



SIF - FARMACOGENETICA



Newsletter Numero 119 – Luglio 2019

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

Sommario

Neuropsichiatria

- Influenza dei polimorfismi CYP2B6 e CYP2D6 sulla farmacocinetica del metadone e sulla risposta al trattamento nello studio OPAL
- Polimorfismi del gene glicogeno sintasi chinasi 3 beta correlati al volume cerebrale e risposta agli antidepressivi nel disturbo depressivo maggiore

Gastroenterologia

- Il farmaco azatioprina utilizzato nella malattia infiammatoria cronica intestinale induce l'autofagia attraverso mTORC1 e PERK, un sensore di Unfolded Protein Response

Pneumologia

- Nessuna associazione tra fattori genetici ed efficacia del mepolizumab in pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva con eosinofilia periferica

NEUROPSICHIATRIA

INFLUENZA DEI POLIMORFISMI CYP2B6 E CYP2D6 SULLA FARMACOCINETICA DEL METADONE E SULLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO NELLO STUDIO OPAL

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

In Francia il metadone è stato approvato come trattamento di mantenimento per la dipendenza da oppiacei e viene utilizzato nella gestione terapeutica medica, sociale e psicologica. Il metadone viene somministrato come miscela racemica di R- e S-metadone. L'enantiomero R determina la maggior parte dell'effetto oppioide e può indurre depressione respiratoria; l'enantiomero S, invece, blocca il canale del potassio voltaggio-dipendente, con un maggiore impatto sulla sindrome del QT lungo, rispetto all'R. Il range

di dosaggio è ampio, dunque è necessario aggiustare progressivamente la dose in base alla risposta clinica. Inoltre, è stata osservata anche una elevata variazione interindividuale nella concentrazione ematica di metadone, a parità di dose assunta, e un range di emivita da 5 a 130 ore, con una media di 22 ore.

Il metadone è metabolizzato dal fegato e dall'intestino. Vari studi in vitro e in vivo hanno dimostrato il coinvolgimento di diversi citocromi, in particolare CYP2B6, associato al polimorfismo genetico *CYP2B6* G516T, CYP2D6, CYP3A4 e ABCB1.

I risultati degli studi di farmacogenomica nel campo del trattamento con metadone sono stati descritti in termini di concentrazioni plasmatiche, aggiustamento della dose, risposta al farmaco e sviluppo di eventi avversi. In questi studi però non sono mai stati distinti i livelli dei due diversi enantiomeri.

Questo lavoro aveva l'obiettivo di valutare gli impatti del polimorfismo del CYP2B6 sui livelli plasmatici degli enantiomeri e sui parametri clinici dei pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con metadone.

La concentrazione plasmatica di metadone e dei suoi enantiomeri è stata misurata mediante cromatografia liquida accoppiata con spettrometria di massa (LC / MS-MS).

OPAL (Clinical trials NCT01847729) era uno studio multicentrico trasversale osservazionale che ha coinvolto 10 centri in Francia. Tra i partecipanti allo studio, solo i pazienti che hanno ricevuto metadone sono stati inclusi (n = 72). I campioni di sangue sono stati raccolti immediatamente prima della somministrazione da soggetti che erano stati sottoposti a terapia di mantenimento con metadone (MMT) per almeno 6 mesi senza alcun cambiamento nel dosaggio nei 5 giorni precedenti. I dati socio-demografici includevano: dipendenza da oppioidi, dati relativi all'MMT, dati psicopatologici inclusi disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), profilo e livello di impulsività. Sono stati registrati anche dati riguardanti disturbi da uso di sostanze (diverse dagli oppioidi), dipendenza da gioco e l'evoluzione di questi disordini in seguito all'introduzione di MMT.

I pazienti sono stati genotipizzati per diversi polimorfismi genetici: *CYP2B6* G516T (rs3745274) e *CYP2D6* (*CYP2D6* * 3 rs35742686, * 4 rs3892097 e * 6 rs5030655) mediante discriminazione allelica con metodo TaqMan. Le varianti *CYP2D6* * 5 (cancellazione completa) e *CYP2D6* * 2xN (duplicazione genica) sono state rilevate mediante PCR quantitativa con discriminazione allelica TaqMan e sistema di rilevamento sequenziale ABI Prism® 7900HT (Applied Biosystem, Courtaboeuf, Francia).

Le analisi statistiche sono state eseguite con l'uso del software Stata 15.

I pazienti hanno assunto oppioidi per la prima volta all'età media di 20 anni ed erano prevalentemente utilizzatori di eroina nasale. La maggior parte dei pazienti ha riportato danni correlati alla dipendenza da oppioidi e quasi l'80% dei pazienti erano uomini di con età media di 34 anni, ed una buona integrazione socioprofessionale. La dose media prescritta di metadone era di 50 mg al giorno. Le sostanze concomitanti assunte erano: tabacco (n = 67, 93%), alcool (n = 60, 83,3%), cannabis (n = 58, 80,6%), cocaina (n = 47, 65,3%), anfetamina/ecstasy (n = 30, 41,7%), LSD/NPS (n = 28, 38,9%) e benzodiazepina (n = 30, 41,7 %). Inoltre, un paziente su due ha segnalato un consumo rischioso di alcol e/o cannabis. La prevalenza del gioco d'azzardo era alta (n = 33, 45,8%). Tutti i soggetti erano caucasici ad eccezione di due africani.

Per quanto riguarda le frequenze del genotipo *CYP2B6* (rs3745274), confrontando i tre gruppi (genotipi GG, GT e TT), la concentrazione di enantiomeri era diversa. Non c'era differenza tra i gruppi in termini di sintomi di astinenza, peggioramento o miglioramento del consumo di sostanze non oppioidi, disturbi del gioco d'azzardo, caratteristiche sociodemografiche, storia o gravità del disturbo da dipendenza, impulsività, comorbilità e uso concomitante di altre sostanze.

Per quanto riguarda il polimorfismo del *CYP2D6*, 10 pazienti (13,9%) erano considerati metabolizzatori lenti (PM), 60 (83,3%) estesi (EM) e 2 (2,8%) ultrarapidi (UM).

Nell'analisi multivariata, né il genotipo del *CYP2B6*, né il fenotipo del *CYP2D6* hanno spiegato i valori di concentrazione/dose degli enantiomeri. Tuttavia, c'era una differenza tra il genotipo TT del *CYP2B6* e i gruppi GT e GG (p = 0,019) nella concentrazione dell'enantiomero S. Né il genotipo *CYP2B6* né il fenotipo *CYP2D6* hanno spiegato la cessazione del consumo di oppioidi; tuttavia, c'era una differenza tra il genotipo *CYP2B6* GT e gruppi GG e TT (p = 0,038).

Il presente studio conferma l'impatto del *CYP2B6* sulle concentrazioni plasmatiche di metadone. In particolare, il *CYP2B6* mostra una stereoselettività verso l'enantiomero S.

Poiché sembra che l'attività sui recettori *mu* sia correlata alla concentrazione di R-metadone, gli autori si sono concentrati sugli effetti specificamente legati a questo, ovvero il consumo di oppioidi. In effetti, il miglioramento atteso nella situazione di dipendenza globale, anche a livello sociale, non può essere attribuito direttamente e unicamente al metadone e dovrebbe essere considerato più globalmente in termini di cura generale della dipendenza.

La mancanza di correlazione osservata tra la dose di metadone e il polimorfismo genetico di *CYP2D6* non è stata sorprendente poiché questo enzima può solo marginalmente contribuire agli effetti di primo passaggio del metadone.

Il rapporto concentrazione/dose di metadone variava tra 1,24 e 35,65; uno studio precedente ha riportato una variazione interindividuale di 17 volte nella concentrazione ematica di metadone per ogni data dose (Eap CB et al *Clin Pharmacokinet* 2002, 41:1153-119). Quest'ampia differenza è tipica dei farmaci metabolizzati da proteine polimorfiche. Inoltre, alcuni pazienti hanno assunto farmaci e cannabis, che possono aver influenzato la cinetica del metadone.

Pochi studi di farmacogenomica hanno individuato geni che coinvolgevano i meccanismi regolatori della dose di metadone, la farmacocinetica, le concentrazioni plasmatiche, considerandone gli enantiomeri e le associazioni farmacodinamiche con polimorfismi a singolo nucleotide.

Considerando la dimensione del campione e i valori di *p-value*, questi risultati devono essere confermati in studi più ampi.

In conclusione, i pazienti con genotipo GG della variante *CYP2B6* G516T dovrebbero ricevere dosi più elevate per raggiungere una adeguata concentrazione plasmatica; la dose deve essere regolata considerando anche l'efficacia clinica in generale, e non soltanto il dosaggio plasmatico.

Il polimorfismo *CYP2B6* G516T può essere uno dei fattori in grado di spiegare la variabilità interindividuale nella risposta al trattamento con metadone, in un'ottica di medicina di precisione.

Parole chiave: dipendenza da oppiacei, metadone, *CYP2B6*

Riferimento bibliografico

[Victorri-Vigneau C et al. *Br J Clin Pharmacol* 2019, 85\(7\):1538-43](#)

POLIMORFISMI DEL GENE GLICOGENO SINTASI CHINASI 3 BETA CORRELATI AL VOLUME CEREBRALE E RISPOSTA AGLI ANTIDEPRESSIVI NEL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il gene glicogeno sintasi chinasi 3B (*GSK3B*) codifica per un'isoforma dell'enzima *GSK3*, una serina/treonina protein-chinasi che fosforila e inattiva l'enzima glicogeno sintasi. L'enzima *GSK3* gioca un ruolo importante in numerosi processi quali regolazione della plasticità neuronale, neurogenesi, neurosviluppo e sopravvivenza cellulare. Il litio e alcuni antidepressivi sono in grado di influenzare la funzionalità dell'enzima *GSK3*. Pertanto, è stato suggerito che il gene *GSK3B* possa rappresentare un target nel trattamento dei disturbi dell'umore. La maggior parte degli studi farmacogenetici condotti sul gene *GSK3B* ha incluso pazienti affetti da disturbo bipolare. Uno studio condotto in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore (DDM) ha mostrato un'associazione significativa tra alcune varianti localizzate a livello del gene *GSK3B* (rs334558, rs13321783, rs2319398, rs6808874) e la risposta agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Inoltre, uno studio che ha incluso 132 pazienti affetti da DDM ha mostrato un'associazione tra l'allele A della variante rs6438552, l'allele G della variante rs12630592 e una riduzione del volume a livello dell'ippocampo nell'emisfero destro. Sulla base di queste evidenze, gli autori hanno investigato il ruolo di queste due varianti e di una ulteriore variante del gene *GSK3B* (rs334558, localizzata nella regione promotore e selezionata per il suo effetto funzionale) e la risposta agli antidepressivi in un campione di pazienti affetti da DDM.

Lo studio ha incluso 143 pazienti di origine Giapponese, affetti da DDM in accordo con i criteri del DSM-IV e reclutati presso la Kansai Medical University (Osaka). I criteri di esclusione comprendevano: patologie mediche non stabili, gravidanza, altre diagnosi psichiatriche quali demenza, ritardo mentale, disturbo da uso di sostanze, distimia o disturbi d'ansia e terapia elettroconvulsivante nei precedenti sei mesi. Al momento dell'inclusione dello studio i pazienti erano non trattati o in trattamento con un regime dimostratosi inefficace. In quest'ultimo caso è stato effettuato un periodo di *washout* di dieci giorni. Tutti i pazienti sono quindi stati trattati con paroxetina (n = 67), fluvoxamina (n = 42) o milnacipran (n = 34). L'assunzione di altri farmaci psicotropi non era ammessa, ad eccezione di farmaci sedativo-ipnotici. La misurazione dei livelli ematici dei farmaci antidepressivi è stata effettuata con cromatografia liquida-spettrometria di massa. Tutti i pazienti sono stati valutati al *baseline* e ogni due settimane fino alla settimana 6 dall'inizio del trattamento utilizzando la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D). L'*outcome* principale dello studio era la variazione percentuale dello *score* alla settimana 6 rispetto al *baseline*. Inoltre, è stata valutata l'associazione tra i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) selezionati e la remissione (definita come uno *score* HAM-D ≤ 7) o la risposta agli antidepressivi (definita come una riduzione dello *score* HAM-D $\geq 50\%$).

Gli SNP sono stati genotipizzati su DNA genomico estratto da leucociti. È stata effettuata un'analisi *intention to treat*, che ha incluso tutti i soggetti che presentassero la valutazione al *baseline* e almeno una valutazione successiva dello *score* HAM-D. L'associazione tra gli SNP e la variazione dello *score* HAM-D è stata analizzata utilizzando il test ANCOVA, inserendo come covariate sesso, età, tipo di antidepressivo assunto e genotipo della regione polimorfica 5-HTTLPR, precedentemente associato con la risposta agli antidepressivi e disponibile per i pazienti inclusi nello studio. Inoltre, è stata valutata l'associazione tra gli aplotipi e la variazione dello *score* HAM-D.

Le tre varianti analizzate sono risultate in *linkage disequilibrium*. Il genotipo A/A dello SNP rs6438552 e il genotipo G/G dello SNP rs12630592 (p = 0,016 per entrambi) sono risultati associati con una migliore risposta agli antidepressivi valutata tramite variazione percentuale dello *score* HAM-D alla settimana 6 rispetto al *baseline*. Tale effetto è risultato simile nei pazienti trattati con diversi antidepressivi. Inoltre, è stata mostrata un'associazione tra il genotipo A/A dello SNP rs6438552, il genotipo G/G dello SNP rs12630592 e la risposta alla settimana 4 (*odds ratio* = 8.22, p = 0,007 per entrambi). Tutti i pazienti con tali genotipi hanno mostrato una risposta positiva alla settimana 6. L'aplotipo rs6438552-rs12630592-rs334558 G-G-T è risultato associato con una minore frequenza di remissione alla settimana 6 (p corretto per 10000 permutazioni = 0,046).

Tra i limiti dello studio vi sono la dimensione del campione ridotta, l'utilizzo di diversi antidepressivi, l'inclusione di molti pazienti al primo episodio depressivo (per i quali potrebbe essere diagnosticata in futuro una forma diversa di disturbo dell'umore) e la scelta di genotipizzare un numero limitato di varianti del gene GSK3B, in *linkage disequilibrium* tra loro.

In conclusione, lo studio suggerisce che le varianti rs6438552 e rs12630592, localizzate a livello del gene GSK3B, siano associate alla risposta agli antidepressivi nei pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore.

Parole chiave: antidepressivi, disturbo depressivo maggiore, GSK3B

Riferimento bibliografico

[Sunada N](#) et al. Neuropsychobiology 2019 Jun 12:1-9 [Epub ahead of print],

GASTROENTEROLOGIA

IL FARMACO AZATIOPRINA UTILIZZATO NELLA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE INDUCE L'AUTOFAGIA ATTRAVERSO mTORC1 E PERK, UN SENSORE DI UNFOLDED PROTEIN RESPONSE

A cura del Dott. Davide Selvestrel

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), che si suddividono in morbo di Crohn (MC), rettocolite ulcerativa (RCU) e MICI-indeterminate (MI), sono caratterizzate da uno stato infiammatorio cronico del tratto gastro intestinale. La patogenesi delle MICI coinvolge molteplici fattori tra cui predisposizione genetica, rottura della barriera epiteliale intestinale e conseguente interazione di trigger ambientali con il lumen intestinale. Un'alterata risposta immunitaria contro la flora intestinale è fortemente associata con l'insorgenza di MICI ed in particolare, è stata riscontrata un'elevata presenza di *Escherichia coli* aderente invasiva (ECAI) nella mucosa intestinale di pazienti con MC. Ad oggi, attraverso studi GWAS, sono stati individuati circa 240 loci di suscettibilità che sono stati associati con l'insorgere della patologia. Tra questi geni identificati, molti sono risultati essere correlati con l'autofagia come ad esempio la *autophagy-related-protein* (ATG)16L1, la *immunity-related GTPase family M protein* (IRGM) e la *leucine rich repeat kinase 2* (LRRK2). L'autofagia è un processo omeostatico intracellulare che implica la formazione e maturazione di vescicole a doppia membrana, note come autofagosomi, in grado di internalizzare diversi tipi di sostanze che verranno poi riversate e degradate all'interno dei lisosomi. L'autofagia ricopre un ruolo essenziale sia nella risposta immunitaria innata che adattativa ed è molto importante per la tempestiva risoluzione dei fenomeni infiammatori. La perdita di questa capacità immunoregolatoria è un elemento chiave che può portare ad uno stato infiammatorio cronico, come si osserva nel MC. Alcune evidenze infatti suggeriscono che l'induzione dell'autofagia potrebbe avere dei benefici terapeutici per il trattamento delle MICI. Il *mechanistic target of rapamycin complex 1* (mTORC1) è un potente inibitore dell'autofagia e diversi casi riportati in letteratura dimostrano, ad esempio, come il sirolimus (inibitore di mTORC1) abbia migliorato i sintomi in un paziente con MC in recidiva e come l'everolimus, un analogo del sirolimus, abbia controllato i sintomi per 18 mesi in un paziente con RCU recidiva. I farmaci correntemente approvati per la cura delle MICI, come corticosteroidi, immunomodulatori, aminosalicilati e biologici, svolgono la loro azione sul sistema immunitario riducendo l'infiammazione ed inducendo la remissione della patologia. Tuttavia tra il 10% ed il 35% dei pazienti con MC va in contro a tolleranza farmacologica, alla quale può conseguire la necessità di intervenire chirurgicamente. La Crohn and Colitis Foundation ha recentemente sottolineato l'importanza di ottimizzare e personalizzare la terapia in pazienti con MICI ed a tale scopo è necessaria una migliore comprensione dei meccanismi d'azione dei farmaci utilizzati in queste patologie. L'obiettivo di questo studio è dunque quello di valutare come i farmaci correntemente usati nelle MICI possano essere coinvolti in processi riguardanti l'autofagia. In particolare in questo studio gli autori dimostrano come l'immunomodulatore azatioprina (AZA) sia capace di indurre l'autofagia, con meccanismi che coinvolgono la modulazione di mTORC1 e la stimolazione PERK, un sensore *unfolded protein response* (UPR).

Esperimenti condotti sulla linea immortalizzata HEK293, ingegnerizzata per esprimere stabilmente LC3, un marker autofagico, hanno dimostrato un aumento di GFP-LC3 in seguito a trattamento per 6 ore sia con AZA che con infliximab (IFX). In seguito, attraverso analisi di citofluorimetria e microscopia confocale si è evidenziato come l'AZA sia in grado di incrementare notevolmente l'attività del *pathway* autofagica al contrario dell'IFX che genera effetti minimamente rilevabili.

Attraverso microscopia confocale è stato poi ulteriormente valutato l'accumulo di LC3, in seguito a trattamento con AZA, su macrofagi ottenuti differenziando la linea monocitaria THP-1. Da questa analisi risulta che l'AZA è in grado di incrementare la quantità di LC3 sui macrofagi ed inoltre, attraverso il saggio dell'annessina-propidio, viene dimostrato che la vitalità delle cellule non viene alterata dal trattamento con AZA e quindi l'aumento di LC3 non è riconducibile a fenomeni apoptotici.

Sugli stessi macrofagi ottenuti differenziando la linea THP-1 sono state eseguite delle ulteriori analisi per valutare il livello di espressione di alcuni geni, appartenenti al *pathway* di UPR e di mTORC1, in seguito a trattamento con AZA. In particolare il gene PERK, un sensore UPR, risulta over-espresso in maniera dose-dipendente, mentre p-rpS6, un marker di attività di mTORC1, risulta down-regolato anch'esso in maniera dose dipendente, a seguito del trattamento con AZA. Per valutare se l'AZA è in grado di modulare mTORC1

in maniera indipendente da PERK, la stessa linea di macrofagi è stata trattata con AZA in presenza o in assenza di un inibitore farmacologico di PERK; l'espressione di p-rpS6 non è risultata alterata dalla presenza dell'inibitore, dimostrando come l'AZA sia in grado di modulare mTORC1 in maniera indipendente da PERK. L'autofagia AZA indotta tuttavia è risultata ridotta in presenza di inibitore di PERK, indicando il ruolo fondamentale di PERK nel regolare l'attività autofagica.

In questo lavoro viene inoltre valutata la capacità dell'AZA di aumentare la clearance intracellulare di ECAI sui macrofagi ottenuti differenziando la linea THP-1. A tale scopo i macrofagi sono stati infettati con ECAI ed in seguito è stata eseguita un'analisi di espressione genica per valutare i livelli di TNF α in presenza o in assenza di AZA. Da questi risultati si evince che i livelli di TNF α , enormemente aumentati in seguito ad infezione con ECAI, subiscono una riduzione significativa in seguito al trattamento con AZA, suggerendo come questo farmaco possa incrementare la clearance intracellulare di ECAI in questa linea macrofagica.

Ad ulteriore prova che l'AZA sia in grado di modulare l'attività autofagica, sono stati condotti degli esperimenti sia sui PBMCs che su monociti isolati da pazienti pediatrici, di cui: 12 con MC, 7 con RCU, 1 con MI e 9 controlli sani. I risultati, ottenuti tramite citofluorimetria, dimostrano che a livello basale non ci sono differenze significative nell'espressione di LC3 tra i diversi gruppi di pazienti, mentre si ha un accumulo di LC3 in seguito a trattamento con AZA, sia nei PBMCs che nei monociti in tutti i gruppi di pazienti. Questi risultati dimostrano che l'AZA è in grado di attivare il *pathway* autofagico anche in cellule primarie ex-vivo, supportando i dati ottenuti in vitro.

Tutti i pazienti pediatrici sono stati inoltre genotipizzati per un set di SNPs appartenenti a due geni coinvolti nel *pathway* autofagica: NOD2 (R702W, G908R, L1007fs) e ATG16L1 (T300A).

Sorprendentemente, l'aumento dell'autofagia AZA indotta non è risultato attenuato nei PBMCs di pazienti eterozigoti od omozigoti per lo SNP T300A per il gene ATG16L1. La ridotta frequenza dei polimorfismi del gene NOD2 non ha permesso, in questa coorte, di valutare l'effetto di eventuali SNPs sull'autofagia AZA indotta.

La stimolazione dell'autofagia via mTORC1 e UPR potrebbe contribuire all'efficacia terapeutica dell'AZA. Questi risultati possono inoltre aprire la strada per lo sviluppo di nuovi farmaci per la cura delle MICI in grado di agire modulando sia l'UPR che l'autofagia.

Parole chiave: azatioprina, autofagia, mTORC1, *unfolded protein response*, Escherichia coli aderente invasiva

Riferimento bibliografico

[Hooper KM](#) et al. *Inflamm Bowel Dis* 2019 March 19 [Epub ahead of print]

PNEUMOLOGIA

NESSUNA ASSOCIAZIONE TRA FATTORI GENETICI ED EFFICACIA DEL MEPOLIZUMAB IN PAZIENTI CON MALATTIA POLMONARE CRONICA OSTRUTTIVA CON EOSINOFILIA PERIFERICA

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Gli anticorpi monoclonali con target IL-5 (mepolizumab, benralizumab e reslizumab) sono efficaci e ben tollerati per il trattamento dell'asma grave e della granulomatosi eosinofila con poliangioite e sono in studio per altre patologie con eosinofilia quali malattia polmonare cronica ostruttiva (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD; Pavord ID et al. *N Engl J Med* 2017, 377:1613–29; Brightling CE et al. *Lancet Respir Med* 2014, 2:891–901), sindrome ipereosinofila (Kuang FL and Klion AD *J Allergy Clin Immunol Pract*

2017, 5: 1502–9) ed esofagite eosinofila (Stein ML et al. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:1312–9). In particolare, i pazienti con COPD hanno risposto al trattamento in 2 studi di fase III; tuttavia, il tasso di risposta globale è stato inferiore rispetto ai pazienti con asma. L'identificazione di fattori predittivi di risposta potrebbe essere importante per orientare lo sviluppo di potenziali terapie per malattie con eosinofilia. Ad oggi, studi condotti su pazienti con asma non hanno individuato fattori genetici associati con l'efficacia del mepolizumab (Condreay L et al. *Respir Med* 2017, 132:178–80). Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'associazione tra varianti genetiche ed efficacia di mepolizumab in pazienti affetti da COPD con eosinofilia periferica.

L'analisi è stata condotta su soggetti arruolati in 2 studi di fase III in doppio cieco che hanno valutato efficacia e sicurezza di mepolizumab (METREX e METREO) in pazienti affetti da COPD con eosinofilia periferica (≥ 150 cellule/ μL al momento dello *screening* o ≥ 300 cellule/ μL nei 12 mesi prima dello studio). Dei 680 soggetti trattati con mepolizumab, 610 hanno fornito il consenso per l'analisi farmacogenetica e sono stati genotipizzati con successo. Sono state analizzate circa 10 milioni di varianti con minor allele frequency (MAF) $\geq 1\%$ mediante *Affymetrix Axiom Biobank Genotyping Array*. Nessuna variante nell'analisi post-hoc è risultata significativamente associata con le esacerbazioni moderate/severe di COPD o altri *endpoint* degli studi (frequenza di ospedalizzazioni, modifiche rispetto al basale dello *score St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ).

Questo studio di farmacogenetica post-hoc è stato disegnato per individuare varianti comuni con effetto moderato/ampio con possibile influenza sulla frequenza di esacerbazioni in pazienti affetti da COPD con eosinofilia periferica trattati con mepolizumab. Nessun effetto statisticamente significativo è stato riscontrato per gli *endpoint* valutati. Pertanto, è improbabile che fattori genetici possano consentire di individuare i pazienti con COPD che risponderanno al trattamento con il farmaco. Tuttavia, varianti genetiche con bassa frequenza o con effetti marginali (non valutate in questo studio) potrebbero contribuire, da sole o in combinazione, alla risposta di alcuni pazienti trattati con mepolizumab.

In conclusione, questo studio non ha identificato un'associazione tra varianti comuni e l'effetto del mepolizumab in pazienti affetti da COPD con eosinofilia periferica. Ulteriori studi potrebbero essere utili per valutare l'effetto di varianti rare e con impatto marginale.

Parole chiave: malattia polmonare cronica ostruttiva con eosinofilia periferica, varianti geniche, mepolizumab

Riferimento bibliografico

[Condreay LD](#) et al. *Respir Med* 2019, 155:26-8



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

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

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

http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Vice-Direttore Coordinatore	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Caporedattori	Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Sarah Allegra (Università di Torino) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott. Davide Selvestrel (Università di Trieste)

Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF<http://edicola.sifweb.org/edicola/farmacogenetica/pagina/archivio>Contatti: casalesif@sifweb.org**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del

sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF-Farmacogenetica" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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