



SIF - FARMACOGENETICA



Newsletter Numero 123 – Dicembre 2019

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

Sommario

Oncologia

- Polimorfismi dei geni VEGF-A e ICAM-1 predittori dell'outcome clinico nel trattamento di prima linea a base di bevacizumab dei pazienti con carcinoma del colon-retto

Neuropsichiatria

- Associazione tra polimorfismi del gene del recettore della serotonina 2a (HTR2A), del tra-sportatore della serotonina (slc6a4) e del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) e disfunzione sessuale indotta da citalopram/sertralina nei pazienti con disturbo depressivo maggiore
- Impatto della farmacogenomica sugli outcome clinici in un studio controllato randomizzato in pazienti che assumono farmaci con interazioni gene-farmaco

Gastroenterologia

- Predittori genetici della risposta a lungo termine all'infliximab e correlazione con i livelli di farmaco in pazienti affetti da Morbo di Crohn

La metanalisi del mese

- Analisi AMPK come nuovo fattore predittivo della risposta alla chemioterapia in pazienti affetti da carcinoma al colon-retto metastatico: una meta-analisi degli studi TRIBE, MAVERICC e FIRE-3

ONCOLOGIA

POLIMORFISMI DEI GENI VEGF-A E ICAM-1 PREDITTORI DELL'OUTCOME CLINICO NEL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA A BASE DI BEVACIZUMAB DEI PAZIENTI CON CARCINOMA DEL COLON-RETTO

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Il fattore di crescita VEGF-A è considerato il principale attivatore dell'angiogenesi, stimolando sia quella normale che patologica tramite il legame con i recettori VEGFR-1 e VEGFR-2 espresso sulle cellule vascolari (Nagy J.A. et al. *J. Exp. Med.* 2002, 196, 1497–1506). Diversi studi hanno riportato il significato predittivo e prognostico di VEGF e di VEGFR nel tumore del colon-retto, nel tumore al polmone, nel tumore gastrico e pancreatico (Werther K et al. *Eur J Surg Oncol* 2000,26:657–62; Broll R et al. *Eur J Surg Oncol* 2001,27:37–42; Salgia R *Cancer* 2011,117:3889–99; Karayiannakis AJ et al. *Ann Surg* 2002,236:37–42; Karayiannakis AJ et al. *Cancer Lett* 2002,194:119–24). Anche ICAM-1, appartenente alla superfamiglia delle immunoglobuline e localizzato sulle superficie di un'ampia varietà di cellule, inclusi i linfociti, i fibroblasti, i cheratineociti e le cellule endoteliali, è coinvolto nell'angiogenesi.

È importante sottolineare che ICAM-1 è espresso, inoltre, in diverse cellule tumorali, e studi in vivo hanno dimostrato che un'elevata espressione di ICAM-1 può mediare la resistenza alla terapia anti-angiogenetica (Piao Y et al. *Oncotarget* 2017,8:96970–83). Il bevacizumab rappresenta il primo anticorpo monoclonale anti-VEGF-A approvato per il trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto, della mammella, del polmone non a piccole cellule, del rene, ovarico e della cervice, in monoterapia o in combinazione con la chemioterapia. Il meccanismo d'azione consiste nel legame a VEGF-A circolante, impedendo il legame con i recettori posti sulla superficie delle cellule endoteliali, con conseguente inibizione dell'angiogenesi, della crescita e della diffusione metastatica (Gerber HP & Ferrara N *Cancer Res* 2005,65:671–80). Non sono ad oggi disponibili biomarcatori validati per la selezione dei pazienti eleggibili al trattamento con bevacizumab. Scopo di questo studio è stato quello di valutare il ruolo di SNP dei geni dell'angiogenesi *VEGF-A* e *ICAM-1*, oltre che dei geni *KRAS*, *NRAS* e *BRAF*, nel predire l'*outcome* clinico di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto trattati in prima linea con bevacizumab in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine e oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecan (FOLFIRI).

L'analisi è stata condotta su pazienti adulti affetti da carcinoma del colon-retto che hanno iniziato un trattamento di prima linea con bevacizumab tra aprile 2013 e aprile 2014.

Un totale di 46 pazienti, di età media di 64,5 anni (*range* 31-86), per lo più uomini (61%), sono stati arruolati nello studio. Il regime terapeutico più utilizzato era il BEV-FOLFOX (46%), con bevacizumab in monoterapia come terapia di mantenimento (30%). Molti pazienti presentavano le varianti *wild-type* rs2010963 (58.7%), rs1570360 (67.4%) e rs699947 (74%) del *VEGF-A* e rs1799969 di *ICAM-1* (78.3%), mentre il 50% dei pazienti era eterozigote per rs5498. Inoltre, il 50% dei pazienti presentava un tumore *wild-type* per *KRAS*, il 61,2% presentava una mutazione *NRAS*, e la maggior parte (81,8%) presentava un tumore *wild-type* per *BRAF*. Dopo una mediana di 60 mesi l'88,1% dei pazienti era in progressione e il 58% era deceduto. La mediana di PFS e di OS erano rispettivamente di 9 e 18 mesi. Una risposta completa (CR) è stata raggiunta in un paziente, una risposta parziale (PR) in 16 pazienti (34,8%), una malattia stabile in 25 (54,4%) e una progressione di malattia in 4 pazienti (8,7%). I pazienti omozigoti *VEGF-A* rs699947 A/A presentavano una PFS ed una OS significativamente più lunghe (32,6 e 59,4 mesi) rispetto ai pazienti portatori della variante *wild-type* C/C (8 e 16,9 mesi rispettivamente; $p=0.006$). Nessuna associazione significativa è stata riscontrata nella PFS dei pazienti sulla base delle varianti *VEGF-A* rs1570360 e rs2010963, *ICAM-1* rs5498 e rs1799969, *KRAS*, *NRAS* e *BRAF*, né per la chemioterapia associata. Gli eterozigoti per la variante *VEGF-A* rs1570360 G/A presentavano una OS più lunga rispetto agli omozigoti G/G e A/A (43,2 mesi *versus* 27,8 e 39,2 rispettivamente), anche se non statisticamente significativa ($p=0.074$). Inoltre, i pazienti portatori dell'allele rs1799969 G/A di *ICAM-1* hanno raggiunto una OS di 48,7 mesi, significativamente più lunga di quella dei pazienti con allele G/G (29,1 mesi; $p=0.036$). Infine, l'OS dei pazienti *BRAF wild-type* era significativamente più lunga rispetto a quella dei *BRAF* mutati (16,7 *versus* 6,8 mesi; $p=0.027$).

Sebbene il bevacizumab sia ampiamente utilizzato in oncologia, mancano ad oggi fattori predittivi dell'*outcome* del trattamento (Hayes DF *JAMA* 2011,305:506–8). Diversi studi suggeriscono una relazione tra biomarcatori e SNP coinvolti nell'angiogenesi e la risposta al bevacizumab (De Stefano A et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011,68:1207–13; Dowlati A et al. *Clin Cancer Res* 2008,14:1407–12; Sathornsumetee S et al. *J Clin Onco.* 2008,26:271–8; Loupakis F et al. *PLoS ONE* 2013,8:e66774; Ulivi P et al.

Transl Med 2015,13:258–68; Di Salvatore M et al. *Clin Transl Oncol* 2016,18:40–6; Gerger A et al. *Clin Cancer Res* 2011,17:5783–92). Questo studio mostra un'associazione significativa tra specifici polimorfismi dei geni *VEGF* e non-*VEGF* e l'*outcome* migliore in pazienti con carcinoma del colon-retto in trattamento con bevacizumab in prima linea. La correlazione tra alcune varianti del *VEGF-A* e la risposta al bevacizumab è stata valutata in precedenza con risultati simili in pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto e con carcinoma metastatico della mammella (Koutras AK et al. *Pharm J* 2012,12:468–75; Schneider BP et al. *J Clin Oncol* 2008,26:4672–8). È invece il primo studio a dimostrare un'associazione tra polimorfismi del gene *ICAM-1* e l'OS, mentre studi precedenti mostravano un effetto dei livelli plasmatici di *ICAM* come fattore prognostico e di risposta al trattamento (Yamamoto Y et al. *J Clin Oncol* 2018,36:670; Dowlati A et al. *Clin Cancer Res* 2008,14:1407–12). I risultati di questo studio sono in linea con quanto riportato in precedenza sull'associazione tra le mutazioni di *BRAF* e una ridotta sopravvivenza in pazienti affetti da carcinoma del colon-retto (Morris VK et al. *Clin Colorectal Cancer* 2014,13:164–71) e con alcuni dati a supporto della mancanza di significato prognostico di *KRAS* (Price TJ et al. *Br J Cancer* 2015,112:963–70; Hurwitz HI et al. *Oncologist* 2009,14:22–8).

Questo studio identifica SNP dei geni coinvolti nell'angiogenesi e in vie di segnalazione intracellulare come predittori di risposta alla prima linea di trattamento a base di bevacizumab nel tumore al colon-retto metastatico. Questi biomarcatori potrebbero essere utili nel processo decisionale terapeutico che riguarda i pazienti affetti da carcinoma del colon-retto.

Parole chiave: carcinoma metastatico del colon-retto, *VEGF-A*, *ICAM-1*, bevacizumab

Riferimento bibliografico

[Papachristos A et al.](#) *Int J Mol Sci* 2019, 20(22): pii: E5791

NEUROPSICHIATRIA

ASSOCIAZIONE TRA POLIMORFISMI DEL GENE DEL RECETTORE DELLA SEROTONINA 2A (HTR2A), DEL TRASPORTATORE DELLA SEROTONINA (SLC6A4) E DEL FATTORE NEUROTROFICO DERIVATO DAL CERVELLO (BDNF) E DISFUNZIONE SESSUALE INDOTTA DA CITALOPRAM/SERTRALINA NEI PAZIENTI CON DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) (tra cui sertralina [SERT], citalopram [CIT], fluvoxamina, paroxetina e fluoxetina) sono attualmente gli antidepressivi più comunemente prescritti per il trattamento del disturbo depressivo maggiore (MDD). Gli effetti avversi degli SSRI comprendono mal di testa, vertigini, sintomi gastrointestinali e disfunzione sessuale (SD). Tra questi, la SD è uno dei più frequenti e problematici, con una prevalenza del 20-70%. I sintomi della SD comportano diminuzione della libido, disfunzione erettile e anorgasmia, influenzando la qualità della vita del paziente e l'aderenza al trattamento. L'esatto meccanismo della SD indotta da SSRI non è completamente chiarito. Poiché le variazioni genetiche sono forti determinanti della tolleranza agli SSRI, la farmacogenetica può essere un mezzo per comprendere la SD. Lo scopo del presente studio è quello di determinare la relazione tra i polimorfismi del recettore della serotonina - 2A (HTR2A) -1438A/G e 102T/C, del trasportatore "lungo/corto" (5HTTLPR) nel promotore del gene SLC6A4 e del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) Val66Met (196G/A) e l'insorgenza della SD in pazienti trattati con CIT e SERT.

Le valutazioni cliniche sono state condotte presso i Dipartimenti di Psichiatria, Facoltà di Medicina, dell'Università di Ankara e Kirikkale, Turchia. Sono stati inclusi nello studio 133 pazienti (donne/uomini:89/44; età media \pm DS: 35,98 \pm 10,84 anni) con MDD. I soggetti sono stati inclusi se sono stati trattati con CIT o SERT (per almeno un mese), se avevano un'età compresa tra 18 e 55 anni e sposati o con un partner sessuale regolare. I pazienti sono stati intervistati sul funzionamento sessuale e la gravità della SD è stata valutata utilizzando la scala di valutazione degli effetti collaterali dell'UKU. I cinque elementi della UKU Side-Effect Rating Scale sono: desiderio, erezione, eiaculazione, orgasmo e lubrificazione vaginale. La UKU registra la presenza e la gravità del sintomo secondo una scala a quattro punti: 0 = assente; 1 = lieve; 2 = moderato; 3 = grave. I pazienti con uno qualsiasi dei sintomi sono stati definiti come gruppo SD, mentre gli altri come gruppo non-SD. Dai campioni di sangue è stato isolato il DNA genomico (Wizard Genomic DNA Purification Kit, Promega, Madison, Wis.). I polimorfismi -1438A/G (rs6311), 102T/C (rs6313), inserzione/delezione 5-HTTLPR del gene SLC6A4 e BDNF Val66Met (rs6265) sono stati determinati usando la metodica PCR-RFLP. GPower 3.1. è il programma utilizzato per l'analisi statistica e il livello di significatività è stato posto a $p \leq 0,05$.

Sono stati arruolati nello studio 133 pazienti (89 donne e 44 uomini), dai 18 ai 55 anni. Un totale di 66 pazienti sono stati trattati con una dose giornaliera di 10–40 mg/die di CIT, mentre 67 pazienti sono stati trattati con una dose di SERT 50–100 mg/die. La prevalenza complessiva di SD era del 33,8%, con un tasso del 33,7% nelle donne e del 34,1% negli uomini. Nelle donne, il 36,0% ha sofferto di desiderio sessuale ridotto, il 28,4% di secchezza vaginale e il 25,8% di anorgasmia; negli uomini, il 27,3% ha sofferto di desiderio sessuale ridotto, il 15,9% di disfunzione erettile, l'11,4% eiaculatoria il 18,2% di anorgasmia. L'incidenza di SD era simile tra CIT (34,8%) e SERT (32,8%). Una differenza nelle frequenze alleliche del polimorfismo 5HTTLPR del gene SLC6A4 è stata riportata in pazienti SD trattati con SERT rispetto a quelli non-SD ($p = 0,04$). I pazienti con l'allele L (long) sono più inclini a manifestare effetti avversi. Nella distribuzione del genotipo e nella frequenza dell'allele associata al polimorfismo -1438 A/G c'era una differenza significativa tra i gruppi con e senza SD nei pazienti trattati con CIT (per la distribuzione del genotipo $p = 0,04$ e per la frequenza allelica $p = 0,05$). Inoltre, è stata osservata una differenza significativa nella frequenza allelica nei pazienti trattati con SERT ($p = 0,02$). Un'associazione significativa è stata riportata tra distribuzione genotipica del polimorfismo HTR2A 102T/C e SD nei pazienti trattati con CIT ($p = 0,02$). Combinando i polimorfismi -1438 A/A, 102T/T e 5-HTTLPR LL, è stato osservato un aumentato rischio di SD. Classificando la popolazione in tre sottogruppi in base al numero di alleli di rischio (0–2, 3–4, 5–6 alleli), l'analisi combinata ha indicato che i tre polimorfismi agiscono in modo additivo per aumentare il rischio di SD, sia nei pazienti trattati con CIT che in quelli trattati SERT. Secondo i risultati della regressione logistica, i pazienti trattati con SERT nel gruppo ad alto rischio (5-6 alleli a rischio), avevano una probabilità 24,52 volte più alta di sviluppare SD ($p = 0,003$) rispetto al gruppo a basso rischio (0–2 alleli a rischio).

Gli SSRI funzionano aumentando la serotonina nella fessura sinaptica, e un aumento dell'attività serotoninergica è noto ridurre il funzionamento sessuale. Vi sono anche prove che l'attivazione del sistema serotoninergico provoca vaso-congestione, riducendo così i meccanismi di eccitazione negli organi genitali; inoltre, l'azione della serotonina può ridurre la funzione dell'ossido nitrico e le sensazioni genitali. Sebbene i ruoli funzionali dei polimorfismi del recettore della serotonina nella SD indotta da SSRI non siano ancora chiari, può essere plausibile proporre che, relativamente ai polimorfismi -1438A/G e 102T/C, l'espressione del recettore 5HT2A possa aumentare nei portatori degli alleli -1438A e 102T. Si può anche pensare che la stimolazione dei recettori serotoninergici possa aumentare con l'aumento della quantità di serotonina nella fessura sinaptica, come risposta all'uso degli SSRI. Di conseguenza, sia l'aumento dell'espressione del recettore 5HT2A, sia la sovra-stimolazione dei recettori all'aumentare della serotonina, dovuta al trattamento CIT/SERT, hanno effetti negativi sul funzionamento sessuale. Analogamente agli studi precedenti, gli autori hanno osservato che gli individui portatori di un allele "L" del gene SLC6A4 hanno un rischio aumentato di SD. Inoltre, gli effetti genetici combinati di -1438A/G, 102T/C e 5HTTLPR portano ad un aumentato rischio di SD indotta da SSRI. Gli autori suggeriscono che i polimorfismi -1438 A/G, 102T/C e 5-HTTLPR potrebbero essere utilizzati come biomarcatori dell'insorgenza di SD nei pazienti con MDD

trattati con CIT o SERT. I portatori di alleli di rischio per questi tre polimorfismi, in particolare i pazienti con più di 5 alleli di rischio, potrebbero essere trattati con antidepressivi non SSRI, per evitare lo sviluppo di SD. In alternativa, l'eventuale aggiunta di un antagonista del recettore 5HTR2A al protocollo di trattamento potrebbe essere una valida opzione terapeutica al fine di minimizzare la SD. Sono comunque necessari ulteriori studi per confermare l'utilità clinica di tali polimorfismi

I polimorfismi -1438A/G e 102T/C sembrano essere associati alla SD indotta da CIT e SERT. L'effetto combinato delle varianti -1438A/G, 102T/C e 5HTTLPR è associato ad un aumentato il rischio di SD nei pazienti trattati con CIT e SERT.

Parole chiave: disturbo depressivo maggiore, sertralina, citalopram, *HTR2A*, *BDNF*, *SLC6A4*

Riferimento bibliografico

[Oz MD](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2019 Dec 3 [Epub ahead of print]

IMPATTO DELLA FARMACOGENOMICA SUGLI OUTCOME CLINICI IN UN STUDIO CONTROLLATO RANDOMIZZATO IN PAZIENTI CHE ASSUMONO FARMACI CON INTERAZIONI GENE-FARMACO

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Per i pazienti con disturbo depressivo maggiore (DDM) la scelta del farmaco si basa spesso sull'esperienza del clinico e sulla storia passata dei trattamenti del paziente. Tuttavia, una percentuale elevata di pazienti non risponde alle terapie antidepressive. Tra i fattori che contribuiscono alla non risposta vi sono l'aderenza, il dosaggio, la durata del trattamento, l'impatto delle comorbidità psichiatriche ma anche fattori genetici che alterano la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia dei farmaci psicotropi (cosiddette interazioni gene-farmaco). In questo senso, la farmacogenomica potrebbe contribuire a migliorare il trattamento dei pazienti affetti da DDM e, in particolare, di quelli affetti da depressione resistente. Molti studi che hanno investigato l'utilità della farmacogenomica nel DDM hanno fornito risultati contrastanti. Recentemente è stato condotto lo studio controllato randomizzato GUIDED (*Genomics Used to Improve DEpression Decisions*), per valutare l'utilità di approcci farmacogenetici che combinano diversi geni (*guided-care*) rispetto al trattamento standard (*treatment as usual*, TAU) nei pazienti con DDM che non abbiano risposto ad almeno un antidepressivo. In questo studio, l'*outcome* primario relativo al miglioramento dei sintomi non è risultato diverso in maniera significativa tra i due bracci ($p = 0,069$), ma i tassi di risposta e remissione sono risultati significativamente più alti nel braccio *guided-care*, suggerendo che un sottogruppo di pazienti possa ottenere un beneficio dall'utilizzo della farmacogenetica. In particolare, i test farmacogenetici potrebbero essere di grande aiuto nei pazienti che non rispondono per via di interazioni gene-farmaco.

Gli autori hanno condotto una analisi secondaria dei dati dello studio GUIDED limitatamente ai pazienti trattati con farmaci soggetti a interazioni gene-farmaco. Lo studio GUIDED è un trial controllato, randomizzato, della durata di 24 settimane. Lo studio ha incluso pazienti con età > 18 anni, diagnosi di DDM (*Quick Inventory of Depression Symptomatology*, score QIDS-SR-16 e QIDS-C-16 ≥ 11) e storia di non risposta o effetti avversi dopo trattamento con almeno un antidepressivo. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 al braccio TAU o *guided-care* (nel quale la scelta del trattamento poteva avvalersi dei risultati dei test farmacogenetici). Alle settimane 4, 8, 12 e 24, la severità dei sintomi è stata valutata tramite la *Hamilton Depression Rating Scale 17 item* (HDRS-17). Tutti i pazienti hanno eseguito il test GeneSight Psychotropic (Assurex Health Inc, Ohio), che valuta 59 varianti localizzate a livello di 8 geni (*CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP2B6*, *CYP2D6*, *HTR2A* e *SLC6A4*). Gli assetti genici delle varianti analizzate sono stati inseriti in un algoritmo che, per ogni farmaco, include i geni coinvolti nella farmacocinetica o farmacodinamica di quel farmaco. 38 farmaci psicotropi sono stati classificati sulla base delle loro interazioni gene-farmaco. Sulla base dell'assetto genetico del paziente, per ogni farmaco il report forniva le seguenti indicazioni: "use as

directed" (nessuna interazione gene-farmaco), "*use with caution*" (moderate interazioni gene-farmaco), "*use with increased caution and with more frequent monitoring*" (significative interazioni gene-farmaco). A seconda del tipo e della severità delle interazioni gene-farmaco predette, le raccomandazioni potevano includere modifiche del dosaggio, informazioni sull'aumento del rischio di effetti avversi, della riduzione della probabilità di risposta o controindicazione all'utilizzo del farmaco.

L'analisi secondaria ha incluso i pazienti con interazioni gene-farmaco (categorie del report: "*use with caution*" e "*use with increased caution and with more frequent monitoring*"). Gli *outcome* includevano il miglioramento dei sintomi (variazione percentuale nello *score* HDRS-17 alla settimana 8 rispetto al *baseline*), la risposta (riduzione $\geq 50\%$ nello *score* HDRS-17) e la remissione (*score* HDRS-17 ≤ 7). Il numero di pazienti che ha effettuato un cambio di farmaco tra la settimana 8 e il *baseline* (*switch*) è stato confrontato tra i due bracci. Infine, nel braccio *guided-care* sono stati valutati gli *outcome* a lungo termine (settimana 24).

Lo studio ha incluso 912 pazienti che assumevano farmaci con interazioni gene-farmaco al *baseline* (439 nel braccio *guided-care* e 473 nel TAU). L'età media era di 48,7 anni, la maggioranza dei pazienti era costituita da donne (70,8%) e lo *score* HDRS-17 medio era di 20,5. Alla settimana 8 si è osservata una riduzione media dello *score* HDRS-17 del 27,1% nel braccio *guided-care* e del 22,1% nel braccio TAU ($p = 0,029$). Il tasso di risposta medio è stato del 27% nel braccio *guided-care* e del 19% nel braccio TAU ($p = 0,008$) e quello di remissione del 18,2% nel braccio *guided-care* e del 10,7% nel braccio TAU ($p = 0,003$). Alla settimana 24, i pazienti del braccio *guided-care* hanno mostrato una riduzione dei sintomi media del 42,2%, un tasso di risposta del 44,3% e un tasso di remissione del 33,2%.

Gli *switch* di farmaci sono stati più frequenti nel braccio *guided-care* (65,8%) rispetto al braccio TAU (52,3%, $p < 0,001$). Tra i pazienti che hanno effettuato uno *switch*, lo *score* HDRS-17 si è ridotto maggiormente nei pazienti del braccio *guided-care* (30%) rispetto al braccio TAU (22,3%, $p = 0,01$). Risultati simili si sono osservati per la risposta e la remissione, che sono risultate più frequenti in una percentuale del 54% e 83%, rispettivamente, nei pazienti per i quali lo *switch* è stato guidato dalle informazioni farmacogenetiche.

Tra i limiti dello studio vi sono la mancanza di informazioni relative ai fattori non genetici che potrebbero aver influenzato la risposta al trattamento e l'impossibilità di confrontare gli *outcome* a lungo termine tra il braccio *guided-care* e il braccio TAU.

In conclusione, lo studio suggerisce l'utilità della valutazione farmacogenetica nei pazienti che assumono farmaci psicotropi per i quali siano predette interazioni gene-farmaco.

Parole chiave: antidepressivi, disturbo depressivo maggiore, vari

Riferimento bibliografico

[Thase ME](#) et al. *J Clin Psychiatry* 2019, 80 (6) pii: 19m12910.

GASTROENTEROLOGIA

PREDITTORI GENETICI DELLA RISPOSTA A LUNGO TERMINE ALL'INFLIXIMAB E CORRELAZIONE CON I LIVELLI DI FARMACO IN PAZIENTI AFFETTI DA MORBO DI CROHN

A cura della Dott.ssa Debora Curci

La malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) che può colpire, con distribuzione segmentaria, qualsiasi parte del tratto gastrointestinale. L'andamento di questa patologia è cronico e recidivante caratterizzato dall'alternarsi di episodi acuti seguiti da periodi di remissione clinica. I

farmaci biologici anti-TNF- α , come l'infliximab (IFX), hanno segnato una svolta epocale nella terapia di queste patologie. Nonostante la loro comprovata efficacia, il 13–40% dei pazienti non risponde alla terapia e il 23–46% perderanno la risposta nel tempo. Sebbene nuovi biomarcatori siano necessari per predire in modo più accurato la risposta clinica, diversi parametri, tra cui le varianti geniche, influenzano la risposta al trattamento con IFX in pazienti con MC. Pertanto, questo studio si propone di identificare polimorfismi in grado di predire la risposta a lungo termine all'IFX nei pazienti con MC e valutare un'associazione tra le varianti geniche e i livelli sierici di IFX (*trough levels*) in pazienti *responder*.

A questo scopo è stato condotto uno studio osservazionale e longitudinale su 132 pazienti affetti da MC in trattamento con IFX. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: pazienti di età superiore ai 18 anni con diagnosi di MC e trattati con IFX. Il fallimento terapeutico è stato definito come l'interruzione della terapia con IFX e/o il passaggio ad un altro anti-TNF a causa della perdita di efficacia valutando i dati clinici, biochimici ed endoscopici. Un singolo campione di sangue è stato raccolto prima della somministrazione dell'IFX per misurare i livelli sierici di farmaco. A causa di una limitazione della tecnica ELISA, i livelli di anticorpi anti-farmaco (AAF) (UA/mL), un altro forte indicatore di fallimento terapeutico, sono stati misurati solo in pazienti che presentavano livelli di IFX inferiori a 1 $\mu\text{g/mL}$.

Polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) sono stati analizzati nei geni coinvolti nella risposta infiammatoria mediata da NF κ B (Tool like receptor: TLR2), nel *signalling* del TNF α (TNF receptor superfamily, TNFRSF1B) e nelle citochine regolate da NF κ B (Interleuchine, IL-6, IL-10). Per questo studio, le frequenze alleliche minori (MAF) erano superiori a 0,05 (5%) in tutti gli SNP.

Il DNA genomico è stato isolato da 200 μL di sangue intero usando il Kit NucleoSpin® (Macherey-Nagel, Düren, Germania). I polimorfismi sono stati analizzati mediante metodica TaqMan. Tre SNP sono stati associati in maniera statisticamente significativa con la risposta a lungo termine all'IFX: due nel gene TLR2 (rs1816702, rs3804099) e uno nel gene TNFRSF1B (rs1061624). Dopo un'analisi di regressione multivariata di Cox, la variante rs1816702 C, in omozigosi, nel gene TLR2 era predittiva di una migliore risposta all'IFX rispetto al genotipo TT (HR= 0,128; [IC 95%, 0,02-0,99; p = 0,049). Una seconda variante in TLR2 (rs3804099) è risultata essere associata a una migliore risposta al trattamento con IFX; i pazienti con genotipo TT hanno mantenuto la loro risposta all'IFX per 10 anni di follow-up, rispetto ai pazienti con genotipo CC (HR=0,039; [IC 95%, 0,18-0,88], p = 0,023). Nel modello multivariato per TNFRSF1B (rs1061624), i genotipi AA e GA erano significativamente predittivi della risposta a lungo termine all'IFX (HR= 0.041; [IC 95%, 0.18-0.92; p = 0.030). Valutando l'associazione tra le varianti geniche e i livelli sierici di IFX (*trough levels*), due varianti nel gene dell'IL-6 e IL-10, sono risultate significative sia nell'analisi univariata che in quella multivariata. Il livello ottimale di farmaco nelle MICI è stato definito compreso tra 3 e 7 $\mu\text{g/mL}$ o superiore quando l'obiettivo è la guarigione della mucosa. Pertanto, la concentrazione di IFX dovrebbe essere associata alla risposta al farmaco. Livelli di IFX > 7 $\mu\text{g/mL}$ sono stati trovati nel 33% dei pazienti con MC con genotipo AA per IL10 (rs1800872), nel 14,3% dei pazienti eterozigoti CA e solo nel 2,2% dei pazienti con genotipo CC (CC vs CA, OR= 9,48 [IC 95%, 1,05–85,71], p = 0,045; CC vs. AA, OR= 20,84 [IC 95%, 1,41-307,79], p = 0,027). D'altra parte, il 50% dei pazienti con genotipo CC nell' IL6 (rs10499563) presentava livelli IFX > 7 $\mu\text{g/mL}$, rispetto al solo 6,9% di quelli con genotipi CT o TT (OR= 21,43; [IC 95%, 2,34-196,43], p = 0,007). Al contrario, l'allele T nella variante rs3024505 dell'IL-10 è risultato essere un fattore di rischio per livelli sierici di IFX <3 $\mu\text{g/mL}$. In particolare, il 69,6 % dei pazienti con genotipo CT o TT presentava livelli concentrazioni di IFX al di sotto del livello terapeutico di 3 $\mu\text{g/mL}$ rispetto al 42.9 % di pazienti con genotipo CC (OR= 0,33; [IC 95%, 0,12-0,92], p = 0,033).

La genotipizzazione delle varianti nei geni che codificano TLR2 (rs1816702, rs3804099), TNFRSF1B (rs1061624), IL6 (rs10499563) e IL10 (rs1800872) rappresentano uno strumento promettente per l'identificazione e la selezione di quei pazienti che trarranno maggiori benefici dal trattamento con infliximab.

Parole chiave: farmacogenetica, infliximab, polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), MICI, malattia di Crohn

Riferimento bibliografico

Salvador-Martín S et al. *Pharmacol Res* 2019, 149:104478.

LA METANALISI DEL MESE**AMPK COME NUOVO FATTORE PREDITTIVO DELLA RISPOSTA ALLA CHEMIOTERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA AL COLON-RETTO METASTATICO: UNA META-ANALISI DEGLI STUDI TRIBE, MAVERICC E FIRE-3**

A cura della Dott.ssa Sarah Carginin

La protein-chinasi attivata da adenosina monofosfato (AMPK) è un enzima noto per avere un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi energetica cellulare. In risposta agli stimoli stressori, come la riduzione dei livelli di glucosio o l'ipossia, AMPK viene fosforilata dalla chinasi LKB1 e viene attivata. Una volta attivata, AMPK porta ad uno *switch* da anabolismo a catabolismo, in quanto è in grado di inibire l'attività dell'acetil-CoA carbossilasi (che induce la biosintesi degli acidi grassi), dell'HMG-CoA-reduttasi (responsabile della biosintesi del colesterolo) e di TORC2 (coinvolto nella gliconeogenesi). Nei carcinomi, AMPK risulta in un'inibizione della crescita tumorale e il suo grado di fosforilazione in tali tessuti è riportato essere correlato ad una migliore prognosi per i pazienti. Essendo noto, inoltre, che AMPK viene attivata in risposta alla chemioterapia/radioterapia e che riesce a modulare gli effetti anti-proliferativi dei farmaci citotossici di uso comune, è ad oggi considerata un target promettente per la chemioterapia antitumorale. Numerosi studi clinici hanno mostrato che la combinazione di fluorouracile, oxaliplatino ed irinotecano, associati a bevacizumab o ad inibitori EGFR, rappresentano trattamenti di prima linea efficaci per la terapia del carcinoma al colon retto metastatico (CCRm). Tuttavia, se da una parte disponiamo di predittori genetici della risposta agli inibitori di EGFR, dall'altra non sono ad oggi noti dei fattori genetici predittivi della risposta ai farmaci chemioterapici antitumorali convenzionali o a bevacizumab. Alla luce di quanto detto, nel presente studio è stata investigata la correlazione tra alcuni SNPs implicati nel *pathway* di AMPK e la risposta clinica di pazienti affetti da CCRm, trattati con chemioterapici convenzionali più bevacizumab/cetuximab e arruolati nei trials clinici TRIBE, MAVERICC e FIRE-3. A tale scopo, è stata condotta una meta-analisi delle evidenze di associazione farmacogenetica riportate nei tre studi clinici.

Sono 884 i pazienti affetti da CCRm sottoposti a chemioterapia che sono stati arruolati negli studi TRIBE, MAVERICC e FIRE-3. Nello specifico, nello studio TRIBE i pazienti sono stati trattati con FOLFIRI + bevacizumab o FOLFOXIRI + bevacizumab; nello studio MAVERICC i trattamenti testati sono stati FOLFIRI + bevacizumab o mFOLFOX6 + bevacizumab mentre nel trial FIRE-3 i regimi chemioterapici utilizzati sono stati FOLFIRI + bevacizumab o FOLFIRI + cetuximab. I polimorfismi genetici sono stati selezionati sulla base del fatto che avessero un significato biologico e che la frequenza dell'allele minore fosse di almeno il 10% nei caucasici. Sulla base di tali criteri sono stati identificati 19 SNPs in 13 geni (PRKAA1, PRKAA2, PRKAB1, PRKAB2, PRKAG1, PRKAG2, PRKAG3, TSC1, TSC2, RHEB, MTOR, UBE2O, ALDOA). Il DNA germinale dei pazienti arruolati è stato estratto tramite kit commerciale e la genotipizzazione è avvenuta mediante Array. Gli *outcomes* clinici analizzati nel presente studio sono stati: la risposta tumorale (TR), intesa come il numero di pazienti che hanno manifestato una risposta completa o parziale al trattamento; la sopravvivenza libera da progressione (PFS), definita come l'intervallo di tempo tra la randomizzazione e la progressione di malattia; la sopravvivenza globale, definita come l'intervallo di tempo tra la randomizzazione e la morte del paziente. I pazienti sono stati definiti come aventi una risposta completa, parziale o assente sulla base dei criteri RECIST versione 1.1. È stata testata la deviazione dall'equilibrio di Hardy-Weinberg e il *linkage-disequilibrium* tra gli SNPs analizzati. È stata applicata una regressione logistica multivariata per stimare la correlazione tra gli SNPs in studio e la risposta tumorale mentre l'analisi di

associazione tra le varianti genetiche e i rimanenti *outcomes* di sopravvivenza è stata condotta tramite analisi di Cox multivariata. Le stime meta-analitiche delle associazioni tra gli SNPs in studio e gli *outcomes* clinici analizzati sono state ottenute mediante meta-analisi ad effetti fissi o random a seconda, rispettivamente, dell'assenza o presenza di eterogeneità tra gli studi. Il modello genetico utilizzato nelle meta-analisi di associazione genetica è stato quello additivo. Il valore prognostico di ciascuno SNP è stato quantificato tramite *inverse-variance-weighted effect size*. I P_{value} sono stati corretti per test multipli utilizzando il BH *false discovery rate* (FDR).

Nei singoli studi clinici sono emerse correlazioni statisticamente significative tra alcune delle varianti in studio e gli *outcomes* clinici analizzati. Tuttavia, essendo più rilevanti da un punto di vista clinico le evidenze emerse dalla meta-analisi dei dati di associazione, si descrivono a seguire solo quest'ultime. Nello specifico, le varianti rs13361707 e rs10074991 del gene PRKAA1 sono risultate essere correlate in maniera statisticamente significativa ad una migliore PFS nei pazienti in studio (rispettivamente, $\log[HR]= -0.219$, $SE=0.073$, $P=0.003$; $\log[HR]= -0.215$, $SE=0.073$, $P=0.003$). Al contrario, la variante UBE2O rs3803739 è risultata essere associata ad una minore sopravvivenza del soggetto, sia in termini di PFS ($\log[HR]= 0.170$, $SE=0.083$, $P=0.041$) che di OS ($\log[HR]= 0.210$, $SE=0.077$, $P=0.006$). Analogamente, la variante PRKAG1 rs1138908 è risultata essere correlata ad una minore OS nei pazienti in studio ($\log[HR]= 0.170$, $SE=0.083$, $P=0.041$). Infine, gli SNPs ALDOA rs9783783, PRKAG2 rs13224758, TSC1 rs13295634e e MTOR rs2295080 sono risultati essere predittivi della risposta tumorale (rispettivamente, $P=0.002$; $P=0.025$, $P=0.013$, $P=0.038$). Si sottolinea, tuttavia, che la significatività statistica dell'associazione si è mantenuta dopo correzione per test multipli unicamente per gli SNPs PRKAA1 rs13361707, PRKAA1 rs10074991 e ALDOA rs9783783 (rispettivamente, $P=0.032$, $P=0.032$, $P=0.032$).

Il presente studio di meta-analisi è il primo in letteratura in cui è stata investigata la correlazione tra SNPs implicati nel *pathway* di AMPK e la risposta clinica a regimi chemioterapici antitumorali a base di fluorouracile/oxaliplatino/irinotecano + bevacizumab/cetuximab in pazienti affetti da CCRm. Nello specifico, tra le varianti analizzate spiccano PRKAA1 rs13361707, PRKAA1 rs10074991 e ALDOA rs9783783, risultate essere le uniche correlate in maniera statisticamente significativa alla PFS (rs13361707, rs10074991) e alla risposta tumorale (rs9783783) anche dopo correzione per test multipli. Nello specifico, la variante PRKAA1 rs13361707 è localizzata nel primo introne del gene ed è riportata in letteratura come associata ad un maggior rischio di sviluppo di carcinoma gastrico. Inoltre, dall'analisi della correlazione tra la variante genetica e il livello di espressione di PRKAA1 nei tessuti del colon trasverso è emerso che l'essere portatori dell'allele minore risulti in una maggiore espressione del gene. Alla luce di ciò gli Autori ipotizzano che, essendo la variante associata ad una migliore PFS, lo SNP PRKAA1 rs13361707 possa up-regolare l'attivazione di AMPK. La seconda variante, rs10074991, è in *linkage equilibrium* completo con rs13361707 ed è stata ipotizzata essere un *tag* SNP, capace di avere effetti funzionali attraverso altri SNPs localizzati in loci vicini. Poco si conosce, infine, sull'ultima delle tre varianti di interesse, ALDOA rs9783783, della quale gli Autori non discutono né il significato biologico né il suo possibile impatto sul CCRm. Il principale limite dello studio consiste nella moderata dimensione campionaria su cui sono state ottenute le stime meta-analitiche. Alla luce di ciò, i risultati della presente meta-analisi non possono essere considerati conclusivi e necessitano, pertanto, di essere validati da studi successivi.

Le varianti PRKAA1 rs13361707/rs10074991 e ALDOA rs9783783 sono risultate essere correlate, rispettivamente, ad una migliore PFS e ad una migliore risposta tumorale in pazienti affetti da carcinoma al colon-retto metastatico trattati con chemioterapici convenzionali in combinazione con bevacizumab/cetuximab.

Parole chiave: carcinoma al colon-retto metastatico, PRKAA1, ALDOA, chemioterapia antitumorale

Riferimento bibliografico

[Tokunaga R](#) et al. *Int J Cancer* 2019, 145(8):2082-90.



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	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano)
Coordinatore	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 Cagnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Debora Curci (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Archivio SIF-Farmacogenetica

Edicola Virtuale SIF

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.