

**Newsletter Numero 112 – Dicembre 2018**

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

Sommario**Oncologia**

- Livelli di metilazione in relazione allo sviluppo di mucosite orale indotta da metotressato in bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta
- Outcome clinico della vinorelbina metronomica nel carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato: correlazioni con farmacocinetica e polimorfismi del gene MDR1

Neurologia

- Effetto di mutazioni rare in set di geni correlati con le sinapsi sulla risposta al trattamento a breve termine con antipsicotici in pazienti Cinesi affetti da schizofrenia
- Studio di associazione tra varianti genetiche di COMT, DRD2 e DRD3 e risposta alla terapia antipsicotica in pazienti messicani affetti da schizofrenia

La metanalisi del mese

- Effetto del metabolismo del citocromo CYP2C19 sull'efficacia e tossicità dei farmaci anti-depressivi: uno studio di meta-analisi di dati genome-wide

ONCOLOGIA**LIVELLI DI METILAZIONE IN RELAZIONE ALLO SVILUPPO DI MUCOSITE ORALE INDOTTA DA METOTRESSATO IN BAMBINI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA**

A cura della Dott.ssa Letizia Pugnetti

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è un tumore del sangue a rapida progressione che prende origine dai linfociti ed è caratterizzata dall'accumulo di queste cellule neoplastiche nel sangue, nel midollo osseo e in altri organi. La LLA è il tumore più frequente in età pediatrica e la sua prognosi è progressivamente migliorata negli ultimi decenni, raggiungendo un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 90% nei paesi più sviluppati. Il trattamento della LLA è basato sulla somministrazione di numerosi farmaci anti-tumorali fra cui il metotressato (MTX). Recentemente è emerso che il 20% dei bambini affetti da LLA che ricevono metotressato ad alte dosi sviluppano come effetto avverso mucosite orale ovvero un'inflammatione a livello del cavo orale.

Il metrotressato è un antagonista competitivo dell'acido folico, che è necessario per la sintesi del nucleoside timidina, e dunque del DNA. Più specificamente questo farmaco è un inibitore della metionina-adenosina transferasi, che comporta una riduzione dei livelli di metionina e di S-adenosil-metionina (SAM) e che quindi causa una diminuzione dei livelli di metilazione del DNA. La metilazione del DNA è quel processo in cui gruppi metilici si legano alla citosina-fosfato-guanina (CpG), inducendo in questo modo "silenzamento genico". I gruppi metilici vengono trasferiti da SAM al DNA, RNA e proteine, formando così la S-adenosil-omocisteina (SAH). Le variazioni nei livelli di SAM e SAH e nel loro rapporto sono considerati marcatori di metilazione intracellulare. Mentre lo stato di metilazione del genoma può essere valutati in diversi modi, fra cui la valutazione della metilazione degli elementi Nuclear 1 Long Interspersed (LINE1). Ad oggi non sono stati pubblicati studi riguardo lo stato di metilazione del DNA in relazione allo sviluppo della mucosite orale associata alla chemioterapia. Tuttavia, la metilazione del DNA viene già considerato marcatore della tossicità indotta dalla terapia in altri tumori e malattie. In questo studio è stata valutata l'ipotesi che la terapia con metrotressato ad alte dosi inibisca la metilazione del DNA, e che sia dunque associata allo sviluppo di mucosite orale nei bambini affetti da ALL.

Per questo scopo sono stati arruolati 82 bambini affetti da ALL sottoposti a terapia con metrotressato ad alto dosaggio (HD-MTX 4 x 5g / m²).

Sono stati valutati i livelli plasmatici di SAM, di SAH e il livello di metilazione del DNA LINE1 prima dell'inizio della terapia con MTX (T0) e due settimane dopo la fine della terapia (T1).

In totale, 17 pazienti (21%) hanno sviluppato mucosite orale indotta da metrotressato. Dallo studio è emerso che i livelli plasmatici di SAM sono risultati significativamente più bassi (media -16.1 nmol / L [-144.0 - +46.0]) dopo la terapia (p value <0.001), mentre i livelli di SAH e il rapporto SAM: SAH non cambiavano significativamente.

Dall'analisi epigenetiche di LINE1, il suo livello di metilazione è significativamente aumentato (media + 1,4% [-1,1 - + 6,5]) dopo la terapia (p value <0,001). Mentre non è emersa alcuna correlazione fra i livelli di SAM-SAHA e la percentuale di metilazione di LINE1 dallo stadio T0 a T1.

L'aumento dell'1-2% nello stato di metilazione del DNA LINE1 dopo trattamento è risultato in linea con precedenti studi in altre malattie; per esempio pazienti affetti da artrite reumatoide in terapia con metrotressato presentano un aumento dell'1-2% nel livello di 5-metilcitosina che è un altro marcatore di metilazione rispetto ai controlli sani. Tuttavia l'aumento dei livelli di metilazione di LINE1 è risultato contraddittorio rispetto a quanto ipotizzato. Una possibile spiegazione di questo è che nella terapia della LLA il metrotressato viene somministrata assieme ad altri farmaci come per esempio la mercaptopurina o la somministrazione di folati; è possibile che l'effetto inibitorio del metrotressato e della mercaptopurina sulla metilazione del DNA sia mascherato dalla terapia con folati.

Infine è stato valutata la metilazione associato all'affetto avverso indotto dal chemioterapico. Al T0 i livelli di SAM e SAH e il loro rapporto non sembrano correlare con lo sviluppo di infiammazioni a livello del cavo orale, così come la metilazione di LINE1. Inoltre, non è emersa alcuna associazione fra la variazione dei livelli dei due marcatori prima e dopo la terapia e lo sviluppo di mucosite. Questi risultati non confermano l'ipotesi iniziale; tuttavia, uno studio recente ha dimostrato che l'ipermetilazione in CpG1 e CpG2 del promotore del gene γ -glutamyl hydrolase (GGH), può ridurre significativamente l'espressione dell'mRNA di GGH nella LLA pediatrica. Pertanto, saranno necessarie ulteriori analisi epigenetiche per valutare se lo stato di metilazione gene-specifico possa essere utilizzato come marcatore della tossicità indotta da metrotressato e quindi dei suoi effetti avversi.

In conclusione, i livelli dei marcatori di metilazione sono risultati modificati in seguito alla terapia con metrotressato ad alte dosi, ma non è stato dimostrato che questi siano associati allo sviluppo di mucosite orale indotta da metrotressato nei pazienti pediatrici affetti da ALL.

Parole chiave: metrotressato, epigenetica, leucemia linfoblastica acuta

Riferimento bibliografico

Oosterom N et al. *PLoS One* 2018, 13(7): e0199574

OUTCOME CLINICO DELLA VINOURELBINA METRONOMICA NEL CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE AVANZATO: CORRELAZIONI CON FARMACOCINETICA E POLIMORFISMI DEL GENE *MDR1*

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

La chemioterapia metronomica prevede la somministrazione frequente di basse dosi di un singolo farmaco, particolarmente adatta come terapia palliativa in pazienti anziani già sottoposti a diverse linee terapeutiche. Studi clinici di fase I-II sull'uso di schemi metronomici di vinorelbina (VNR) in varie patologie tumorali hanno riportato *outcome* di efficacia accettabili e tossicità gestibili (Kontopodis E et al. *J Chemother* 2013,25:49–55; Camerini A et al. *BMC Cancer* 2015,15:359; Mencoboni M et al. *Anticancer Res* 2017,37:3189–94; Guetz S et al. *Onco Targets Ther* 2017,10:1081–9; Briasoulis E et al. *Clin Cancer Res* 2009,15:6454–61; Briasoulis E et al. *BMC Cancer* 2013,13:263; Di Desidero T et al. *Invest New Drugs* 2016,34:760–70). Dosi orali tra 20 e 70 mg 3 volte a settimana sono state correlate linearmente con i livelli plasmatici allo stato stazionario di VNR, senza evidenza di accumulo (Briasoulis E et al. *Clin Cancer Res* 2009,15:6454–61). L'eliminazione del farmaco è prevalentemente epatica con metabolismo dal CYP3A4/5 ed escrezione biliare (glicoproteina-P), ed in parte renale, con ampia variabilità interindividuale. Parte di questa variabilità è stata associata con polimorfismi del gene *MDR1*, in particolare *MDR1*-2677G > T (rs2032582) e *MDR1*-3435C > T (rs1045642) che determinano una ridotta attività della glicoproteina-P (Wong M et al. *J Clin Oncol* 2006,24:2448–55; Wong M et al. *Clin Pharmacol Ther* 2005,77:33–42; Vivona D et al. *Oncol Lett* 2014,7:1313–9). Anche studi clinici su pazienti con tumore al polmone hanno suggerito un ruolo del polimorfismo *MDR1* -3435C> T nella risposta al trattamento (Viñolas N et al. *Lung Cancer* 2011,71:191–8).

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la correlazione tra l'efficacia e la tossicità della somministrazione metronomica di VNR e l'esposizione al farmaco secondo parametri di farmacocinetica e farmacogenetica.

Lo studio è stato condotto su pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, con età ≥ 70 anni, *naïve* o pre-trattati e non candidabili a terapia con cisplatino, con ECOG performance status (PS) ≤ 3 e adeguata funzione renale, epatica e midollare. Il dosaggio è stato stabilito sulla base della tollerabilità, per cui i primi 8 pazienti sono stati trattati con 20 mg a giorni alterni, i successivi (n=63) con 30 mg a giorni alterni e 11 con 50 mg 3 volte a settimana.

Sono stati arruolati 82 pazienti, per lo più uomini (79.3%), di età superiore a 70 anni (62.2%) e con PS <2 (75.6%), e nel 28% dei casi *naïve* al trattamento. La durata media della terapia è stata di 24 settimane; 23 pazienti hanno continuato il trattamento oltre la media, senza tossicità gravi, e sono stati considerati avere un beneficio a lungo termine. La sopravvivenza globale mediana (OS) è stata di 27 settimane (32 settimane nei *naïve*) ed il tasso di sopravvivenza a 3, 6 e 12 mesi era pari a 80%, 51% e 25% rispettivamente.

Il trattamento è stato interrotto per progressione (n=41), deterioramento del PS (n=20), tossicità (n=12, in particolare 8 neutropenie G4, 1 neutropenia G3, 2 astenie G3 e 1 stipsi G3) e scelta del paziente (n=2) o altre cause non correlate al trattamento (n=4). Né l'OS né l'insorgenza di tossicità sono risultate correlate con la presenza di polimorfismi del gene *MDR1*. I livelli plasmatici del farmaco si sono rivelati altamente variabili tra i pazienti, senza differenze significative tra i diversi schemi terapeutici utilizzati. Tra tutte le variabili considerate, solo la conta piastrinica è risultata positivamente correlata con i livelli di VNR (p=0.014). Tuttavia, la significatività è stata persa dopo l'esclusione di un dato *out-layer*. Non è stata riscontrata una correlazione tra OS e livelli plasmatici del farmaco, che tuttavia erano significativamente più elevati nei pazienti con tossicità di grado 3-4.

In conclusione, questo studio suggerisce che la VNR orale metronomica è associata con una OS mediana simile ad altri schemi di trattamento nei pazienti anziani e/o pre-trattati affetti da NSCLC. I livelli plasmatici del farmaco non correlano con l'outcome della terapia, ma con l'insorgenza di tossicità gravi. La presenza di polimorfismi *MDR1* non influenza i livelli di VNR né l'efficacia e sicurezza del trattamento.

Limite dello studio è rappresentato dalla natura osservazionale; tuttavia le misure di *outcome* scelte sono parametri valutabili in maniera oggettiva (OS e tossicità gravi). Ad ogni modo, l'obiettivo principale dello studio non era quello di dimostrare l'efficacia clinica degli schemi terapeutici utilizzati ma di individuare possibili caratteristiche biologiche determinanti la risposta al trattamento.

Parole chiave: NSCLC, *MDR1*, vinorelbina metronomica

Riferimento bibliografico

[Gusella M](#) et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018 Dec 12 [Epub ahead of print]

NEUROLOGIA

EFFETTO DI MUTAZIONI RARE IN SET DI GENI CORRELATI CON LE SINAPSI SULLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO A BREVE TERMINE CON ANTIPSIKOTICI IN PAZIENTI CINESI AFFETTI DA SCHIZOFRENIA

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Gli antipsicotici rappresentano i farmaci di scelta nella gestione della schizofrenia, ma la risposta a tali farmaci presenta una notevole variabilità interindividuale. Gli studi disponibili suggeriscono che la genetica fornisca un importante contributo a tale variabilità. Dal momento che gli studi di *genome-wide association* disponibili non hanno permesso di individuare un gran numero di varianti geniche comuni associate a questo tratto, è stato ipotizzato che le varianti geniche rare possano giocare un ruolo importante. In particolare, dal momento che numerosi farmaci svolgono la propria azione tramite un legame ai recettori, la metodica del *whole exome sequencing* (WES) può offrire un buon rapporto costo-efficacia per lo studio delle varianti rare coinvolte nella risposta ai farmaci. Inoltre, varianti rare localizzate in geni che fanno parte di uno specifico set potrebbero aiutare a definire sottotipi di malattia caratterizzati dalla non-risposta a un determinato trattamento. Gli autori dello studio hanno condotto un trial clinico randomizzato per la valutazione della risposta agli antipsicotici dopo un trattamento di sei settimane in pazienti affetti da schizofrenia. I pazienti *excellent responder* e *non-responder* sono stati selezionati per un iniziale studio di WES e successiva validazione dei geni più promettenti tramite *targeted sequencing*.

Lo studio ha incluso 3023 pazienti affetti da schizofrenia, reclutati in Cina tra il 2010 e il 2011 per un trial clinico multicentrico, randomizzato, *open-label*. I criteri di inclusione erano i seguenti: origine Cinese Han, diagnosi di schizofrenia e score > 60 sulla Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). I criteri di esclusione comprendevano gravidanza o allattamento, controindicazione ai farmaci antipsicotici, patologie mediche severe o non stabili e patologie cardiache.

Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento di sei settimane con un antipsicotico scelto in maniera random tra cinque antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina, quetiapina, aripiprazolo e ziprasidone) o uno tra due antipsicotici tipici (perfenazina e aloperidolo). L'efficacia del trattamento è stata misurata alle settimane 2, 4 e 6 in base alla variazione dello score PANSS rispetto al *baseline*. Tra i pazienti che hanno mostrato la migliore e la peggiore risposta sono stati scelti 170 pazienti per gruppo per il WES. I restanti pazienti sono stati inclusi nella fase di validazione con *targeted sequencing*. Dopo l'esclusione di alcuni

pazienti per i quali il DNA non era disponibile, o i cui campioni non hanno superato il controllo di qualità, lo studio ha incluso un totale di 316 pazienti nella fase di WES e 1920 pazienti per la validazione. Le differenze nella riduzione dello score PANSS tra i sei gruppi (5 diversi antipsicotici atipici e uno tra due antipsicotici tipici) sono state analizzate utilizzando il test del chi quadrato. Inoltre, è stata effettuata anche un'analisi che ha unito i gruppi in un unico campione, per aumentare il potere statistico. Le varianti geniche comuni sono state analizzate singolarmente, mentre per le varianti rare si è utilizzato un approccio *gene-based*, per analizzare l'effetto combinato di varianti non sinonime. Soltanto geni con almeno due varianti rare dannose sono stati inclusi nell'analisi. Per valutare se i *non-responder* presentassero un carico maggiore di varianti rare è stato utilizzato un test a una coda. La correzione per test multipli è stata effettuata secondo Bonferroni. È stata inoltre effettuata un'analisi *gene-set* per valutare, in particolare, l'effetto di geni coinvolti nell'attività sinaptica.

I gruppi di *responder* e *non-responder* inclusi nello studio di WES non presentavano differenze relativamente a età e sesso. Inoltre, tra i sei gruppi non sono state osservate differenze significative relativamente all'efficacia dei diversi farmaci antipsicotici. Tra le varianti comuni [frequenza dell'allele minore (MAF) > 5%] o tra i geni che presentavano almeno due varianti rare non sinonime, nessuno è risultato associato alla risposta ad antipsicotici dopo correzione per test multipli.

L'analisi *gene-set* ha mostrato un *enrichment* di varianti rare tra i *non-responder* rispetto ai *responder* per i set "ridotte correnti sinaptiche mediate dai recettori NMDA (N-methyl-D-aspartate)" (numero di geni = 13; numero di varianti rare nei *non-responder* = 42; numero di varianti rare nei *responder* = 19) e "ridotte correnti sinaptiche mediate dai recettori AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isocanole propionic acid)" (numero di geni = 17; numero di varianti rare nei *non-responder* = 36; numero di varianti rare nei *responder* = 14). L'*enrichment* è risultato specifico per varianti rare dannose non-sinonime e assente per varianti rare sinonime. La validazione sul campione indipendente ha confermato l'associazione del set "ridotte correnti sinaptiche NMDA-mediate" con la risposta agli antipsicotici ($p = 0.009$)

I risultati suggeriscono che una riduzione della trasmissione sinaptica nei neuroni glutamatergici possa giocare un ruolo nell'efficacia dei farmaci antipsicotici. Le limitazioni dello studio includono la dimensione del campione limitata per uno studio focalizzato sulle varianti rare, in particolare per la fase di *discovery*, che ha comportato la necessità di effettuare analisi *gene-based* e *gene-set* sulla base di geni candidati e non secondo un approccio *hypothesis-free*. Inoltre, lo studio non ha incluso informazioni relativamente alla dose del farmaco, alla durata di malattia, a trattamenti precedenti con antipsicotici o ad altre variabili ambientali potenzialmente rilevanti (ad esempio informazioni relativamente alla dieta o al fumo di sigaretta).

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra varianti rare localizzate nei geni coinvolti nella riduzione delle correnti sinaptiche NMDA-mediate e scarsa risposta agli antipsicotici in pazienti di origine Cinese Han affetti da schizofrenia.

Parole chiave: antipsicotici, schizofrenia, correnti sinaptiche NMDA-mediate (analisi gene-set)

Riferimento bibliografico

[Wang Q et al. JAMA Psychiatry 2018, 75\(12\):1261-9](#)

STUDIO DI ASSOCIAZIONE TRA VARIANTI GENETICHE DI *COMT*, *DRD2* E *DRD3* E RISPOSTA ALLA TERAPIA ANTIPSICOTICA IN PAZIENTI MESSICANI AFFETTI DA SCHIZOFRENIA

A cura della Dott.ssa Donatella Carretta

La schizofrenia è una patologia mentale cronica gravemente invalidante, caratterizzata da sintomi positivi, negativi e cognitivi. Ad eziologia sconosciuta, si pensa sia una malattia multifattoriale, determinata da fattori biologici e ambientali. Il trattamento della schizofrenia è basato sull'uso di farmaci antipsicotici (AP) tipici e atipici; nella risposta agli AP giocano un ruolo centrale fattori genetici. Il *pathway* dopaminergico, su

cui agiscono gli AP, è il principale target degli studi farmacogenetici sulla schizofrenia. Infatti, i polimorfismi del gene *DRD2* sono stati associati alla risposta agli AP, come pure quelli del *DRD3*. Lo SNP Ser9Gly del gene *DRD3* è uno dei più studiati: l'allele Ser è stato correlato alla resistenza alla clozapina ed è stato associato alla risposta dei sintomi negativi nei pazienti trattati con risperidone. L'allele Gly è stato associato ad una scarsa risposta, sebbene il genotipo Gly/Gly sia stato associato ad una buona risposta alla olanzapina. Pertanto, è stato proposto che l'allele Ser potrebbe avere un ruolo come mediatore della risposta agli AP tipici e l'allele Gly nella risposta agli AP atipici. L'enzima COMT ha un ruolo essenziale nel metabolismo della dopamina; il polimorfismo funzionale Val158Met del gene *COMT* è stato correlato a differenti livelli di attività enzimatica. Il genotipo Val/Val è associato ad un aumento dell'attività dell'enzima di 3-4 volte rispetto al genotipo Met/Met. Lo scopo del presente studio è l'analisi delle associazioni dei polimorfismi dei geni *DRD2*, *DRD3* e *COMT* con la risposta alla terapia con AP nei pazienti Messicani con schizofrenia.

La popolazione studiata consisteva di pazienti Messicani affetti da schizofrenia, diagnosticati secondo i criteri del DSM-V. Sono stati esclusi i pazienti con condizioni mediche di comorbidità o con disturbi correlati a sostanze in grado di influenzare la risposta agli AP. La risposta alla terapia è stata valutata con la *Clinical Global Impression and Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Il gruppo *responders* era costituito dai pazienti che rispondevano alla terapia con AP diversi dalla clozapina. La risposta è stata definita come almeno il 30% di riduzione del punteggio PANSS valutato alla settimana 12. Il gruppo resistente alla terapia è stato definito sulla base di una storia clinica documentata di fallimento della terapia effettuata con due o più AP (dosi minime di 600 mg/die di clorpromazina equivalenti, per ≥ 6 settimane), ma con una risposta alla clozapina. Nel gruppo ultra-resistente rientravano quei pazienti in cui la terapia aveva fallito dopo almeno due trials con AP e un trial con clozapina (almeno per 6 mesi, con un range di dosi tra 250 e 600 mg/die); questi pazienti presentavano sintomi positivi persistenti, valutati ≥ 4 (moderati o gravi) in almeno due items della sottoscala del PANSS.

La genotipizzazione dei 6 polimorfismi *COMT/Val158Met*, *DRD2* (A-241G, C376G, C939T, Taq1A) e *DRD3/Ser9Gly* è stata realizzata usando la discriminazione allelica con *TaqMan probes*.

Lo studio includeva un campione di 170 pazienti schizofrenici; di questi, 88 (52%) classificati come *responders*, 49 (29%) resistenti e 33 (19%) ultra-resistenti alla terapia. Nel gruppo *responders*, sono stati usati i seguenti AP: risperidone (30%), olanzapina (20%), sulpiride (18%), aloperidolo (15%), trifluoperazina (7%), amisulpiride (6%), perfenazina (2%) e zuclopenthixolo (2%). Tutti i pazienti resistenti erano in trattamento con clozapina. Nel gruppo ultra-resistente alla terapia è stato rilevato un esordio della malattia più precoce ed una maggiore durata di psicosi non trattata. La riduzione media del punteggio totale PANSS nel gruppo *responders* era del 55% (SD 10).

Sono stati analizzati 4 SNP nel gene *DRD2*: Taq1A, C939T, C376G e A-241G. Riguardo A-241G, il gruppo resistente al trattamento ha mostrato una frequenza maggiore dell'allele G rispetto agli altri due gruppi ($\chi^2=15,84$, $P=0,00036$). Riguardo al polimorfismo *COMT/Val158Met*, il gruppo *responders* presentava una frequenza maggiore dell'allele Val rispetto al gruppo ultra-resistente alla terapia ($\chi^2=10,24$, $P=0,00137$). Per il polimorfismo *DRD3/Ser9Gly*, l'analisi della frequenza dei genotipi ha mostrato una tendenza, nel gruppo ultra-resistente, di una percentuale maggiore di Ser/Gly ($\chi^2=8,50$, $P=0,0142$) e di portatori dell'allele Gly (67%) rispetto al gruppo dei *responders* (44%) ($\chi^2=5,77$, $P=0,016$). Un'analisi finale ha mostrato che i genotipi Met/Met di *COMT/Val158Met* e Ser/Gly di *DRD3/Ser9Gly* erano predittivi per il gruppo resistente al trattamento, con una classificazione adeguata nel 66,0% dei soggetti. Tuttavia, includendo le variabili cliniche, il più importante fattore predittivo della resistenza era la giovane età di esordio della malattia, mentre il genotipo Ser/Gly di *DRD3/Ser9Gly* non faceva più parte del modello di predizione. Questo secondo modello identificava il 71,4% dei soggetti.

L'identificazione dei pazienti schizofrenici resistenti al trattamento all'inizio della gestione terapeutica sarebbe utile perché non solo eviterebbe numerosi insuccessi terapeutici ma limiterebbe il deterioramento causato dalla mancanza di risposta ai farmaci. Nel presente studio, il gruppo di pazienti ultra-resistente ha ricevuto le dosi più alte di farmaco, seguito dal gruppo resistente. I *responders* presentavano una maggiore frequenza dell'allele Val rispetto ai pazienti del gruppo ultra-resistente che mostrava invece una maggiore

frequenza dell'allele Met, associata ad una ridotta degradazione della dopamina (una maggiore disponibilità di dopamina a livello del circuito mesolimbico è correlato ai sintomi positivi). Questi dati sono in accordo con studi della letteratura di *next-generation sequencing* che riportano associazioni dell'allele Met con grave psicopatologia, scarsa risposta, resistenza agli AP convenzionali e necessità di usare dosi maggiori di farmaco nei pazienti resistenti.

Per lo SNP A-241G, il gruppo resistente al trattamento mostrava una maggiore frequenza dell'allele G rispetto agli altri gruppi, in accordo a precedenti studi della letteratura che hanno riportato un'associazione tra l'allele A e la risposta alla terapia e tra l'allele G e la mancanza di risposta. L'analisi dello SNP Ser9Gly del gene *DRD3* ha mostrato una tendenza alla significatività, con una maggiore frequenza del genotipo Ser/Gly e dell'allele Gly nel gruppo ultra-resistente rispetto al gruppo *responders*; i dati della letteratura in merito sono, tuttavia, contrastanti. Le limitazioni dello studio risiedono nel fatto che sono stati studiati solo un numero ridotto di SNP e che il campione di popolazione analizzato è stato troppo piccolo per effettuare stratificazioni di altri gruppi per le analisi statistiche.

In una popolazione di pazienti Messicani affetti da schizofrenia, gli SNP *COMT/Val158Met* e *DRD3/Ser9Gly* sono associati alla risposta alla terapia con antipsicotici. Lo SNP A-241G del gene *DRD2* è invece correlato alla resistenza al trattamento. Infine, Met/Met del gene *COMT* e Ser/Gly del gene *DRD3* mostrano un effetto predittivo associato al fenotipo resistente al trattamento

Parole chiave: farmacogenetica, dopamina, resistente al trattamento, ultra-resistente al trattamento

Riferimento bibliografico

[Escamilla R](#) et al. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018, 14:2981-7.

LA METANALISI DEL MESE

EFFETTO DEL METABOLISMO DEL CITOCROMO CYP2C19 SULL'EFFICACIA E TOSSICITÀ DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI: UNO STUDIO DI META-ANALISI DI DATI *GENOME-WIDE*

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

Il disturbo depressivo maggiore rappresenta la prima causa di disabilità a livello globale. Nonostante ad oggi si disponga di un'ampia gamma di farmaci efficaci nella terapia della depressione maggiore, i tassi di remissione della malattia dopo trattamento non sono elevati, plausibilmente a causa dell'elevata variabilità individuale nella risposta clinica ai farmaci e ad una scarsa *compliance* al trattamento. La variabilità genetica individuale nella risposta ai farmaci è stata suggerita influenzare la risposta clinica ai farmaci antidepressivi. Dalla letteratura si evince come varianti genetiche del citocromo CYP450 siano predittive dei livelli plasmatici dei metaboliti di tali farmaci. Al contrario, i dati di correlazione tra tali SNPs e la risposta agli antidepressivi risultano essere controversi. Delle varie isoforme di CYP450 studiate, CYP2C19 risulta essere quella più fortemente implicata nel metabolismo di citalopram ed escitalopram, due inibitori selettivi del reuptake della serotonina largamente prescritti a livello globale. Nello specifico, nei metabolizzatori lenti per CYP2C19 sono state riscontrate concentrazioni elevate di tali farmaci antidepressivi, potenzialmente risultanti in un aumentato rischio di sviluppare effetti avversi. Al contrario, nei metabolizzatori ultra-rapidi si è evinta una ridotta esposizione alle due molecole, a sua volta plausibilmente risultante in una mancata efficacia del trattamento. Obiettivo del presente studio è quello di offrire una stima meta-analitica della correlazione tra i fenotipi metabolici per CYP2C19 e la risposta clinica a citalopram/escitalopram combinando le stime di associazione farmacogenetica ottenute da 4 studi *genome-wide* condotti nell'ambito.

Sono stati inclusi nella presente meta-analisi 4 studi farmacogenetici *genome-wide* (GENDEP: n=499; STAR*D, n=1948; PGRN-AMPS, n=520; GenPod, n=240) in cui sono stati arruolati pazienti affetti da depressione maggiore ed in trattamento con citalopram/escitalopram per 8 settimane (PGRN-AMPS) o 12 settimane (GENDEP, STAR*D, GenPod). L'efficacia della terapia con tali molecole è stata misurata come miglioramento percentuale dei sintomi e come remissione della malattia (a tale proposito, in ciascuno studio primario, sono state usate diverse scale cliniche di misurazione). La tossicità correlata all'uso di citalopram/escitalopram è stata dicotomizzata come presente o assente ai fini della meta-analisi. Gli effetti avversi sono stati, inoltre, raggruppati in differenti categorie (ad es: effetti avversi gastrointestinali, cardiovascolari, del sistema nervoso centrale, disturbi del sonno e disturbi sessuali). In virtù del fatto che la tossicità da citalopram/escitalopram si manifesta principalmente nelle prime settimane di trattamento, è stata meta-analizzata la correlazione tra i profili metabolici e l'insorgenza di tossicità separatamente a 2-4 settimane, 6 settimane e 8-9 settimane dall'inizio del trattamento farmacologico. Sono stati analizzati i seguenti profili metabolici: i) metabolizzatori lenti, ii) metabolizzatori intermedi ed intermedi+, iii) metabolizzatori rapidi e rapidi+ e iv) metabolizzatori ultra-rapidi. Tali fenotipi sono stati definiti sulla base del genotipo delle varianti funzionali rs4244285 e rs12248560 del gene CYP2C19. Le stime meta-analitiche sono state calcolate come differenza media standardizzata (DMS) o odd ratio (OR) e relativi intervalli di confidenza (95% IC), applicando meta-analisi a effetti fissi e random.

Sono 2558 i pazienti inclusi nella meta-analisi della correlazione tra fenotipi metabolici per CYP2C19 e l'efficacia clinica di citalopram ed escitalopram. Rispetto ai metabolizzatori rapidi, quelli lenti presentano un maggiore miglioramento dei sintomi clinici (DMS=0.43, IC 95%: 0.19-0.66, P=0.00037, $I^2=11.5\%$) nonché tassi di remissione più elevati (OR 1.55, 95% IC: 1.23-1.96, P=0.00025, $I^2=0\%$). Al contrario, gli altri fenotipi metabolici non differiscono dai metabolizzatori rapidi in termini di miglioramento dei sintomi o tassi di remissione della malattia. Sono, invece, 2037 i pazienti inclusi nella meta-analisi della correlazione tra fenotipi metabolici per CYP2C19 e l'insorgenza di reazioni avverse indotte dall'uso di citalopram ed escitalopram. A 2-4 settimane dall'inizio del trattamento, i metabolizzatori lenti presentano un maggior rischio di sviluppare eventi avversi gastro-intestinali (OR 1.26, 95% IC: 1.08-1.47, P=0.0033), del sistema nervoso centrale (OR 1.28, 95% IC: 1.07-1.53, P=0.0068) e della sfera sessuale (OR 1.52, 95% IC: 1.23-1.87, P=0.0001) rispetto ai metabolizzatori rapidi. Inoltre, alla sesta settimana dall'inizio del trattamento, i metabolizzatori lenti mostrano un maggior rischio di insorgenza di eventi avversi sessuali (OR 1.64, 95% IC: 1.23-2.17, P=0.0007) ma non di eventi avversi di altra natura quando comparati ai metabolizzatori rapidi. Non si evincono differenze tra i diversi fenotipi metabolici in termini di reazioni avverse insorte a 9 settimane dall'inizio del trattamento. Infine, i metabolizzatori lenti non presentano un aumentato rischio di *dropout* dallo studio rispetto ai metabolizzatori rapidi.

Dalla letteratura si evince come il contributo della variabilità genetica per CYP2C19 nel modulare la risposta clinica agli antidepressivi dipenda, oltre che da meccanismi farmacocinetici (metabolismo), anche da meccanismi farmacodinamici, in quanto l'attività di CYP2C19 è risultata impattare sulla neurotrasmissione centrale e sulle neurotrofine implicate nella farmacodinamica degli antidepressivi. La presente meta-analisi suggerisce come, a fronte della somministrazione di dosi standard di citalopram ed escitalopram, i metabolizzatori lenti presentino un miglioramento dei sintomi e più elevati tassi di remissione della malattia rispetto ai metabolizzatori rapidi, senza, peraltro, avere un più elevato numero di *dropouts* rispetto agli altri fenotipi metabolici. Si evidenzia come il presente lavoro rappresenti la prima meta-analisi condotta in tale contesto su una così ampia dimensione campionaria. Tuttavia, si riscontrano alcuni limiti intrinseci alla natura dello studio, quali: i) la ridotta numerosità di metabolizzatori lenti nel campione in analisi (nella popolazione caucasica tale fenotipo metabolico rappresenta ammonta al 2% circa del totale) risultante in una ridotta potenza statistica dello studio; ii) la mancanza di dati relativi all'insorgenza di reazioni avverse per una consistente quota di pazienti arruolati nei 4 studi *genome-wide*. Gli Autori suggeriscono come, nella realtà clinica, si renda necessario un attento monitoraggio della tossicità da citalopram ed escitalopram durante le prime fasi di trattamento, soprattutto per il sottogruppo di metabolizzatori lenti per CYP2C19.

I metabolizzatori lenti per CYP2C19, quando comparati ai metabolizzatori rapidi, mostrano una migliore risposta clinica a citalopram ed escitalopram in termini di efficacia ma un più alto rischio di sviluppare tossicità iatrogena durante le prime settimane di trattamento.

Parole chiave: citalopram, escitalopram, depressione maggiore, CYP2C19

Riferimento bibliografico

[Fabbri C](#) et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018, 28(8):945-54.



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; 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

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Vice-Direttore Coordinatore	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano) 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 Donatella Carretta (Università di Bologna) Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Letizia Pugnetti (Università di Trieste)

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.