

**Newsletter Numero 113 – Gennaio 2019**

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

**Sommario****Neurologia**

- Il genotipo del gene può essere utile a predire l'efficacia e la sicurezza della terapia con op-piacei nel chronic low back pain: risultati di uno studio retrospettivo in una popolazione ita-liana
- Riduzione dell'attività del CYP2D6, misurato come rapporto metabolico O/N-desmetilvenlafaxina, nei pazienti portatori della variante CYP2D6\*41 - Studio sul monito-raggio terapeutico dei farmaci in una corte di 1.003 pazienti scandinavi
- Associazione tra geni correlati all'obesità e alla cardiopatia ischemica e risposta al tratta-mento con SSRI nel disturbo depressivo maggiore

**Immunomodulazione**

- Un polimorfismo a singolo nucleotidico del recettore IL6 è associato alla risposta a tocili-zumab nei pazienti affetti da artrite reumatoide

**La metanalisi del mese**

- Analisi della correlazione del polimorfismo 5-HTTLPR con la suscettibilità all'insorgenza di disturbo bipolare e la risposta clinica al trattamento farmacologico: uno studio di revisione sistematica e di meta-analisi

**NEUROLOGIA****IL GENOTIPO DEL GENE *CYP2D6* PUO' ESSERE UTILE A PREDIRE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DELLA TERAPIA CON OPIACEI NEL *CHRONIC LOW BACK PAIN*: RISULTATI DI UNO STUDIO RETROSPETTIVO IN UNA POPOLAZIONE ITALIANA**

*A cura della Dott.ssa Donatella Carretta*

Il *chronic low back pain* (CLBP) è una malattia frequente e difficile da gestire a causa della sua complessa patogenesi. Negli ultimi anni la genomica e la farmacogenetica sono state prese in considerazione come strumenti utili a predire sia il rischio di sviluppare il CLBP che l'efficacia e la sicurezza della terapia farmacologica. Valutazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche potrebbero essere inoltre utili a migliorare l'efficacia terapeutica e a prevenire al tempo stesso la comparsa di tolleranza e iperalgesia. La

maggior parte dei farmaci, specialmente gli oppiacei usati per la terapia del dolore cronico, è metabolizzata dall'enzima epatico CYP450 2D6 (*CYP2D6*, localizzato sul cromosoma 22q13.2). Pertanto, il polimorfismo genetico di questo citocromo determina la variabilità interindividuale del metabolismo di molti farmaci con conseguenti rilevanti implicazioni in termini di efficacia e sicurezza; influenza, inoltre, in misura significativa la farmacocinetica di circa il 50% dei farmaci di uso clinico. Tra gli oppiacei, la codeina e l'ossicodone sono i farmaci più prescritti tra quelli attivati da CYP2D6. In base all'entità del metabolismo dei substrati del CYP2D6 la popolazione può essere divisa nelle seguenti categorie: *extensive metabolizers* (EMs), *intermediate metabolizers* (IMs), *poor metabolizers* (PMs) e *ultrarapid metabolizers* (UMs). Le frequenze di questi fenotipi nella popolazione Caucasica sono: PMs 5%-10%, IMs 10%-15%, EMs 65%-80% e UMs 5%-10%. Il presente studio retrospettivo ha lo scopo di indagare il ruolo della genotipizzazione di *CYP2D6* nel predire l'efficacia e gli effetti collaterali di codeina/acetaminofene o ossicodone somministrati ad una popolazione di pazienti Italiani affetti da CLBP.

I pazienti con CLBP in terapia con codeina/acetaminofene o ossicodone sono stati categorizzati come "Case" (in presenza di effetti collaterali e inefficacia del trattamento analgesico) e "Control" (efficacia della terapia con oppiacei senza effetti collaterali). Sono stati esclusi i pazienti con una possibile concomitante interazione farmaco-farmaco (*drug-drug interaction*, DDI). È stata quindi valutata la correlazione tra il pattern farmacocinetico *CYP2D6* e l'efficacia/sicurezza della codeina/acetaminofene o ossicodone. La terapia era considerata efficace in presenza di una riduzione di almeno il 30% del dolore, valutato con la *Brief Pain Inventory*. La genotipizzazione di *CYP2D6* è stata realizzata usando il xTAG® *CYP2D6 Kit v3* (*Luminex*).

Sono stati analizzati 196 pazienti (66 maschi e 130 femmine); di questi, 97 sono stati trattati con codeina/acetaminofene e 99 con ossicodone o ossicodone /naloxone. Ventisette (13,8%) pazienti hanno mostrato effetti collaterali/non riduzione del dolore (Case) e 169 pazienti (86,2%) riduzione del dolore a seguito di terapia con oppiacei (Control). Circa il 15% della popolazione considerata nei due gruppi ha ricevuto una o più prescrizioni farmacologiche in aggiunta agli oppiacei. Il fenotipo EM era il più frequente in entrambi i gruppi, Case e Control, 78% e 80%, rispettivamente; le frequenze del fenotipo IM/PM (ridotta attività metabolica) erano 15% e 17%, e del fenotipo UM (aumentata attività metabolica) 7% e 3%. La distribuzione dei fenotipi di *CYP2D6* nei due gruppi studiati non differiva nei due sessi.

Le distribuzioni dell'aplotipo e diplotipo di *CYP2D6* hanno mostrato differenze significative nei gruppi Case e Control. Gli aplotipi *CYP2D6*\*6 (PM) e \*9 (IM) erano significativamente più rappresentati nel gruppo Case. A livello di diplotipo, *CYP2D6*\*1/\*11 (EM), \*4/\*6 (PM) e \*41/\*2N (UM) erano associati ad un aumentato rischio di fallimento terapeutico e di effetto tossico del trattamento. È stata riscontrata una frequenza maggiore di aplotipi \*6 (6%) e \*9 (6%) nel gruppo di pazienti che presentava effetti collaterali in assenza di beneficio clinico (Case) rispetto al gruppo Control. Inoltre, la più alta percentuale di \*2N nello stesso gruppo (7% rispetto al 3%) aumentava il rischio di effetti collaterali. Un aumentato rischio di fallimento del trattamento e di effetti tossici è stato rilevato nei genotipi \*1/\*11, \*4/\*6 e \*41/\*2N, anche se con una minore significatività.

La maggior parte dei farmaci per il dolore usati attualmente, quali gli oppiacei e gli antidepressivi, è metabolizzata dall'enzima CYP2D6. L'identificazione dei genotipi *CYP2D6* potrebbe aiutare i medici ad ottimizzare il trattamento farmacologico attraverso la selezione delle terapie più efficaci, minimizzando gli effetti collaterali. Nel presente studio, più del 10% dei pazienti che erano inizialmente trattati con codeina o ossicodone, ha interrotto il trattamento a causa di effetti collaterali e/o a causa della mancanza di beneficio clinico. La codeina e l'ossicodone sono farmaci prescritti frequentemente per il trattamento del dolore cronico grave che non può essere trattato con altre terapie farmacologiche o con trattamenti invasivi. Uno scarso effetto analgesico potrebbe essere riscontrato nel 5-10% della popolazione Caucasica che ha il fenotipo PM. Infatti, profarmaci quali la codeina, che deve essere metabolizzata da CYP2D6 in morfina per fornire l'effetto analgesico, sono spesso inefficaci in questo gruppo di pazienti. D'altro canto, i pazienti UMs hanno una maggiore quantità di espressione dell'enzima a causa della duplicazione del gene (allele \*2N) con conseguente produzione di maggiori concentrazioni plasmatiche di farmaco attivo. Nella popolazione qui esaminata si conferma la maggiore frequenza di effetti collaterali nei pazienti UMs rispetto ai

metabolizzatori normali (7% vs 2,96%). Occorre evidenziare che questi risultati emergono sia nel trattamento con codeina sia nella terapia con ossicodone, nonostante questi due farmaci abbiano due diverse vie metaboliche: la codeina è un profarmaco inattivo con metaboliti attivi (morfini), mentre l'ossicodone è un farmaco attivo con metaboliti attivi. I presenti risultati mostrano, in accordo con precedenti studi, che, in entrambi i trattamenti, un aumentato metabolismo (\*2N) espone i pazienti a maggiori effetti tossici. La principale limitazione dello studio risiede nella dimensione molto ridotta del campione esaminato, in quanto solo 27 di 224 pazienti costituivano il gruppo Case. Un altro limite è il disegno retrospettivo dello studio; non è stato pertanto possibile seguire i pazienti prospetticamente nel *follow-up*.

La ridotta attività di CYP2D6 è correlata alla mancanza di effetto analgesico di codeina e ossicodone nel *Chronic low back pain* in una popolazione Italiana; pertanto l'analisi del polimorfismo del gene *CYP2D6* potrebbe rappresentare un utile strumento per ottimizzare la terapia farmacologica analgesica in termini di sicurezza ed efficacia.

**Parole chiave:** polimorfismi, farmacogenetica, codeina, ossicodone, farmaci analgesici, medicina personalizzata.

#### Riferimento bibliografico

[Dagostino C](#) et al. *Pharmacogenomics Pers Med* 2018, 11: 179-91

### RIDUZIONE DELL'ATTIVITÀ DEL CYP2D6, MISURATO COME RAPPORTO METABOLICO O/N-DESMETILVENLAFAXINA, NEI PAZIENTI PORTATORI DELLA VARIANTE CYP2D6\*41 - STUDIO SUL MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI FARMACI IN UNA CORTE DI 1.003 PAZIENTI SCANDINAVI

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

Il CYP2D6 è l'enzima polimorfico più rilevante coinvolto nel metabolismo dei farmaci e il suo fenotipo si traduce in una sostanziale variabilità interindividuale nell'esposizione e nella risposta terapeutica a dosaggi simili degli agenti interessati. Sono stati descritti oltre 100 diversi alleli varianti del gene *CYP2D6*, che possono causare attività enzimatica ridotta, assente, aumentata o invariata e le loro frequenze dipendono spesso dall'etnia. Lo stato del metabolizzatore del CYP2D6 è suddiviso in quattro sottogruppi di fenotipi: metabolizzatori poveri (PM; portatori omozigoti di varianti alleliche non codificanti), intermedi (IM; portatori di due alleli a funzione ridotta o un allele a funzione ridotta e uno nullo), normali (NM; portatori di almeno un allele funzionale) e ultrarapidi (UM; portatori di 2 copie geniche completamente funzionali). Nelle popolazioni caucasiche, *CYP2D6*\*9, \*10 e \*41 sono i più comuni alleli varianti a funzione ridotta. Questi sono classificati collettivamente con punteggio di attività di 0,5. In particolare, l'allele *CYP2D6*\*41 è di particolare interesse per i caucasici, a causa delle sue alte frequenze alleliche in molti paesi europei.

La genotipizzazione del *CYP2D6* è sempre più implementata nella routine clinica come strumento per la valutazione del fallimento terapeutico o delle stime della dose di inizio del trattamento dei farmaci metabolizzati dal CYP2D6. Recentemente, gli Autori di questo studio hanno dimostrato che il rapporto tra i metaboliti O- e N-desmetilati della venlafaxina è un biomarcatore dell'attività del CYP2D6. La venlafaxina è sottoposta a desmetilazione O-2 mediata dal CYP2D6 come principale via metabolica; il CYP2D6 regola anche indirettamente la formazione dei metaboliti del farmaco attraverso la via secondaria di N-desmetilazione. Poiché la venlafaxina è un antidepressivo comunemente usato e con frequenti controlli della concentrazione sierica del farmaco e dei metaboliti, il rapporto metabolico O/N-desmetilvenlafaxina offre la possibilità di valutare l'impatto delle varianti alleliche del *CYP2D6* sul fenotipo dell'enzima, associando i dati sul genotipo e sui biomarcatori al monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM). Pertanto, lo scopo del presente studio è quello di confrontare l'impatto funzionale delle varianti alleliche con ridotta

attività, *CYP2D6*\*9, \*10 e \*41 sul fenotipo del *CYP2D6*, in una grande coorte Scandinava di pazienti trattati con venlafaxina.

I pazienti sono stati retrospettivamente inclusi da un servizio di TDM presso il Center for Psychopharmacology, Ospedale Diakonhjemmet, Oslo, Norvegia. I criteri di inclusione erano: genotipizzazione *CYP2D6*, valutazione concentrazione sierica della venlafaxina e dei due metaboliti con metodica UPLC-MS/MS, dopo 10 e dopo 26 ore dall'ultima assunzione. La ricerca storica nel database TDM (Swisslab II, Roche Diagnostics, Berlino, Germania) è stata eseguita per identificare i pazienti che soddisfano i criteri di inclusione durante il periodo da settembre 2007 a ottobre 2017. Le analisi degli alleli varianti del *CYP2D6* sono state eseguite utilizzando saggi PCR real-time basati su sonde Taqman. Il pannello farmacogenetico *CYP2D6* includeva gli alleli nulli *CYP2D6*\*3 (rs35742686), *CYP2D6*\*4 (rs3892097), *CYP2D6*\*5 (eliminazione del gene intero) e *CYP2D6*\*6 (rs5030655), le varianti a funzione ridotta *CYP2D6*\*9 (rs5030656), *CYP2D6*\*10 (rs1065852) e *CYP2D6*\*41 (rs28371725), così come l'analisi del numero di copie da identificare e la moltiplicazione degli alleli funzionali che danno origine al metabolismo ultrarapido. Il pannello di genotipizzazione copriva almeno il 95% della variante di alleli *CYP2D6* di rilevanza per il fenotipo *CYP2D6* nella popolazione in esame. Il rapporto metabolico O-desmetil-N-desmetilvenlafaxina (O/N-desmetilvenlafaxina) è stato utilizzato come biomarcatore del fenotipo *CYP2D6* per confrontare l'impatto funzionale di *CYP2D6*\*9-10 e *CYP2D6*\*41. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando la versione 22.0 del software IBM SPSS (IBM Corp. NY), considerando il livello di significatività statistica  $p < 0,05$ .

Un totale di 1003 pazienti sono stati inclusi dalla ricerca storica del database TDM. Tra questi, in 18 pazienti sono state rilevate più di 2 copie del gene e la presenza simultanea di alleli nulli (*CYP2D6* \* 4) o a funzione ridotta (*CYP2D6* \* 41) ed esclusi prima dell'analisi statistica. La proporzione di portatori *CYP2D6* null/null nella popolazione era del 9,3% (IC 95%, 7,7-11,3%). Tra gli alleli a variante ridotta, il *CYP2D6*\*41 è stato rilevato più comunemente nella popolazione dello studio (frequenza allelica: 6,6%) e si è trovato in combinazione con gli alleli *CYP2D6* null nel 2,9% dei pazienti (IC 95%; 2,1 - 4,2%). Le proporzioni dei portatori omozigoti degli alleli *CYP2D6* null e degli alleli *CYP2D6*\*10 erano entrambe superiori a quelle indicate dalle loro rispettive frequenze alleliche, e quindi non all'equilibrio di Hardy-Weinberg ( $P < 0,05$ ). Per tutte le altre varianti, non è stata rilevata alcuna deviazione dall'equilibrio di Hardy-Weinberg ( $P > 0,1$ ). I pazienti con *CYP2D6*\*1/\*41 avevano una MR (estimated metabolic ratios) mediana significativamente più bassa rispetto ai portatori di *CYP2D6*\*1/\*9 o *CYP2D6* \*1/\*10 ( $P < 0,001$ ), e la stessa differenza è stata osservata per *CYP2D6*\*41/null rispetto ai *CYP2D6* \*9-10/null ( $P = 0,002$ ). Nei portatori *CYP2D6*\*41/null ( $n = 31$ ), l'MR di 26 pazienti (86,7%) era nell'intervallo dei portatori *CYP2D6* null/null rispetto a solo 3 su 17 portatori di *CYP2D6*\*9-10/null (17,4%). In linea con le analisi statistiche univariate iniziali, i risultati dell'analisi di regressione lineare multipla hanno mostrato stime di MR aggiustate per covariata inferiori nei portatori di *CYP2D6*\*41 rispetto ai *CYP2D6*\*9-10. L'MR aggiustata per la covariata del sottogruppo *CYP2D6* \*41/null (MR 1.33) era più vicina al sottogruppo *CYP2D6* null/null (MR 0.47) rispetto a tutti gli altri genotipi; l'MR nei portatori di *CYP2D6*\*41/\*41 era simile ai *CYP2D6*\*9-10/null. Inoltre, le MR aggiustate per la covariata erano simili nei pazienti con i genotipi *CYP2D6*\* 9-10/\*41, *CYP2D6*\*9-10/\* 9-10 o *CYP2D6*\*1/null. Nell'analisi di regressione lineare multipla, il solo genotipo *CYP2D6* ha spiegato il 60,7% della variabilità nell'MR, sottolineando l'idoneità della O-N-desmetilvenlafaxina come biomarcatore del fenotipo *CYP2D6*. Includendo le covariate nel modello multivariato (sesso, età, dose di venlafaxina), la variabilità spiegata dall'MR è aumentata solo marginalmente. Nel calcolare i punteggi di attività dell'enzima *CYP2D6*\*41 e *CYP2D6*\*9-10, le MR aggiustate per la covariata in *CYP2D6*\*41/null ( $n = 30$ ; MR 1.33) e *CYP2D6*\*9-10/null ( $n = 17$ ; I sottogruppi MR 3.55), rispettivamente, erano correlati a quelli dei portatori *CYP2D6* null/null ( $n = 95$ ; MR 0.47) e *CYP2D6*\*1/null ( $n = 269$ ; MR 9.54). Su una scala lineare che definisce l'MR in *CYP2D6*\*1/null come '1' e l'MR nei *CYP2D6* null/null come '0', il punteggio di attività di *CYP2D6*\*41 era 0,095 (attività enzimatica residua del 9,5%) rispetto a 0,34 (attività enzimatica residua del 34%) di *CYP2D6*\*9-10.

Questo studio è il primo a confrontare l'impatto funzionale di *CYP2D6*\*9, \*10 e \*41 sul metabolismo in vivo del *CYP2D6* e mostra che i portatori di *CYP2D6*\*41 (rs28371725 c.985 + 39G> A) presentano un metabolismo *CYP2D6* sostanzialmente inferiore, misurato dal rapporto metabolico O/N-

desmetilvenlafaxina, rispetto a portatori di *CYP2D6*\*9 o \*10; è quindi fondamentale distinguere tra questi alleli quando si interpreta il fenotipo *CYP2D6* a partire dal genotipo. Le linee guida attuali uniscono i genotipi omozigoti per tutti gli alleli a funzione ridotta, così come i genotipi comprendenti un allele a funzione ridotta e uno nullo, in un gruppo comune di IM. Tuttavia, questo studio indica che i portatori di *CYP2D6*\*41/null possono rappresentare un fenotipo metabolizzatore intermedio-povero (I-PM), mentre i portatori di *CYP2D6*\*9-10/null o *CYP2D6*\*41/\*41 generalmente mostrano un metabolismo inferiore rispetto ai portatori di *CYP2D6*\*9-10/\*41, *CYP2D6*\*9-10/\*9-10 o *CYP2D6*\*1/null. Pertanto, gli studi futuri sull'effetto della genetica del *CYP2D6* sulla farmacocinetica o sugli esiti clinici dei farmaci candidati, dovrebbero considerare delle più raffinate classificazioni dei sottogruppi IM basati sul genotipo. Le mutazioni descritte da Raimundo et al. (Raimundo S et al. *Clin Pharmacol Ther* 2004, 76:128-38) hanno portato all'identificazione dell'allele variante *CYP2D6*\*41, che si ritiene determini un'espressione enzimatica ridotta a causa di un difetto di splicing. Gli Autori hanno inoltre osservato una considerevole variabilità intra-sottogruppo nei fenotipi, che probabilmente riflette una combinazione di ulteriori fattori genetici e non genetici che influenzano il metabolismo della venlafaxina. Parte della variabilità era probabilmente dovuta alla presenza di varianti di *CYP2D6* non incluse nel pannello di genotipizzazione dello studio, ad es. *CYP2D6*\*35 e *CYP2D6*\*2. Inoltre, mentre l'O-desmetilazione della venlafaxina è specifica per *CYP2D6*, il *CYP3A4* e il *CYP2C19* sono coinvolti nella via della N-desmetilazione.

Il presente studio presenta alcune limitazioni relative alla progettazione naturalistica e alla natura eterogenea dei pazienti inclusi. Sebbene i moduli di richiesta TDM siano stati accuratamente rivisti per identificare ed escludere i pazienti che assumevano potenti inibitori del *CYP2D6* o induttori del *CYP3A4*, i profili scritti sui moduli potrebbero essere incompleti, il che implica che alcuni pazienti stavano usando farmaci (o agenti a base di erbe) che influenzano l'MR. Un altro problema è che l'etnia dei pazienti non era disponibile dai registri del TDM.

Il metabolismo del *CYP2D6*, misurato come il rapporto O/N-desmetilvenlafaxina, è significativamente più basso nei portatori scandinavi di *CYP2D6*\*41 rispetto a *CYP2D6*\*9-10. Pertanto, questi alleli dovrebbero essere differenziati quando si classifica il fenotipo *CYP2D6* a partire dal genotipo.

**Parole chiave:** depressione, venlafaxina, *CYP2D6*

#### Riferimento bibliografico

[Haslemo T](#) et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2019, 85(1):194-201

---

## ASSOCIAZIONE TRA GENI CORRELATI ALL'OBESITÀ E ALLA CARDIOPATIA ISCHEMICA E RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON SSRI NEL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) e i disturbi cardiometabolici sono tra le maggiori cause di disabilità, morbidità e mortalità. I pazienti affetti da DDM presentano un'elevata comorbidità con obesità e cardiopatia ischemica, e tali comorbidità si associano a una peggiore qualità della vita e minore risposta al trattamento. È stato suggerito che i fattori genetici possano contribuire a spiegare le basi di questa comorbidità, e che alcuni geni implicati in entrambi i disturbi possano giocare un ruolo nella risposta al trattamento con antidepressivi. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono i farmaci di prima linea nel trattamento del DDM. Tuttavia, una percentuale elevata di pazienti non risponde alla terapia. La risposta al trattamento sembra essere peggiore nei pazienti affetti da comorbidità fisiche. Per questo motivo, l'elucidazione delle *pathway* biologiche e dei meccanismi molecolari tramite i quali le comorbidità cardiometaboliche potrebbero influenzare la risposta agli SSRI potrebbero permettere di migliorare il trattamento di questi pazienti. Gli autori dello studio hanno valutato l'effetto aggregato esercitato da multipli polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) associati alla cardiopatia ischemica e

all'obesità sulla risposta al trattamento con SSRI in pazienti affetti da DDM utilizzando gli approcci del *polygenic risk score* (PRS) e della meta-analisi *cross-trait*.

Due PRS associati alla cardiopatia ischemica e all'obesità sono stati calcolati utilizzando due grandi *genome-wide association study* (GWAS), i cui dati sono stati resi disponibili dal CARDIoGRAMplusC4D Consortium e dal GIANT Consortium, rispettivamente. Come coorte di *discovery*, gli autori hanno utilizzato i dati di GWAS dell'International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC). In questo studio, l'associazione dei due PRS con la risposta agli SSRI è stata valutata in un campione di 865 pazienti affetti da DDM e caratterizzati per la risposta a tali farmaci. Come campione di replicazione è stato utilizzato il *dataset* dello studio *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR\*D), nel quale sono stati inclusi 1878 pazienti affetti da MDD e caratterizzati per la risposta al citalopram. La risposta agli SSRI è stata definita come una riduzione  $\geq 50\%$  rispetto al *baseline* dello score della *Hamilton Depression Rating Scale* (HRSD-17, studio ISPC) o del *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS-C16, studio STAR\*D) dopo quattro settimane di trattamento. L'associazione tra i PRS e la risposta agli SSRI è stata analizzata tramite un modello di regressione logistica.

In totale, il 48,1% dei pazienti inclusi nello studio ISPC e il 33,4% di quelli inclusi nello studio STAR\*D ha mostrato una risposta agli SSRI. Entrambi i PRS associati alla cardiopatia ischemica e all'obesità sono risultati associati con la risposta agli SSRI. In particolare, i pazienti nel quartile caratterizzato dal maggior carico genetico per cardiopatia ischemica [*odds ratio* (OR): 0.53 nello studio ISPC e 0.83 nello studio STAR\*D] e obesità (OR: 0.53 nello studio ISPC e 0.79 nello studio STAR\*D) hanno mostrato una minore frequenza di risposta agli SSRI rispetto ai pazienti nel primo quartile. Tuttavia, il confronto tra quartili ha mostrato risultati differenti nei due studi ISPC e STAR\*D. In particolare, nei pazienti dello studio ISPC l'effetto del carico genetico correlato a obesità e cardiopatia ischemica è risultato statisticamente significativo solo nei pazienti appartenenti al quarto quartile. Al contrario, nello studio STAR\*D, il secondo e il terzo quartile sono risultati significativamente diversi rispetto al primo, mentre il quarto quartile non è risultato significativamente diverso in relazione al numero di pazienti *responder* agli SSRI. Queste differenze potrebbero essere in parte spiegate dalla diversa origine dei pazienti inclusi nei due studi: una percentuale importante dei pazienti inclusi negli studi ISPC e STAR\*D era infatti di origine asiatica e africana-americana, rispettivamente. Inoltre, i due studi differivano anche in relazione al farmaco utilizzato (citalopram nello studio STAR\*D e diversi SSRI nello studio ISPC).

La meta-analisi *cross-trait* ha identificato quattordici loci potenzialmente correlati con la cardiopatia ischemica e la risposta agli SSRI (*top-hits*: *NEGR1*, *CADM2*, *PMAIP1* e *PARK2*), e cinque con l'obesità e la risposta agli SSRI (*LINC01412*, *PHACTR1*, *CDKN2B*, *ATXN2* e *KCNE2*).

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra la risposta agli SSRI e due *polygenic risk score* associati con la cardiopatia ischemica e l'obesità.

**Parole chiave:** SSRI, disturbo depressivo maggiore, *polygenic risk score*

#### Riferimento bibliografico

[Amare AT](#) et al. *J Neural Transm* 2019 Jan 4 [Epub ahead of print]

## IMMUNOMODULAZIONE

### UN POLIMORFISMO A SINGOLO NUCLEOTIDICO DEL RECETTORE IL6 È ASSOCIATO ALLA RISPOSTA A TOCILIZUMAB NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

A cura della Dott.ssa Debora Curci

L'artrite reumatoide (AR) è tra le più comuni malattie infiammatorie articolari. La gravità dell'AR è principalmente dovuta alle sue complicanze locali, che portano al danneggiamento e alla distruzione articolare. La gestione della malattia è migliorata enormemente negli ultimi 20 anni, principalmente grazie allo sviluppo di farmaci biologici anti-reumatici. Il tocilizumab (TCZ) è un anticorpo umanizzato diretto contro il recettore solubile e di membrana dell'interleuchina 6 (IL6). Studi recenti hanno evidenziato una variazione nella risposta al trattamento con TCZ, con remissione che varia dal 45% all'88%, in base alla gravità e alla durata della malattia e ai criteri di remissione utilizzati. Tra gli aspetti negativi dell'utilizzo degli agenti biologici ci sono: l'aumento degli eventi infettivi, l'alto costo della terapia e la mancanza conoscenza degli effetti a lungo termine.

La genetica potrebbe svolgere un importante ruolo nella variabilità interindividuale nella risposta al trattamento con TCZ. La scoperta di fattori genetici che predicono la risposta al trattamento costituirebbero un importante passo avanti nella gestione dell'AR. Studi precedenti hanno valutato il ruolo di determinanti genetici nella risposta al trattamento con TCZ con risultati controversi. Enevold e collaboratori hanno evidenziato che l'aplotipo AAC per le varianti rs12083537, rs2228145 e rs4329505 nel recettore dell'IL6 era fortemente associato ad una minor risposta al trattamento con TCZ in una popolazione di 79 pazienti con AR. Al contrario, in uno studio di coorte retrospettivo su 77 pazienti trattati con TCZ per 12 mesi, Maldonado-Montoro e collaboratori hanno trovato che i pazienti con genotipo AA per rs12083537 hanno avuto una migliore risposta alla terapia con TCZ.

Data la mancanza di riproducibilità tra questi lavori, l'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare se la presenza di SNP in 21 geni candidati era associata all'esito del trattamento con TCZ, in due diverse coorti francesi di pazienti con AR (studi TOCI e ROC). L'efficacia del trattamento con TCZ è stata valutata utilizzando i criteri di risposta della *European League Against Rheumatism* (EULAR), misurati dopo 3 mesi di trattamento.

Il primo gruppo era costituito da 154 pazienti (studio TOCI), utilizzati per l'analisi esplorativa di potenziali associazioni genetiche nella risposta al trattamento con TCZ. Il secondo gruppo di pazienti è stato incluso dallo studio ROC al fine di replicare i risultati della precedente analisi esplorativa. Solo i pazienti che hanno ricevuto TCZ (60) sono stati selezionati per replicare i risultati dello studio TOCI.

I polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in 21 geni candidati (IL6R, CD84, FCGR2A, CGR3A, FCGR3B, FCGR2B, PTPRC, IL10, KCNIP1, TNF, IL6, TNFRSF10A, TRAF1/C5, GALNT18, TNFRSF1A, CD69, PTPN2, LTA, TGFB1, TNF, e SLC9A7) sono stati genotipizzati usando il metodo KasPar (LGC-genomics, UK) e quindi analizzati per determinare il loro contributo nella risposta al trattamento. 123 pazienti nel gruppo TOCI (79,8%) e 48 pazienti nel gruppo ROC (80%) hanno avuto una risposta EULAR positiva o moderata.

La risposta clinica al trattamento è stata associata alla presenza di SNP nel gene IL6R. In particolare, pazienti con genotipo AA, omozigoti per rs12083537 (IL6R), mostrano una risposta significativamente migliore di pazienti omozigoti o eterozigoti con allele G [studio TOCI: 87,5% responder con genotipo AA vs 72,2% per AG o GG ( $p = 0,018$ ); studio ROC: 89,2% responder con genotipo AA vs 65,2% con genotipo AG o GG,  $p = 0,044$ ]. La meta-analisi con i dati combinati delle due coorti conferma il tasso di risposta più basso nei pazienti portatori di una copia dell'allele G (OR (IC 95% = 0,35 (0,16-0,61),  $p = 0,001$ ) mentre nessuna associazione è stata trovata con la presenza degli altri SNP testati.

Possiamo concludere affermando che nella coorte di pazienti analizzata la presenza della variante genetica rs12083537 nel gene IL6R influenza l'efficacia del trattamento con Tocilizumab. In particolare, la presenza dell'allele A conferisce un tasso di risposta superiore rispetto alla presenza dell'allele G.

**Parole chiave:** artrite reumatoide, tocilizumab, genotipizzazione, SNP

#### Riferimento bibliografico

[Luxembourger C](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2019 Jan 16 [Epub ahead of print]

## LA METANALISI DEL MESE

### ANALISI DELLA CORRELAZIONE DEL POLIMORFISMO 5-HTTLPR CON LA SUSCETTIBILITÀ ALL'INSORGENZA DI DISTURBO BIPOLARE E LA RISPOSTA CLINICA AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO: UNO STUDIO DI REVISIONE SISTEMATICA E DI META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

Il disturbo bipolare (DB), noto anche come depressione maniacale, rappresenta ad oggi la sesta causa più frequente di disabilità a livello globale. Nonostante la patogenesi di BD non sia del tutto nota, si è evinto come il 60-80% del rischio di suscettibilità a tale condizione patologica sia attribuibile alla variabilità genetica individuale. Sono numerosi i geni candidati riportati in letteratura come potenzialmente correlati al rischio di sviluppare DB. Tra questi si annovera il gene 5-HTT (SLC6A4), codificante per il trasportatore della serotonina, una proteina deputata alla ricaptazione di tale neurotrasmettitore e quindi nota per svolgere un ruolo chiave nella regolazione delle sue concentrazioni a livello del vallo sinaptico. Nello specifico, un polimorfismo localizzato nella regione del promotore di tale gene, 5-HTTLPR (5-HTT-linked polymorphic region), rappresenta la variante più studiata come fattore di suscettibilità a DB. 5-HTTLPR consiste in un'inserzione (allele L, "long") o delezione (allele S, "short") di 44 bp a livello del promotore del gene codificante. In letteratura, l'allele S è riportato avere una bassa attività trascrizionale, a cui consegue una ridotta espressione di tale trasportatore e, quindi, un'alterata capacità di ricaptazione della serotonina. Essendo il trasportatore della serotonina il target di diversi farmaci antidepressivi e stabilizzanti dell'umore, il polimorfismo 5-HTTLPR è stato largamente studiato anche come fattore genetico predittivo della risposta clinica a farmaci antidepressivi o stabilizzanti dell'umore utilizzati in pazienti affetti da DB. Si evidenzia, tuttavia, come ad oggi non si disponga di evidenze conclusive riguardo al ruolo della variante 5-HTTLPR come fattore genetico predittivo della suscettibilità al DB e della risposta clinica ad antidepressivi o stabilizzanti dell'umore in tali pazienti. Alla di ciò, è stata ivi condotta una revisione sistematica della letteratura, seguita da meta-analisi, finalizzata a offrire una stima conclusiva della correlazione tra il polimorfismo 5-HTTLPR e la suscettibilità a BD nonché la risposta clinica a farmaci antidepressivi o stabilizzanti dell'umore in pazienti affetti da BD.

La ricerca della letteratura rilevante è stata condotta fino al febbraio 2017. Nello specifico, sono stati utilizzati i *databases* elettronici PubMed, Embase e PsycINFO per la ricerca sistematica degli studi in cui venisse analizzata la correlazione tra 5-HTTLPR e la suscettibilità a BD. A questi tre *databases* sono stati aggiunti quelli di Cochrane Library e Cochrane Controls Trials per la ricerca bibliografica dei lavori sulla farmacogenetica di 5-HTTLPR nel disturbo bipolare. Sono stati definiti come eleggibili tutti gli studi in cui sono stati arruolati pazienti affetti da DB (disturbo bipolare di tipo I, di tipo II, ciclotimia) e in cui fossero riportate informazioni sufficienti riguardo la correlazione tra la variante 5-HTTLPR e il rischio di insorgenza di DB e/o la risposta clinica a farmaci antidepressivi/stabilizzanti dell'umore. Per ciascuno studio eleggibile sono stati estratti i dati relativi a: i) disegno dello studio, ii) tipo clinico di DB, iii) etnia, iv) per gli studi caso-controllo, distribuzione genotipica nei casi e nei controlli; v) quando analizzata la correlazione tra 5-HTTLPR e la risposta clinica al trattamento farmacologico, il tipo di *outcome* clinico analizzato (tasso di risposta e/o di remissione). 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. La stima meta-analitica della correlazione tra la variante 5-HTTLPR e la suscettibilità a DB o la risposta clinica agli antidepressivi/stabilizzanti dell'umore è stata espressa come ORs e relativi intervalli di confidenza al 95%. I modelli genetici analizzati sono stati quelli dominante, recessivo e allelico. La robustezza delle stime meta-analitiche ottenute è stata testata tramite analisi di sensibilità. È stata, inoltre, valutata, la presenza di bias di pubblicazione tramite test di Egger e di Begg. Infine, ove possibile, sono state condotte delle analisi per sottogruppi stratificando per i) etnia dei pazienti, ii) tipo clinico di DB e iii) durata del trattamento farmacologico (< o > di 5 anni).



*Meta-analisi della correlazione tra 5-HTTLPR e la suscettibilità a DB.* Dalla ricerca bibliografica sono emersi 6902 studi, di cui 38 sono stati considerati eleggibili. Dalla meta-analisi ivi condotta è emerso come l'allele S della variante 5-HTTLPR sia associato in maniera statisticamente significativa ad un aumentato rischio di sviluppare DB (N=38 studi; OR 1.06, 95% IC 1.00-1.11,  $p=0.038$ ,  $I^2=13.9\%$ ). Stratificando per il tipo clinico di disturbo bipolare, tale correlazione si è confermata nel sottogruppo di pazienti affetti da DB di tipo II o ciclotimia (N=26 studi; OR 1.08, 95% IC 1.02-1.15,  $p=0.013$ ,  $I^2=1.0\%$ ) ma non in quello di pazienti affetti da DB di tipo I (N=15 studi; OR 1.01, 95% IC 0.92-1.10,  $p=0.903$ ,  $I^2=22.3\%$ ). Stratificando per etnia, tale correlazione si è confermata nel sottogruppo dei pazienti di etnia caucasica (N=25 studi; OR 1.09, 95% IC 1.03-1.16,  $p=0.004$ ,  $I^2=14.0\%$ ) ma non in quello costituito da pazienti di etnia asiatica ( $p=0.71$ ) o etnia diversa dalle due precedenti ( $P=0.14$ ).

*Meta-analisi della correlazione tra 5-HTTLPR e la risposta clinica a farmaci antidepressivi o stabilizzanti dell'umore.* Dei 1500 studi primari emersi dalla ricerca bibliografica, 18 sono stati inclusi nella meta-analisi. Di questi, 12 riportavano dati sull'associazione genetica tra 5-HTTLPR e la risposta a farmaci antidepressivi (tasso di remissione: N=6 studi; tasso di risposta: N=7 studi) mentre nei rimanenti 6 è stata investigata la correlazione tra 5-HTTLPR e la risposta a stabilizzanti dell'umore (tasso risposta: N=6 studi). Dalla meta-analisi è emersa un'associazione statisticamente significativa tra l'allele S e un ridotto tasso di remissione dopo trattamento con farmaci antidepressivi unicamente nel modello dominante (N=6 studi; 1034 pazienti; OR 0.64, 95% IC 0.46-0.88,  $p=0.06$ ,  $I^2=0\%$ ). Al contrario non si è evinta una correlazione statisticamente significativa tra 5-HTTLPR e il tasso di risposta ai farmaci antidepressivi (N=6 studi; 1098 pazienti; OR 0.80, 95% IC 0.55-1.17,  $p=0.25$ ,  $I^2=0\%$ ) o stabilizzanti dell'umore (N=6 studi; 676 pazienti; OR 0.84, 95% IC 0.57-1.23,  $p=0.37$ ,  $I^2=35.9\%$ ). Stratificando per etnia dei pazienti e durata del trattamento non è emersa nessuna correlazione statisticamente significativa tra 5-HTTLPR e la risposta clinica agli antidepressivi/stabilizzanti dell'umore nei diversi sottogruppi. Infine, non è emersa l'evidenza di bias di pubblicazione.

Il presente studio offre, per la prima volta in letteratura, una stima meta-analitica della correlazione tra la variante 5-HTTLPR e la risposta clinica ad antidepressivi o stabilizzanti dell'umore in pazienti affetti da disturbo bipolare. Tuttavia, si rende necessario interpretare i risultati ivi ottenuti alla luce di alcune limitazioni intrinseche allo studio, quali sono: i) la stima meta-analitica dell'associazione tra 5-HTTLPR e la risposta clinica ad antidepressivi/stabilizzanti dell'umore è stata ottenuta su un campione limitato di pazienti ( $N_{\text{pazienti}}=676-1098$ ) ii) la variante 5-HTTLPR del promotore del gene 5-HTT potrebbe non essere l'unica variante genetica predittiva della risposta a tali farmaci: è possibile, infatti, che l'analisi del blocco aplotipico che include 5-HTTLPR o lo studio di altre varianti del gene 5-HTT (ad es. STin2, rs6354) possa produrre stime di associazione farmacogenetiche con gli outcomes di interesse più rilevanti di quelle qui riscontrate; iii) non è stata fatta dagli Autori la valutazione della qualità degli studi primari inclusi nel presente lavoro.

La variante 5-HTTLPR, localizzata nel promotore del gene che codifica per il trasportatore della serotonina, è associata in maniera statisticamente significativa alla suscettibilità all'insorgenza di DB e al tasso di remissione dopo trattamento con farmaci antidepressivi in pazienti affetti da disturbo bipolare.

**Parole chiave:** antidepressivi, stabilizzanti dell'umore, disturbo bipolare, 5-HTT

#### Riferimento bibliografico

[Rao S](#) et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019, 89:214-26



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: tel. 02-29520311. [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

---

## SIF – FARMACOGENETICA

**Newsletter del Gruppo di lavoro sulla Farmacogenetica della Società Italiana di Farmacologia**

Registrazione del Tribunale di Milano n° 180 data 31/03/2010 ISSN 2282-4758

[http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif\\_gruppo\\_farmacogen.php](http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php)

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Vice-Direttore 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 Sarah Allegra (Università di Torino) Dott.ssa Donatella Carretta (Università di Bologna) Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Debora Curci (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari)

---

### Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF

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

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

---

### DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le

informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF-Farmacogenetica" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

#### RICEZIONE NEWSLETTER

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

---

---