



## SIF - FARMACOGENETICA



### Newsletter Numero 114 – Febbraio 2019

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

#### Sommario

##### Oncologia

- Un polimorfismo a singolo nucleotide in SLC7A5 è associato alla risposta clinica in pazienti affetti da mieloma multiplo
- Impatto della genetica di NUDT15 sull'ematotossicità grave da tiopurina nei pazienti con discendenza europea
- Studio di fase II randomizzato di valutazione dell'efficacia e della sicurezza del regime di FOLFIRI con alte dosi di irinotecan nel carcinoma metastatico del colon-retto secondo il genotipo UGT1A1
- Coinvolgimento dei polimorfismi dei miRNA nello sviluppo della mucosite durante il trattamento della leucemia linfoblastica acuta pediatrica

##### Neurologia

- Interazione tra gene OPRM1 e sonno in pazienti con dolore cronico in terapia con oppiacei
- Uno studio di associazione genome-wide in partecipanti di origine africana rivela l'importanza del genotipo Duffy-null nella valutazione della neutropenia correlata a clozapina

##### La metanalisi del mese

- Ruolo della farmacogenomica nel predire la tossicità cardiovascolare indotta da farmaci chemioterapici antitumorali diversi dalle antracicline: uno studio di revisione sistematica e meta-analisi

### ONCOLOGIA

#### UN POLIMORFISMO A SINGOLO NUCLEOTIDE IN SLC7A5 È ASSOCIATO ALLA RISPOSTA CLINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Circa 83.000 persone negli Stati Uniti sono affette da mieloma multiplo (MM) e circa il 50% dei pazienti muore entro 5 anni dalla diagnosi. Il trapianto autologo di cellule staminali emapoietiche (autoHSCT) rimane ad oggi il trattamento standard, nonostante recentemente siano stati approvati nuovi agenti farmacologici, tra i quali inibitori del proteasoma, immunomodulatori e anticorpi monoclonali. L'outcome clinico del trattamento con autoHSCT varia notevolmente tra i pazienti e circa il 20% presenta una malattia resistente al melfalan (che solitamente è associato con il autoHSCT). Negli ultimi anni, molteplici studi hanno mostrato che diversi meccanismi, tra cui i meccanismi di riparazione del DNA, e il trasporto del farmaco all'interno e fuori dalla cellula, possono influenzare la risposta individuale al melfalan. SLC7A5 è un trasportatore Na<sup>+</sup>-indipendente che agisce come scambiatore di aminoacidi neutri. In questo contesto, è stato osservato che il polimorfismo rs4240803 in un gruppo di pazienti con MM dopo autoHSCT è risultato associato con il bisogno di nutrizione parenterale totale (NPT, indicatore di danno alla mucosa causato da melfalan). Questi dati suggerirebbero che SLC7A5 possa influenzare l'*intake* cellulare di melfalan e quindi la tossicità. Sulla base di queste premesse, lo scopo dello studio è stato quello di valutare la potenziale correlazione di rs4240803 con l'espressione di SLC7A5 e l'outcome clinico (risposta a 90 giorni, progression free survival – PFS-, e severità di mucositi orali).

Nello studio sono stati arruolati un totale di 108 pazienti affetti da MM sottoposto a autoHSCT; il sangue è stato prelevato prima dell'infusione di melfalan e le cellule mononucleari (PBMCs) sono state separate usando il Ficoll-Hypaque. Sono stati quindi analizzati il polimorfismo SLC7A5 rs4240803 e il livello di espressione di SLC7A5. Poiché lo SNP rs4240803 è situato nel primo introne di SLC7A5 ed in prossimità di un enhancer di trascrizione, gli autori hanno ipotizzato che questo polimorfismo potrebbe influenzare la trascrizione stessa della proteina. Per questo, è stata valutata l'espressione di SLC7A5 tenendo in considerazione il genotipo di rs4240803.

I livelli mRNA di SLC7A5 sono risultati significativamente più elevati negli individui portatori di almeno un allele A, rispetto a quelli con genotipo GG ( $p=0.047$ ), suggerendo che una più alta espressione di SLC7A5 (associata con genotipo AG o AA) permetta un maggiore *uptake* di melfalan e quindi una maggiore sensibilizzazione delle cellule. Considerando la risposta al melfalan a 90 giorni, di cui il dato era disponibile solo per 39 soggetti, i pazienti portatori di almeno un allele A (AG o AA,  $n=24/39$ ), mostravano una risposta definita buona (risposta completa + risposta parziale), con un tasso di risposta considerevolmente più alto di quello mostrato dai pazienti con genotipo rs4240803 GG (63.1% vs 42.5%,  $p=0.07$ ). L'analisi univariata ha mostrato che il genotipo di rs4240803, la dose di melfalan e la funzione renale (CrCL) erano associati con la risposta a 90 giorni. In particolare, confrontando i pazienti con genotipo AG/AA vs GG, l'OR era 2.32 (95%CI=0.94-5.87,  $p=0.07$ ); l'analisi multivariata aggiustata per dose di melfalan e CrCL ha mostrato un OR=2.70 (95%CI=1.02-7.69,  $p=0.049$ ). Per quanto riguarda l'associazione con i livelli di mRNA di SLC7A5, gli autori mostrano un'associazione definita "marginale significativa" ( $p=0.15$ ); nello specifico individui con livelli maggiori di SLC7A5 erano associati con un trend di risposta a 90 giorni buona. Per quanto riguarda PFS e tossicità, non sono state identificate ulteriori correlazioni con il genotipo dello SNP rs4240803.

Il presente studio mostra numerose limitazioni. La coorte analizzata infatti è molto piccola, considerando l'incidenza di questa malattia. Inoltre, va tenuto presente che il dato di risposta a 90 giorni – dato su cui viene presentata l'associazione con la risposta al regime terapeutico - è presente solo per 39 pazienti, molto meno della metà della coorte in studio. Infine, i livelli di significatività presentati in questo studio sono in realtà al margine della significatività e non è quindi da escludere che siano derivati dal caso.

In conclusione, questo studio mostra che il polimorfismo rs4240803 del gene SLC7A5 influenza l'espressione del trasportatore SLC7A5 e la risposta clinica dei pazienti affetti da mieloma multiplo in terapia con melfalan.

**Parole chiave:** mieloma multiplo, melfalan, SLC7A5

**Riferimento bibliografico**

[Poi MJ](#) et al. *Anticancer Res* 2019, 39(1):67-72.

**IMPATTO DELLA GENETICA DI NUDT15 SULL'EMATOTOSSICITÀ GRAVE DA TIOPURINA NEI PAZIENTI CON DISCENDENZA EUROPEA**

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

L'ematossicità correlata alla tiopurina nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta (ALL) o malattia infiammatoria intestinale (IBD) è stata associata a polimorfismi genetici nel gene della tiopurina S-metiltransferasi (TPMT). Il *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) ha pubblicato le linee guida per la valutazione della dose di tiopurina sulla base del genotipo del *TPMT*, per controllare la tossicità del farmaco. Recentemente, è stato osservato il ruolo di varianti germinali del gene *NUDT15* con perdita di funzione nel determinare l'intolleranza alla tiopurina (Moriyama T et al *Nat Genet* 2016, 48:367–373; Moriyama T et al *Blood* 2017, 130:1209–1212). Questi studi hanno evidenziato un aumentato danno al DNA e successiva soppressione del midollo osseo da parte del metabolita attivo tiopurinico tioguanosina trifosfato (TGTP) nei pazienti con deficit di *NUDT15*. L'inattivazione del TGTP, mediante conversione in TGMP (thioguanosine monophosphate), è regolata dall'attività nucleotidilfosfatasi di *NUDT15*, contrastando in tal modo gli effetti citotossici delle tiopurine. Coerentemente, i topi *knock-out NUDT15* trattati con tiopurina sviluppano anche grave leucopenia rispetto ai topi *wild-type* (Nishii R et al *Blood* 2018, 131:2466–2474). Finora l'impatto di *NUDT15* sull'ematotossicità della tiopurina è stato osservato prevalentemente nelle popolazioni asiatiche. Nel presente lavoro, gli Autori hanno valutato il ruolo del gene *NUDT15*, insieme alla genotipizzazione di *TPMT*, nello sviluppo di ematotossicità grave in pazienti con antenati europei trattati con tiopurina.

La prima coorte comprendeva 180 pazienti che presentavano grave citopenia/pancitopenia associata al trattamento con tiopurina, genotipizzati per le varianti del gene *TPMT*. L'ematotossicità è stata documentata dal medico responsabile con un questionario standardizzato e/o, se disponibili, sui criteri ematologici di laboratorio. Centosette pazienti sono stati selezionati per le analisi genetiche di *NUDT15* attraverso il sequenziamento di Sanger. La coorte di controllo includeva 689 bambini trattati con 6-mercaptopurina (6-MP), con genotipizzazione preventiva per *TPMT* e conseguente aggiustamento della dose. Le analisi statistiche sono state eseguite per confrontare le distribuzioni di frequenza con la popolazione europea generale estratta dal database di aggregazione del genoma (gnomAD).

La coorte di studio consisteva principalmente di pazienti con IBD (n=68) o altre malattie autoimmuni. La dose mediana di azatioprina e 6-MP era di 100 mg (range da 50 a 300 mg) e 50 mg (da 50 a 125 mg), rispettivamente. In totale, dieci diverse varianti genetiche sono state trovate all'interno di *NUDT15* mediante sequenziamento di Sanger. Nelle regioni esoniche sono state trovate otto varianti, di cui cinque varianti *missense*. Tre di queste sono state precedentemente associate a tossicità correlata alla tiopurina (p.Gly17\_Val18del, p.Val18\_Val19insGlyVal, p.Arg139Cys) (Moriyama T et al *Nat Genet* 2016, 48:367–373; Moriyama T et al *Blood* 2017, 130:1209–1212). Inoltre, è stata identificata una nuova variante con perdita del codone di inizio (c.3G> C, *NUDT15\*19*) e una variante di *frameshift missense* (c.217delA, *NUDT15\*18*), entrambe rare, con conseguenze sulla funzione e sull'attività di *NUDT15*. La genotipizzazione delle varianti rilevanti funzionali più frequenti, p.Gly17\_Val18del e p.Arg139Cys, nella coorte di controllo ha rivelato che la variante p.Gly17\_Val18del e p.Arg139Cys era assente, indicando la loro frequenza molto bassa nei pazienti di origine europea. Poiché le frequenze delle varianti genetiche rilevate nel 5'UTR o nel 3'UTR non erano significativamente differenti tra i pazienti che hanno sviluppato tossicità e la popolazione europea, è improbabile che siano collegate a conseguenze funzionali che portano alla tossicità della tiopurina. Inoltre, le varianti sinonime che non portano ad alterazioni della sequenza proteica, molto probabilmente, non compromettono la funzione di *NUDT15*. Quindi, solo le cinque varianti *missense* descritte sopra sono state considerate come varianti candidate per la spiegazione della tossicità associata a tiopurina. In totale, 14

(13%) dei 107 pazienti hanno almeno una di queste varianti. Poiché è ben noto che il fenotipo o il genotipo di *TPMT* è associato a ematotossicità correlata alla tiopurina, tutti i pazienti sono stati fenotipizzati o genotipizzati per gli alleli *TPMT* inattivanti più frequenti. Sei su 14 pazienti che portano almeno una variante missenso *NUDT15* sono anche portatori di un allele *TPMT* responsabile dell'attività ridotta. Tra i 107 pazienti, 11 (10%) erano *TPMT* deficienti e 22 (21%) avevano un allele variante. Per valutare l'impatto della comedicazione sullo sviluppo della tossicità, gli Autori hanno studiato esclusivamente il trattamento con allopurinolo, per il quale è raccomandato l'aggiustamento della dose per evitare ematotossicità. Sette pazienti hanno ricevuto allopurinolo come comedicazione senza un adeguato aggiustamento della dose della tiopurina. Uno di questi pazienti era anche portatore della variante *TPMT*\*1/\*3A. Nel 50% dei pazienti l'insorgenza di tossicità non può essere spiegata dalla genetica di *TPMT* e *NUDT15*, né dal farmaco allopurinolo. Considerando solo i pazienti che hanno sviluppato ematotossicità entro 3 mesi (n=47), il 13% di questi pazienti porta almeno una variante *NUDT15* e il 53% di questi pazienti sono portatori di almeno una variante in *NUDT15* o *TPMT*. Tutti gli 11 pazienti con deficit di *TPMT* hanno sviluppato tossicità entro 3 mesi.

I risultati ottenuti forniscono, per la prima volta, la prova che esistono varianti rare funzionali del gene *NUDT15* in grado di influenzare la comparsa di effetti tossici nei pazienti con discendenza europea trattati con tiopurina. Nello studio è stato confermato che la *TPMT* è la causa principale dell'ematotossicità grave nel 31% dei pazienti *TPMT* deficienti (10%) o eterozigoti (21%). Per quanto riguarda il *NUDT15*, sono state identificate varianti *missense* funzionalmente rilevanti in 14 (13%) pazienti, di cui 6 pazienti con tossicità grave che hanno presentato varianti sia nel *TPMT* che nel *NUDT15*. Pertanto, la combinazione delle attività compromesse di *NUDT15* e *TPMT* potrebbe aumentare ulteriormente la probabilità di sviluppare tossicità correlata alla tiopurina, rispetto alla carenza in uno solo dei due geni. Generalmente, la tossicità si è verificata alla mediana entro 4 mesi, ma è stata osservata fino a 120 mesi. Poiché la grave tossicità dovuta a cause genetiche si verifica molto probabilmente entro pochi mesi, gli Autori hanno eseguito una sottoanalisi per l'associazione tra *TPMT* e *NUDT15* e tossicità, includendo solo i pazienti che hanno sviluppato tossicità entro 3 mesi. In totale, il 53% potrebbe essere spiegato dalla genetica *TPMT* e/o *NUDT15* e il 38% è rimasto inspiegato. Poiché l'ematotossicità correlata alla tiopurina è multifattoriale, in questi pazienti possono essere responsabili della tossicità ulteriori fattori di rischio (ad es. infezione virali) o altri geni. Questo studio ha alcune limitazioni: è un'analisi retrospettiva e presenta una potenziale distorsione dei risultati data dalla selezione di solo 107 su 180 pazienti segnalati con ematotossicità grave associata a tiopurina.

La genetica di *NUDT15* e *TPMT* spiega circa il 50% della grave ematotossicità da tiopurina, fornendo un razionale per ulteriori test non solo nei pazienti di origine asiatica, ma anche negli europei.

**Parole chiave:** leucemia linfoblastica acuta, malattia infiammatoria intestinale, tiopurine, *NUDT15*, *TPMT*

#### Riferimento bibliografico

[Schaeffeler E et al.](#) Genetics in Medicine 2019 Feb 7 [Epub ahead of print]

## STUDIO DI FASE II RANDOMIZZATO DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DEL REGIME DI FOLFIRI CON ALTE DOSI DI IRINOTECAN NEL CARCINOMA METASTATICO DEL COLON-RETTO SECONDO IL GENOTIPO *UGT1A1*

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Gli attuali regimi chemioterapici utilizzati nel carcinoma del colon-retto (CRC) si basano sull'associazione tra fluoropirimidine e oxaliplatino o irinotecan (Tournigand C et al. *J Clin Oncol* 2004, 22:229–37). L'irinotecan viene metabolizzato dagli enzimi uridin-difosfato glucuronil-trasferasi (UGT), in particolare dall'*UGT1A1*. Polimorfismi nel gene *UGT1A1* determinano una riduzione nell'attività enzimatica, in particolare nei

pazienti omozigoti per la variante *UGT1A1\*28/\*28*, con conseguente predisposizione a sviluppare mielosoppressione e diarrea grave da irinotecan (Marcuello E et al. *Br J Cancer* 2004, 91:678–82; Ando Y et al. *Cancer Res* 2000, 60:6921–6; Innocenti F et al. *J Clin Oncol* 2004, 22:1382–8; Rouits E et al. *Clin Cancer Res* 2004, 10:5151–9; Toffoli G et al. *J Clin Oncol* 2006, 24:3061–8; Hoskins JM et al. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99:1290–5; Kim TW & Innocenti F *Ther Drug Monit* 2007, 29:265–70). In questi pazienti la necessità di sospendere il farmaco, di ridurre il dosaggio o ritardarne le somministrazioni può limitare l'attività antitumorale. La possibilità di prevedere lo sviluppo di tossicità gravi sulla base di analisi di farmacogenetica eseguite prima del trattamento può consentire di ottimizzare e personalizzare il dosaggio di irinotecan. Le agenzie regolatorie raccomandano di ridurre il dosaggio del farmaco nei pazienti omozigoti per l'allele *UGT1A\*28*, sebbene non sia specificato l'esatto livello di riduzione di dose in grado di limitare la tossicità. In un precedente studio gli autori hanno valutato l'ottimizzazione della dose di irinotecan sulla base del genotipo, trovando che il dosaggio raccomandato nel regime FOLFIRI (180mg/m<sup>2</sup>) era considerevolmente al di sotto della dose tollerata nei pazienti *UGT1A1\*1/\*1* e *UGT1A1\*1/\*28* (Marcuello E et al. *Br J Cancer* 2011, 105:53–7). Questi dati confermano i risultati di uno studio italiano di dose-escalation di irinotecan a seconda del genotipo *UGT1A1* in pazienti con CRC metastatico trattati con FOLFIRI (Toffoli G et al. *J Clin Oncol* 2010, 28:866–71). Scopo di questo studio è stato quello di valutare se l'utilizzo di irinotecan ad alte dosi nel regime FOLFIRI (HD-FOLFIRI) in pazienti con genotipo favorevole (*UGT1A1\*1/\*1* e *UGT1A1\*1/\*28*) affetti da CRC metastatico porti a differenze in termini di efficacia e sicurezza.

Lo studio (randomizzato, multicentrico, di fase II in aperto) è stato condotto su pazienti di età tra i 18 e i 75 anni, con diagnosi di CRC metastatico e malattia misurabile secondo i criteri RECIST, naïve al trattamento, ECOG performance status 0-1, genotipo *UGT1A1\*1/\*1* o *UGT1A1\*1/\*28*, conta assoluta di neutrofili  $\geq 1.500/\mu\text{l}$ , piastrine  $\geq 100.000/\mu\text{l}$ , clearance della creatinina  $<1.5$  volte il limite superiore di normalità, ALT e AST  $<2.5$  volte il limite superiore di normalità ( $<5$  in caso di metastasi epatiche) e bilirubina sierica  $\leq 1.5$  mg/dl. I pazienti eleggibili sono stati randomizzati 1:1 a ricevere HD-FOLFIRI (300 mg/m<sup>2</sup> negli omozigoti *\*1/\*1* e 260 mg/m<sup>2</sup> negli eterozigoti) o FOLFIRI (dose standard 180 mg/m<sup>2</sup>) ogni 2 settimane.

Tra giugno 2012 e ottobre 2016 sono stati arruolati 82 pazienti, 3 dei quali non sono stati inclusi nell'analisi finale. L'*overall response rate* (ORR) nei pazienti trattati con HD-FOLFIRI è risultata significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con FOLFIRI (67.5% versus 43.6%;  $p=0.001$ ; OR 1.73). Non è stata rilevata correlazione tra l'ORR e le caratteristiche dei pazienti al basale (età, sesso, localizzazione tumorale, malattia sincrona, genotipo *UGT1A1* o *RAS*). La presenza della mutazione *BRAF* ha determinato un ORR del 41.7% nel gruppo HD-FOLFIRI e nessuna risposta nel gruppo di controllo ( $p=0.003$ ). Il tempo mediano di *follow-up* è stato di 18 mesi (range 1.8-45). Al momento dell'analisi, l'89% dei pazienti erano in progressione (90% nel gruppo sperimentale e 87% nel gruppo di controllo). La PFS e l'OS mediana erano di 8.6 e 26 mesi nel gruppo HD-FOLFIRI e di 8.2 e 17.6 mesi nel gruppo FOLFIRI ( $p=0.46$ ; HR 0.84 e  $p=0.74$  HR 0.90 rispettivamente). La PFS è stata associata significativamente con l'ECOG performance status (9.9 mesi nei pazienti con ECOG 0 e 7.2 mesi nei pazienti con ECOG 1) e con la resezione delle metastasi (15.5 mesi versus 7.8 mesi). Anche l'OS è stata influenzata dalla chirurgia delle metastasi (mediana non raggiunta versus 18.4 mesi). Nessuna differenza significativa in termini di PFS e OS è stata riscontrata tra i due gruppi per le mutazioni di *RAS* e *BRAF*. Le tossicità non ematologiche più frequentemente riportate erano rappresentate da astenia ed eventi gastrointestinali (diarrea, nausea/vomito). Tra le tossicità ematologiche, le più frequenti erano anemia, neutropenia e leucopenia. La maggior parte delle tossicità erano di grado 1 o 2. Non è stata riscontrata una differenza significativa in termini di tossicità di grado 3-4 tra i pazienti trattati con HD-FOLFIRI e FOLFIRI.

Questo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza del regime a base di FOLFIRI o HD-FOLFIRI come prima linea di terapia in pazienti affetti da CRC metastatico. I risultati confermano che il regime HD-FOLFIRI incrementa l'ORR senza maggiore tossicità in pazienti con genotipo *UGT1A1* favorevole (*\*1/\*1* o *\*1/\*28*). Studi precedenti hanno dimostrato che l'uso di 370 o 390 mg/m<sup>2</sup> nel genotipo *\*1/\*1* e di 310 o 340 mg/m<sup>2</sup> nel genotipo *\*1/\*28* è sicuro in prima linea in pazienti con CRC metastatico (Marcuello E et al. *Br J Cancer* 2011, 105:53–7; Toffoli G et al. *J Clin Oncol* 2010, 28:866–71). Recentemente è stato condotto uno studio di *dose-finding* in pazienti con CRC metastatico trattati con FOLFIRI e bevacizumab, e la dose massima

tollerata di irinotecan è stata di 310 mg/m<sup>2</sup> e 260 mg/m<sup>2</sup> rispettivamente negli omozigoti \*1 e negli eterozigoti (Toffoli G et al. *Clin Cancer Res* 2017, 23:918–24). Questo studio è il primo fase II randomizzato a mostrare una efficacia maggiore sulla base della scelta del dosaggio guidata dal genotipo.

In conclusione, questo studio conferma la sicurezza della chemioterapia HD-FOLFIRI e indica un miglioramento in termini di ORR anche se non in termini di sopravvivenza rispetto all'uso del FOLFIRI. In particolare i pazienti con i genotipi UGT1A1 \*1/\*1 e \*1/\*28 possono ricevere le alte dosi di irinotecan previste dal protocollo HD-FOLFIRI ottenendo un ORR più favorevole senza eventi avversi significativi.

Limite dello studio è rappresentato dallo sbilanciamento dei genotipi \*1/\*1 e \*1/\*28 e della localizzazione tumorale tra i gruppi di trattamento. Inoltre, la valutazione combinata del genotipo UGT1A1/DPYD dovrebbe essere considerata nel determinare la tossicità dei regimi di associazione tra irinotecan e fluoropirimidine. Ulteriori studi inoltre sono necessari per validare l'uso dell'irinotecan ad alte dosi a seconda dello stato dell'UGT1A1 e del RAS.

**Parole chiave:** CRC, UGT1A1, FOLFIRI

#### Riferimento bibliografico

[Páez D](#) et al. *Br J Cancer* 2019, 120(2):190-5.

---

## COINVOLGIMENTO DEI POLIMORFISMI DEI MIRNA NELLO SVILUPPO DELLA MUCOSITE DURANTE IL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA

A cura delle Dott.sse Oksana Montecchini e Raffaella Franca

Le mucositi sono tra gli effetti collaterali più frequenti e debilitanti causati dalla polichemioterapia nei pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA). Questa tossicità è indotta dal danneggiamento delle mucose e dalla comparsa di ulcerazioni severe nel tratto gastrointestinale e nella cavità orale, in seguito all'assunzione di farmaci quali metotrexato (MTX), citarabina, daunorubicina (DNR) o ciclofosfamide (CPA). La conseguenza di tale tossicità è il ritardo o addirittura l'interruzione della terapia stessa (oltre ai più comuni dolori addominali, vomito, diarrea, perdita di peso e aumentato rischio di infezioni), con implicazioni gravi sulla sopravvivenza di questi bambini. La comparsa di mucositi è probabilmente favorita dalla presenza di alterazioni nei geni coinvolti nella farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci sopracitati. Recentemente sono state identificate delle associazioni significative tra l'incremento del rischio di mucositi indotte da MTX ed il genotipo GG del polimorfismo rs21143558 in miR-1206. Anche le varianti dei miRNA possono quindi avere un ruolo nel modulare l'espressione di geni coinvolti nel *pathway* dei farmaci usati nella polichemioterapia e sulla comparsa della tossicità.

Nel presente lavoro è stato fatto uno studio retrospettivo di associazione tra gli SNPs nei miRNA e l'incidenza di tossicità gastrointestinali in una coorte di 179 bambini spagnoli affetti da LLA di tipo B, trattati in modo uniforme secondo il protocollo standard spagnolo LAL-SHOP 94/99/2005. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Università dei Paesi Baschi. I pazienti sono stati arruolati in tre ospedali spagnoli ed è stato ottenuto il consenso scritto da parte degli stessi e dei genitori. I dati di tossicità sono stati raccolti in cieco rispetto ai genotipi: per le mucositi è stato assegnato un grado di tossicità da 1 a 4 secondo gli standard della Società Spagnola di Ematologia e di Oncologia Pediatrica, adattati ai criteri WHO; sono stati inoltre collezionati i dati di diarrea e vomito. Manifestazioni di grado 2-4 sono state considerate come episodi di tossicità. Altri dati come sesso, età, protocollo di trattamento, gruppo di rischio e braccio di trattamento sono stati recuperati dalle cartelle cliniche. La selezione degli SNP è stata fatta sulla base della revisione della letteratura e impiegando i database Mirbase ([www.mirbase.org/](http://www.mirbase.org/)), miRNA SNIPER (<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/miRNASNP2/index.php>) e dbSNP ([www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/)). Sono stati

selezionati tutti i miRNA con uno SNP descritto al momento dello studio (maggio 2014); da un totale di 1910 SNPs in 969 miRNA, sono stati selezionati gli SNP con frequenza dell'allele minore  $\geq 0,01$  nelle popolazioni europee/caucasiche. Il DNA genomico dei pazienti in remissione è stato estratto da sangue periferico o midollare; il DNA è stato genotipizzato secondo il protocollo GoldenGate Genotyping Assay con la tecnologia Veracode. L'associazione tra tossicità e polimorfismi è stata effettuata con il test  $\chi^2$  o il test esatto di Fisher (il livello di significatività è stato fissato al 5% ed i risultati sono stati aggiustati per test multipli). Sono state eseguite inoltre analisi di tipo bioinformatico su software disponibili on line per prevedere la struttura secondaria dei miRNA (<http://rna.tbi.univie.ac.at/cgi-bin/RNAWebSuite/RNAfold.cgi>) ed i loro geni target (miRWalk database, [www.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk/index.html](http://www.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk/index.html)). I database pubblici Pharmacogenomic Knowledge Base e ConsensusPathDB sono stati consultati per identificare i geni coinvolti nella farmacocinetica e nella farmacodinamica di DNR, MTX e CPA e quelli associati all'insorgenza delle mucositi.

I dati di tossicità relativi allo sviluppo di mucositi, diarrea e vomito erano disponibili per 170 su 179 pazienti arruolati, sono state evidenziate associazioni tra mucositi e diarrea ( $p=4 \times 10^{-6}$ ), mucositi e vomito ( $p=0,0001$ ), così come tra diarrea e vomito ( $0,0005$ ); i dati di genotipizzazione erano disponibili solo per 158 campioni di DNA (88,3%) e per 160 SNP (75,12%).

Il polimorfismo rs4674470 nel miR-4268 è stato associato ad una riduzione significativa nel rischio di mucositi ( $p=0,0093$ ): nessuno dei pazienti con il genotipo GG ha infatti sviluppato questa tossicità. Sebbene non modifichi né la stabilità né la struttura secondaria del miR-4268, questo SNP potrebbe essere cruciale per il riconoscimento accurato della proteina DROSHA, una ribonucleasi coinvolta nelle fasi iniziali di sintesi del miRNA. La presenza dell'allele G sembra determinare un maggiore riconoscimento da parte di DROSHA e potrebbe indurre quindi una maggiore produzione di miR-4268. MiR-4268 modula due geni del *pathway* di DNR (*NFKBIE*, *CBR1*) e tre in quella del MTX (*MTHFR*, *MTR*, *SLC46A1*) con effetti però troppo contrastanti per spiegare come miR-4268 abbia un ruolo nell'incidenza delle mucositi (protezione dalla morte cellulare per quanto concerne la i geni coinvolti nel *pathway* di DNR e apoptosi per quelli coinvolti nel *pathway* del MTX). MiR-4268 regola anche il gene *PLD* che sembra avere un ruolo cruciale anche nelle malattie infiammatorie intestinali. È plausibile che il genotipo GG rs4674470 in miR-4268 possa portare ad una maggiore espressione del miRNA che, a sua volta, porta una inferiore espressione di *PLD*, spiegando così il suo ruolo protettivo nel contesto delle mucositi. Anche lo SNP rs6977967 in miR-3683 ha evidenziato un'associazione significativa con la mucosite ( $p=0,0098$ ): in questo caso, solo i pazienti portatori del genotipo GG hanno manifestato questa tossicità. Questo SNP si trova nel pre-miRNA, ma non ne modifica la struttura secondaria o l'energia. Non è chiaro come miR-3683 influisca sulla comparsa delle mucositi; miR-3683 regola geni coinvolti nel *pathway* del MTX (*SHMT1*) e CPA (*ALDH5A1*).

Per quanto riguarda la diarrea, l'associazione più significativa è stata trovata con il polimorfismo rs8667 in miR-4751 ( $p=0,0005$ ). La presenza di questa variante ha come conseguenza un aumento dei livelli del miRNA e le analisi di associazione hanno evidenziato che miR-4751 regola diversi geni coinvolti nei *pathway* di DNR (*NDUFS2*), MTX (*SLC19A1*) e CPA (*ERCC4*). Pare, inoltre, avere un effetto nell'incrementare la cascata del segnale di TLR, la cui attivazione induce l'espressione di diversi geni pro-infiammatori. Infine è stata trovata un'associazione significativa tra rs12402181 in miR-3117 e la diminuzione del rischio di avere episodi di vomito. Questo SNP si trova nella sequenza core di miR-3117-3p e potrebbe pertanto influenzare il riconoscimento di alcuni target. Tra questi, sono stati identificati diversi geni coinvolti nel *pathway* di DNR (*ABCC1*), MTX (*PPAT*, *SLC46A1*, *SLCO1A2* e *ABCC1*) e CPA (*ALDH5A1*) e sembra essere anche associato ad un incremento dell'attivazione del *pathway* di MAPK. L'attività di MAPK è fondamentale per la risposta infiammatoria e la sua attivazione è un prerequisito per la produzione di diverse citochine proinfiammatorie.

Questo studio ha alcune limitazioni tra cui: il tasso di fallimento della genotipizzazione risulta essere relativamente alto; gli SNP non hanno raggiunto la significatività statistica quando è stata applicata la correzione FDR probabilmente a causa della bassa frequenza degli SNP nei miRNA; il possibile effetto funzionale nell'associazione degli SNP si basa su strumenti di predizione che necessiterebbero di ulteriori conferme a livello sperimentale; infine gli stessi algoritmi di predizione dei database utilizzati per i geni target e i *pathway* sono imprecisi.

I risultati più interessanti sono legati a tre SNP: rs4674470 in miR-4268, rs8667 in miR-4751 e rs12402181 in miR-3117 che potrebbero essere coinvolti nello sviluppo di mucositi, diarrea e vomito rispettivamente, durante la terapia delle LLA pediatriche. Questo coinvolgimento potrebbe essere dovuto ai loro effetti sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica dei farmaci tossici per le mucose, nonché su altri geni correlati alle lesioni della mucosa, specialmente quelli coinvolti nella risposta infiammatoria.

**Parole chiave:** Leucemia linfoblastica acuta, chemioterapia, miRNA, mucositi, SNP

#### Riferimento bibliografico

[Gutierrez-Camino A et al.](#) *Pharmacogenomics* 2018, 19(18):1403-12

## NEUROLOGIA

### INTERAZIONE TRA GENE *OPRM1* E SONNO IN PAZIENTI CON DOLORE CRONICO IN TERAPIA CON OPIACEI

A cura della Dott.ssa Donatella Carretta e della Prof.ssa Patrizia Romualdi

Il dolore cronico non oncologico (*chronic noncancer pain*, CNCP) è una condizione clinica molto frequente; i pazienti spesso riferiscono concomitanti disturbi del sonno che possono aumentare depressione, ansia, ospedalizzazione e qualità di vita. Studi sperimentali suggeriscono che i disturbi del sonno e il dolore siano reciprocamente correlati, poiché il dolore disturba la continuità e la qualità del sonno e la scarsa quantità di sonno esacerba il dolore. Nonostante questi dati, non vi è accordo sugli effetti negativi o positivi della terapia cronica con oppiacei sulla qualità, efficienza e durata del sonno. L'uso di oppiacei potrebbe influire sul sonno agendo sui sistemi della regolazione sonno-veglia a livello della formazione reticolare pontina e della *substantia innominata*. Gli oppiacei possono ridurre i livelli di adenosina nella formazione reticolare pontina attraverso i recettori oppioidi  $\mu$ , codificati dal gene *OPRM1* e di conseguenza causare effetti collaterali tra cui disturbi del sonno dose-dipendenti. I polimorfismi del gene *OPRM1* possono alterare la densità e la funzionalità del recettore e, di conseguenza, l'efficacia del *signaling* del recettore che potrebbe contribuire alle variazioni individuali della risposta agli oppiacei. Lo scopo del presente studio è valutare la presenza di problemi correlati al sonno nei pazienti *opioid-naive* che necessitino di oppiacei per trattare il CNCP e l'eventuale influenza del polimorfismo *OPRM1* rs1799971 (A118G) sui parametri del dolore e del sonno.

Lo studio, osservazionale prospettico, è stato condotto su pazienti *opioid-naive* con CNCP di entità da moderata a grave. È stata analizzata la correlazione tra parametri relativi a dolore e sonno, salute mentale e fisica e terapia farmacologica antalgica prescritta al *baseline* e a 3 mesi dal trattamento con oppiacei. Tutti i pazienti sono stati trattati usando lo stesso protocollo, adattato al paziente in base alle necessità cliniche e alla prescrizione iniziale di morfina per *os* o fentanil per *patch*. Se necessari sono stati aggiunti il pregabalin e il gabapentin. Sono stati reclutati 231 pazienti sulla base dei seguenti criteri di inclusione: età maggiore di 18 anni, diagnosi di CNCP che necessitava di analgesia con oppiacei, effetti collaterali minimi. Criteri di esclusione: pazienti con dolore oncologico e pazienti con gravi patologie psichiatriche. I controlli (n=64), senza dolore, si accordavano per età e genere al gruppo dei pazienti.

Il dolore è stato quantificato con la *Visual Analog Scale* (VAS), con 0=assenza di dolore e 10 mm "il peggior dolore possibile". L'entità del dolore è stata classificata media (VAS≤30 mm), moderata (VAS 40-60 mm) o grave (VAS≥70 mm). La qualità di vita è stata valutata tramite l'EuroQol-VAS, mentre la scala *Hospital Anxiety and Depression* (HAD) è stata applicata per valutare l'ansia e la depressione. I disturbi del sonno sono stati invece valutati tramite il questionario *Medical Outcomes Study Sleep* (MOS-Sleep) che valuta

come sottoscale, disturbo del sonno, quantità del sonno, russamento, risveglio a causa del respiro corto o con mal di testa, adeguatezza del sonno e sonnolenza. Tale questionario permette inoltre di calcolare anche l'indice globale dei disturbi del sonno che fornisce una misura della qualità globale del sonno.

La genotipizzazione del polimorfismo *OPRM1* rs1799971 (A118G) è stata effettuata tramite *Real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR).

I 231 partecipanti, di etnia Caucasica (età media 63±14 anni, 64% femmine), erano in trattamento per dolore da moderato a grave con CNCP muscoloscheletrico, principalmente a livello della colonna lombare. Il 7% dei pazienti non ha seguito il *follow-up*, con un totale finale di pazienti di 215. I controlli erano 64, di etnia Caucasica (età media 61±10 anni, 59% femmine). I pazienti hanno ricevuto: 39% semplici analgesici (9% FANS, 30% acetaminofene), 25% tramadolo/acetaminofene, 17% di oppiacei (uso non-regolare, per lo più morfina). La maggior parte dei pazienti (70%) assumeva anche altri farmaci: antiepilettici (42% pregabalin, 12% gabapentin), benzodiazepine (17%) o antidepressivi (13% duloxetina).

Alla fine dello studio, l'uso del tramadolo era ridotto in misura significativa al 15% ( $P=0,014$ ) con un aumento significativo dell'uso di oppiacei maggiori, quali fentanil (22%,  $P=0,012$ ), ossicodone (17%,  $P=0,014$ ) e tapentadolo (10%,  $P=0,001$ ). La dose finale giornaliera di morfina-equivalenti era 55±49 mg/die con un massimo di 70±54 mg/die. A 3 mesi dal trattamento con oppiacei, l'intensità del dolore era ridotta in misura significativa rispetto al *baseline* (VAS finale, 55±25 mm,  $P<0,001$ ). Inoltre, anche i punteggi medi di HAD per ansia e depressione erano diminuiti in misura significativa dopo la terapia con oppiacei. Al *baseline*, pazienti vs controlli avevano punteggi per i disturbi del sonno di 47±31 vs 29±22 ( $P = 0,000$ ) e punteggi di adeguatezza del sonno di 47±38 vs 61±33 ( $P=0,010$ ). I punteggi della quantità del sonno erano 5,8±1,7 vs 6,8±1,1 ( $P=0,000$ ). La gravità del dolore era associata ad una minore adeguatezza del sonno ( $b=1,62$ , 95% CI=-3,22-0,20,  $P<0,001$ ). I disturbi del sonno sono stati riportati più frequentemente dalle femmine ( $P=0,002$ ). Il 15% delle reazioni avverse al farmaco riguardava il sonno: insonnia (3,2%), incubi (6,4%), sonnolenza (14, 8%), altri (2,1%).

La frequenza del genotipo *OPRM1* (rs1799971, A118G) AA era del 63%, AG 32% e GG 5%. La maggior parte delle scale relative al sonno non era influenzata dal genotipo, eccetto per l'adeguatezza del sonno dove il genotipo 118-GG presentava punteggi significativamente più bassi (AA 75±40, AG 63±44 e GG 18±17,  $P=0,024$  per modello codominante; AA-AG 72±6, GG 18±9,  $P=0,011$  per modello recessivo e  $P=0,012$  per modello *log-additive*).

Il presente studio mostra che il genotipo GG del polimorfismo *OPRM1* A118G è associato a disturbi del sonno. In letteratura alcuni studi dimostrano che l'uso di oppiacei migliora la qualità del sonno, altri invece suggeriscono che gli oppiacei possono causare l'inibizione delle fasi del sonno REM e non REM, condizione che aumenterebbe il dolore. Per quanto riguarda gli eventi avversi studi dimostrano che la variante dell'allele G presenta meno sedazione e nausea o vomito associati agli effetti postoperatori del fentanil. Inoltre, l'allele G è stato associato ad una migliore qualità del sonno nei maschi e potrebbe avere un'influenza sull'insonnia in pazienti in terapia di mantenimento con oppiacei per dipendenza da oppiacei. Nella popolazione del presente studio i pazienti con genotipo 118-GG presentavano una "adeguatezza del sonno" significativamente inferiore e disturbi del sonno più evidenti. Limitazioni dello studio: il numero di soggetti studiato era relativamente piccolo e la maggior parte dei pazienti assumeva altri farmaci, non oppiacei, attivi a livello del SNC, farmaci che possono avere contribuito alla comparsa di disturbi del sonno.

In conclusione, in pazienti con CNCP, il genotipo *OPRM1* 118-GG determina un aumento dei disturbi del sonno ed un peggioramento del pattern del sonno durante la terapia con oppiacei.

**Parole chiave:** *OPRM1*, farmacogenetica, MOS-Sleep, oppiacei, dolore cronico non oncologico, disturbi del sonno, indice dei problemi del sonno SLP-6 e SLP-9

#### Riferimento bibliografico

[Margarit C](#) et al. *Pain Physician* 2019, 22(1):97-107.

## UNO STUDIO DI ASSOCIAZIONE *GENOME-WIDE* IN PARTECIPANTI DI ORIGINE AFRICANA RIVELA L'IMPORTANZA DEL GENOTIPO DUFFY-NULL NELLA VALUTAZIONE DELLA NEUTROPENIA CORRELATA A CLOZAPINA

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

La clozapina è l'unico antipsicotico che presenta l'indicazione nella schizofrenia resistente al trattamento. Tuttavia, il numero di prescrizioni di questo farmaco è influenzato dall'associazione con reazioni avverse potenzialmente severe (in particolare neutropenia e agranulocitosi) e dalla necessità di un monitoraggio dei livelli ematici. In particolare, i pazienti di origine africana caraibica o africana americana presentano tassi più elevati di sospensione del farmaco e una maggiore frequenza di neutropenia. I fattori genetici sembrano giocare un ruolo nella predisposizione allo sviluppo di neutropenia e agranulocitosi nei pazienti trattati con clozapina. In particolare, sono stati implicati i loci *HLA-DQB1* e *HLA-B* nelle popolazioni europea e giapponese, e il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) rs149104283, localizzato nei trascritti che codificano per i trasportatori epatici *SLCO1B3* e *SLCO1B7* negli individui di origine europea. Gli autori hanno effettuato il primo studio di associazione *genome-wide* (GWAS) dei livelli di neutrofili durante il trattamento con clozapina in individui di origine africana affetti da schizofrenia resistente al trattamento. I partecipanti sono stati reclutati nel contesto dello studio CLOZUK2, che ha incluso pazienti del Regno Unito con una diagnosi di schizofrenia resistente al trattamento, in terapia con clozapina. La conta neutrofila per ciascun individuo è stata definita come il livello assoluto più basso di neutrofili registrato durante il trattamento con clozapina. Il DNA genomico dei pazienti inclusi nello studio è stato genotipizzato da deCODE Genetics tramite chip Illumina HumanOmniExpress-12. Dopo il *quality control*, sono stati disponibili dati relativi a 7287 partecipanti. Tra questi, 552 individui di origine africana americana sono stati selezionati tramite l'analisi degli *ancestry informative markers*.

Lo studio ha identificato sei SNP associati con il livello di neutrofili con una significatività *genome-wide* ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ). Cinque di questi SNP sono risultati in prossimità del locus 1q23.2 che comprende il gene atypical chemokine receptor 1 (*ACKR1*), noto anche come Duffy antigen receptor complex (*DARC*). Lo SNP maggiormente associato è risultato rs2814778 ( $p = 4,21 \times 10^{-21}$ ), localizzato in una regione regolatoria nel promotore del gene *ACKR1*. Questo SNP è risultato responsabile dell'associazione dell'intero locus. Nello specifico, nei pazienti portatori del genotipo CC, il livello più basso di neutrofili registrato durante il trattamento con clozapina è risultato, in media, pari a  $1900/\text{mm}^2$ , rispetto ai  $2900/\text{mm}^2$  per i pazienti con genotipo CC/TT. In un totale di 83 pazienti (19,81%) portatori del genotipo CC e solo 2 pazienti (1,74%) portatori dell'allele T si è verificata una neutropenia (livello di neutrofili  $< 1500/\text{mm}^2$ ) durante il trattamento con clozapina. I pazienti con genotipo CC hanno mostrato maggiori probabilità di avere un livello di neutrofili  $< 1500/\text{mm}^2$  (*odds ratio*: 20,36,  $p = 3,44 \times 10^{-7}$ ) rispetto ai *carrier* dell'allele T. Inoltre, su un totale di 74 pazienti con una diagnosi di neutropenia etnica benigna (BEN), una condizione ereditaria caratterizzata da una riduzione del numero di neutrofili, 72 presentavano il genotipo CC.

Per via della loro rarità nella popolazione africana americana, lo studio non ha potuto testare l'associazione tra livello di neutrofili e varianti geniche che sono state suggerite essere associate a questo tratto nella popolazione europea (quali: rs149104283, localizzato nei trascritti *SLCO1B3* e *SLCO1B7*, rs113332494, localizzato nel locus *HLA-DQB1* e la variante 158T localizzata nel locus *HLA-B*).

In questo studio il genotipo Duffy-null aveva una frequenza del 78% nella popolazione di origine africana e del 65% in quella di origine africana americana. L'allele C del genotipo Duffy-null (rs2814778) è localizzato nel sito di legame del fattore di trascrizione GATA-1, nella regione promotore del gene *ACKR1*. Gli eritrociti dei pazienti *carrier* omozigoti di questo allele non esprimono la proteina *ACKR1*. Gli eritrociti che non esprimono questo antigene sono protetti nei confronti dell'infezione da *Plasmodium vivax* e, pertanto, questa mutazione conferisce un vantaggio evolutivo. Studi effettuati sul topo mostrano che la perdita della proteina *ACKR1* durante le fasi precoci dell'ematopoiesi non comporta una ridotta produzione di neutrofili.

Tuttavia, i neutrofili presentano caratteristiche fenotipiche alterate che ne favoriscono la perdita dal circolo ematico e la migrazione a livello dei tessuti, in particolare a livello della milza, con conseguente neutropenia.

La variante rs2814778 è considerata avere un ruolo casuale nella BEN, che è spesso sottodiagnosticata. E' stato mostrato come la BEN non comporti un rischio aumentato di infezioni o di agranulocitosi associata a clozapina. Per questo motivo, nel Regno Unito e negli Stati Uniti, nei pazienti con diagnosi di BEN vengono applicate delle soglie diverse relativamente al livello di neutrofili al di sotto del quale il trattamento con clozapina deve essere interrotto.

Gli autori suggeriscono che la genotipizzazione dello SNP rs2814778 possa rappresentare un'alternativa più semplice alla diagnosi di BEN e che i pazienti omozigoti per l'allele C che non mostrano segni di compromissione del sistema immunitario potrebbero beneficiare di soglie diverse relativamente al livello di neutrofili al di sotto del quale interrompere il trattamento con clozapina. Lo sviluppo di questo marker e una conferma da parte di ulteriori studi indipendenti potrebbe migliorare l'utilizzo della clozapina nei pazienti di origine africana americana affetti da schizofrenia resistente al trattamento.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra la variante funzionale rs2814778, localizzata nel gene ACKR1, e i livelli di neutrofili nei pazienti con schizofrenia in trattamento con clozapina.

**Parole chiave:** clozapina, schizofrenia, neutropenia, genotipo Duffy-null

#### Riferimento bibliografico

[Legge SE](#) et al., *Mol Psychiatry* 2019, 24(3):328-37

### LA METANALISI DEL MESE

#### **RUOLO DELLA FARMACOGENOMICA NEL PREDIRE LA TOSSICITÀ CARDIOVASCOLARE INDOTTA DA FARMACI CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI DIVERSI DALLE ANTRACICLINE: UNO STUDIO DI REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI**

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

La tossicità cardiovascolare rappresenta una tra le più rilevanti complicazioni correlate al trattamento con farmaci chemioterapici antitumorali. Tra gli effetti avversi cardiovascolari indotti dai farmaci antineoplastici si annoverano ipertensione, fenomeni ischemici, disfunzione cardiaca, coronaropatie, tromboembolismo ed aritmie. Le antracicline, gli agenti alchilanti, alcuni anticorpi monoclonali, gli inibitori delle tirosin chinasi, i farmaci antimetaboliti e gli inibitori del proteasoma sono classi di farmaci antitumorali note per essere associate all'insorgenza di tossicità cardiovascolari. Alcuni di questi agenti antineoplastici inducono tossicità cardiovascolari specifiche, come l'ipertensione nel caso di trattamento con bevacizumab o l'insufficienza cardiaca congestizia conseguente alla terapia con trastuzumab. Al contrario, altri farmaci antineoplastici inducono effetti avversi cardiovascolari di varia natura, come nel caso di sunitinib, risultante in insufficienza cardiaca e/o coronaropatia. Essendo noto come tali tossicità possano risultare in un'interruzione o sospensione del trattamento farmacologico, si rende rilevante da un punto di vista clinico poter identificare a priori i pazienti a rischio maggiore di sviluppare tossicità cardiovascolare dopo trattamento con farmaci antitumorali. In letteratura si evincono numerosi studi finalizzati all'identificazione di potenziali fattori genetici predittivi dell'insorgenza di eventi cardiovascolari indotti da chemioterapici antitumorali. In un recente studio di meta-analisi (Leong SL et al. *Sci Rep* 2017, 7(1):39) è emerso come 3 varianti genetiche siano predittive della tossicità cardiovascolare da antracicline. Alla luce di tali risultati, l'obiettivo del

presente studio di meta-analisi è quello di offrire una stima della correlazione tra i polimorfismi genetici e la tossicità cardiovascolare indotta da farmaci chemioterapici antineoplastici diversi dalle antracicline.

La ricerca bibliografica è stata condotta nel mese di gennaio 2018 utilizzando i databases EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Studies, PubMed, CINAHL Plus e HuGE Navigator. Sono stati definiti eleggibili tutti gli studi primari in cui fossero riportate sufficienti informazioni riguardo alla correlazione tra polimorfismi genetici e la tossicità cardiovascolare in pazienti oncologici in trattamento con farmaci antitumorali diversi dalle antracicline. Per ciascuno studio includibile nella revisione sistematica sono stati estratti i dati relativi a paese d'origine dei pazienti arruolati, disegno di studio, caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti, tecnica di genotipizzazione utilizzata e definizione clinica di cardiotossicità adottata. Gli eventi avversi cardiovascolari sono stati categorizzati come: diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (DLVEF), ipertensione, aritmia, tromboembolismo venoso e malattie cardiovascolari. La qualità degli studi primari è stata valutata tramite i criteri Q-Genie. La stima della correlazione tra i polimorfismi in studio e la tossicità cardiovascolare indotta da chemioterapici antitumorali è stata calcolata come OR e relativo intervallo di confidenza. È stata applicata una meta-analisi ad effetti random e, in caso di eterogeneità tra gli studi, sono state condotte, ove possibile, analisi di sensibilità e di meta-regressione. È stata, infine, valutata, la presenza di bias di pubblicazione tramite funnel plot.

Dei 7883 risultati emersi dalla ricerca bibliografica, 35 studi sono risultati essere includibili nella presente revisione sistematica. Di questi, 31 erano studi di coorte, 3 studi caso-controllo ed il rimanente era un trial clinico randomizzato. I pazienti arruolati in tali studi erano affetti da carcinoma mammario (n=10), carcinoma renale (n=9), carcinoma al colon-retto (n=4), mieloma multiplo (n=3), carcinoma al testicolo (n=1) e glioma (n=1). I chemioterapici antitumorali utilizzati sono stati: inibitori delle tirosin chinasi (axitinib, sorafenib e sunitinib), anticorpi monoclonali (bevacizumab, cituximab e trastuzumab), antimetaboliti (fluorouracile), agenti alchilanti (cisplatino e temozolamide) e agenti immunomodulatori (lenalidomide e talidomide). È stata valutata la correlazione tra polimorfismi genetici e ipertensione iatrogena in 20 studi, DLVEF in 8, VTE in 8, malattia coronarica in 1 e aritmia in 1. Nei 35 studi eleggibili sono stati analizzati un totale di 219 SNPs in 80 geni. Quando almeno in due studi primari erano riportati i dati di associazione tra uno specifico SNPs e un definito *outcome* cardiovascolare è stata effettuata la meta-analisi. Nello specifico, sono stati meta-analizzati i dati di associazione farmacogenetica tra: i) ipertensione indotta da bevacizumab e 5 SNPs del gene VEGF (rs699947, rs833061, rs1570360, rs2101963, rs3025039); ii) insorgenza di DLVEF indotta da trastuzumab e 4 polimorfismi genetici, di cui 2 del gene HER2 (rs1136201, rs1058808) e 2 del gene FCGR3A (rs1801274, rs396991). Dalla meta-analisi è emerso come l'essere omozigoti mutati o eterozigoti per almeno una delle 5 varianti del gene VEGF (rs699947, rs833061, rs1570360, rs2101963, rs3025039) sia associato ad un maggior rischio di sviluppare ipertensione indotta da bevacizumab (OR 1.56, 95% CI 1.07-2.88, P=0.006, I<sup>2</sup>=56.6%). Tuttavia, dopo stratificazione per singolo polimorfismo, nessuno SNPs è risultato essere predittivo di tale rischio. Al contrario, dei 4 SNPs analizzati in correlazione a DLVEF indotta da trastuzumab, la variante HER2 rs1136201 è risultata essere predittiva del rischio di sviluppare DLVEF da trastuzumab (Nstudi=6, OR 2.43, 95% CI 1.17-5.06, P=0.018, I<sup>2</sup>=70.5%). Si evidenzia, tuttavia, come il funnel plot per tale variante mostri la potenziale presenza di bias di pubblicazione e che, dopo applicazione del metodo trim and fill, la stima della correlazione tra tale variante e DLVEF non risulti essere statisticamente significativa (OR 1.49, 95% CI 0.80-2.78, P=0.205).

La presente revisione sistematica offre una raccolta esaustiva di tutti gli studi condotti fino a gennaio 2018 inerenti alla farmacogenetica della cardiotossicità indotta da farmaci antitumorali diversi dalle antracicline. Nonostante gli Autori sottolineino nelle conclusioni la correlazione tra la variante HER2 rs1136201 e la cardiotossicità indotta da trastuzumab, tale risultato deve essere interpretato con cautela in quanto: i) la dimensione campionaria sulla quale la correlazione è stata stimata è modesta (Nstudi=6, Npazienti=800); ii) la stima è plausibilmente affetta da bias di pubblicazione, tanto che, dopo applicazione del metodo trim and fill, la stima meta-analitica risulta essere statisticamente non significativa. Si sottolinea, inoltre, come, a causa del basso numero di studi inclusi nella meta-analisi, sia risultato difficile esplorare le cause dell'eterogeneità riscontrata nelle diverse stime meta-analitiche. Alla luce di queste limitazioni, i risultati della presente meta-analisi non possono essere considerati conclusivi.

Da questa revisione sistematica con meta-analisi non emergono evidenze conclusive riguardo alla correlazione tra varianti geniche e rischio di tossicità cardiovascolare indotta da chemioterapici antitumorali diversi dalle antracicline.

**Parole chiave:** neoplasie, antineoplastici antitumorali, HER2, VEGF, FCGR3A

#### Riferimento bibliografico

[Leong SL](#) et al. *Int J Cardiol* 2019, 280:190-7.



#### 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 Raffaella Franca (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Oksana Montecchini (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna)

---

Prof. Patrizia Romualdi (Università di Bologna)

---

**Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF**  
<http://edicola.sifweb.org/edicola/farmacogenetica/pagina/archivio>

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

---

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---