterapici (ad esempio anti-PD-1/anti-CTLA-4). Le analisi genetiche per la caratterizzazione di mutazioni somatiche su ctDNA sono state effettuate utilizzando la tecnologia NGS ed un pannello costituito da 24 geni (tra cui, EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, MET, TP53). Il ctDNA è stato quantificato determinando la frazione allelica dei frammenti di DNA libero circolante in cui sono state caratterizzate mutazioni somatiche tumore-specifiche.

*La risposta al trattamento valutata monitorando i cambiamenti nei livelli di ctDNA correlava con la risposta radiografica.* Una riduzione dei livelli del ctDNA del 50% valutati dal prelievo basale è stata utilizzata come criterio di "risposta molecolare del ctDNA". Da tale analisi, gli autori dello studio hanno dovuto escludere 3

pazienti, per i quali non erano disponibili le risposte radiografiche post-trattamento, ed un paziente con una lesione target non valutabile in quanto presente atelettasia polmonare. Pertanto, considerando 24 pazienti valutabili secondo i criteri RECIST, le analisi hanno messo in luce una forte correlazione fra la risposta molecolare, quindi fra i cambiamenti dei livelli di ctDNA monitorati nel tempo, e le risposte radiografiche ( $\kappa=0.753$ ; 95% CI, 0.501-1.000;  $p<0.001$ ). In particolare, 10 pazienti che hanno ottenuto una risposta parziale (RP) confermata tramite immagini radiografiche hanno contemporaneamente mostrato la risposta molecolare del ctDNA. Viceversa, per 11 pazienti che non hanno ottenuto risposta dal trattamento, come confermato dalle immagini radiografiche, le analisi non hanno evidenziato una risposta molecolare del ctDNA. Infine, per 3 pazienti il dato molecolare e l'indagine macroscopica erano discordanti: infatti, la risposta molecolare del ctDNA non correlava con la valutazione radiografica, che aveva mostrato una progressione (PD) e una stabilità (SD) di malattia per, rispettivamente, 2 e 1 paziente. Inoltre, nei pazienti con RP la riduzione della massa tumorale è stata maggiore del 30%; invece, nei pazienti in PD, la crescita tumorale è stata maggiore del 20%.

*I pazienti che hanno ottenuto un beneficio dal trattamento, confermato tramite indagini radiografiche, hanno mostrato una drastica riduzione nei livelli di ctDNA.* Lo studio ha poi confrontato l'entità dei cambiamenti dei livelli del ctDNA fra i pazienti che avevano ottenuto risposta e quelli che, invece, erano progrediti. In particolare, è emerso che nei pazienti che avevano avuto una risposta clinica parziale i livelli di ctDNA, monitorati dal prelievo basale al 50esimo giorno di trattamento, erano significativamente minori rispetto a quelli misurati nei pazienti che non avevano risposto ( $p=0.002$ ). Su 10 pazienti rispondenti, in 8 non sono state rilevate tracce di ctDNA mentre 2 pazienti hanno avuto una riduzione dall'89 al 91% dei livelli di ctDNA. Viceversa, nei 14 pazienti non rispondenti i cambiamenti dei livelli di ctDNA sono stati particolarmente variabili.

*Il monitoraggio dei cambiamenti dei livelli di ctDNA evidenzia molto più rapidamente una risposta al trattamento chemioterapico rispetto alle immagini radiografiche.* Da un'analisi di comparazione, è emerso che per i 10 pazienti rispondenti i tempi mediani in cui le analisi condotte su ctDNA e la valutazione delle immagini radiografiche hanno consentito di predire la risposta al trattamento erano, rispettivamente, di 24.5 e 72.5 giorni.

*I benefici a lungo termine del trattamento immunoterapico è stato visto nei pazienti che hanno avuto una riduzione dei livelli di ctDNA e che hanno ottenuto una risposta.* Dato che la decisione di continuare o interrompere il trattamento dipende dalla decisione dell'oncologo, il quale non si basa solamente sulla valutazione delle immagini radiografiche ma anche su specifici parametri clinici, la durata della terapia è stata utilizzata come ulteriore indicatore clinicamente rilevante di efficacia. Difatti, la durata mediana della terapia è risultata significativamente maggiore per i 14 pazienti che avevano ottenuto una risposta molecolare, quindi una riduzione dei livelli di ctDNA, rispetto ai restanti 14 pazienti che invece non avevano ottenuto una risposta molecolare (205.5 vs 69 giorni;  $p<0.001$ ).

*La risposta molecolare era associata ad un miglioramento della PFS e della OS.* Infine, dai risultati di questo studio è emerso che una riduzione dei livelli del ctDNA era associata ad un rischio significativamente inferiore di andare incontro ad una progressione di malattia o a morte (PFS 8 vs 2 mesi; HR 0.29; 95% CI, 0.09 to 0.89;  $p=0.03$ ). In maniera simile, l'analisi dell'OS ha dimostrato che una riduzione dei livelli del ctDNA era associata ad un rischio significativamente inferiore di andare incontro a morte (OS 13 vs 4 mesi; HR, 0.17; 95% CI, 0.05 to 0.62;  $p=0.007$ ). Dall'altro lato, anche se i pazienti che avevano ottenuto una risposta avevano un rischio minore di andare incontro a morte, questa associazione non si è rilevata statisticamente significativa (HR 0.22; 95% CI, 0.05 to 1.02;  $p=0.053$ ). È interessante notare che gli autori hanno effettuato un'analisi *landmark* valutando la differenza in termini di PFS e di OS fra i pazienti che avevano ottenuto una riduzione dei livelli del ctDNA e coloro che, invece, non avevano mostrato tale riduzione. I primi hanno mostrato un tasso significativamente più alto di OS (HR 0.13; 95% CI 0.03 to 0.51;  $p=0.0034$ ). Viceversa, la significatività non è stata raggiunta in termini di PFS (molto probabilmente perché

12 su 28 pazienti sono stati esclusi dall'analisi a causa o di morte o di uscita dallo studio, lasciando così soltanto 4 pazienti nel gruppo dei non rispondenti (HR 0.29; 95% CI 0.06 to 1.45; p=0.13).

I risultati di questo studio dimostrano che il DNA tumorale circolante può essere un biomarcatore informativo clinicamente rilevante in grado di supportare le indagini radiografiche nel monitoraggio dei pazienti affetti da NSCLC sottoposti al trattamento con farmaci immunoterapici. Difatti, i pazienti con una marcata riduzione dei livelli del ctDNA sembrano ottenere risposte più durature ed una miglior PFS ed OS.

Nonostante lo studio presenti diversi limiti metodologici (come ad esempio la bassa numerosità del campione e l'eterogeneità dei trattamenti, la variabilità nei tempi di raccolta dei plasmici, il ridotto numero di geni analizzati), i risultati ottenuti hanno messo in evidenza come l'analisi del ctDNA e, quindi, l'uso di una tecnica minimamente invasiva, sia uno strumento interessante per monitorare la risposta di una patologia neoplastica ad un trattamento immunoterapico. In tal modo i clinici avrebbero a disposizione un biomarcatore di risposta precoce per neoplasie che al momento possono essere monitorate quasi esclusivamente tramite le indagini radiografiche.

**Parole chiave:** DNA tumorale circolante, immunoterapia, NSCLC

#### Riferimento bibliografico

[Goldberg SB](#) et al. *Clin Cancer Res* 2018 Jan 12 [Epub ahead of print].

---

## LA PRESENZA DI SNP NEI PRE-MIRNA È CORRELATA ALLA RISPOSTA ALLA TERAPIA BASATA SULLA CAPECITABINA IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE AL COLON AVANZATO

A cura della Dott.ssa Giulia Sammarini

Il carcinoma del colon-retto (CRC) è la forma tumorale più comune del tratto gastrointestinale. Ad oggi, lo screening per il CRC, la riduzione dell'incidenza dei fattori di rischio e/o il miglioramento nell'adeguatezza dei trattamenti possono essere considerate misure efficaci per ridurre l'incidenza e la percentuale di mortalità del CRC. Per i pazienti in stadio avanzato, il profarmaco capecitabina rappresenta la prima linea di trattamento, tuttavia, il successo del trattamento e l'insorgenza di eventi avversi si presentano con notevoli differenze fra i vari pazienti in cura. È già stato ampiamente dimostrato che gli SNP e i miRNA contribuiscono e modificano notevolmente l'efficacia di una terapia e possono concorrere all'insorgenza di effetti avversi; inoltre, è stato osservato che la presenza di polimorfismi sui geni codificanti i miRNA possono alterare i livelli di miRNA maturo prodotto, provocando una deregolazione dei geni target. Alcuni ricercatori, come Sclafani e Meulendijks (Sclafani F, *Carcinogenesis* 2016, 37(9):852-7; Meulendijks D, *Int J Cancer* 2016, 138(11):2752-61), hanno riportato che la presenza di alcuni SNP su determinati geni codificanti miRNA possono interferire con la risposta alla chemioterapia in pazienti con CRC. Alla luce di queste informazioni, l'obiettivo del presente lavoro è stato quello di analizzare 32 polimorfismi presenti sulle sequenze pre-miRNA in pazienti affetti da CRC in stadio avanzato al fine di valutare le associazioni fra i genotipi e l'efficacia/sicurezza della chemioterapia basata sulla capecitabina.

Sono stati arruolati 274 pazienti di etnia cinese con CRC in stadio avanzato (169 uomini e 105 femmine, 128 con meno di 60 anni e 146 con più), trattati con 3 cicli settimanali di capecitabina e oxaliplatino nel giorno 1. Sono stati selezionati 32 SNP con MAF  $\geq$  10% utilizzando il metodo del MassARRAY SNP Genotyping (SEQUENOM). Inizialmente, i frammenti di DNA contenenti gli SNP sono stati amplificati, quindi sono state eseguite le estensioni singola-base presso i loci polimorfi. Infine, i prodotti finali amplificati sono stati trasferiti ai chip per la ionizzazione con desorbimento laser a matrice / analisi del tempo di volo / spettrometria di massa. Infine, i genotipi sono stati identificati in base agli spettri di massa.

Dei 32 SNP selezionati, solo 23 sono risultati rilevabili nei campioni di DNA, e, di questi, 6 sono stati precedentemente riportati in un altro articolo (Sand M, *Br J Dermatol* 2012,167(4):847-55). Dall'analisi di

correlazione fra la presenza dello SNP e l'efficacia della chemioterapia basata sulla capecitabina è emerso che gli rs744591 e rs745666 sono significativamente associati alla risposta terapeutica. In particolare, i portatori del genotipo eterozigote AC o omozigote *wild-type* CC hanno un tasso di risposta superiore a quello dei pazienti aventi genotipo AA (rispettivamente 48.03 e 53.45 vs 33.71%). Per quanto riguarda l'rs745666, i portatori dell'allele C (GC 35.25 e CC 39.69%) hanno un tasso di risposta inferiore rispetto agli omozigoti *wild-type* (GG 56.25%). Inoltre, è da sottolineare che i pazienti con genotipo eterozigote per questo rs sono quelli che hanno raggiunto il minor tasso di risposta fra tutti i genotipi analizzati. Per quanto riguarda gli altri 15 SNP analizzati (rs174561, rs670637, rs2043556, rs2114358, rs2289030, rs2663345, rs4919510, rs9913045, rs10061133, rs11614913, rs13299349, rs35770269, rs61992671, rs67106263, and rs73239138), non sono state riscontrate correlazioni con l'efficacia del trattamento con capecitabina.

In seguito, sono state analizzate le associazioni fra questi SNP e l'incidenza di effetti avversi. Dai dati ottenuti è emerso che gli rs2114358, rs35770269 e rs73239138 sono significativamente associati con l'insorgenza di effetti avversi. Rispetto ai pazienti omozigoti *wild-type* (TT) di rs2114358, i portatori della variante minore C (CC e TC) presentano un rischio di sviluppare effetti avversi molto maggiore. Lo stesso avviene nei pazienti con genotipo omozigote minore AA per l'rs35770269, rispetto a coloro che invece sono portatori dell'allele maggiore T (TA e TT). Tuttavia, per l'rs73239138, i pazienti con genotipo GA o AA hanno un'incidenza di effetti avversi minore rispetto a coloro che hanno il genotipo omozigote *wild-type* GG. Per i restanti 14 polimorfismi non sono emerse correlazioni con gli effetti avversi del trattamento. Infine, sono state considerate le probabili deregolazioni provocate dalla presenza di uno SNP all'interno della sequenza del pre-miRNA sui geni target. Sono stati analizzati i polimorfismi con rs744591, rs745666, rs2114358, rs35770269, e rs73239138 localizzati rispettivamente sul pre-miR-3196, pre-miR3615, pre-miR-1206, miR-449c maturo e miR-1269a, anch'esso maturo. Utilizzando come software di predizione-target TargetScan, è emerso che molti dei geni target modulati da questi miRNA sono coinvolti nei processi farmacodinamici e farmacocinetici delle fluoropirimidine, tuttavia non sono stati determinati i meccanismi molecolari che sottendono queste interazioni.

In conclusione, i risultati dello studio dimostrano che la presenza di polimorfismi sui pre-miRNA può influenzare sia l'efficacia terapeutica (rs744591 e rs745666), sia l'incidenza degli effetti avversi (rs2114358, rs35770269 e rs73239138), sia la regolazione dei geni target in pazienti affetti da CRC avanzato ed in trattamento con capecitabina.

**Parole chiave:** CRC avanzato, SNP in pre-miRNA, capecitabina

#### Riferimento bibliografico

[Mao Y et al. \*Oncotarget\* 2018, 9\(6\):6793-9.](#)

---

## FARMACOGENETICA DELLA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA A BASE DI 5-FLUOROURACILE, DOXORUBICINA E CICLOFOSFAMIDE IN DONNE AFFETTE DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Il regime di combinazione a base di 5-fluorouracile (5-FU), doxorubicina e ciclofosfamide (FAC) è un protocollo comunemente utilizzato per il trattamento adiuvante, neo-adiuvante o palliativo delle pazienti affette da carcinoma della mammella (Montoya JE et al. *Med J Malaysia* 2013,68:153–6). Le varianti genetiche degli enzimi del metabolismo e dei trasportatori giocano un ruolo importante nell'efficacia e sicurezza del trattamento (Islam MS et al. *Tumour Biol* 2015; 36:5451–7). La doxorubicina è metabolizzata dall'enzima carbonil-reduttasi (CBR) nel metabolita attivo, inattivato dalla glutatione trasferasi (GST). L'ingresso del farmaco nelle cellule è facilitato dal trasportatore SLC22A16. La ciclofosfamide richiede attivazione da parte di diversi enzimi del citocromo P450, in particolare della famiglia CYP2C, successivamente inattivati da parte dell'aldeide deidrogenasi (ALDH) e della GST (Afsar NA et al. *Basic Clin*

*Pharmacol Toxicol* 2010,107:570–6; Yao S et al. *Pharmacogenomics J* 2014,14:241–7). Il 5-fluorouracile viene invece inattivato dall'enzima diidropirimidina deidrogenasi, prodotto del gene *DPYD* (van Kuilenburg *AB Eur J Cancer* 2004,40:939–50). L'ingresso del farmaco nella cellula è facilitato dal trasportatore *SLC22A7*. Tutti e tre i farmaci utilizzano diversi trasportatori ABC per l'efflusso (*ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG2*). Infine, altri enzimi delle vie metaboliche possono influenzare l'insorgenza di ADR da 5-FU.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la relazione tra le varianti genetiche con ruolo noto o potenziale sull'attività del regime FAC e l'insorgenza di tossicità. È stata valutata in particolare l'influenza della presenza simultanea di più varianti dei trasportatori (*ABCB1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *SLC22A16*), degli enzimi del metabolismo (*CYP1B1*, *CYP2C19*, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *TYMS*, *MTHFR*, *DPYD*) e degli enzimi di riparazione del danno al DNA e del controllo del ciclo cellulare (*ERCC1*, *ERCC2*, *XRCC1*, *ATM*, *TP53*).

Sono state arruolate un totale di 324 pazienti con diagnosi di carcinoma della mammella tra il 1997 ed il 2012 (89.2% tra il 2005 ed il 2009), trattate in prima linea con regime a base di FAC (50 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina, 500 mg/m<sup>2</sup> di 5-FU e 500 mg/m<sup>2</sup> di ciclofosfamide).

Nell'analisi multivariata, 2 o più fattori genetici o clinici sono stati correlati con tossicità ematologica (anemia, leucopenia e neutropenia) e sono stati individuati come fattori predittivi indipendenti. Il rischio di anemia di qualsiasi grado è stato correlato con la presenza della variante rs11615 del gene *ERCC*, con il polimorfismo rs2273697 del gene *ABCC2* e con i geni *GSTT1* e *GSTM1*. Il rischio di anemia era più di 5 volte superiore nel caso fossero presenti 2 fattori di rischio ( $p=0.008$ ) e di 14 volte superiore nel caso fossero presenti 3 fattori di rischio ( $p=0.00003$ ). La ricomparsa di anemia in 4 o più cicli era correlata alla variante rs2228100 del gene *ALDH3A1* e rs1045642 dell'*ABCB1*, ed i portatori di entrambi i genotipi presentavano un rischio 6 volte più elevato. La variante rs2231142 dell'*ABCG2* ed i geni *GSTT1* e *GSTM1* erano correlati con il rischio di anemia precoce, durante i primi due cicli ( $p=0.014$  e  $p=0.041$  rispettivamente). L'insorgenza di leucopenia era influenzata dalle varianti rs2228100 del gene *ALDH3A1* e rs12248560 del gene *CYP2C19* ( $p=0.014$ ), mentre la leucopenia grave era associata con le varianti rs34743033 del *TYMS*, rs3740066 dell'*ABCC2*, l'rs1801159 del *DPYD*. I portatori di tutte e 3 le varianti presentavano un rischio 5 volte più elevato rispetto ai non portatori ( $p=0.006$ ). I portatori dell'allele rs6907567 del *SLC22A16* presentavano un rischio 3 volte superiore di neutropenia ricorrente ( $p=0.049$ ), insieme con la variante rs4244285 del *CYP2C19* ( $p=0.023$ ), mentre la presenza della variante rara rs3212986 dell'*ERCC1* determinava un rischio 5 volte superiore rispetto alle varianti comuni ( $p=0.006$ ). La simultanea presenza di 2 o più di questi fattori di rischio indipendenti era responsabile di un rischio molto elevato di ricorrenza in 4 o più cicli ( $p=0.016$ ). L'insorgenza di nefrotossicità è stata associata con la presenza della variante rs11615 di *ERCC1* e dei geni *GSTT1* e *GSTM1*. La presenza di almeno 2 varianti di rischio comportava l'aumento del rischio di 6 volte ( $p=0.004$ ). L'omozigosi CC del polimorfismo p.Leu432Val del *CYP1B1* è stato associato con l'insorgenza di nausea ( $p=0.012$ ) ed il rischio aumentava di 9 volte in caso di presenza contemporanea delle varianti rs1801516 dell'*ATM* e dell'allele A del rs1695 del gene *GSTP1* ( $p=0.004$ ). La nausea precoce era associata con le varianti rs714368 del gene *SLC22A16* ( $p=0.025$ ) e rs3740066 del gene *ABCC2*, e la presenza di più fattori predisponenti aumentava il rischio.

In questo studio è stata valutata l'associazione tra la tossicità da FAC e la presenza di fattori di rischio clinici e genetici in pazienti affetti da carcinoma della mammella. I geni scelti per l'analisi sono quelli responsabili della rilevazione del danno al DNA, della riparazione e controllo del ciclo cellulare, del metabolismo e del trasporto dei farmaci in studio. I risultati ottenuti sottolineano la natura complessa dell'insorgenza di reazioni avverse da chemioterapia a base di FAC legata alla presenza di molteplici fattori di rischio genetici. Questo approccio può essere utile per la terapia personalizzata dei pazienti oncologici. Attualmente i pazienti con la stessa diagnosi vengono trattati con regimi standard, modificati sulla base dell'insorgenza di reazioni avverse. La personalizzazione della terapia sulla base delle caratteristiche del singolo paziente può consentire di migliorare la tollerabilità, la qualità della vita e l'*outcome*.

In conclusione, questo studio mostra una forte associazione tra la presenza simultanea di polimorfismi dei geni di riparazione del DNA, degli enzimi del metabolismo e dei trasportatori e l'insorgenza di tossicità da FAC, in particolare anemia, nefrotossicità e nausea precoce.

**Parole chiave:** carcinoma della mammella, *ABCB1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *SLC22A16*, *CYP1B1*, *CYP2C19*, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *TYMS*, *MTHFR*, *DPYD*, *ERCC1*, *ERCC2*, *XRCC1*, *ATM*, *TP53*, FAC

#### Riferimento bibliografico

[Tecza K](#) et al. *Oncotarget* 2018, 9(10):9114-36.

## INFETTIVOLOGIA

### FARMACOGENETICA DEL FARMACO ANTI-HCV SOFOSBUVIR: STUDIO PRELIMINARE

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

L'infezione da HCV colpisce circa 170 milioni di persone in tutto il mondo e può portare a diverse conseguenze cliniche, tra cui cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare. Sofosbuvir è un antivirale ad azione diretta, nucleotidico, potente inibitore della polimerasi NS5B, approvato per l'uso in combinazione con ledipasvir, daclatasvir, simeprevir e ribavirina. È un profarmaco a basso peso molecolare, metabolizzato nel fegato e trasformato, nei diversi metaboliti; tra questi, GS-331007 rappresenta circa il 90% dell'esposizione sistemica totale ed è escreto nelle urine. Studi *in vitro* hanno confermato che sofosbuvir, ma non il metabolita GS-331007, è un substrato della glicoproteina P (P-gp, codificata dal gene *ABCB1*); inoltre questo farmaco viene trasportato dalla proteina di resistenza al cancro del seno (BCRP, codificata dal gene *ABCG2*). Al momento sono disponibili pochi dati in letteratura riguardanti la farmacogenetica e i farmaci ad azione antivirale diretta. Per questo motivo, gli autori hanno scelto di indagare se varianti nei geni che codificano trasportatori e fattori nucleari (coinvolti nella regolazione dell'espressione del trasportatore) potrebbero influenzare la previsione delle concentrazioni plasmatiche di sofosbuvir e GS-331007 ad 1 mese di terapia.

In questo studio, 243 pazienti adulti con epatite C cronica trattati con sofosbuvir (in associazione con ribavirina e/o ledipasvir, daclatasvir o simeprevir) presso l'ospedale "Amedeo di Savoia" (Torino, Italia) dal 2014 al 2016, sono stati analizzati retrospettivamente. Sono stati inclusi i pazienti senza altre co-infezioni virali (epatite B o HIV) e senza importanti controindicazioni al trattamento. Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di sofosbuvir pari a 400 mg al giorno. Il DNA genomico è stato isolato da campioni di sangue (MagNA Pure Compact, Roche, Monza, Italia). I genotipi sono stati valutati attraverso un sistema di discriminazione allelica Real Time PCR (LightCycler 96, Roche, Monza, Italia). Gli SNP genetici investigati erano *ABCB1* 3435 C>T (rs1045642), *ABCB1* 1236 C>T (rs1128503), *ABCB1* 2677 G>T (rs2032582), *ABCB1* 1131 T>C (rs2287622), *ABCG2* 421 C>A (rs2231142), *ABCG2* 1194 + 928 C>A (rs13120400) e *HNF4α* 975 C>G (rs1884613). Il prelievo di sangue per la valutazione farmacocinetica è stato eseguito alla fine dell'intervallo di dosaggio (Trough), immediatamente prima dell'inizio della nuova dose. La quantificazione di sofosbuvir e GS-331007 nel plasma dei pazienti è stata eseguita mediante un metodo UHPLC-MS/MS precedentemente validato.

Tutte le variabili sono state testate per la normalità attraverso il test di Shapiro-Wilk. Le variabili non normali sono state descritte come valori mediani e range interquartile (IQR); le variabili categoriche sono state descritte come numerosità e percentuale. Tutti i polimorfismi sono stati testati per l'equilibrio di Hardy-Weinberg con il test  $\chi^2$ , al fine di determinare le frequenze del genotipo osservato. I test di Kruskal-Wallis e Mann-Whitney sono stati utilizzati per testare le differenze nelle variabili continue tra gruppi

genetici, considerando il livello di significatività statistica  $P < 0,05$ . Il potere predittivo delle variabili considerate è stato infine valutato mediante analisi di regressione lineare univariata ( $P < 0,2$ ) e multivariata ( $P < 0,05$ ). Tutti i test sono stati eseguiti con IBM SPSS Statistics 24.0 per Windows (Chicago, Illinois, USA).

Tutti i dati investigati erano disponibili per 113 pazienti (farmacogenetica, farmacocinetica, genotipo HCV o informazione farmacologica concomitante mancavano per gli altri 130 pazienti). Poiché le concentrazioni di sofosbuvir erano sempre non rilevabili, sono state riportate solo le concentrazioni plasmatiche di GS-331007.

*ABCB1* 2677 G>T ( $P = 0.044$ ) e *HNF4 $\alpha$*  C>G ( $P = 0.049$ ) sono risultati associati con le concentrazioni plasmatiche del metabolita GS-331007 a 1 mese di terapia. Per quanto riguarda *ABCB1* 2677 G>T, i pazienti con genotipo GG hanno mostrato livelli plasmatici mediani di 260 ng/mL (IQR 203-384 ng/mL), mentre i pazienti con genotipo GT/TT avevano una concentrazione media di 345 ng/mL (IQR 221,8-506,3 ng/mL). Riguardo al polimorfismo *HNF4 $\alpha$*  C>G, i pazienti con genotipo CC avevano una concentrazione mediana di GS-331007 pari a 366 ng/mL (IQR 237-503 ng/mL), mentre per i genotipi GC/CC era 270,5 ng/mL (IQR 196.8-407.3 ng/mL). L'analisi di regressione lineare è stata eseguita per chiarire quali fattori (demografici, clinici o genetici) erano in grado di predire le concentrazioni del metabolita GS-331007 a 1 mese di terapia. Nell'analisi multivariata, rigidità epatica, insulino-resistenza, livelli basali di emoglobina, ematocrito e SNPs nel gene *ABCB1* (3435 CT/TT e 1236 TT) erano predittori significativi. In particolare, i livelli basali di emoglobina e i genotipi *ABCB1* 3435 CT/TT erano fattori predittivi positivi, mentre gli altri erano negativi. Gli autori hanno inoltre eseguito un'altra analisi stratificando i pazienti in base al farmaco anti-HCV concomitante somministrato: 18 pazienti simeprevir, 44 daclatasvir, 42 ledipasvir e 34 ribavirina.

*ABCB1* 3435C>T SNP ha influenzato i livelli del metabolita GS-331007 a 1 mese di terapia in pazienti trattati con daclatasvir ( $P=0,031$ ); le concentrazioni mediane di GS-331007 erano 203,5 ng/mL (IQR 134,8-435,8 ng/mL) per i pazienti CC e 453 ng/mL (IQR 184- / ng/mL) per CT/TT. Il polimorfismo di *ABCB1* 2677G>T è stato associato alle concentrazioni di GS-331007 nel gruppo di trattamento con ledipasvir ( $P=0,025$ ); rispettivamente per genotipi GG e GT/TT, i livelli di GS-331007 erano 340 ng/mL (IQR 154,5-412,5 ng/mL) e 299,5 ng/mL (181,8-455,3 ng/mL).

*HNF4 $\alpha$*  975C>G SNP è risultato in grado di influenzare l'esposizione al metabolita di sofosbuvir a 1 mese di trattamento ( $P=0,003$ ) in pazienti trattati con daclatasvir. In effetti, le concentrazioni medie erano di 453 ng/mL (IQR 155-741 ng/mL) e 203 ng/mL (IQR 124-303 ng / mL) per il genotipo CC rispetto al gruppo CG/GG.

Per quanto riguarda l'uso di ribavirina, le varianti *ABCB1* 3435 C>T ( $P=0,008$ ), *ABCB1* 2677 G>T ( $P=0,039$ ), *ABCG2* 421 C>A ( $P=0,008$ ) e *ABCG2* 1194 + 928 C>A ( $P=0,005$ ) erano associati alle concentrazioni plasmatiche di GS -331007. In dettaglio, le concentrazioni mediane erano 319 ng/mL (IQR 193-427 ng/mL) e 149 ng/mL (IQR 105-262 ng/mL) per *ABCB1* 3435 CC rispetto ai genotipi CT/TT, 282 ng/mL (IQR 184-375 ng/mL) e 216 ng/mL (IQR 149-405 ng/mL) per i genotipi *ABCB1* 2677 GG versus GT/TT, 274 ng/mL (IQR 133-496 ng/mL) e 259 ng/mL (IQR 179.5-373 ng/mL) per *ABCG2* 421 CC versus CA/AA e 250 ng/mL (IQR 172-419 ng/mL) e 272 ng/mL (IQR 158-373 ng/mL) per *ABCG2* 1194 + 928 CC versus CA/AA.

Inoltre sono state analizzate anche le differenze tra i diversi genotipi di HCV: 64 pazienti HCV-1, 8 HCV-2, 32 HCV-3 e 9 HCV-4. Sono state osservate le seguenti differenze: *ABCB1* 3435 C>T era in grado di influenzare le concentrazioni plasmatiche del metabolita GS-331007 a 1 mese di terapia in pazienti con HCV-1 ( $P=0.030$ ); le concentrazioni mediane erano 264 ng/mL (IQR 209-486,5 ng/mL) nei pazienti CC e 363 ng/mL (IQR 286,3-587 ng/mL) nei CT/TT.

Il polimorfismo di *ABCB1* 2677 G>T è stato associato alle concentrazioni di GS-331007 in tutti i genotipi HCV analizzati. Per i pazienti GG versus GT/TT, rispettivamente, i livelli plasmatici erano 252 ng/mL (IQR 214,3-357 ng/mL) e 380 ng/mL (IQR 291-357 ng/mL) per il genotipo 1 ( $P=0,003$ ); 216 ng/mL (IQR / - /) e 191 ng/mL (IQR 146-722 ng/mL) per il genotipo 2 ( $P=0,048$ ); 340 ng/mL (IQR 154,3-412,5 ng/mL) e 299,5 ng/mL (IQR 181,8-455,3 ng/mL) per genotipo 3 ( $P=0,030$ ); e 287,5 ng/mL (IQR 191- / ng/mL) e 282 ng/mL (IQR 110-395 ng/mL) per il genotipo 4 ( $P < 0,001$ ). Anche *HNF4 $\alpha$*  C>G è risultato in grado di influenzare le concentrazioni di GS-331007. Nel genotipo 4, i livelli erano 333 ng/mL (IQR 90-396,8 ng/mL) e 191 ng/mL (IQR 160,5-293 ng/mL) per i genotipi CC e CG / GG, rispettivamente ( $P < 0,001$ ).

Riassumendo, sono state osservate le seguenti associazioni con i livelli plasmatici del metabolita GS-331007 a 1 mese di terapia: *ABCB1* 2677 G>T e *HNF4α* C>G in tutti i pazienti analizzati, *ABCB1* 3435 C>T e *HNF4α* 975 C>G nei pazienti trattati con daclatasvir, *ABCB1* 2677 G>T nel gruppo trattato con ledipasvir e *ABCB1* 3435 C>T, *ABCB1* 2677 G>T, *ABCG2* 421 C>A e *ABCG2* 1194 + 928 C>A nei pazienti trattati con ribavirina. Per quanto riguarda i genotipi dell'HCV, *ABCB1* 3435 C>T in pazienti affetti da genotipo HCV-1, *ABCB1* 2677 G> T in tutti i genotipi HCV analizzati e *HNF4α* C>G nel genotipo 4, sono risultati in grado di influenzare le concentrazioni di GS-331007 a 1 mese di trattamento. L'analisi di regressione lineare eseguita in tutti i pazienti, senza stratificazione per genotipo e per farmaco cosomministrato, ha mostrato che rigidità epatica, insulino-resistenza, livelli di emoglobina al basale, ematocrito e i genotipi *ABCB1* 3435 CT/TT e 1236 TT erano predittori di concentrazioni di GS-331007 a 1 mese di terapia. In particolare, i genotipi di emoglobina basale e *ABCB1* 3435 CT/TT erano fattori predittivi positivi, mentre gli altri erano negativi. L'effetto dell'ematocrito sull'esposizione plasmatica degli analoghi nucleosidici è spiegabile dalla forte attività dei globuli rossi nell'assorbire nucleosidi dal plasma (meccanismi di "salvataggio del nucleoside"). Per quanto riguarda l'effetto del gene *ABCB1*, bisogna sottolineare che sofosbuvir, ma non GS-331007, è un substrato della P-gp. Pertanto, i risultati di questo lavoro potrebbero essere correlati a un'azione P-gp indiretta; questa proteina trasporta il sofosbuvir in quantità dipendenti dall'attività della P-gp, regolata dalle varianti del gene *ABCB1*. Quindi, sofosbuvir viene convertito per via intracellulare nel suo metabolita GS-331007 in concentrazioni che dipendono, come suggerito, dall'attività della P-gp e dalla regolazione genica.

I dati sulla relazione tra i profili farmacogenetici e farmacocinetici di sofosbuvir sono carenti in letteratura; questo è il primo studio che riporta l'effetto di questo tipo di analisi, in particolare il ruolo delle varianti dei geni *ABCB1* e *HNFα* sui i livelli plasmatici del metabolita del sofosbuvir GS-331007.

**Parole chiave:** HCV, GS-331007, *HNFα*, *ABCB1*

#### Riferimento bibliografico

[Cusato J](#) et al. *J Antimicrob Chemother* 2018 [Epub ahead of print].

## NEUROLOGIA

### LO SNP -1291C/G DEL GENE PER IL RECETTORE ADRENERGICO ALFA-2A E' ASSOCIATO ALL'EFFICACIA DEL METILFENIDATO NEI BAMBINI E ADOLESCENTI TAIWANESI AFFETTI DA SINDROME DA DEFICIT DI ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ

A cura della Dott.ssa Donatella Carretta

La sindrome da deficit di attenzione e iperattività (*Attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD), una delle più frequenti patologie mentali nei bambini e adolescenti, è caratterizzata da livelli inadeguati di attenzione e/o iperattività e impulsività. Gli stimolanti sono i farmaci più efficaci per il trattamento dell'ADHD nei ragazzi sotto i 18 anni e il metilfenidato (MPH) è il farmaco di prima scelta. Il MPH blocca la ricaptazione di dopamina e noradrenalina, aumentando in tal modo la loro disponibilità a livello sinaptico. La percentuale del successo terapeutico del MPH è del 65-80%, ma il farmaco ha una considerevole variabilità interindividuale in termini di risposta al trattamento, dosaggio ed effetti collaterali. Studi di farmacogenetica suggeriscono che i sintomi dell'ADHD siano associati allo SNP -1291C/G SNP (rs1800544) del gene *ADRA2A* e che i portatori omozigoti dell'allele -1291G abbiano una risposta migliore al trattamento con MPH. Tuttavia, altri studi non hanno confermato tali associazioni. Lo scopo della presente

ricerca è investigare l'efficacia del MPH in una popolazione di bambini e adolescenti Taiwanesi e la sua relazione con lo SNP -1291C/G del gene *ADRA2A*.

Per lo studio sono stati reclutati 59 bambini affetti da ADHD (età media=11,47±1,77, 53 maschi e 6 femmine), diagnosticati tramite i criteri del DSM-IV-TR. Ai familiari dei pazienti è stato chiesto di compilare la versione IV delle scale di valutazione del comportamento di Swanson, Nolan e Pelham (SNAP-IV) prima e dopo il trattamento con MPH. Criteri di inclusione: 1) diagnosi di ADHD in accordo con i criteri del DSM-IV, 2) età 6-18 anni, 3) non altri trattamenti farmacologici per l'ADHD in corso. Criteri di esclusione: 1) storia di danno cerebrale o disturbi convulsivi, 2) ritardo mentale, autismo, difficoltà di linguaggio, o patologie dello sviluppo. I pazienti sono stati sottoposti ad un periodo di titolazione della dose di farmaco, al fine di trovare la dose ottimale di MPH per il trattamento di mantenimento, somministrata poi per 4 settimane. La dose di mantenimento variava tra i soggetti, da 10 a 72 mg/die; la dose media giornaliera era 0,90±0,30 mg/kg/die (range: 0,21-1,58). L'effetto terapeutico del MPH è stato valutato tramite la versione Cinese, tradotta, dello SNAP-IV *Parent Form*, una scala di valutazione comportamentale per l'ADHD ampiamente utilizzata a Taiwan. I pazienti che presentavano una riduzione del punteggio totale maggiore del 25% sono stati considerati responsivi al trattamento. Lo SNPs del gene *ADRA2A* (-1291C/G) è stato genotipizzato tramite PCR.

I pazienti consistevano di 5 omozigoti CC, 20 omozigoti GG e 34 eterozigoti CG. Prima del trattamento con MPH, la media del punteggio SNAP-IV dei pazienti era 46,53±13,61. Dopo trattamento con la dose di mantenimento per 4 settimane, 44 soggetti mostravano più del 25% di riduzione del punteggio. Questi dati indicano che il 74,6% (44/59) dei pazienti è responsivo al trattamento con MPH. Il tasso di risposta degli omozigoti CC, eterozigoti CG e omozigoti GG era del 100% (5/5), 79,4% (27/34) and 60% (12/20), rispettivamente.

L'analisi non ha evidenziato un impatto significativo del polimorfismo -1291C/G sulla risposta al MPH e nessuna differenza significativa del punteggio totale dello SNAP-IV tra gli omozigoti CC, eterozigoti CG e omozigoti GG prima del trattamento.

Dopo il trattamento, i soggetti con l'allele-1291G hanno mostrato una maggiore riduzione del punteggio. Analizzando i soggetti responsivi (n=44) suddivisi in *moderate responders* e *better responders* (miglioramento ≥50%), è emerso che il 20% degli omozigoti CC (1/5), il 55,6% degli eterozigoti CG (15/27), e l'83,3% degli omozigoti GG (10/12) apparteneva al gruppo dei *better responders* (≥50% di miglioramento).

Analizzando i dati tramite un modello di regressione logistica binaria, i soggetti omozigoti per l'allele -1291G hanno mostrato una probabilità maggiore di avere una migliore risposta al trattamento con MPH rispetto agli omozigoti CC (p=0,02), con una *odds ratio* di 32,14 (95% CI=1,64-627,80). Gli eterozigoti CG avevano una maggiore probabilità di avere una migliore risposta terapeutica rispetto agli omozigoti CC. La *odds ratio* era 5,98, ma non raggiungeva la significatività statistica (p=0,18).

Un recente studio ha dimostrato che lo SNP (rs1800544) -1291 C/G del gene *ADRA2A*, è associato all'effetto terapeutico del MPH nel trattamento di bambini e adolescenti affetti da ADHD e che i soggetti omozigoti per l'allele -1291G hanno una migliore risposta al trattamento. Dai risultati del presente studio sembra probabile che lo SNP (rs1800544) -1291 C/G del gene *ADRA2A* sia associato all'efficacia del trattamento con MPH anche nella popolazione di bambini e adolescenti Taiwanesi affetti da ADHD.

Dalla letteratura è noto che i recettori *ADRA2A* espressi sulle spine dendritiche dei neuroni piramidali della corteccia prefrontale sono correlati all'effetto terapeutico del MPH. Il MPH esercita i suoi effetti farmacologici tramite l'aumento dei livelli di dopamina e noradrenalina nella corteccia prefrontale; è probabile che l'effetto della noradrenalina sui neuroni piramidali della corteccia prefrontale sia associato allo SNP-1291 C/G del gene *ADRA2A*. L'allele 1291G sembra conferire una migliore risposta del recettore *ADRA2A* alla noradrenalina.

Questo studio presenta diverse limitazioni. 1) gli Autori hanno utilizzato solo la versione Cinese dello SNAP-IV per valutare gli effetti del MPH sui sintomi dell'ADHD; 2) lo studio ha valutato solo gli effetti a breve termine (4 settimane) del MPH e non quelli a lungo termine (periodo di trattamento maggiore di 7 settimane); 3) le dimensioni del campione di soggetti considerato per l'analisi sono troppo piccole.

Nonostante tali limitazioni, il presente studio supporta un ruolo significativo dei polimorfismi del gene *ADRA2A* nella risposta clinica alla terapia con MPH nell'ADHD, almeno nei bambini e adolescenti Taiwanesi.

Lo SNP (rs1800544) -1291 C/G del gene *ADRA2A* è associato all'efficacia del metilfenidato nel trattamento della sindrome da deficit di attenzione e iperattività nei bambini e adolescenti Taiwanesi e i portatori omozigoti dell'allele -1291G mostrano una risposta migliore alla terapia con metilfenidato.

**Parole chiave:** sindrome da deficit di attenzione e iperattività, recettore adrenergico alfa-2A, metilfenidato, farmacogenetica

#### Riferimento bibliografico

[Huang](#) HC et al. *Psychiatry Investig* 2018, 15(3):306-12.

---

### CINQUE NUOVI LOCI ASSOCIATI CON LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON ANTIPSIKOTICI IN PAZIENTI CON SCHIZOFRENIA: UNO STUDIO DI ASSOCIAZIONE *GENOME-WIDE*

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

La schizofrenia è una malattia psichiatrica severa, con una prevalenza dell'1%. Gli antipsicotici sono i farmaci di scelta nel trattamento della schizofrenia, ma la risposta individuale a questi farmaci presenta un'ampia variabilità. Anche se gli antipsicotici riducono i sintomi in molti pazienti, una percentuale elevata dei pazienti interrompe il trattamento per via di mancanza di efficacia, scarsa *compliance* o effetti avversi. Le ragioni alla base di questa variabilità interindividuale non sono completamente note, ma è stato suggerito che i fattori genetici possano giocare un ruolo. Per questo motivo, la scoperta di predittori genetici identificati da studi di farmacogenetica potrebbero aiutare nella scelta del trattamento ottimale per il singolo paziente. Gli studi di farmacogenetica che hanno preso in esame singoli geni candidati si sono concentrati su geni implicati nel meccanismo d'azione o nella risposta agli antipsicotici.

Gli approcci *genome-wide* permettono di esplorare, senza ipotesi a priori, l'associazione tra un tratto fenotipico e le varianti genetiche sparse a livello dell'intero genoma. Gli autori del presente studio hanno condotto uno studio di associazione *genome-wide* (GWAS) per identificare determinanti genetici della risposta a un trattamento di sei settimane con antipsicotici in pazienti di origine Han Chinese affetti da schizofrenia.

La coorte di *discovery* è stata reclutata nel contesto del Chinese Antipsychotics Pharmacogenomics Consortium (CAPOC), stabilito nel 2010 con l'obiettivo di comprendere la relazione tra varianti geniche e risposta al trattamento con antipsicotici nei pazienti con schizofrenia. La coorte di validazione è stata reclutata nel contesto del Chinese Antipsychotics Pharmacogenetics Consortium (CAPEC). I criteri di inclusione comprendevano: diagnosi di schizofrenia in accordo con i criteri del DSM-IV, età compresa tra 18 e 45 anni, origine Han Chinese, punteggio superiore a 60 sulla Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) e punteggio superiore a 4 su almeno 3 *item* positivi, assenza di patologie mediche gravi, valori di laboratorio nei limiti, schizofrenia trattabile con farmaci da assumere per via orale e capacità di prestare il consenso informato. Sono stati arruolati sia pazienti al primo episodio di malattia, sia pazienti in fase di ricaduta. I criteri di esclusione comprendevano: diagnosi di disturbo schizoaffettivo, disturbo delirante, disturbo psicotico breve, disturbo schizofreniforme, psicosi associata con abuso di sostanze o condizioni mediche, disturbi dell'apprendimento, disturbi pervasivi dello sviluppo, deliri, demenza, amnesia o altri disturbi cognitivi, patologie fisiche severe e non stabili, anomalie nei valori di laboratorio, storia di epilessia, diagnosi di dipendenza da alcool o da sostanze, storia di sindrome maligna da neurolettici, necessità di trattamento con farmaci *long-acting*, pazienti in trattamento con clozapina per resistenza al trattamento, pazienti trattati con terapia elettroconvulsivante nel mese precedente l'arruolamento, storia di tentativi di suicidio, sintomi di eccitazione severa o agitazione, stato di gravidanza o allattamento.

Nella coorte di *discovery* i pazienti sono stati assegnati con randomizzazione senza stratificazione (1:1:1:1:1:1) a sei gruppi di trattamento (aripirazolo, olanzapina, quetiapina, risperidone, ziprasidone, o uno degli antipsicotici di prima generazione aloperidolo o perfenazina). I ricercatori che hanno effettuato le valutazioni al *baseline* e al *follow-up* non conoscevano il gruppo al quale ciascun partecipante era stato assegnato, mentre il farmaco era noto al paziente e allo psichiatra che aveva il paziente in cura. Nella coorte di validazione, i pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a olanzapina, risperidone o aripirazolo per 8 settimane. Nel campione di *discovery*, entro due settimane dalla randomizzazione era possibile modificare il dosaggio sulla base dell'efficacia del trattamento, in accordo con il protocollo dello studio (le dosi potevano variare all'interno dei seguenti range: olanzapina, 5-20 mg/die; risperidone: 2-6 mg/die; quetiapina: 400-750 mg/die; aripirazolo: 10-30 mg/die; ziprasidone: 80-160 mg/die; aloperidolo: 6-20 mg/die; perfenazina: 20-60 mg/die). Il dosaggio del farmaco non è stato ulteriormente modificato nel corso dello studio. I pazienti hanno effettuato una visita di *follow-up* con lo psichiatra alle settimane 2, 4 e 6. Anche nel campione di validazione il dosaggio è stato modificato sulla base dell'efficacia del trattamento entro due settimane dalla randomizzazione, per poi non essere ulteriormente modificato. I pazienti hanno effettuato una visita alle settimane 2, 4, 6 e 8 dall'inizio del trattamento. In entrambi i campioni, nel caso in cui lo psichiatra decidesse che la risposta del paziente era inadeguata, o il paziente manifestasse la volontà di uscire dallo studio, il trattamento è stato interrotto ed è stata considerata l'ultima osservazione.

Ogni paziente è stato sottoposto ad un prelievo di sangue periferico per l'estrazione del DNA genomico. Nel campione di *discovery* la genotipizzazione è stata effettuata mediante Illumina Human Omni ZhongHua-8 Beadchips, ottimizzati per la popolazione Cinese, mentre i campioni della coorte di validazione sono stati genotipizzati utilizzando il Sequenom MassARRAY system, con array SpectroCHIP.

La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando la variazione percentuale nella scala PANNS all'ultima settimana di trattamento (o all'ultima osservazione) rispetto al *baseline*. L'associazione tra la risposta e i genotipi, secondo il modello additivo, è stata valutata utilizzando un modello di regressione lineare, includendo come covariate il sesso, l'età e le prime cinque componenti principali della struttura della popolazione.

I risultati delle due coorti sono stati valutati insieme tramite una meta-analisi *fixed-effect model*. L'effetto degli SNP significativi in relazione ai sette diversi farmaci è stato valutato tramite un'analisi di ANOVA a due vie. Inoltre, gli autori hanno valutato se gli SNP significativi rappresentassero degli eQTL nei database Brain Expression Consortium (BRAINEAC) e Genotype-Tissue Expression (GTEx) e hanno calcolato un *genetic risk score* includendo gli SNP significativi. La soglia migliore di variazione dello *score* PANSS per distinguere *responder* e *non-responder* è stata scelta tramite analisi *receiver operating characteristics* (ROC), operata sul campione di *discovery*.

Nel campione di *discovery* sono stati genotipizzati i campioni di DNA di 2541 pazienti. Un totale di 2413 campioni e 803.090 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) hanno superato il *quality control*. Dopo l'imputazione e un ulteriore *quality control*, 6.097.251 di SNP sono stati disponibili per l'analisi di regressione lineare avente come *outcome* la variazione percentuale dello *score* PANSS.

Tre SNP sono risultati associati con la risposta agli antipsicotici con un p-value inferiore alla soglia di significatività comunemente usata per gli studi di GWAS: rs72790443 (*MEGF10*), rs1471786 (*SLC1A1*) e rs9291547 (*PCDH7*). In generale, il 20,8% della variabilità totale nella risposta agli antipsicotici è risultata attribuibile a varianti comuni (SNP).

La meta-analisi che ha incluso i campioni di *discovery* e di replicazione ha identificato cinque SNP con significatività *genome-wide* nel campione combinato: rs72790443 (*MEGF10*), rs9291547 (*PCDH7*), rs6444790 (*TNIK*), rs1471786 (*SLC1A1*) e rs12711680 (*CNTNAP5*). I cinque geni sono tutti espressi a livello cerebrale e lo SNP rs72790443 è risultato associato all'espressione dell'RNA messaggero del gene *MEGF10* nel database BRAINEAC a livello di diverse aree cerebrali, tra le quali ippocampo, putamen e talamo.

L'analisi che ha valutato la risposta ai singoli farmaci ha mostrato un'associazione tra rs2239063 (*CACNA1C*) e risposta all'olanzapina, rs16921385 (*SLC1A1*) e risposta al risperidone, e rs17022006 (*CNTN4*) e risposta all'aripirazolo.

Il *genetic risk score* calcolato sulla base dei cinque SNP significativi si è mostrato in grado di distinguere *responder* e *non-responder* ( $p < 0,05$ ) (considerando come risposta una variazione del 10% dello *score* PANNS rispetto al *baseline*) con una sensibilità del 64,8% e una specificità del 68,7%.

I risultati di questo studio supportano l'ipotesi che alcune varianti geniche possano esercitare effetti simili nel predisporre alla risposta a diversi antipsicotici. L'utilità clinica di queste varianti nel guidare il trattamento è ancora molto limitata, ma l'accuratezza predittiva di approcci quali il *genetic risk score* potrebbe essere migliorata, in futuro, dall'identificazione di ulteriori varianti e dall'aggiunta di fattori ambientali nel modello.

I limiti dello studio comprendono la mancanza di informazioni su variabili che potrebbero giocare un ruolo confondente quali fumo, durata di malattia, durata di trattamento, peso, precedenti trattamenti con antipsicotici e terapie concomitanti. Inoltre, i loci identificati nella popolazione Han Chinese potrebbero non essere associati con la risposta al trattamento in altri gruppi etnici.

Cinque loci genetici sono stati identificati associati con la risposta al trattamento con antipsicotici in pazienti di origine Han Chinese affetti da schizofrenia.

**Parole chiave:** antipsicotici, schizofrenia, *MEGF10*, *SLC1A1*, *PCDH7*, *CNTNAP5*, *TNIK*

#### Riferimento bibliografico

[Yu H](#) et al. *Lancet Psychiatry* 2018 Mar 1 [Epub ahead of print].

## IMMUNOMODULAZIONE

### PROFILI PLASMATICI DI MICRORNA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE CHE RISPONDONO ALL'ADALIMUMAB E AL METOTREXATO E AL SOLO METOTREXATO: UN TRIAL CLINICO CONTROLLATO CON PLACEBO

A cura delle Dott.sse Debora Curci e Marianna Lucafò

L'introduzione dei farmaci biologici anti-TNF, come l'adalimumab (ADA) nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR) ha determinato un miglioramento della risposta clinica dei pazienti. Tuttavia il loro utilizzo è limitato dalla possibilità di gravi eventi avversi e dagli alti costi della terapia. Individuare quindi i pazienti che non rispondono al trattamento con gli anti-TNF diventa di fondamentale importanza sia dal punto di vista clinico che economico.

Profili di espressione di RNA e proteine, così come marcatori genetici e clinici sono stati studiati negli ultimi anni senza però raggiungere dei risultati di rilevanza clinica. I microRNA (miRNA), RNA non codificanti di circa 22 nucleotidi di lunghezza, giocano un ruolo importante in vari processi fisiologici e patologici mediante il silenziamento genico post-trascrizionale. I miRNA, oltre ad essere presenti nei tessuti, sono stati identificati anche nei fluidi biologici, agendo come regolatori dell'espressione genica anche in cellule differenti da quelle di origine. L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di identificare i miRNA plasmatici in grado di predire la risposta al trattamento con ADA e/o metotrexato (MTX) di pazienti con AR arruolati in un trial clinico controllato con placebo (The OPERA study, NCT00660647).

Lo studio è stato condotto su 180 pazienti con AR all'esordio suddivisi a seconda del trattamento con ADA (n= 89) o placebo (n=91) in combinazione con MTX. L'RNA totale è stato purificato partendo da 100 uL di plasma utilizzando un kit commerciale (NorgenBiotek Corp.). La trascrizione inversa (RT) è stata eseguita con il *TaqMan microRNA Reverse Transcription Kit* (ABI) e successivamente è stata effettuata

un'amplificazione target specifica del cDNA utilizzando la master mix TaqMan PreAmp (ABI) e un mix di TaqMan MicroRNA Assays (ABI).

Sono stati utilizzati otto chip 96 × 96 (Fluidigm) per valutare l'espressione di 91 differenti miRNA. Un modello lineare ad effetti misti è stato utilizzato per testare le associazioni tra l'espressione dei miRNA pre e post-trattamento (dopo 3 e 12 mesi). Usando la convalida incrociata *leave-one-out*, sono stati costruiti modelli multivariati di miRNA predittivi della risposta terapeutica.

Non sono state osservate differenze nelle variabili cliniche di base tra il gruppo ADA + MTX e il gruppo placebo + MTX.

Nel gruppo ADA + MTX, i livelli pretrattamento di 11 e 25 miRNA sono risultati essere associati alla risposta a 3 e 12 mesi rispettivamente. L'analisi multivariata ha permesso di evidenziare che livelli più alti del miR-27a-3p, nel pre-trattamento, e una sua ulteriore diminuzione durante i primi 3 mesi di terapia, sono associati alla remissione (ACR/EULAR booleana) a 12 mesi (coefficiente di regressione = -0,56, errore standard = 0,14,  $p = 2 \times 10^{-4}$ ,  $q = 0,02$ ).

Nel gruppo placebo + MTX, 10 miRNA sono stati identificati dall'analisi univariata associati ai 3 mesi di trattamento, anche se l'analisi multivariata non ha confermato l'associazione alla remissione sia a 3 che a 12 mesi.

Il modello di regressione logistica multivariata ha permesso di associare in maniera significativa, nel gruppo di pazienti in co-trattamento con ADA e MTX, l'espressione di alcuni miRNA con la remissione a 3 (miR-19b-3p) e 12 mesi (miR-146b-5p -19b-3p, -27a-3p, -16-5p, -423-5p, -27b-3p -23a-3p, -106a-5p). Questi dati confermano quanto visto precedentemente da Castro-Villegas e colleghi, in cui il miR-23-3p viene proposto come marker di risposta clinica nei pazienti con AR.

Le analisi di regressione lineare effettuate considerando tutti i pazienti dello studio hanno mostrato che in seguito a 3 mesi di terapia, vi è un'alterazione nell'espressione di 7 miRNA: in particolare è emerso un aumento dell'espressione dei miR-16-5p, -451a, -92a-3p, -10b-5p e -29a-3p e una diminuzione del miR-22-3p e -145-5 che correla con un miglioramento del Disease Activity Score 28 (DAS28), evidenziando il ruolo di questi miRNA come potenziali biomarcatori dell'attività della malattia. Le variazioni di espressione del miR-22-3p sono state inoltre osservate anche in uno studio precedente degli stessi autori (Krinter e collaboratori) in cui le quantificazioni dei livelli degli RNA non codificanti sono state effettuate su sangue intero.

Nel gruppo placebo + MTX, la creazione del modello multivariato ha permesso di identificare un gruppo costituito da 4-miRNA (miR-10a-5p, -27b-3p, -203a-3p e -26b-5p) predittivo della remissione a 3 mesi e il miRNA 145-5p predittivo della remissione a 12 mesi (AUC rispettivamente dell'80% e del 63%).

È stata trovata invece una correlazione inversa tra il miR-22-3p e il miR-16-5p ( $\rho = -0.26$ ,  $p = 0.0006$ , e  $\rho = 0.20$ ,  $p = 0.01$ , rispettivamente): pazienti che presentano un'espressione più bassa del miR-22-3p prima del trattamento e un sua ulteriore downregolazione in seguito a 3 mesi di trattamento con solo MTX vanno incontro ad una migliore risposta al farmaco nei successivi 3 e 9 mesi.

Il miR-27a-3p, nei pazienti affetti da AR trattati con ADA in combinazione con MTX, è un potenziale biomarcatore predittivo della remissione secondo i criteri ACR/EULAR ed è inoltre associato alla remissione dopo 12 mesi. I miR-16-5p e miR-22-3p sono da considerarsi biomarcatori dell'attività della malattia e predittori di risposta del trattamento con MTX.

**Parole chiave:** microRNAs, adalimumab, metotrexato, marcatori biologici

#### Riferimento bibliografico

[Sode J](#) et al. *J Rheumatol* 2018, 45(1):53-61.

## IL PROFILO DI MIRNA DA ESOSOMI COME STRUMENTO PROGNOSTICO PER IL MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA CLINICA IN PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

La sclerosi multipla (SM) è una patologia autoimmune che promuove la neurodegenerazione ed è associata con una progressiva disabilità. A causa della sua complessità e dell'etiologia eterogenea, la diagnosi e il trattamento dei pazienti affetti da SM appaiono molto complicati. Di conseguenza, l'identificazione di nuovi biomarcatori per la pratica clinica è una delle più importanti aree di ricerca per questa malattia. In questo ambito, un contributo importante sembra venire dal sistema di comunicazione cellula-cellula, che coinvolge la produzione, secrezione e trasferimento di vescicole cellulari, conosciute come esosomi. Gli esosomi contengono al loro interno proteine, lipidi, mRNA e miRNA che vengono trasportati e convogliati verso le cellule riceventi. Recentemente, in particolare, i miRNA hanno attirato molta attenzione poiché potenzialmente implicati nei pathways molecolari che promuovono lo sviluppo e progressione della SM.

Date le suddette premesse, lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare il profilo dei miRNA da esosomi, in pazienti affetti da SM in fase precoce, prima e dopo il trattamento con la prima linea IFN- $\beta$ .

A tale scopo, sono stati arruolati un totale di 11 pazienti, di cui, n=4 erano soggetti precedentemente non trattati e n=7 erano stati trattati con l'immunomodulatore IFN- $\beta$ . Dei 7 pazienti trattati, 4 avevano risposto all' IFN- $\beta$  in maniera ottimale, ed erano considerati clinicamente stabili, mentre 3 erano risultati non responsivi. Gli esosomi sono stati isolati dopo avere separato il siero dal sangue intero e successivamente è stato estratto l'RNA totale. L'RNA retrotrascritto è stato quindi impiegato per analizzare l'espressione di 179 miRNA mediante specifici array, basati su q-RT-PCR.

L'espressione dei miRNA è stata comparata tra i gruppi di pazienti trattati e non, da cui è emersa una deregolazione significativa di 16 miRNA ( $p < 0.05$ ). In particolare, i miR22-3p e miR-660-5p mostravano un fold-change, rispettivamente, di 16.46 e 12.8 ed erano up-regolati nei pazienti trattati ( $p = 1.7 \times 10^{-5}$  e  $p = 0.0002$ , rispettivamente); al contrario, gli altri 14 miRNA (miR-486-5p, miR-451a, let-7b-5p, miR-320b, miR-122-5p, miR-215-5p, miR-320d, miR-19-3p, miR-26a-5p, miR-142-3p, miR-146a-5p, miR-15b-3p, miR-23a-3p e miR-223-3p) erano down-regolati nei trattati. I 16 miRNA sono stati successivamente validati in singola sonda, confermando i risultati ottenuti dagli array.

La maggior parte dei miRNA identificati in questo studio sono stati precedentemente descritti come biomarcatori circolanti nella SM e nella risposta terapeutica ad IFN- $\beta$ .

I risultati di questo studio sono da considerarsi come di tipo esplorativo. Infatti l'analisi è stata condotta su una coorte di pazienti molto piccola (n=11), suddivisa ulteriormente in due gruppi, e manca la validazione dei dati ottenuti, in una coorte indipendente e più ampia. Ne consegue un basso potere statistico e la necessità di promuovere ulteriori studi. Gli autori descrivono una validazione mediante singola sonda negli stessi pazienti, ma in realtà entrambe le tecniche impiegate (array e sonde) si basano sulla q-RT-PCR. Questo lavoro quindi non permette di trarre alcuna conclusione ma rappresenta una step preliminare che deve essere considerato solamente come un punto di partenza.

Questo studio fornisce le basi per identificare una *signature* epigenetica di miRNA da esosomi, come biomarcatori nella sclerosi multipla

**Parole chiave:** sclerosi multipla, IFN- $\beta$ , miRNA da esosomi

### Riferimento bibliografico

[Manna I](#) et al. *FASEB J* 2018 Mar 5 [Epub ahead of print].

## LA METANALISI DEL MESE

### ANALISI DEI FATTORI GENETICI PREDITTIVI DELLA RISPOSTA AI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DI PRIMA LINEA PER IL CARCINOMA OVARICO: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

Il carcinoma ovarico è un tumore largamente diffuso nelle donne europee e, tra i tumori ginecologici, risulta essere quello correlato al più alto tasso di mortalità. L'approccio terapeutico per il trattamento del carcinoma ovarico si basa sulla citoreduzione chirurgica seguita da regimi chemioterapici a base di platino e tassani. Nonostante il tumore all'ovaio risulti essere responsivo ai farmaci antineoplastici utilizzati in prima linea, il 75% circa dei pazienti manifesta una recidiva della malattia e i tassi di sopravvivenza a 5 anni sono del 45%. A fronte di una correlazione emersa tra il tasso di risposta ai chemioterapici a base di platino e il tempo libero da progressione della malattia, sono stati condotti numerosi studi farmacogenetici finalizzati ad indagare l'associazione tra varianti genetiche comuni e la risposta ai suddetti farmaci antineoplastici in pazienti affetti da tumore ovarico. Alla luce di evidenze non conclusive in tale contesto, è stata ivi condotta una revisione sistematica della letteratura, seguita da meta-analisi, finalizzata a stimare quantitativamente la correlazione tra polimorfismi genetici e la risposta clinica o la sopravvivenza di pazienti affette da carcinoma ovarico in trattamento con farmaci antineoplastici di prima linea.

La ricerca bibliografica è stata condotta utilizzando PubMed nel mese di novembre 2016. Sono stati definiti eleggibili tutti gli studi di coorte, pubblicati in lingua inglese, in cui fosse indagata la correlazione tra polimorfismi genetici e la sopravvivenza o la risposta clinica a chemioterapici antitumorali in pazienti affette da carcinoma all'ovaio, alle tube di Falloppio o da tumore peritoneale primario. Sono stati, invece, esclusi gli studi primari in cui fossero arruolate pazienti sottoposte a trattamenti citotossici precedenti e studi per i quali non fossero disponibili i dati relativi all'associazione genetica di interesse. Di ciascuno studio incluso nella revisione sistematica, sono stati estratti i dati relativi al disegno di studio, etnia e numerosità dei pazienti arruolati, regime chemioterapico somministrato e varianti genetiche analizzate. La qualità degli studi è stata valutata tramite i criteri STROBE. La stima meta-analitica dell'associazione tra i polimorfismi e gli *outcomes* in studio, espressa come OR (*outcomes* analizzati: efficacia, tossicità e ricaduta) o HR (*outcomes* analizzati: OS, DFS, PFS, RFS, TTP) e relativi intervalli di confidenza, è stata valutata mediante meta-analisi ad effetti fissi o random, a seconda, rispettivamente, dell'assenza o presenza di eterogeneità tra gli studi inclusi. L'associazione genetica è stata ivi stimata nei modelli genetici dominante, recessivo, omozigote, eterozigote, overdominante, additivo e allelico. L'eventuale esistenza di *bias* di pubblicazione è stata stimata mediante *funnel plot* e test di Egger.

Dei 531 studi emersi dalla ricerca bibliografica, 142 ( $N_{\text{pazienti}}=106871$ ) sono stati inclusi nella meta-analisi. In tali studi, sono stati analizzati più di 400 polimorfismi in 242 geni implicati nella regolazione del i) metabolismo dei farmaci (12.8%), ii) ciclo cellulare e apoptosi (11.6%), iii) riparazione del DNA (12%), iv) risposta infiammatoria ed immune (15.3%), v) segnalazione cellulare (15.7) e vi) altri meccanismi molecolari categorizzati dagli Autori come "altri pathways" (32.6%). Dalla meta-analisi emerge una correlazione statisticamente significativa tra la delezione GSTM1 e un ridotto rischio di morte rispetto ai soggetti *wild-type* per tale variante nei sottogruppi di pazienti con tumore in stadio avanzato ( $N_{\text{studi}}=2$ ; HR 0.68, 95% CI 0.48-0.97,  $P=0.03$ ,  $I^2=0\%$ ) o in trattamento con chemioterapici a base di platino ( $N_{\text{studi}}=3$ ; HR 0.61, 95% CI 0.39-0.94,  $P=0.02$ ,  $I^2=50\%$ ). Si evince, inoltre, come i soggetti con la delezione GSTT1 risultino avere un aumentato rischio di nefrotossicità indotta da chemioterapici rispetto ai soggetti *wild-type* ( $N_{\text{studi}}=2$ ; HR 2.62, 95% CI 1.18-5.79,  $P=0.02$ ,  $I^2=0\%$ ). Infine, le varianti rs11615 e rs3212986 del gene ERCC1 sono risultate essere correlate nel modello genetico dominante alla sopravvivenza globale delle pazienti con carcinoma ovarico (rispettivamente,  $N_{\text{studi}}=2$ ; HR 0.67, 95% CI 0.51-0.89,  $P=0.006$ ,  $I^2=0\%$ ;  $N_{\text{studi}}=5$ ; HR 1.35, 95% CI 1.11-1.64,  $P=0.003$ ,  $I^2=0\%$ ). Inoltre, dalla revisione sistematica della letteratura si evince come le variazioni del

numero di copie ("copy number variations", CNVs) siano state valutate in associazione agli esiti di trattamento con antineoplastici unicamente in uno studio di associazione *genome-wide* in cui sono state arruolate 1056 pazienti affette da carcinoma ovarico. Nello specifico, sono 14 le CNVs risultate essere correlate ad un livello di significatività statistica *genome-wide* alla sopravvivenza globale. Infine, si evidenzia l'esistenza di possibile *bias* di pubblicazione nella stima meta-analitica della correlazione tra la delezione GSTM1 e l'incidenza di mortalità nel sottogruppo di pazienti affette carcinoma ovarico in trattamento con chemioterapici antitumorali a base di platino.

Il presente studio di revisione sistematica e meta-analisi costituisce lo strumento di sintesi più completo, ad oggi disponibile, riguardo alle evidenze di farmacogenetica del carcinoma ovarico. Si riscontra un rigoroso approccio statistico di meta-analisi dei dati, un'ottima trasparenza nel riportare i risultati di associazione genetica e uno scrupolosa conduzione, ove possibile, di analisi per sottogruppi. Tuttavia, i risultati riportati dalla presente meta-analisi devono essere interpretati alla luce di alcune limitazioni dello studio, quali sono: i) l'utilizzo di PubMed come unico motore di ricerca ha limitato la possibilità di includere tutti gli studi primari presenti in letteratura inerenti al *focus* della meta-analisi; ii) definire come eleggibili gli studi pubblicati unicamente in lingua inglese può avere introdotto un *bias* di lingua, con conseguente esclusione di studi primari condotti, ad esempio, su pazienti asiatici; iii) la ricerca bibliografica è stata effettuata a novembre del 2016: è quindi possibile che nel mentre siano usciti altri studi primari di interesse non inclusi nel presente lavoro; iv) le stime meta-analitiche ivi riportate sono, per la maggior parte, ottenute su dimensioni campionarie ridotte e non possono quindi essere considerate conclusive; v) la potenziale esistenza di *bias* di pubblicazione riscontrato nella stima meta-analitica della correlazione tra la delezione GSTM1 e l'incidenza di mortalità nel sottogruppo di pazienti in trattamento con chemioterapici a base di platino indebolisce la significatività statistica riscontrata. A fronte dei limiti ivi discussi, si evidenzia, tuttavia, come i segnali di associazione genetica ivi riportati rappresentino uno spunto per la conduzione di ulteriori studi farmacogenetici del carcinoma ovarico focalizzati sui geni GSTM1, GSTT1 ed ERCC1.

Alcune varianti dei geni GSTM1, GSTT1 ed ERCC1 sono emerse essere potenzialmente correlate agli esiti di trattamento con antineoplastici usati in prima linea per la terapia del carcinoma ovarico.

**Parole chiave:** antineoplastici, carcinoma ovarico, GSTM1, GSTT1, ERCC1

#### Riferimento bibliografico

[Assis J](#) et al. *Cancer Treat Rev* 2017, 61:35-52.



#### 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@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.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<br>Coordinatore        | Prof. Diego Fornasari (Università di Milano)<br>Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)  |
| Caporedattori                         | Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste)<br>Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)  |
| Web Editor                            | Dott. Federico Casale (Università di Torino)   |
| Hanno contribuito a<br>questo numero: | Dott.ssa Sarah Allegra (Università di Torino)<br>Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale)<br>Dott.ssa Donatella Carretta (Università di Bologna)<br>Dott.ssa Debora Curci (Università di Trieste)<br>Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania)<br>Dott.ssa Marianna Lucafò (Università di Trieste)<br>Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari)<br>Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna)<br>Dott.ssa Eleonora Rofi (Università di Pisa)<br>Dott.ssa Giulia Sammarini (Università di Bologna) |

**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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa\\_Privacy\\_SIF\\_Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato. 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.

---

---