



Newsletter Numero 122 – Novembre 2019

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

Sommario

Neuropsichiatria

- Il polimorfismo funzionale del gene HTR1A rs6295 predice la risposta a breve termine al lurasidone: meta-analisi della risposta ad altri farmaci antipsicotici
- Polimorfismi del citocromo P450 2A6 e 2B6 e successo nella cessazione del fumo nei pazienti trattati con vareniclina
- Effetti dello screening di farmacogenetica per il CYP2D6 tra i pazienti anziani che iniziano una terapia a base di nortriptilina o venlafaxina (CYSCE Trial)

Gastroenterologia

- L'impatto del livello di nucleotidi 6-tioguaninici nella predizione della leucopenia indotta da tiopurine nei pazienti con malattia di Crohn presentanti il genotipo R139C nel gene nudix idrolasi 15

La metanalisi del mese

- Analisi della correlazione di un polimorfismo del gene PIA1/A2 con la resistenza all'acido acetilsalicilico e outcomes clinici in pazienti affetti da coronaropatie: una meta-analisi aggiornata

NEUROPSICHIATRIA

IL POLIMORFISMO FUNZIONALE DEL GENE *HTR1A* RS6295 PREDICE LA RISPOSTA A BREVE TERMINE AL LURASIDONE: META-ANALISI DELLA RISPOSTA AD ALTRI FARMACI ANTIPSICOTICI

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

La schizofrenia è un disturbo complesso associato a un'importante disabilità. Nonostante i farmaci antipsicotici rappresentino i farmaci di prima linea nella gestione dei sintomi, molti pazienti presentano una risposta soltanto parziale. Gli studi di farmacogenetica hanno l'obiettivo di identificare marker genetici in grado di predire la risposta a specifici antipsicotici. Gli antipsicotici atipici, che hanno come capostipite la clozapina, presentano diversi vantaggi nella gestione terapeutica della schizofrenia rispetto agli antipsicotici di prima generazione. Molti antipsicotici atipici condividono la proprietà del blocco dei recettori *HTR2A*, ma

esercitano effetti diretti e indiretti anche su altri recettori, inclusi i recettori *HTR1A*, *HTR7*, *DRD1* e muscarinici. Alcuni studi hanno valutato il ruolo di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) localizzati nei geni *HTR2A*, *HTR7* e *DRD2* come possibili marker di risposta agli antipsicotici, con risultati contrastanti. La variante rs6295, localizzata nel gene *HTR1A*, è stata associata ad un'aumentata predisposizione allo sviluppo di schizofrenia, disturbi dell'umore, disturbi d'ansia e comportamento suicidario. Inoltre, una precedente meta-analisi ha suggerito che possa giocare un ruolo nella risposta agli antipsicotici atipici in pazienti affetti da schizofrenia. Il lurasidone è un antipsicotico atipico con elevata affinità per il recettore *HTR1A*.

Gli autori hanno condotto uno studio di geni candidati che ha valutato l'associazione tra due SNP localizzati nel gene *HTR1A*, in *linkage disequilibrium* con lo SNP rs6295, e la risposta al lurasidone in due trial clinici che includevano pazienti con psicosi di origine europea (n = 171) o africana (n = 131). Inoltre, gli autori hanno condotto una replicazione in un terzo campione indipendente e una meta-analisi degli studi condotti precedentemente.

Il campione di *discovery* ha incluso pazienti con una diagnosi di schizofrenia che hanno partecipato a due trial clinici randomizzati controllati con placebo, in doppio cieco, che prevedevano un trattamento di sei settimane con lurasidone. I pazienti con una diagnosi di schizofrenia resistente sono stati esclusi. Il campione di replicazione ha incluso pazienti che hanno partecipato a un trial di dodici mesi che ha valutato l'efficacia del lurasidone rispetto alla quetiapina. La percentuale di *responder* che ha mostrato un miglioramento dello *score* PANSS superiore al 20% è risultata simile in tutti i trial. La variazione dello *score* PANSS è stata calcolata per ognuna delle prime sei settimane tramite la tecnica dell'ultima osservazione portata avanti (LOCF). Inoltre, sono stati valutati i sottopunteggi relativi a sintomi positivi, negativi, pensiero disorganizzato, eccitazione, ansia e depressione.

Le due varianti rs358532 e rs6449693, localizzate nel gene *HTR1A* e in *linkage disequilibrium* con la variante rs6295, sono state genotipizzate su DNA genomico. L'associazione tra le due varianti e la risposta al lurasidone è stata analizzata utilizzando un modello di regressione lineare corretto per età e sesso. Un p-value < 0,05 è stato considerato significativo per l'associazione tra i genotipi e la variazione dello *score* totale PANSS, mentre un p-value < 0,01 è stato considerato significativo relativamente all'associazione tra i genotipi e le cinque sottoscale analizzate. Inoltre, l'associazione tra il genotipo della variante rs6449693 e la variazione longitudinale dello *score* PANSS e delle cinque sottoscale durante le sei settimane di trattamento è stata valutata tramite *mixed-effect model*.

Nei pazienti di origine europea, entrambi gli SNP rs6449693 e rs358532, che risultano in *linkage disequilibrium* tra loro, sono stati associati con un miglioramento dello *score* totale PANSS dopo trattamento con lurasidone sia nei due trial di *discovery* (beta = 6,107, p = 0,046), sia nel campione di replicazione (beta = 10,35, p = 0,036). Al contrario, le due varianti non sono risultate associate con la risposta nei pazienti di origine africana o nei pazienti del braccio placebo. L'analisi dei singoli domini ha mostrato un'associazione nominale tra le varianti rs353832/rs6449693 e la risposta al lurasidone valutata come miglioramento dei sintomi positivi (p = 0,041), negativi (p = 0,02) e del pensiero disorganizzato (p = 0,031), ma tali associazioni non sono risultate significative dopo correzione per test multipli. Inoltre, l'analisi longitudinale tramite *mixed-effect model* ha suggerito che i *carrier* dell'allele minore dello SNP rs6449693 mostrano una risposta peggiore relativamente ai sintomi negativi (p = 0,005). Infine, la meta-analisi di cinque studi reperiti in letteratura che hanno valutato l'associazione tra la variante rs6295 (o varianti in *linkage disequilibrium* con essa) e la risposta a vari antipsicotici atipici ha confermato un'associazione significativa relativamente al miglioramento dei sintomi negativi (p < 0,0001) e positivi (p = 0,023).

Lo studio ha valutato per la prima volta l'associazione tra due tag SNP della variante rs6295, localizzata nel gene *HTR1A*, e la risposta al lurasidone in pazienti con schizofrenia e psicosi acuta. L'associazione tra questa variante e il miglioramento, in particolare, dei sintomi negativi, potrebbe essere mediata da un aumento del rilascio di dopamina a livello della corteccia prefrontale indotto dalla stimolazione del recettore *HTR1A*. Tra i limiti dello studio vi sono la dimensione del campione limitata, la scelta di considerare due varianti in *linkage disequilibrium* con la variante rs6295 e il numero ridotto di studi inclusi nella meta-analisi.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra due tagSNP della variante rs6295, localizzata nel gene HTR1A, e la risposta al lurasidone nei pazienti con schizofrenia di origine europea.

Parole chiave: lurasidone, schizofrenia, HTR1A

Riferimento bibliografico

[Yoshikawa A](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2019 Oct 21 [Epub ahead of print]

POLIMORFISMI DEL CITOCROMO P450 2A6 E 2B6 E SUCCESSO NELLA CESSAZIONE DEL FUMO NEI PAZIENTI TRATTATI CON VARENICLINA

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

Il fumo è stato definito causa di problemi di salute per la prima volta negli anni '50. Da allora, è stato associato ad un maggior rischio di tumori, malattie cardiovascolari, disturbi polmonari e ictus, diventando non solo la principale causa di morte prevenibile nel mondo, ma anche uno dei cinque principali fattori di rischio di disabilità/anni di vita (DALY), calcolato come la somma degli anni di vita persi (YLL) a causa di morte prematura e degli anni di disabilità (YLD). Nonostante le gravi conseguenze per la salute dovute al consumo di tabacco, esiste una grande difficoltà a smettere di fumare perché la presenza di sostanze che creano dipendenza, principalmente la nicotina, causa spesso ricadute durante i programmi di trattamento del fumo. In Brasile, il trattamento farmacologico di prima linea consiste nella terapia sostitutiva della nicotina (NRT), con bupropione (inibitore della ricaptazione della norepinefrina e della dopamina, con qualche effetto anche sulla ricaptazione della serotonina e come antagonista dei recettori nicotinici (nAChR)) e vareniclina (agonista parziale nAChR, specialmente della subunità $\alpha 4\beta 2$). La genetica è probabilmente responsabile del 40-60% della variabilità del rischio di dipendenza iniziale. Il *CYP2A6* è il principale determinante del metabolismo veloce o lento della nicotina. Inoltre, il *CYP2B6* codifica un isoenzima che metabolizza anche la nicotina e le sue varianti genetiche potrebbero avere un impatto sulla farmacoterapia dei pazienti. L'obiettivo principale di questo studio era valutare una possibile associazione tra polimorfismi dei geni *CYP2A6* e *CYP2B6* e la farmacoterapia con vareniclina.

Lo studio includeva 167 pazienti trattati con vareniclina in monoterapia, selezionati per la genotipizzazione e con 6 mesi di follow-up. Il DNA genomico è stato estratto dal sangue periferico e i polimorfismi genotipizzati con real-time PCR erano i seguenti: *CYP2A6* rs1801272 (g.41354533T> A), Leu> His; *CYP2A6* rs28399433 (g.41356379T> G), TATA box; *CYP2B6* rs8109525 (g.41491918A> G), regione non codificante. L'analisi statistica è stata eseguita con il software IBM SPSS Statistics 20, con livello di significatività di $P \leq 0,05$.

Le frequenze degli alleli *CYP2A6* rs1801272 A, *CYP2A6* rs28399433 C e *CYP2B6* rs8109525 G erano rispettivamente dell'1,9%, 6,5% e 31,2%. Le distribuzioni genotipiche per i polimorfismi rs1801272 e rs8109525, a differenza dell'rs28399433, erano conformi all'equilibrio di Hardy-Weinberg. Per il polimorfismo rs8109525 del *CYP2B6*, i pazienti con genotipo AG o GG avevano un tasso di successo più elevato rispetto ai pazienti portatori del genotipo AA. I polimorfismi del *CYP2A6* non hanno mostrato associazioni significative. I genotipi AG o GG per rs8109525 erano associati ad una maggiore probabilità di successo della terapia (OR = 2,01, $P = 0,047$); inoltre, infarto del miocardio, malattia coronarica arteriosa e livello di istruzione sono risultati associati ai genotipi AG o GG.

I risultati ottenuti confermano lo studio di King et al. (King DP et al. *Neuropsychopharmacology* 2012, 37:641–50), che mostrava l'associazione dell'allele G dell'rs8109525 con la cessazione del fumo. È stata anche osservata una percentuale di successo maggiore nei pazienti con i genotipi AG e GG trattati solo con vareniclina nei 6 mesi di follow-up. La variante rs8109525 si trova nella regione intronica del gene ed è in linkage disequilibrium con i polimorfismi missenso *CYP2B6**5 e *6, che sono predittori del metabolismo lento della nicotina e potrebbero, almeno in parte, essere responsabili della significatività riportata. L'isoenzima *CYP2B6* svolge un ruolo importante nel metabolismo della nicotina, sebbene non sia il

principale isoenzima metabolizzatore. Il 70-80% del metabolismo della nicotina è mediato dal CYP2A6 che metabolizza la nicotina in cotinina, a sua volta metabolizzata in 3'-idrossicotinina (3HC). Uno studio su campioni di fegato umano ha indicato che la presenza della variante rs8109525 era associata a un'espressione più bassa dell'mRNA del CYP2B6 (Bloom AJ et al. *PLoS One* 2013, 8:e79700). Inoltre, in uno studio sperimentale su ratti in cui è stato selettivamente inibito il CYP2B cerebrale, sono stati riportati alti livelli di nicotina nel cervello, ma non nel plasma. I metabolizzatori normali della nicotina hanno una reattività del circuito di ricompensa dopaminergica più elevata rispetto ai metabolizzatori lenti (Chenoweth MJ et al. *Trends Pharmacol Sci* 2017, 38:55–66). In aggiunta, i metabolizzatori normali hanno oscillazioni più elevate della concentrazione di nicotina nel sangue (e probabilmente nel cervello) rispetto ai metabolizzatori lenti. Pertanto, la variazione della concentrazione di nicotina potrebbe spiegare il peggioramento del circuito di ricompensa, promuovendo sintomi di astinenza più intensi. Di conseguenza, fluttuazioni cerebrali più basse della concentrazione di nicotina nei metabolizzatori lenti potrebbero facilitare l'interruzione del vizio del fumo in risposta al trattamento.

Questo studio ha alcune limitazioni: non sono stati quantificati i metaboliti della nicotina per valutare il fenotipo metabolico e il potere statistico era limitato per le associazioni con i polimorfismi del CYP2A6, a causa delle basse frequenze dei suoi alleli.

Il CYP2B6 rs8109525 è stato associato ad un maggior successo della terapia con vareniclina.

Parole chiave: tabagismo, vareniclina, CYP2B6

Riferimento bibliografico

[Tomaz PRX](#) et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2019, 75(11):1541-5

EFFETTI DELLO SCREENING DI FARMACOGENETICA PER IL CYP2D6 TRA I PAZIENTI ANZIANI CHE INIZIANO UNA TERAPIA A BASE DI NORTRIPTILINA O VENLAFAXINA (CYSCE TRIAL)

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

La depressione maggiore rappresenta un disturbo cronico con una prevalenza stimata di circa il 4,7%, più elevate negli anziani (7,2% sopra i 75 anni) (Ferrari AJ et al. *Psychol Med* 2013,43:471–81; Luppá M et al. *J Affect Disord* 2012,142:166–71). L'efficacia degli antidepressivi è comparabile, ma con diversi profili di sicurezza. Gli inibitori selettivi della serotonina (SSRI) presentano un profilo di sicurezza più favorevole e sono spesso raccomandati come prima scelta di trattamento. In alternativa, se il primo SSRI non risulta efficace o tollerato, si può considerare l'uso di un altro SSRI, un antidepressivo triciclico come la nortriptilina, in particolare negli anziani, un inibitore del *re-uptake* della serotonina/norepinefrina (venlafaxina), un inibitore delle monoamino-ossidasi. Nei pazienti anziani è necessario un rapido *dose-finding* del secondo trattamento con minimi eventi avversi (O'Leary D et al. *J Affect Disord* 2000,57:159–71). Nortriptilina e venlafaxina sono entrambi metabolizzati dal citocromo CYP2D6. Sulla base delle differenze genetiche, esistono 4 tipi di metabolizzatori: lenti (*poor metabolizer*, PM), intermedi (IM), rapidi (*extensive metabolizer*, EM) e ultrarapidi (UM) (Ingelman-Sundberg M. *Pharmacogenomics J* 2005,5:6–13). Quest'ultimo è associato con inefficacia terapeutica, mentre un aumento degli eventi avversi è stato riscontrato nei PM e IM (Bertilsson L et al. *Br J Clin Pharmacol* 2002,53:111–22). Nella pratica clinica il monitoraggio dei livelli plasmatici (*therapeutic drug monitoring*, TDM) aiuta nel trovare il dosaggio ottimale per il singolo paziente e nel controllare l'aderenza. Inoltre, informazioni sul genotipo CYP2D6 possono migliorare la gestione della terapia, ma mancano evidenze da studi rigorosi (Nassan M et al. *Mayo Clin Proc* 2016,91:897–907; Perlis RH *Clin Chem* 2014,60:53–59; Swen JJ et al. *Clin Pharmacol Ther* 2008,83:781–7). In Olanda, le linee guida nazionali basate su una revisione sistematica della letteratura raccomandano che il dosaggio di nortriptilina e venlafaxina venga stabilito sulla base del genotipo CYP2D6 (Swen JJ et al. *Clin Pharmacol Ther* 2008,83:781–7).

Scopo di questo studio prospettico randomizzato è stato quello di valutare l'impatto dell'implementazione dello *screening* del genotipo del *CYP2D6* al fine di aggiustare il dosaggio di nortriptilina e venlafaxina, in particolare nei pazienti anziani. Come obiettivo secondario è stato valutato l'effetto dello *screening* sull'insorgenza di effetti avversi, sullo stato funzionale del soggetto e sulla qualità della vita.

L'analisi è stata condotta su pazienti di almeno 60 anni con diagnosi di depressione maggiore secondo il DSMIV in terapia con nortriptilina o venlafaxina, in grado di fornire un consenso informato. Sono stati esclusi pazienti con danno epatico/alterata funzione epatica, alterata funzione renale o trattati con farmaci con interazioni note. Sono stati valutati i polimorfismi a singolo nucleotide degli alleli *3, *4, *5, *6, *10, *17 e *41 insieme a duplicazioni del gene *CYP2D6*. La presenza di 2 alleli che determinano assenza di attività enzimatica (*3, *4, *5, *6) è stata considerata fenotipo PM; la presenza di 1 allele che determina assenza di attività enzimatica insieme ad un allele con ridotta attività enzimatica (*10, *17 e *41) o la presenza di un solo allele che determina assenza di attività enzimatica o di 2 alleli con ridotta attività è stata considerata fenotipo IM; inoltre, la presenza di duplicazioni del gene risulta in un fenotipo UM, tranne nel caso sia combinato con un allele con funzione enzimatica ridotta o assente, caso che viene IM. Considerato che in questo caso non è semplice predire l'attività enzimatica globale, i pazienti con questo genotipo sono stati esclusi. I pazienti con genotipi PM, IM o UM sono stati randomizzati nel gruppo di intervento (DG-I) o di controllo (DG-C), mentre i pazienti con EM sono stati arruolati nel gruppo di controllo con genotipo normale (NG-C). I pazienti del gruppo di intervento sono stati trattati secondo le raccomandazioni per le modifiche del dosaggio della nortriptilina (50% nei PM, 75% negli IM e 150% negli UM) e venlafaxina (75% PM, 100% EM, 150% UM; nessuna indicazione per IM). Nel gruppo di controllo non è stato effettuato aggiustamento sulla base del genotipo. L'*outcome* primario era rappresentato dal tempo in giorni per raggiungere un livello adeguato di farmaco, definito come 1) livelli plasmatici nel *range* terapeutico (50-150 µg/L per nortriptilina e 250-750 µg/L per venlafaxina+O-desmetilvenlafaxina, successivamente aggiornato secondo linee guida a 100-400 µg/L) e 2) nessun aggiustamento di dose nelle precedenti 3 settimane. L'*outcome* secondario era invece rappresentato dalla frequenza, severità (lieve, moderata, grave) e numero totale di eventi avversi (secondo la *Antidepressant Side-Effect Checklist*) e dalla qualità della vita misurata con EuroQoL5D-3L (EQ5D-3L; *range* da -0.329 a 1.000) ed *EuroQoL visual analog scale* (EQ-Vas; *range* 1-100). Inoltre, la severità della depressione è stata misurata tramite il *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Reported Questionnaire* (QIDS-SR; *range* 0-27) per la valutazione dell'eventuale impatto sul trattamento rispetto al genotipo. Gli *outcome* secondari sono stati misurati ogni 2 settimane.

Lo studio è stato condotto tra il febbraio 2013 e il febbraio 2017, con l'ultima visita di *follow-up* nel maggio 2017. In totale sono stati genotipizzati 199 pazienti, di cui 18 sono stati esclusi per mancato rispetto dei criteri di inclusione/esclusione. Sono stati individuati 23 pazienti PM (12,6%), 68 IM (37,2%), 87 EM (47,5%), 3 UM (1,6%) e 2 IM con duplicazioni (1,1%; esclusi poi dallo studio). In totale 24 pazienti del gruppo DG-I (88,9%) hanno raggiunto adeguati livelli di farmaco in media in 39,3 giorni, 16 pazienti del gruppo DG-C (72,7%) in media in 39,6 giorni e 39 del gruppo NG-C (68,4%) in media in 48,1 giorni. Una differenza significativa del tempo medio per raggiungere un dosaggio adeguato è stata osservata tra i gruppi DG-I/DG-C ed il gruppo NG-C ($p=0.003$) ma non tra i gruppi DG-I e DG-C. In particolare il gruppo DG-I ha raggiunto più rapidamente adeguati livelli plasmatici ($p=0.004$), mentre non sono state riscontrate differenze significative confrontando il gruppo DG-C e NG-C ($p=0.087$). È stata, inoltre, riscontrata una differenza nel tempo di raggiungimento di un adeguato livello di farmaco tra i genotipi, con tempi più rapidi per UM e PM rispetto al genotipo EM ($p<0.001$). Non sono state riscontrate differenze in termini d'insorgenza globale di eventi avversi; tuttavia, la frequenza e la gravità delle reazioni avverse variava nei gruppi tra la visita 1 e la visita 3 (DG-I 1.48, DG-C 2.09, NG-C -2.51; $P < 0.001$; eventi avversi gravi DG-I 0.37 DG-C 0.59, NG-C, -0.37; $P < 0.001$). Non sono state riscontrate differenze per gli altri *outcome*.

Lo studio ha mostrato che non esiste differenza nel tempo necessario per ottenere livelli adeguati di farmaco aggiustando il dosaggio in pazienti con genotipo determinante una variazione nel fenotipo metabolizzazione. Si tratta del primo studio randomizzato pragmatico a valutare l'effetto dello *screening* del *CYP2D6* in pazienti anziani che iniziano un trattamento anti-depressivo a base di nortriptilina e

venlafaxina. Il gruppo DG-I differiva dal gruppo di controllo NG-C, probabilmente per la necessità di utilizzare dosi ridotte per raggiungere i livelli adeguati nei pazienti IM e PM. In alternativa, questa differenza potrebbe essere legata alla variabilità del fenotipo CYP2D6: la variabilità è bassa o assente nei pazienti IM e PM mentre risulta elevata nei soggetti EM, probabilmente per la presenza di varianti rare o di fattori non genetici influenzanti il fenotipo (Zanger UM et al. *Arch Pharmacol* 2004,369:23–37). Anche la differenza tra la frequenza di eventi avversi al basale e alla visita 3 può essere spiegata dal fatto che i pazienti con genotipo deviato iniziano il trattamento a dosi più vicine a quelle efficaci rispetto ai pazienti con genotipo EM.

In conclusione, l'aggiunta della valutazione del genotipo *CYP2D6* per l'ottimizzazione del dosaggio di nortriptilina o venlafaxina nei pazienti anziani con depressione non influenza il trattamento adeguato dei pazienti. Lo studio dovrebbe essere condotto anche su pazienti più giovani per valutare la replicabilità dei risultati.

Parole chiave: disturbo depressivo maggiore, *CYP2D6*, nortriptilina/venlafaxina

Riferimento bibliografico

[van der Schans J](#) et al. *J Clin Psychopharmacol* 2019, 39(6):583-90.

GASTROENTEROLOGIA

L'IMPATTO DEL LIVELLO DI NUCLEOTIDI 6-TIOGUANINICI NELLA PREDIZIONE DELLA LEUCOPENIA INDOTTA DA TIOPURINE NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI CROHN PRESENTANTI IL GENOTIPO R139C NEL GENE NUDIX IDROLASI 15

A cura della dott.ssa Giulia Zudeh

Le tiopurine, come la mercaptopurina (MP) e l'azatioprina (AZA), sono farmaci immunosoppressori utilizzati nel trattamento della malattia di Crohn (MC). Questi farmaci non presentano un'attività farmacologica intrinseca, ma necessitano di essere biotrasformati in metaboliti con azione citotossica: i 6-tionucleotidi (6-TGN) ed i ribonucleotidi 6-metilmercaptapurinici (6-MMPR). Tra il 10% ed il 30% dei pazienti trattati con questi immunosoppressori sviluppa tossicità da farmaco, in particolare la leucopenia associata alle tiopurine (TIL). Questo effetto avverso si sviluppa più frequentemente nei pazienti asiatici rispetto che in quelli di etnia caucasica. La presenza di varianti nel gene della tiopurina metil transferasi (*TPMT*) riduce l'attività enzimatica di questa proteina portando all'accumulo di 6-TGN e conseguente aumentata probabilità di sviluppo di TIL. Sulla base di ciò, le linee guida internazionali prevedono l'aggiustamento della dose di farmaco da somministrare sulla base del genotipo di *TPMT*. Il gene nudix idrolasi 15 (*NUDT15*) è considerato un predittore di TIL negli asiatici, così come il gene *TPMT* è un fattore di predizione della tossicità negli europei. Questo studio si prefigge, quindi, d'investigare la relazione tra il livello di 6-TGN e 6-MMP e lo sviluppo di TIL in pazienti con MC presentanti la variante R139C di *NUDT15* in modo da poter identificare quale sia il livello soglia di 6-TGN associato allo sviluppo di TIL.

Nello studio sono stati arruolati 411 pazienti cinesi affetti da MC, dei quali 100 (24,33%) hanno sviluppato effetti avversi durante il trattamento con AZA, tra cui TIL (n = 72, 17,5%), intolleranza gastrica (n = 21, 5,1%), sintomi simil-influenzali (n = 6, 1,6%), epatiti (n = 5, 1,2%), pancreatiti (n = 3, 0,7%), eruzioni cutanee (n = 2, 0,5%) ed altri (n = 3, 0,7%). Lo sviluppo di TIL era maggiore nei pazienti portatori dell'allele T della variante R139C in *NUDT15* (CT + TT) rispetto ai pazienti col genotipo CC (p = 9,04 × 10⁻²⁰, OR = 8,0, 95%CI: 4,84-13,34). La dose di farmaco nei pazienti presentati TIL era significativamente minore rispetto a quella dei

pazienti non presentanti tale effetto avverso (1,5 mg/kg die rispetto 1,7 mg/kg die, $p = 0,03$). Non sono state riscontrate differenze di sesso, età, genere, localizzazione della malattia o medicazioni ricevute tra i pazienti con e senza TIL ($p > 0,05$).

Per quanto riguarda la variante *NUDT15* R139C, il livello medio di 6-TGN era 312,4 pmol/ 10^8 eritrociti (dall'inglese red blood cells, RBC) nei pazienti con genotipo CC, 240,5 pmol/ 8×10^8 RBC nei pazienti con genotipo CT e 135,8 pmol/ 8×10^8 RBC nei pazienti con genotipo TT. Il livello di 6-TGN e 6-MMPR era maggiore nei pazienti con genotipo CC rispetto ai pazienti con genotipo CT e TT ($p = 9,0 \times 10^{-6}$ e $p = 0,030$, rispettivamente). Il livello di 6-TGN e 6-MMPR rapportato con la dose di tiopurine è stato comparato tra i gruppi genotipici non mostrando differenze significative ($p = 0,29$, $p = 0,58$). I pazienti portatori della variante *TPMT*3C* avevano elevati livelli di 6-TGN ($P = 2,0 \times 10^{-6}$) e bassi livelli di 6-MMPR ($p = 3,7 \times 10^{-4}$) e tali differenze non erano modificate dall'aggiustamento per la dose di tiopurine somministrata ($p = 4,8 \times 10^{-5}$, $p = 7,7 \times 10^{-5}$). Inoltre non è emersa alcuna differenza significativa nella concentrazione di 6-TGN o 6-MMPR nei pazienti con o senza TIL ($p = 0,071$, $p = 0,95$). I campioni sono stati suddivisi in tre gruppi sulla base del genotipo *NUDT15* R139C. Nel gruppo con genotipo CC ($N = 342$) la concentrazione media di 6-TGN era significativamente maggiore nei pazienti presentati TIL rispetto a quelli senza tale effetto avverso [$p = 9,4 \times 10^{-5}$, 474,8 (174,2-1133,6) pmol/ 8×10^8 RBC rispetto 306,0 (62,2-1823,0) pmol/ 8×10^8 RBC]. Nel gruppo con genotipo CT ($n = 65$) il livello medio di 6-TGN era maggiore nei pazienti con TIL [$p = 0,039$, 291,7 (80,6-701,5) pmol/ 8×10^8 RBC rispetto 217,6 (62,9-631,0) pmol/ 8×10^8 RBC]. Tutti i pazienti con genotipo TT ($n = 4$) avevano sviluppato TIL, con un livello medio di concentrazione di 6-TGN di 135,8 (90,0-291,3) pmol/ 8×10^8 RBC. Inoltre non è emersa alcuna correlazione tra i livelli di 6-MMPR e TIL nei sottogruppi CC ($P = 0,55$) e CT ($P = 0,30$).

Mediante l'utilizzo dell'analisi statistica ROC, è stata creata una curva utile per calcolare la sensibilità e la specificità delle varie concentrazioni di 6-TGN nel predire lo sviluppo di TIL. In questo modo è stato definito il livello soglia di 6-TGN associato allo sviluppo di TIL a 411,5 pmol/ 8×10^8 RBC nel gruppo CC e 319,2 pmol/ 8×10^8 RBC nel gruppo CT. L'area sotto la curva (AUC) nei diversi gruppi è risultata incrementata (da 0,57 a 0,65 e 0,70). Inoltre, nel gruppo CT la specificità era del 96,9% con un livello di sensibilità del 42,4%, mentre nel gruppo CC la specificità era 73,3% con una sensibilità maggiore del 60,0%.

Dopo avere fatto un'analisi di regressione multivariata, da questo studio è emerso che il genotipo *NUDT15* R139C ed il livello di 6-TGN sono parametri importanti per lo sviluppo di TIL. Pazienti con l'allele TT sono quelli con maggior rischio, indipendentemente dai livelli di 6-TGN che presentano; pazienti con genotipo CT e concentrazione di 6-TGN superiori al livello soglia 319,2 pmol/ 8×10^8 RBC sono al secondo posto nel rischio di sviluppo di TIL [OR 225,0 (95%CI: 27,6- 1836,2)], seguiti dai pazienti con genotipo CT con livello di 6-TGN minori di tale livello soglia [OR 9,9 (95%CI: 4,5-21,6)]. Infine ci sono i pazienti con genotipo CC e livelli di 6-TGN superiori a 411,5 pmol/ 8×10^8 RBC [OR 4,1 (95%CI: 2,0-8,5)]. La probabilità di sviluppo di TIL sulla base del genotipo e della concentrazione di 6-TGN data dall'area sotto la curva ottenuta con l'analisi ROC era 0,79 (95%CI: 0,76-0,92).

Questo studio randomizzato dimostra che il genotipo *NUDT15* R139C è significativamente associato allo sviluppo di TIL in pazienti con MC, mentre non è stata rilevata alcuna associazione significativa tra la presenza della variante *TPMT*3C* e lo sviluppo di TIL. L'idrolasi *NUDT15* defosforila i metaboliti attivi tiopurinici TGTP e dTGTP in TGMP e dTGMP, interferendo nel legame di TGTP con Rac-1, nel loro accumulo nel DNA e nella conseguente citotossicità. La presenza della variante *NUDT15* R139C porta ad una ridotta attività enzimatica di *NUDT15* ed accumulo di TGTP e dTGTP e conseguente sviluppo di TIL. In questo studio è stato dimostrato che i pazienti con genotipo CT e TT hanno ridotti livelli di 6-TGN rispetto ai pazienti con genotipo CC ($P = 9,0 \times 10^{-6}$). Inoltre un'analisi multivariata ha dimostrato che la variante *NUDT15* R139C, con conseguente aumento del livello di 6-TGN, sia associata allo sviluppo di TIL. Nonostante in questo lavoro sia stato individuato un livello di 6-TGN in grado di predire lo sviluppo di TIL, questo dato necessita di essere validato da successivi studi.

Questo lavoro presenta dei limiti: non sono stati valutati i livelli di dei metaboliti attivi tiopurinici incorporati nel DNA (DNA-TG), i quali sono considerati dei predittori della ricaduta e dello sviluppo di TIL nei pazienti affetti da LLA.

In conclusione, questo studio ha trovato un'associazione significativa tra il livello di 6-TGN e lo sviluppo di TIL in una coorte di pazienti cinesi con MC, presentanti genotipo variante di *NUDT15*. È stato individuato un livello soglia di 6-TGN potenzialmente applicabile nell'aggiustamento del dosaggio terapeutico necessario per ridurre l'incidenza di TIL nei pazienti trattati con tiopurine.

Parole chiave: malattia di Chron, leucopenia indotta da tiopurine, nudix idrolasi 15

Riferimento bibliografico

Zhu X et al. *World J Gastroenterol* 2019, 25(38):5850-61.

LA METANALISI DEL MESE

ANALISI DELLA CORRELAZIONE DI UN POLIMORFISMO DEL GENE PIA1/A2 CON LA RESISTENZA ALL'ACIDO ACETILSALICILICO E OUTCOMES CLINICI IN PAZIENTI AFFETTI DA CORONAROPATIE: UNA META-ANALISI AGGIORNATA

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

L'acido acetilsalicilico è un anti-aggregante piastrinico largamente impiegato per il trattamento e la prevenzione delle coronaropatie. Esso agisce acetilando in maniera irreversibile un residuo di serina in posizione 529 a livello delle prostaglandino-sintetasi piastriniche, a cui consegue una riduzione del rilascio di molecole stimolanti l'aggregazione piastrinica, tra cui il trombossano A2. Dalla pratica clinica emerge come fino al 24% circa dei pazienti non risponda al trattamento con acido acetilsalicilico e, in tale contesto, è stato ipotizzato che la variabilità genetica individuale possa, quantomeno in parte, contribuire al rischio di resistenza a tale farmaco. Tra i geni candidati analizzati, emerge il gene PIA1/A2 codificante per il recettore della glicoproteina piastrinica IIIa (GPIIIa), noto per essere strettamente implicato nel *pathway* di aggregazione piastrinica GPIIb/IIIa. Nello specifico, il polimorfismo a singolo nucleotide T1565C è localizzato nell'esone 2 di tale gene e consiste nella sostituzione di una prolina al posto di una leucina in posizione 33 della GPIIIa matura. Non è noto se tale sostituzione amminoacidica comporti una modificazione funzionale della proteina. Dalla letteratura emerge, però, che lo SNP T1565C sembri essere correlato alla resistenza all'acido acetilsalicilico e allo sviluppo di eventi cardiovascolari avversi. Si evidenzia, tuttavia, come i dati riportati da diversi studi farmacogenetici condotti nell'ambito siano discordanti. Alla luce di ciò, è stato ivi condotto uno studio di revisione sistematica della letteratura, seguito da meta-analisi, finalizzato ad offrire una stima quantitativa aggiornata della correlazione tra la variante PIA1/A2 T1565C e l'insorgenza di resistenza al trattamento con acido acetilsalicilico o la comparsa di eventi cardiovascolari avversi in pazienti affetti da coronaropatie ed in trattamento con tale farmaco.

La ricerca della letteratura è stata condotta utilizzando i motori di ricerca Pubmed, Embase, Cochrane Library e Chinese Medical Journal Network nel mese di settembre 2018. Sono stati definiti includibili tutti gli studi in cui i) venissero arruolati pazienti affetti da coronaropatie, trattati con acido acetilsalicilico per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari; ii) fosse riportata una chiara descrizione dei metodi utilizzati per stabilire gli effetti dell'acido acetilsalicilico sulla reattività piastrinica; iii) fossero riportati dati sufficienti relativi all'associazione farmacogenetica tra PIA1/A2 T1565C e gli *outcomes* in studio. Gli ORs o gli RRs meta-analitici con i relativi intervalli di confidenza sono stati ottenuti applicando una meta-analisi ad effetti fissi. In caso di presenza di eterogeneità tra gli studi ($P < 0.1$) è stato applicato un modello ad effetti casuali.

Sedici studi primari, per un totale di 3077 pazienti affetti da coronaropatie e trattati con acido acetilsalicilico, sono stati inclusi nella presente meta-analisi per stabilire la correlazione tra la variante in studio e la resistenza all'acido acetilsalicilico. Dalla meta-analisi, non è emersa una correlazione statisticamente significativa tra la variante PIA1/A2 T1565C ed il rischio di resistenza all'acido acetilsalicilico (modello recessivo: OR 0.94, 95% CI 0.63-1.40, $P=0.74$, $I^2=56\%$, $P=0.007$). Sono state, inoltre, condotte delle analisi per sottogruppi sulla base della metodica utilizzata in laboratorio per determinare la resistenza al farmaco. Nello specifico, nel sottogruppo in cui la metodica utilizzata è stata l'aggometria di trasmissione della luce, non è emersa alcuna correlazione tra la variante in studio e il rischio di resistenza al farmaco (modello recessivo: OR 1.35, 95% CI 0.96-1.91, $P=0.09$). Al contrario, nel sottogruppo di studi in cui la metodica utilizzata è stata il *point-of-care assay PFA-100*, è emersa un'associazione statisticamente significativa (modello recessivo: OR 0.79, 95% CI 0.45-1.38, $P=0.4$). Per quanto riguarda la correlazione tra PIA1/A2 T1565C e il rischio di eventi avversi cardiovascolari, sono 8 gli studi eleggibili per la meta-analisi, per un totale di 4091 pazienti affetti da coronaropatie. Dalla meta-analisi non è emersa alcuna correlazione tra la variante di interesse e il rischio dell'evento morte, infarto del miocardio o *target vessel revascularization* (TVR). Infine, è stata analizzata la correlazione tra resistenza al farmaco testata in laboratorio e il rischio di sviluppo di eventi cardiovascolari in 11 studi ($N_{\text{pazienti}}=11857$). Dalla meta-analisi, è emersa un'associazione statisticamente significativa tra tale farmaco-resistenza e il rischio di morte per tutte le cause (OR 2.42, 95% CI 1.86-3.15, $P<0.00001$) e TVR (OR 2.20, 95% CI 1.19-4.08, $P=0.01$).

Il presente studio costituisce, ad oggi, la più aggiornata meta-analisi condotta nell'ambito. I risultati ivi riportati suggeriscono che la variante in studio non funga da fattore genetico predittivo né del rischio di resistenza all'acido acetilsalicilico né di quello di insorgenza di eventi cardiovascolari avversi in pazienti affetti da coronaropatie. I risultati riportati in questo lavoro devono essere, tuttavia, interpretati alla luce di alcune limitazioni metodologiche dello studio, quali: i) non è stata valutata la qualità metodologica degli studi primari: il lettore non è quindi in grado di cogliere se l'evidenza meta-analitica ottenuta sia derivante da studi di scarsa o buona qualità; ii) non è stata valutata l'eventuale presenza di bias di pubblicazione che potrebbe, almeno in parte, impattare sulla robustezza del risultato meta-analitico riportato; iii) è stata identificata una forte eterogeneità tra gli studi che, in alcuni casi, non è stata spiegata dalle analisi per sottogruppi effettuate; iv) sarebbe stato interessante adottare uno strumento statistico atto a valutare la solidità delle stime meta-analitiche ivi riportate (ad es. *trial sequential analysis*). Alla luce di quanto detto, i risultati qui mostrati non possono essere considerati come conclusivi.

La variante PIA1/A2 T1565C non è risultata essere associata né alla resistenza all'acido acetilsalicilico né al rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari avversi in pazienti affetti da coronaropatie e trattati con acido acetilsalicilico.

Parole chiave: coronaropatie, acido acetilsalicilico, PIA1/A2

Riferimento bibliografico

[Wang J](#) et al. *Sci Rep* 2019, 9(1):13177



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)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Sarah Allegra (Università di Torino) Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Giulia Zudeh (Università di Trieste)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Archivio SIF-Farmacogenetica

Edicola Virtuale SIF

DISCLAMER – 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.
