

**Newsletter Numero 111 – Novembre 2018**

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

Sommario**⇒ Oncologia**

- Il carico mutazionale del tumore valutato su DNA estratto dal plasma potrebbe essere un biomarcatore utile per predire il beneficio clinico dei pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule in trattamento con atezolizumab
- Il profilo di espressione del cluster miR-17/92 è predittivo della risposta clinica nel cancro rettale
- Impatto sull'*outcome* delle pazienti con carcinoma della mammella delle interazioni tra il genotipo ABCB1 e l'uso delle statine pre-operatorie

⇒ Neurologia

- Il polimorfismo dell'acido gamma amminobutirrico transaminasi è un *locus* candidato per la risposta agli analgesici oppiacei nei pazienti con dolore neoplastico: uno studio esplorativo
- Replicazione dell'effetto farmacogenetico della variante rs678849 sull'efficacia della buprenorfina negli africani-americani con disturbo da uso di oppiacei

⇒ Infiammazione

- Varianti genetiche nel trasporto cellulare non alterano la risposta alla mesalazina in pazienti affetti da colite ulcerosa

⇒ La metanalisi del mese

- Associazione tra i polimorfismi C677T e A1298C del gene MTHFR e l'insorgenza di tossicità indotta da metotrexato in pazienti oncologici pediatrici: uno studio di meta-analisi

ONCOLOGIA

IL CARICO MUTAZIONALE DEL TUMORE VALUTATO SU DNA ESTRATTO DAL PLASMA POTREBBE ESSERE UN BIOMARCATORE UTILE PER PREDIRE IL BENEFICIO CLINICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE IN TRATTAMENTO CON ATEZOLIZUMAB

A cura della Dott.ssa Eleonora Rofi

Gli inibitori dei checkpoint immunitari che "colpiscono" o il ligando di morte programmata 1 (PD-L1) o il recettore di morte programmata 1 (PD-1) hanno dimostrato un miglioramento significativo in termini di sopravvivenza globale in pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato (Fehrenbacher L et al. *Lancet* 2016, 387:1837–46; Rittmeyer A et al. *Lancet* 2017, 389:255–65). Inoltre, è stato evidenziato un beneficio in termini di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) nei pazienti affetti da NSCLC, già precedentemente trattati e non selezionati, in seguito a trattamento con atezolizumab e nivolumab (Borghaei H et al. *N Engl J Med* 2015, 373:1627–39; Rittmeyer A et al. *Lancet* 2017, 389:255–65). Ad esempio, nello studio di fase III OAK l'OS mediana è stata di 13.8 mesi nel braccio di atezolizumab e 9.6 mesi nel braccio docetaxel ($p=0.0003$). Nonostante i pazienti che esprimono il PD-L1 abbiano mostrato buoni benefici clinici, il PD-L1 da solo non può comunque completamente spiegare il miglioramento in termini di OS in seguito a trattamento immunoterapico (Reck M et al. *N Engl J Med* 2016, 375:1823–33; Carbone DP et al. *N Engl J Med* 2017, 376:2415–26). Tuttavia, negli ultimi anni il PD-L1 è divenuto il biomarcatore principale per la valutazione dell'opzione immunoterapica come prima linea di trattamento. Di conseguenza, è sempre più limitata la possibilità di avere sufficiente materiale tissutale per test molecolari successivi, con i quali valutare ad esempio le alterazioni a carico dei geni EGFR ed ALK o il carico mutazionale del tumore (TMB). Inoltre, per il 30% dei pazienti affetti da NSCLC il materiale tissutale prelevato al momento della diagnosi è insufficiente per eseguire le analisi dei biomarcatori standard (Tischer B et al. *J Thorac Oncol* 2017, 12:S1199–S200; Green MR et al. *J Clin Oncol* 2014, 26: abstr. 8097). Ecco perché è crescente la necessità di sviluppare nuovi metodi non invasivi per identificare i pazienti affetti da NSCLC con una probabilità maggiore di beneficiare dei farmaci anti PD-1/PD-L1. Diversi studi hanno sottolineato come il TMB possa essere un surrogato per valutare il carico complessivo di neoantigeni (Rizvi NA et al. *Science* 2015, 348:124–8). Ad esempio, un'analisi esplorativa condotta su pazienti arruolati nello studio CheckMate-026 ha mostrato come alti livelli di TMB, valutato su tessuto (tTMB), siano associati ad un maggior beneficio clinico con nivolumab somministrato in prima linea in pazienti affetti da NSCLC (Carbone DP et al. *N Engl J Med* 2017, 376:2415–26; Vogelstein B et al. *Science* 2013, 339:1546–58; Kowanetz M et al. *J Thorac Oncol* 2017, 12:S321–2). Inoltre, è stato anche dimostrato come il sistema di sequenziamento in parallelo (o *next generation sequencing*, NGS) sia una metodica in grado di misurare accuratamente il TMB su tessuto se comparato con il sistema di sequenziamento dell'intero genoma; consente, inoltre, di ottenere informazioni utili per pazienti affetti da NSCLC, melanoma o carcinoma uroteliale avanzato che potrebbero beneficiare dell'immunoterapia (Kowanetz M et al. *J Thorac Oncol* 2017, 12:S321–2; Rosenberg JE et al. *Lancet* 2016, 387:1909–20). È certo che la possibilità di analizzare il genoma a partire da un semplice prelievo di sangue consentirebbe notevoli vantaggi rispetto all'analisi condotta a partire dalla raccolta del tessuto biotico. Per questo motivo, la ricerca ha focalizzato la propria attenzione sulla caratterizzazione delle alterazioni genomiche a partire da DNA estratto da sangue e attualmente sono disponibili diversi sistemi tecnologici per fare analisi affidabili su DNA libero circolante (cfDNA), tra cui la PCR allele-specifica, la digital droplet PCR e l'NGS (Wan JC et al. *Rev Cancer* 2017, 17:223–38). Tuttavia, ad oggi devono ancora essere sviluppati validi saggi per misurare il TMB su cfDNA.

In questo studio sono riportati interessanti risultati sullo sviluppo di una nuova metodica per misurare il TMB a partire da cfDNA estratto dal sangue (bTMB). L'utilità clinica di questa nuova metodica è stata testata su campioni raccolti in maniera prospettica e appartenenti a pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato, già precedentemente trattati e arruolati in due diversi studi clinici randomizzati, il POPLAR (NCT01903993) e l'OAK (NCT02008227). Entrambi gli studi hanno mostrato come atezolizumab sia in grado di migliorare la sopravvivenza globale dei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato o metastatico rispetto a docetaxel, portando così la Food and Drug Administration (FDA) ad approvare il farmaco nei pazienti che vanno incontro a PD o che hanno già effettuato una linea di trattamento con farmaci chemioterapici contenenti platino.

Il presente studio ha così utilizzato i campioni plasmatici di 642 e 211 pazienti provenienti, rispettivamente, dallo studio OAK e POPLAR. Da tali campioni plasmatici è stato estratto il cfDNA e, usando una laboriosa metodica di sequenziamento, è stato valutato il bTMB.

Il tTMB correla con il bTMB. Per valutare la metodica sviluppata, i risultati del TMB ottenuti dalle analisi condotte sui campioni tissutali di pazienti arruolati negli studi POPLAR e OAK sono stati confrontati con i

risultati ottenuti dalle analisi condotte sui campioni plasmatici degli stessi pazienti, prima dell'inizio del trattamento. È stata osservata una correlazione positiva tra i risultati del tTMB e del bTMB (coefficiente di correlazione di Spearman = 0.64). Ci sono vari fattori che possono incidere sulla mancanza di una correlazione maggiore: 1) il confronto è stato condotto esclusivamente considerando i polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) in quanto l'algoritmo applicato per il tTMB comprendeva SNPs ed inserzioni e delezioni con una frequenza allelica $\geq 5\%$, mentre l'algoritmo applicato per il bTMB solo SNPs con una frequenza allelica $\geq 0.5\%$; 2) l'eterogeneità tumorale: il profilo mutazionale che può essere rilevato a partire da una singola biopsia tissutale può variare in maniera significativa rispetto a quello che si ottiene dalle analisi condotte su DNA tumorale circolante (ctDNA), che deriva anche dai siti metastatici; 3) le differenti caratteristiche chimico-fisiche di un campione bioptico e di un campione plasmatico, i diversi tempi di raccolta, la purezza del tessuto, la frequenza della frazione allelica nel ctDNA. Per valutare se l'eterogeneità tumorale potesse tenere conto delle differenze osservate tra i valori ottenuti per il tTMB ed il bTMB, è stata anche misurata la frazione delle singole varianti presenti sia nei campioni plasmatici sia in quelli tissutali. Mediamente, nei pazienti con alto TMB (>30 mutazioni) sia nel plasma sia nel tessuto un terzo delle varianti era unico per i campioni plasmatici (n=242; 26%) ed un quarto per i campioni tissutali (n=230; 25%), mentre la restante frazione era presente in entrambi (N=675; 59%). È stato comunque osservato che il 68% dei campioni condivideva la maggior parte delle varianti caratterizzate sia nel tessuto che nel plasma. Pertanto, la diversità osservata nella frazione delle varianti potrebbe essere effettivamente dovuta alle differenze fra tTMB e bTMB.

Determinazione del cut-point per il bTMB. Per valutare l'accuratezza analitica del saggio costruito per la valutazione del bTMB, sono stati considerati i campioni provenienti dallo studio POPLAR, identificando specifici cut-points per il bTMB (≥ 10 , ≥ 16 e ≥ 20).

bTMB come biomarcatore predittivo per l'outcome clinico. Per valutare la relazione fra l'esito clinico ed i cut-points del bTMB individuati, sono stati considerati tutti i campioni plasmatici pre-trattamento disponibili (n=273) appartenenti ai 287 pazienti provenienti dallo studio POPLAR (sono stati poi esaminati 211 campioni che sono andati a costituire "la popolazione valutabile per il biomarcatore", BEP). È stato osservato un miglioramento in termini di PFS e OS per tutti e tre i cut-points del bTMB individuati. In particolare, è stato osservato come al cut-point del bTMB ≥ 16 , la PFS mediana era di 4.2 mesi per i pazienti trattati con atezolizumab e di 2.9 mesi per quelli trattati con docetaxel (p=0.055); l'OS mediana era di 13 mesi per i pazienti trattati con atezolizumab e di 7.4 mesi per quelli trattati con docetaxel. Di conseguenza, il cut-point del bTMB ≥ 16 è stato selezionato ed utilizzato per confermare quanto osservato nei campioni della popolazione OAK.

bTMB come potenziale biomarcatore predittivo non invasivo di risposta all'immunoterapia. Per confermare quanto osservato in precedenza, sono stati considerati i campioni plasmatici pre-trattamento di 583 pazienti (senza alterazioni a carico di EGFR o ALK, in quanto questi potrebbero non essere arruolati in studi che valutano l'immunoterapia in prima linea) dello studio di validazione OAK. I risultati hanno confermato ciò che era stato osservato in precedenza: nei pazienti con bTMB ≥ 16 la PFS mediana è risultata significativamente migliore nel gruppo trattato con atezolizumab rispetto al gruppo trattato con docetaxel (p=0.013); l'OS mediana era di 13.5 mesi nel gruppo trattato con atezolizumab e di 6.8 mesi nel gruppo trattato con docetaxel.

Associazione fra il bTMB e le caratteristiche cliniche e l'espressione del PD-L1. Una condizione di bTMB positivo ≥ 16 era risultata associata al fumo (p=1.3 x 10⁻¹⁰), al numero dei siti metastatici (p=0.0055) e all'espressione del PD-L1 (p=0.0062).

In conclusione, lo studio ha dimostrato che la valutazione del TMB può essere effettuata su campioni plasmatici (bTMB) con un elevato grado di precisione e accuratezza. Inoltre, il TMB si è rilevato essere un indicatore sensibile della probabilità di ottenere un beneficio in termini di PFS per i pazienti con NSCLC e sottoposti ad immunoterapia. In particolare, le analisi condotte hanno evidenziato una maggior PFS per i pazienti con un elevato livello di bTMB ed in trattamento con atezolizumab.

Sicuramente, nonostante il contributo che lo studio fornisce, si possono riscontrare alcuni limiti, tra cui la necessità di avere a disposizione una quantità minima di ctDNA per ottenere un'analisi ottimale e l'utilizzo di un *assay* per la caratterizzazione del bTMB basato esclusivamente sulla ricerca di SNPs.

Sarebbe comunque ottimale l'integrazione di questo test con gli algoritmi diagnostici e terapeutici che abbiamo attualmente a disposizione per valutare il trattamento più efficace per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato e progrediti alla prima linea di trattamento.

Parole chiave: carico mutazionale tumorale, plasma, immunoterapia, NSCLC.

Riferimento bibliografico

[Gandara DR et al. Nat Med 2018, 24\(9\):1441-8,](#)

IL PROFILO DI ESPRESSIONE DEL CLUSTER MIR-17/92 È PREDITTIVO DELLA RISPOSTA CLINICA NEL CANCRO RETTALE

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Durante l'ultimo decennio, un numero crescente di evidenze hanno mostrato che l'espressione aberrante di miRNA ricopre un ruolo funzionale importante nella progressione del cancro coloretale (CRC), pur non considerando la distinzione tra carcinoma rettale e del colon. Tuttavia, a causa delle molteplici differenze nell'eziologia, nell'anatomia, nella genetica e nella risposta clinica tra i due tumori, il CRC non dovrebbe essere considerato come singola entità; fino ad oggi, sfortunatamente, gli studi sui miRNA nel cancro rettale (RC), sono numericamente limitati e parte di questi sono focalizzati sulla risposta al trattamento neoadiuvante. Lo scopo di questo studio è stato proprio quello di caratterizzare il carcinoma rettale dal punto di vista dell'espressione dei miRNA.

Nello specifico, sono stati analizzati 2555 miRNA in 20 casi di RC e nel corrispettivo tessuto non tumorale. I miRNA significativamente deregolati sono stati quindi validati in una coorte indipendente di 100 RC (di cui 32 trattati con neoadiuvante e 68 no) e comparati con 102 casi di CRC. Dallo screening iniziale, 71 miRNA sono risultati deregolati, di cui 57 erano down-regolati e 14 up-regolati nel tumore. Di questi 71 miRNA, 22 sono stati validati in singola sonda sulla coorte di validazione costituita da 100 RC e corrispettivi tessuti normali. 13 miRNA hanno mantenuto la significatività statistica, di cui 10 over e 3 under espressi; queste differenze tuttavia erano evidenti solo in campioni da pazienti non in trattamento adiuvante, mentre non erano osservabili in soggetti che avevano ricevuto chemioterapia prima.

Per testare se i miRNA deregolati fossero specifici per il RC, i livelli di espressione dei 22 miRNA selezionati nella fase di screening, sono stati analizzati in una coorte di 102 tessuti tumorali e non di CRC. La maggior parte sono risultati deregolati in entrambe le tipologie di tumore ed è emerso che solamente il miR-744 era over-espresso nel RC. Questo suggerisce che effettivamente tumori localizzati nel colon o nel retto hanno profili di espressione di miRNA simili, con l'eccezione di pochi miRNA che sono specifici per l'uno o per l'altro.

Tornando al cancro rettale, gli autori hanno valutato se la *signature* di miRNA significativi fosse correlata con le caratteristiche cliniche e la risposta al trattamento adiuvante (ricidiva tumorale dopo adiuvante e sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi). In questa analisi, sono stati considerati solo i 68 pazienti *naive* per il neoadiuvante. I risultati hanno mostrato che il miR-21-5p era associato con la progressione tumorale (TNM stage). Diversi miRNA sono risultati espressi in modo differenziale nei tumori che avevano risposto positivamente alla terapia adiuvante (valutati come assenza di recidiva alla fine della terapia) rispetto a chi aveva sviluppato recidive locali. La maggior parte dei miRNA associati con il trattamento erano compresi nel cluster miR-17/92. Basandosi proprio su questa osservazione i livelli di miR-17, -18a/b, -19a/b, -20a/b e -106a sono stati analizzati nel plasma e negli esosomi per valutare l'eventuale correlazione con l'*outcome*

clinico. Il plasma di 100 pazienti RC è stato raccolto alla diagnosi (T0), al termine dell'adiuvante (T1) e, per i pazienti senza recidiva, dopo un anno dalla diagnosi (T2). Il numero di campioni analizzati erano 52 per gli esosomi e 88 per il plasma al T0, 35 e 38 al T1 e 22 e 27 al T2. Il profilo dei miRNA degli esosomi e del plasma sono stati comparati con quello di 31 controlli sani. Per quanto riguarda i miRNA da plasma, i livelli di espressione erano simili tra casi e controlli e, specificatamente al tumore, tra T0 e T2. Al contrario i miRNA da esosomi mostravano differenze nei casi alla diagnosi rispetto ai controlli ($p < 0.05$); tali differenze diminuivano al T2, quando la malattia non era più presente. Questi dati indicano che il profilo di espressione di miRNA da esosomi riflette l'espressione dei miRNA del tumore e l'evoluzione della malattia. Ulteriori validazioni in modelli cellulari hanno permesso di confermare che miRNA del cluster miR-17/92 possono modulare la capacità proliferativa e di migrazione in cellule di carcinoma rettale.

Questo studio rappresenta uno dei pochi lavori specifico sul carcinoma rettale. Il disegno sperimentale e le coorti di *discovery*, validazione, e plasmatica, rappresentano un buon punto di partenza per ulteriori replicazioni in coorti indipendenti. I risultati, seppur preliminari, vanno certamente tenuti in considerazione nell'ottica di sviluppare biomarcatori non invasivi per il monitoraggio e la stratificazione dei pazienti

In conclusione, questo studio ha evidenziato come la valutazione di specifici miRNA possa essere un approccio informativo per la selezione di pazienti con una diversa sensibilità alla chemioterapia. Inoltre questo è il primo report di una *signature* di miRNA che predice l'*outcome* terapeutico a lungo termine.

Parole chiave: cancro rettale, terapia adiuvante, miR-17/92

Riferimento bibliografico

[Kral J et al. Carcinogenesis 2018 Oct 1\[Epub ahead of print\].](#)

IMPATTO SULL'OUTCOME DELLE PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA MAMMELLA DELLE INTERAZIONI TRA IL GENOTIPO ABCB1 E L'USO DELLE STATINE PRE-OPERATORIE

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

La statine hanno mostrato effetti pleiotropici, tra cui arresto della crescita e apoptosi delle cellule tumorali e inibizione della migrazione, dell'infiammazione e dell'angiogenesi (Clendening JW & Penn LZ *Oncogene* 2012, 31:4967–78; Demierre MF et al. *Nat Rev Cancer* 2005, 5:930–42). Un ampio studio epidemiologico danese ha mostrato una riduzione della mortalità cancro-correlata fino al 15% in pazienti utilizzatori di statine (Nielsen SF et al. *N Engl J Med* 2012, 367:1792–802). La considerevole variabilità nella risposta individuale è stata correlata a fattori genetici (Evans WE & McLeod HL. *N Engl J Med* 2003, 348:538–49). Polimorfismi in diversi geni hanno mostrato un'influenza su efficacia e sicurezza (Bercovich D et al. *Atherosclerosis* 2006, 185:97–107; Kitzmiller JP et al. *Pharmacogenomics Pers Med* 2016, 9:97–106; Li Q et al. *J Clin Lipidol* 2014, 8:618–29; Fiegenbaum M et al. *Clin Pharmacol Ther* 2005, 78:551–8; Poduri A et al. *DNA Cell Biol* 2010, 29:629–37; Rosales A et al. *Clin Chim Acta* 2012, 413:495–501). Uno dei geni più studiati in relazione alla risposta ai farmaci è rappresentato dall'*MRD1* o *ABCB1*, che codifica una proteina di trasporto di membrana (P-gp). In particolare, la variante C3435T, che causa una ridotta espressione del gene con conseguente ridotta funzione della P-gp, è stato valutato per una possibile influenza sull'effetto delle statine ed il rischio di carcinoma della mammella (Turgut S et al. *Arch Med Res* 2007, 38:539–44; Abuhaliema AM et al. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016, 17:261–6). Inoltre, l'enzima target delle statine, la 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMGCR) è risultato iper-espresso o deregolato in cellule tumorali in diversi studi (Mo H & Elson CE. *Exp Biol Med* 2004, 229:567–85; Clendening JW et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:15051–6) e studi osservazionali suggeriscono che possa essere associato con un fenotipo meno aggressivo (Gustbee E et al. *BMC Clin Pathol* 2015, 15:8; Borgquist S et al. *Int J Cancer* 2008, 123:1146–53) ed un prognosi buona per pazienti con carcinoma della mammella (Borgquist S et al. *Breast Cancer Res* 2008, 10:R79). Scopo di questo studio è stato quello di valutare se le varianti dei geni *ABCB1* e

HMGCRCR possano avere un impatto sull'effetto delle statine in merito alla prognosi del carcinoma della mammella.

Lo studio è stato condotto su 1116 donne con diagnosi di carcinoma della mammella effettuata tra l'ottobre 2002 ed il giugno 2012 e seguite fino al 30 giugno 2016. Sono state escluse pazienti con trattamento pre-operatorio, carcinoma in situ, ricadute entro 3 mesi dall'inclusione, incapaci di fornire informazioni relative all'uso di statine e coinvolte in uno studio che prevedesse il trattamento con statine nelle due settimane precedenti l'intervento. Delle 985 pazienti rimanenti, 80 (8,1%) avevano assunto statine prima dell'intervento. L'uso di statine prima dell'intervento è stato associato positivamente con età ($p < 0,001$), BMI ($p < 0,001$) e rapporto vita-fianchi ($p < 0,001$) ma non con le caratteristiche della neoplasia o con il trattamento adiuvante. Non è stata riscontrata associazione tra la presenza dell'allele T dell'*ABCB1* e le caratteristiche delle pazienti, della neoplasia o del trattamento. Né l'uso di statine preoperatorie né la presenza dell'allele T dell'*ABCB1* è stato associato con l'intervallo libero da malattia ($p = 0,58$; $p = 0,13$), con la comparsa di metastasi a distanza ($p = 0,54$; $p = 0,13$) o con la sopravvivenza globale ($p = 0,98$; $p = 0,37$). È stata invece riscontrata un'interazione tra l'uso di statine preoperatorie e la presenza del genotipo TT e le ricadute di carcinoma della mammella (HRa 4,6; $p = 0,042$). In particolare, nelle pazienti non in trattamento con statine è stata riscontrata un'associazione tra il genotipo TT ed un più basso rischio di eventi da carcinoma della mammella ($p = 0,026$). In contrasto con questi risultati, il trattamento con statine preoperatorie nelle pazienti portatrici del genotipo determinava un incremento degli eventi rispetto agli altri gruppi di pazienti nell'analisi multivariata, anche se non statisticamente significativo ($p = 0,097$; HRa 2,98). La stessa tendenza è stata riscontrata analizzando il rischio di metastasi a distanza e la sopravvivenza globale.

In questo studio è stato riscontrato un *outcome* peggiore in pazienti affette da carcinoma della mammella omozigoti TT del gene *ABCB1* e trattati con statine preoperatorie. Questi risultati sono parzialmente in linea con quanto precedentemente dimostrato in altri studi sull'*outcome* cardiovascolare peggiore in pazienti omozigoti TT in trattamento con statine (Poduri A et al. *DNA Cell Biol* 2010, 29:629–37; Munshi A. *Hum Genet* 2012, 131:1775–81). Considerato che la presenza dell'allele riduce l'espressione e la funzione della P-gp (Wang D et al. *Pharmacogenet Genomics* 2005, 15:693–704), questo genotipo porterebbe ad un ridotto efflusso di statine dalle cellule. Alcuni studi hanno riportato una maggiore riduzione dei livelli di LDL in portatori dell'allele T, suggerendo una migliore risposta al trattamento con statine (Ferrari M et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2014, 70:539–47; Hoenig MR et al. *J Clin Lipidol* 2011, 5:91–6). Allo stesso tempo, una riduzione dei livelli di HDL riscontrata in questi pazienti suggerisce un ridotto beneficio clinico (Salacka A et al. *Bosn J Basic Med Sci* 2014, 14:144–9). In questo studio l'uso di statine preoperatorie non è stato associato con ricaduta di malattia, metastasi a distanza o variazioni della sopravvivenza globale in pazienti affette da carcinoma della mammella, in contrasto con studi precedenti che hanno mostrato un più lungo intervallo libero da malattia (Ahern TP et al. *Lancet Oncol* 2014, 15:e461–8). L'uso di statine è stato inoltre associato nei portatori del genotipo TT ad un aumento del rischio di metastasi a distanza e morte per qualsiasi causa.

Questo è il primo studio a suggerire un'associazione sfavorevole tra la presenza del genotipo TT del gene *ABCB1* e l'uso di statine preoperatorie sull'*outcome* di donne affette da carcinoma della mammella.

Limiti dello studio sono rappresentati dal ridotto numero di pazienti trattate con statine preoperatorie e conseguente ridotto numero di eventi. Inoltre, non è nota l'indicazione per la quale le statine erano state prescritte.

Parole chiave: carcinoma della mammella, *ABCB1*, statine

Riferimento bibliografico

[Tryggvadottir H](#) et al. *Front Oncol* 2018. 8:428.

NEUROLOGIA

IL POLIMORFISMO DELL'ACIDO GAMMA AMMINOBUTIRRICO TRANSAMINASI E' UN LOCUS CANDIDATO PER LA RISPOSTA AGLI ANALGESICI OPIACEI NEI PAZIENTI CON DOLORE NEOPLASTICO: UNO STUDIO ESPLORATIVO

A cura della Dott.ssa Donatella Carretta

Il dolore è uno dei sintomi più frequenti nei pazienti con cancro terminale; l'angoscia associata al dolore causa, nei pazienti neoplastici, ansia, depressione ed alterazione delle funzioni sociali con una qualità di vita gravemente compromessa. Oltre alle fasi avanzate e terminali del cancro, in cui la prevalenza di dolore neoplastico è del 64%, il dolore viene riferito dai pazienti nel 33% dei casi subito dopo il trattamento e nel 59% dei casi durante il trattamento stesso. Precedenti studi hanno evidenziato una inefficace valutazione e gestione della terapia del dolore da parte dei sanitari. In particolare, molti tra medici e personale infermieristico non hanno un'adeguata competenza sull'utilizzo dell'analgesia da oppiacei (dose efficace, limiti superiori, fenomeni di dipendenza e tolleranza). Le variazioni dell'efficacia dell'analgesia con oppiacei possono essere in parte spiegate da una predisposizione genetica che influenza sia la percezione del dolore sia le risposte analgesiche alla terapia. Il presente studio ha lo scopo di identificare nuovi loci per geni che predispongono una popolazione non-Caucasica con dolore neoplastico alla risposta all'analgesia con oppiacei.

Criteri di inclusione dei partecipanti: a) diagnosi di dolore neoplastico; b) intensità di dolore misurabile su una scala numerica (NRS) a 11 punti (0=nessun dolore, 10=il maggiore dolore); c) durata del dolore per più di una settimana e d) età maggiore di 20 anni. Sono stati inclusi sia pazienti *naïve* che pazienti già in terapia con oppiacei. Criteri di esclusione: pazienti con deficit cognitivo, pazienti con metastasi cerebrali clinicamente rilevanti, sospetto di un'origine non neoplastica del dolore. L'intensità del dolore e le complicanze indotte dagli oppiacei (nausea, vomito, costipazione e sonnolenza) sono state valutate tramite la scala di Likert a 5 punti, prima e dopo la prima dose o dopo l'aumento di dose degli oppiacei. Nella prima valutazione sono stati reclutati 90 pazienti (età $58,4 \pm 13,4$ anni), di cui 50 femmine, con una durata del dolore di $11,2 \pm 18,8$ mesi); 71 di questi pazienti hanno partecipato alla seconda valutazione. La genotipizzazione è stata effettuata tramite *Omni1-Quad BeadChip* e il software *GenomeStudio* (Genotyping module ver. 1.8.4; Illumina).

Gli Autori hanno condotto uno studio di *genome-wide association* (GWAS) valutando l'associazione tra gli SNPs e le risposte all'analgesia con oppiacei. Due SNPs hanno superato la significatività *genome wide*. Uno SNP (rs1641025, $P < 0,0204 \times 10^{-6}$) era localizzato nel gene *ABAT* (GABA transaminasi) sul cromosoma 6 (locus 8777531). L'altro SNP (rs12494691, $P < 0,0392 \times 10^{-6}$) era localizzato sul cromosoma 3 (locus 16658827) e non era associato a nessun gene conosciuto.

Per lo SNP rs1641025 del gene *ABAT*, i dati hanno mostrato un'associazione significativa tra i genotipi e la risposta agli oppiacei (Kruskal-Wallis test, $P < 0,001$). Le complicanze indotte dagli oppioidi non erano associate all'aumento degli oppiacei nei tre gruppi (omozigoti per l'allele minore, eterozigoti, omozigoti per l'allele maggiore).

Per lo SNP rs12494691 la riduzione dell'intensità del dolore era significativamente differente tra i gruppi (Kruskal-Wallis test, $P < 0,0001$). In confronto ai pazienti omozigoti per l'allele maggiore ed eterozigoti, i soggetti omozigoti per l'allele minore hanno dimostrato una riduzione più bassa dell'intensità del dolore dopo l'aumento del dosaggio degli analgesici oppiacei. Pertanto, i pazienti omozigoti per l'allele maggiore migliorano più di quelli eterozigoti.

Il presente studio è il primo GWAS che investiga eventuali associazioni tra SNPs e risposta agli oppiacei per il dolore neoplastico in una popolazione non-Caucasica. Lo studio ha mostrato associazioni degli SNPs rs1641025 (localizzato sul gene *ABAT* che codifica per la GABA transaminasi) e rs12494691 (che non è associato a nessun gene noto). Questi SNPs potrebbero essere potenziali *loci* per la risposta agli oppiacei e la GABA transaminasi potrebbe rappresentare un eventuale target per sviluppare una farmacoterapia adiuvante con gli oppiacei. Nella pratica clinica è talvolta difficile dosare gli oppiacei in modo tale da ottenere la riduzione del dolore desiderata, probabilmente anche a causa di un'adeguata prescrizione di analgesici in relazione al livello di dolore. Il presente GWAS suggerisce che l'identificazione degli SNPs rs1641025 e rs12494691 possa potenzialmente contribuire a predire il dosaggio degli oppiacei per la riduzione del dolore e a diminuire in tal modo il periodo di titolazione necessario per ottenere il corretto dosaggio. Lo SNP rs1641025 è localizzato nella regione esonica del gene *ABAT* che codifica per la GABA transaminasi. Il GABA è il neurotrasmettitore inibitore più rappresentato nel SNC, dove regola molte funzioni neuropsicologiche, comprese la percezione dolorosa e somatosensoriale, l'ansia e i processi correlati alla gratificazione. Il GABA viene degradato a semialdeide succinica dalla GABA transaminasi con conseguente disattivazione della trasmissione GABAergica. In tal modo, la GABA transaminasi può modulare la trasmissione GABAergica nel SNC. In termini di analgesia GABAergica, l'inibizione della GABA transaminasi nel midollo spinale può determinare un effetto antinocicettivo e il potenziamento dell'analgesia con oppiacei. Inoltre, nella regione del grigio periacqueduttale del troncoencefalo, gli oppiacei inibiscono gli interneuroni che tonicamente sopprimono il sistema discendente inibitorio del dolore determinando in tal modo l'effetto analgesico.

Le limitazioni dello studio risiedono nel ridotto numero di pazienti e nel basso numero di soggetti omozigoti per l'allele minore.

In conclusione, i due SNPs del presente studio, di cui uno nel gene *ABAT*, sono potenziali markers per la risposta agli oppiacei nel dolore neoplastico.

Parole chiave: genetica, dolore, farmacogenetica, risposta agli analgesici oppiacei

Riferimento bibliografico

[Yokoshima Y](#) et al. *Neuropsychopharmacol Rep* 2018 Sep 14 [Epub ahead of print].

REPLICAZIONE DELL'EFFETTO FARMACOGENETICO DELLA VARIANTE rs678849 SULL'EFFICACIA DELLA BUPRENORFINA NEGLI AFRICANI-AMERICANI CON DISTURBO DA USO DI OPPIACEI

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il disturbo da uso di oppiacei, che include la dipendenza da eroina e da analgesici da prescrizione, ha una prevalenza molto elevata, in particolare negli Stati Uniti. La prevalenza negli Stati Uniti nel 2015 è stata stimata in 2,6 milioni di persone e il numero di morti per overdose da oppiacei in 50.000.

Gli oppiacei da abuso sono principalmente agonisti del recettore mu. Il metadone (agonista del recettore mu) e la buprenorfina (agonista parziale del recettore mu e antagonista del recettore kappa) sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento del disturbo da uso di oppiacei. Tuttavia, la risposta mostra un'ampia variabilità interindividuale. È stato suggerito che i fattori genetici possano spiegare in parte questa variabilità. In particolare, alcune varianti dei geni che codificano per enzimi del citocromo P450 (*CYP2B6* e *CYP3A4*) e del gene *ABCB1*, sono state associate con le concentrazioni plasmatiche di metadone. Altri studi hanno suggerito il ruolo di alcuni geni nella risposta al trattamento nei pazienti con disturbo da uso di oppiacei, sebbene siano presenti in letteratura anche studi che hanno mostrato risultati negativi. In particolare, il trial randomizzato *open-label Starting Treatment with Agonist Replacement Therapy* (START) ha studiato il ruolo di alcuni geni nell'efficacia e nello sviluppo di tossicità epatica in seguito a trattamento con metadone o buprenorfina. Tra i risultati più rilevanti di questo studio,

la variante rs678849, localizzata a livello del gene *delta-opioid receptor (OPRD1)*, è risultata associata con l'efficacia del trattamento sia con metadone sia con buprenorfina negli Africani-Americani. L'attuale studio ha avuto l'obiettivo di replicare questo risultato in una coorte indipendente di pazienti Africani Americani con disturbo da uso di oppiacei, trattati con metadone o buprenorfina. Inoltre, lo studio ha effettuato un'analisi combinata che ha incluso sia il campione di replicazione sia il campione del *trial* START.

Lo studio ha incluso pazienti reclutati in occasione di quattro studi sul trattamento ambulatoriale per disturbo da uso di oppiacei effettuati presso la clinica del NIDA *Intramural Research Program* di Baltimora (USA) tra il 2000 e il 2017. I criteri di inclusione comprendevano età superiore ai 18 anni, dipendenza fisica da oppiacei, etnia Africano-Americana. I criteri di esclusione comprendevano: disturbi psichiatrici dell'asse I; disturbo da uso di alcool; patologie mediche severe; condizioni che interferissero con la raccolta delle urine; severo deficit cognitivo e conseguente impossibilità a prestare il consenso.

Il trattamento consisteva in metadone *open-label* o buprenorfina/naloxone in combinazione con sedute di *counseling* individuale settimanali. Le analisi dei campioni di urine sono state effettuate da due a tre volte alla settimana in base allo studio. I pazienti sono stati richiamati tra il 2015 e il 2017 per l'effettuazione di un prelievo di sangue per l'estrazione del DNA. In totale, i risultati della genotipizzazione del polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) rs678849, effettuato con tecnica TaqMan, sono stati disponibili per 24 pazienti trattati con metadone e 55 pazienti trattati con buprenorfina.

L'effetto dello SNP rs678849 sulla risposta al trattamento, definita in base ai risultati degli esami delle urine, è stato analizzato tramite la costruzione di un modello di equazioni di stima generalizzate (GEE). Il modello GEE è stato costruito per entrambi i gruppi di trattamento della coorte di replicazione, confrontando i pazienti con genotipo T/T o C/T con i pazienti portatori del genotipo C/C, come nello studio START. Il modello ha incluso come covariate sesso, età, dosaggio, settimana, studio e diagnosi di dipendenza da cocaina. Inoltre, è stata effettuata un'analisi combinata dei dati relativi alle settimane 17 – 24 del *trial* START e della coorte Baltimora. In questa analisi, la proporzione di esami delle urine positivi per gli oppiacei tra i genotipi C/C e C/T+T/T è stata confrontata utilizzando il test del chi-quadrato. Sono stati definiti *non-responder* i pazienti che 1) erano usciti dallo studio prima della settimana 17; oppure 2) avevano almeno il 50% degli esami delle urine positivi per gli oppiacei nelle settimane 17-24. La percentuale di *responder* tra i due gruppi è stata confrontata utilizzando il test del chi-quadrato.

Nella coorte di replicazione, lo SNP rs678849 è risultato significativamente associato con la percentuale di test delle urine positivi per gli oppiacei nei pazienti in trattamento con buprenorfina [rischio relativo (RR) = 1,69, $p = 0,021$]. Nello specifico, i pazienti con genotipo C/C hanno mostrato maggiori probabilità di avere test delle urine positivi rispetto ai pazienti con genotipo C/T o T/T, come già osservato nello studio START. L'effetto del genotipo non è risultato significativo nel gruppo di pazienti trattati con metadone ($p = 0,087$) ma ha mostrato la stessa direzione di effetto osservata nel *trial* START. Nell'analisi combinata delle due coorti, i pazienti in trattamento con buprenorfina con genotipo C/C dello SNP rs678849 hanno mostrato campioni positivi per oppiacei il 56,3% delle volte, contro il 30,7% dei pazienti con genotipo C/T o T/T ($p < 0,0001$). La percentuale di *responder* è risultata del 28,1% tra i pazienti con genotipo C/C e del 61,5% tra i pazienti con genotipo C/T o T/T ($p = 0,001$).

Attualmente non esistono marker farmacogenetici approvati dall'FDA per il trattamento del disturbo da uso di oppiacei. Lo studio rappresenta la prima replicazione relativa a un marker studiato nel contesto del trattamento di questo disturbo. Il meccanismo tramite il quale una variante a livello del gene *OPRD1*, che codifica per il recettore delta degli oppioidi, potrebbe influenzare la risposta al trattamento con buprenorfina non è noto. Tuttavia, uno studio preclinico precedente ha mostrato una up-regolazione dei recettori delta nella corteccia frontale e parietale di ratti trattati con buprenorfina.

Tra i limiti dello studio vi sono il disegno retrospettivo e il numero ristretto di pazienti arruolati (in particolare per l'analisi relativa al trattamento con metadone).

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra lo SNP rs678849, localizzato a livello del gene *OPRD1*, e la risposta al trattamento con buprenorfina nei pazienti con disturbo da uso di oppiacei.

Parole chiave: buprenorfina, disturbo da uso di oppiacei, *OPRD1*

Riferimento bibliografico

[Crist RC](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2018 Oct 27 [Epub ahead of print].

INFIAMMAZIONE

VARIANTI GENETICHE NEL TRASPORTO CELLULARE NON ALTERANO LA RISPOSTA ALLA MESALAZINA IN PAZIENTI AFFETTI DA COLITE ULCEROSA

A cura della Dott.ssa Debora Curci

La mesalazina è un farmaco comunemente utilizzato per il trattamento della colite ulcerosa (UC). Si tratta di un derivato della sulfasalazina, un agente anti-infiammatorio in grado di inibire l'attività delle ciclo-ossigenasi e la produzione di prostaglandine. Il meccanismo d'azione del farmaco non è del tutto noto, potrebbero esserci azioni cellulari epitelio-indipendenti e meccanismi celluloso-dipendenti che includono il blocco di NFκB, l'inibizione della sintesi di leucotrieni e prostaglandine. Il trasporto della mesalazina nello spazio intracellulare è un processo saturabile e sembra essere mediato da proteine trasportatrici.

Variazioni geniche nelle proteine di trasporto potrebbero quindi alterare l'assorbimento del farmaco e la risposta al trattamento. Dal momento che l'impatto clinico di tali variazioni non è ancora noto; l'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto di variazioni genetiche a livello delle proteine di trasporto, nella risposta al trattamento con mesalazina in pazienti affetti da UC.

457 pazienti adulti affetti da UC sono stati arruolati all'interno dello studio ASCEND III. Si tratta di uno studio randomizzato, doppio cieco che prevede 6 settimane di trattamento con mesalazina negli adulti con UC moderatamente attiva. I criteri di inclusione nello studio prevedono una diagnosi di UC basata su criteri clinici standard, endoscopici, istologici e radiologici. L'*endpoint* primario è stato definito dal miglioramento o dalla remissione sintomatica in base al "Physician's Global Assessment" (PGA) basato sulla presenza di sanguinamento rettale, frequenza delle feci e sulla valutazione sigmoidoscopica. I soggetti sono stati classificati come *responder* (N=280) se il PGA della settimana 6 è risultato migliorato rispetto al basale e non *responder* (N=177) se il PGA della settimana 6 non è migliorato. Una definizione più rigorosa è stata utilizzata nell'analisi secondaria che ha definito i *responder* come aventi un miglioramento della PGA alla sesta settimana e un miglioramento nel punteggio di sanguinamento rettale alla terza settimana.

La genotipizzazione è stata eseguita su Illumina Infinium PsychArray-24 che contiene 265.000 SNP. L'analisi primaria si è concentrata sulle varianti genetiche nei geni coinvolti nel trasporto di soluti e farmaci.

L'elenco dei geni dei trasportatori è stato ulteriormente focalizzato sui soli geni espressi a livello della mucosa del colon. Un totale di 38 varianti in geni di trasportatori soddisfano i criteri per l'inclusione (MAF > 5% nei controlli sani) e hanno superato gli standard di controllo di qualità per la genotipizzazione.

Nessuna delle varianti dei geni dei trasportatori coinvolti nell'analisi primaria univariata sono risultate associate alla risposta alla mesalazina. Stesso risultato è stato rilevato anche nell'analisi secondaria in cui è stato considerata una definizione più stringente di *responder*.

Considerando invece alcuni geni non implicati nel trasporto intracellulare sono state osservate associazioni statisticamente significative per gli SNP rs9304334 ($p = 1,0 \times 10^{-5}$) e rs4301242 ($p = 3,0 \times 10^{-5}$) in ST8SIA5 e rs111723511 in C4ORF19 ($p = 3,1 \times 10^{-5}$) sebbene non superassero le soglie di significatività *genome-wide*.

Nella coorte di pazienti analizzata le varianti genetiche comuni nelle proteine di trasporto intestinale non influenzano l'efficacia della mesalazina. L'alterata risposta alla mesalazina può quindi essere dovuta ad effetti genetici rari o a causa di effetti epigenetici o fattori ambientali come il microbioma intestinale.

Parole chiave: rettocolite ulcerosa, mesalazina, genotipizzazione, trasporto

Riferimento bibliografico

[Moran CJ](#) et al. *PLoS One* 2018, 13(3):e0192806.

LA METANALISI DEL MESE

ASSOCIAZIONE TRA I POLIMORFISMI C677T E A1298C DEL GENE MTHFR E L'INSORGENZA DI TOSSICITÀ INDOTTA DA METOTREXATO IN PAZIENTI ONCOLOGICI PEDIATRICI: UNO STUDIO DI META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Sarah Carginin

Il metotrexato (MTX) è un antagonista della sintesi dell'acido folico, largamente utilizzato in pratica clinica per il trattamento di un'ampia gamma di tumori in età pediatrica e adulta, tra cui la leucemia linfoblastica acuta (LLA) e il linfoma. A fronte di una sua evidente efficacia terapeutica, si evidenzia, tuttavia, come il suo impiego clinico risulti essere limitato da una forte variabilità individuale nella risposta e dal frequente manifestarsi di effetti avversi. Nello specifico, la somministrazione intravenosa di MTX ad alte dosi, seguito da leucovorina, è correlata al manifestarsi di mucositi orali, mielosoppressione, epatotossicità, nefrotossicità e neurotossicità. Spesso la gravità di tali reazioni avverse sfocia in un'interruzione temporanea o in una sospensione definitiva dell'uso di tale farmaco, a cui può conseguire un aumento del rischio di recidiva tumorale. È importante, inoltre, sottolineare che più elevate sono le dosi di MTX, maggiore è il rischio di sviluppare reazioni avverse. Dalla pratica clinica emerge come per i pazienti pediatrici oncologici si rendano necessarie dosi più alte di MTX che per i pazienti adulti e che, quindi, la sottopopolazione dei bambini trattati con MTX, rappresenti il sottogruppo di soggetti più a rischio di sviluppare tossicità indotte da tale farmaco. Numerosi studi farmacogenetici sono stati condotti al fine di identificare potenziali fattori genetici predittivi del rischio di sviluppare tossicità dopo somministrazione di MTX. Tra questi si evidenzia come le varianti MTHFR A1298C e C677T siano tra le più studiate in tale contesto. Tre meta-analisi sono state condotte fino al 2012 per fornire una stima conclusiva dell'associazione tra tali SNPs ed il rischio di sviluppare tossicità da MTX. Tuttavia, solo una di queste si è specificatamente focalizzata sulla popolazione pediatrica e, dal 2012 in avanti, altri studi farmacogenetici sono stati condotti nell'ambito. A fronte di quanto detto, l'obiettivo del presente lavoro è stato quello di condurre una revisione sistematica della letteratura, seguita da meta-analisi, al fine di produrre una stima aggiornata dell'associazione tra gli SNPs A1298C e C677T del gene MTHFR e l'insorgenza di tossicità indotta da MTX in pazienti oncologici pediatrici.

La revisione sistematica della letteratura è stata condotta ad agosto 2016 utilizzando i databases Cochrane Library, PubMed, EMBASE e Web of Science. Sono stati definiti eleggibili tutti gli studi, pubblicati in lingua inglese, in cui fossero riportati in maniera esaustiva i dati di associazione farmacogenetica tra gli SNPs MTHFR A1298C, C677T e la tossicità indotta da MTX in pazienti pediatrici. Per ciascuno degli studi inclusi nella revisione sono stati estratti i dati relativi a i) numerosità, etnia, tipo di neoplasia, sesso ed età dei pazienti arruolati, ii) protocollo di trattamento farmacologico e dose di MTX somministrata, iii) tipo di tossicità sviluppata, grado di severità delle reazioni avverse e criteri clinici utilizzati per stabilirne la gravità, iv) genotipo per le varianti in studio. La qualità degli studi primari è stata valutata utilizzando i criteri della Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. Le tossicità sono state classificate come non-ematologiche

(epatotossicità e mucositi) ed ematologiche. La stima meta-analitica della correlazione tra le varianti MTHFR C677T, A1298C e la tossicità, ematologica e non, indotta da MTX è stata espressa come RRs e relativi intervalli di confidenza al 95%, applicando i modelli di ereditarietà genetica recessivo, dominante ed omozigote. È stata utilizzata una meta-analisi ad effetti fissi o random a seconda, rispettivamente, dell'assenza o della presenza di eterogeneità tra gli studi inclusi ($I^2 \geq 50\%$). Sono state, inoltre, condotte analisi di sensibilità e, ove possibile, meta-analisi per sottogruppi.

Dalla ricerca bibliografica sono emersi 1082 studi, di cui 14 studi sono risultati essere eleggibili per la meta-analisi. I pazienti pediatrici arruolati in questi studi erano di etnia caucasica ($N_{\text{studi}}=6$), asiatica ($N_{\text{studi}}=5$), africana ($N_{\text{studi}}=1$) o mista ($N_{\text{studi}}=2$). Nello specifico tali lavori hanno incluso bambini affetti da LLA ($N_{\text{studi}}=9$), LLA o linfoma ($N_{\text{studi}}=3$), linfoma non di Hodgkin ($N_{\text{studi}}=1$) od osteosarcoma ($N_{\text{studi}}=1$). Tra le tossicità sperimentate, quelle più frequentemente riportate sono state la tossicità ematologica, l'epatotossicità e le mucositi. Dei 14 studi, in 8 sono state analizzate entrambe le varianti in oggetto del gene MTHFR mentre in 6 lavori è stata valutata solo la variante C677T. Dalla meta-analisi è emersa un'associazione statisticamente significativa tra la variante C677T e l'epatotossicità di grado ≥ 2 indotta da MTX nel modello genetico dominante ($N_{\text{studi}}=7$, CC vs CT/TT: RR 0.82, 95% CI 0.67-0.99, $P=0.04$, $I^2=0\%$). Stratificando per etnia, si è inoltre evinta una correlazione significativa tra C677T e l'insorgere di epatotossicità, sia nel sottogruppo di pazienti asiatici ($N_{\text{studi}}=4$, CC/CT vs TT: RR 0.72, 95% CI 0.52-0.99, $P=0.04$, $I^2=0\%$) che in quello dei soggetti affetti da ALL ($N_{\text{studi}}=7$, CC vs CT/TT: RR 0.81, 95% CI 0.65-1.00, $P=0.05$, $I^2=78\%$). Infine, C677T è risultata essere un fattore genetico predittivo del manifestarsi di mucositi di grado ≥ 3 in tutti i modelli genetici analizzati (dominante: $P=0.03$; recessivo: $P<0.0001$; allelico: $P=0.005$). Al contrario, per quanto riguarda lo SNP A1298C, non è emersa nessuna correlazione statisticamente significativa tra tale variante e l'insorgenza di tossicità, ematologica o non, indotta dall'uso di MTX.

La presente meta-analisi rappresenta la prima condotta nell'ambito a focalizzarsi specificatamente su una popolazione pediatrica, in terapia con MTX, eterogenea per etnia. Dalle analisi ivi condotte emerge come MTHFR C677T, e non A1298C, funga da fattore genetico predittivo del manifestarsi di epatotossicità o mucositi di grado severo (grado ≥ 3) in pazienti oncologici pediatrici in terapia con MTX. Nonostante tali risultati siano incoraggianti e rispondano ad un'urgente necessità clinica, è necessario evidenziare alcune limitazioni metodologiche del presente lavoro: i) nonostante il presente lavoro sia stato pubblicato nel mese di maggio del 2018, la ricerca bibliografica è stata condotta ad agosto del 2016 e ciò rende possibile il fatto che nel frattempo siano stati pubblicati altri lavori (ad es. Lambrecht L et al, *Pharmacogenomics* 2017;18:787-795; Yazicioğlu B et al, *Turk J Haematol* 2017; 34:143-150); ii) la numerosità degli studi inclusi e la relativa dimensione campionaria sono limitate ($N_{\text{tot pazienti}}=1714$); iii) si evince forte eterogeneità tra gli studi in termini di protocollo terapeutico utilizzato (ampia variabilità in termini di dose somministrata, tipologia di regime chemioterapico scelto e durata del trattamento), a fronte della quale non è stato possibile fare analisi per sottogruppi (ad es. sulla base dell'intensità della dose). Alla luce delle limitazioni si evince che tali risultati non possano essere considerati conclusivi e che necessitino di essere confermati da ulteriori studi prospettici, di idonea dimensione campionaria.

La variante MTHFR C677T è risultata essere predittiva del rischio di sviluppare epatotossicità o mucositi di grado severo (grado ≥ 3) in pazienti oncologici pediatrici in terapia con metotrexato.

Parole chiave: metotrexato, neoplasie, MTHFR

Riferimento bibliografico

[Zhu C et al. *Pharmacogenomics* J 2018](#)



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 Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott. Debora Curci (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott.ssa Eleonora Rofi (Università di Pisa) 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

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 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 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 con oggetto: CANCELLA.