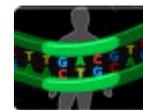




## SIF - FARMACOGENETICA



### Newsletter Numero 126 – Marzo 2020

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

#### SOMMARIO

##### **Neuropsichiatria**

- Un nuovo locus genetico per l'aumento di peso indotto da antipsicotici: uno studio genome-wide in pazienti al primo episodio psicotico in trattamento con amisulpride
- Effetti dell'aripirazolo sulla secrezione circadiana della prolattina correlata alla farmacogenetica in volontari sani
- Associazione tra varianti genetiche rare e resistenza a tre comuni farmaci antiepilettici

##### **Immunomodulazione**

- L'influenza di PACSIN2 rs2413739 sulla farmacocinetica delle tiopurine: studi di validazione in pazienti pediatrici
- Identificazione di un punteggio di rischio per lo sviluppo di leucopenia da azatioprina tramite la combinazione di dati clinici e genetici da usare nella pratica clinica

##### **La metanalisi del mese**

- Analisi dell'impatto dei polimorfismi del gene CYP2D6 sulla risposta clinica al metoprololo: una revisione sistematica della letteratura e meta-analisi

#### **NEUROPSICHIATRIA**

#### **UN NUOVO LOCUS GENETICO PER L'AUMENTO DI PESO INDOTTO DA ANTIPSI-COTICI: UNO STUDIO GENOME-WIDE IN PAZIENTI AL PRIMO EPISODIO PSICO-TICO IN TRATTAMENTO CON AMISULPRIDE**

*A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu*

L'aumento di peso indotto da antipsicotici è un evento avverso rilevante associato all'uso di questi farmaci. È stato riportato che i pazienti trattati con antipsicotici abbiano un rischio 2,57 volte superiore di sviluppare una sindrome metabolica rispetto ai pazienti con schizofrenia non trattati. L'aumento di peso indotto da antipsicotici, oltre ad aumentare il rischio di patologie cardiovascolari, riduce l'aderenza al trattamento e

peggiora la qualità della vita. L'amisulpride, che agisce sui recettori dopaminergici D2 e D3 e serotoninergici 5-HT2B e 5-HT7A, sembra essere associato ad un rischio intermedio di aumento di peso rispetto ad altri antipsicotici. Attualmente si pensa che uno dei meccanismi che sottende l'aumento di peso indotto da amisulpride sia un'azione di antagonismo sui recettori D2 nella via tuberoinfundibolare, con conseguente aumento della prolattina, e a livello della via mesolimbica. I fattori coinvolti nell'aumento di peso indotto da antipsicotici comprendono il tipo di antipsicotico, il body mass index (BMI) pre-trattamento, il genere, la riduzione dei sintomi e l'età. Oltre a questi fattori, è stato suggerito che possano giocare un ruolo i fattori genetici, in quanto l'ereditarietà dell'aumento di peso indotto da antipsicotici è stata stimata essere intorno all'80%. Tuttavia, ad oggi sono stati individuati soltanto pochi marker localizzati in prossimità dei geni melanocortin 4 receptor (MC4R) e protein tyrosine phosphatase receptor type D gene (PTPRD). Gli autori hanno condotto un genome-wide association study (GWAS) in un campione di pazienti adulti al primo episodio di psicosi in trattamento con amisulpride.

Lo studio Optimization of Treatment and Management of Schizophrenia in Europe (OPTImiSE) è uno studio multicentrico con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento della schizofrenia, con la remissione come outcome primario. Lo studio ha reclutato pazienti con diagnosi di schizofrenia o disturbo schizofreniforme, età compresa tra 18 e 43 anni, di qualsiasi origine etnica, trattati con amisulpride come unico antipsicotico. I pazienti non dovevano avere assunto antipsicotici per più di due settimane nell'ultimo anno e/o per più di sei settimane nella propria vita. I pazienti sono stati trattati con amisulpride a un dosaggio tra 100 e 800 mg/die per un periodo compreso tra 14 e 49 giorni. La genotipizzazione è stata effettuata su un totale di 339 pazienti (228 uomini e 111 donne) tramite OmniExpressExome 8v1-4 A1 BeadChip (Illumina). Dopo il quality control, i dati disponibili per l'analisi riguardavano 206 partecipanti. L'outcome è stato definito come variazione di BMI per mese. Le analisi sono state corrette per età, genere, BMI all'ingresso nello studio, variazione dello score alla Positive and Negative Scale Score (PANSS), diagnosi di depressione maggiore, stato occupazionale e 10 componenti principali della principal component analysis per il gruppo etnico. Inoltre, sono state effettuate analisi in silico utilizzando la piattaforma FUMA. La variazione media del BMI per mese è risultata di +0.89 kg/m<sup>2</sup> (deviazione standard = 1,11). Il 26,7% dei partecipanti ha mostrato un aumento di peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$  rispetto al peso all'inizio dello studio). Sette polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) hanno mostrato un  $p < 5 \times 10^{-6}$ . Tra questi, lo SNP rs78310016 ha superato la soglia di significatività genome-wide (beta = 1,05,  $p = 3,66 \times 10^{-8}$ , con l'allele minore G associato ad aumento di peso). La varianza dell'aumento di BMI spiegata dal modello è risultata del 7-10%. I carrier dell'allele G hanno avuto in media un aumento di peso doppio dopo un mese di trattamento con amisulpride ( $5,04 \text{ kg} \pm 3,76$ ,  $n = 28$ ) rispetto ai non-carrier ( $2,56 \text{ kg} \pm 3,39$ ,  $n = 178$ ). Inoltre, i carrier dell'allele G hanno mostrato un odds ratio (OR) pari a 3,98 (intervallo di confidenza 95% = 1,75 – 9,06) per un aumento di peso clinicamente significativo ( $p = 1,0 \times 10^{-3}$ ). Lo SNP rs78310016 è localizzato in una regione intergenica sul cromosoma 5, a 62 kb dal gene Selenoprotein 1 (SEPP1) e a 228 kb dal gene Growth Hormone Receptor (GHR). Analisi di follow-up in silico tramite FUMA hanno mostrato una interazione a livello della cromatina con il gene HMGCS1, che codifica per l'enzima HMG-CoA synthase 1, che regola la sintesi del colesterolo. Le varianti associate con l'aumento di peso indotto da antipsicotici in studi precedenti, localizzate a livello dei geni MC4R e PTPRD, non hanno mostrato un'associazione significativa in questo campione e la variante identificata in questo studio non è stata validata nel dataset di un precedente GWAS. I motivi di questa discrepanza potrebbero comprendere differenti meccanismi molecolari tramite i quali diversi antipsicotici potrebbero indurre aumento di peso. I limiti dello studio includono la dimensione del campione limitata per uno studio di GWAS e la mancanza di una coorte di replicazione.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra la variante intergenica rs78310016 e l'aumento di peso indotto da amisulpride in pazienti al primo episodio psicotico.

**Parole chiave:** amisulpride, primo episodio psicotico, HMGCS1

**Riferimento bibliografico**

[Ter Hark SE](#) et al., J Psychopharmacol. 2020 Mar 4:269881120907972.

**EFFETTI DELL'ARIPIPRAZOLO SULLA SECREZIONE CIRCADIANA DELLA PROLATTINA CORRELATA ALLA FARMACOGENETICA IN VOLONTARI SANI**

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

L'aripiprazolo (ARI) è un farmaco antipsicotico indicato per il trattamento dei pazienti adulti con schizofrenia o disturbi schizoaffettivi. L'ARI agisce come agonista parziale dei recettori della dopamina (D2, D3) e della 5 - idrossitriptamina (5 - HT) 1A e come antagonista del 5 - HT2A. L'ARI è ampiamente metabolizzato da CYP3A4 e CYP2D6. Il metabolita attivo predominante, il deidro-aripiprazolo (DARI), rappresenta il 40% del farmaco allo stato stazionario. L'iperprolattinemia è un effetto avverso importante dei farmaci antipsicotici. Le pazienti donne affette da schizofrenia hanno generalmente una maggior aumento della prolattina, rispetto ai pazienti maschi. L'ARI è un agente normalizzante la prolattina e non causa livelli elevati di prolattina, poiché esso è un agonista solo parziale del recettore D2 e quindi fornisce un tono dopaminergico sufficiente per continuare l'inibizione del rilascio di prolattina. Anche se la dopamina è considerata il fattore primario che inibisce il rilascio di prolattina, anche l'attività dei lattotrofi produttori di prolattina è regolata da 5 - HT. Tuttavia, il coinvolgimento dei recettori 5 - HT HTR1A, HTR2A, HTR2C e HTR3 nella risposta alla prolattina indotta dai serotonergici non è ancora chiaro. L'associazione tra livelli elevati di prolattina e polimorfismi nel gene del recettore della dopamina D2 (*DRD2*) è stata ampiamente studiata nei pazienti che soffrono di schizofrenia con risultati contraddittori. Lo scopo del presente studio era valutare l'effetto di una singola dose di ARI sulla secrezione di prolattina e la sua correlazione con vari fattori tra cui sesso, concentrazioni di farmaci plasmatici e polimorfismi genetici selezionati nei geni *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *HTR2C* e *CYP2D6*.

Nello studio sono stati inclusi 31 volontari sani (14 maschi e 17 femmine) che avevano partecipato a 6 studi clinici di bioequivalenza che prevedevano la somministrazione di una singola dose di aripiprazolo. Come controlli sono stati inclusi 12 volontari sani (6 maschi e 6 femmine) che avevano ricevuto una singola dose di ibuprofene (IBU, 600 mg). Tutti gli studi clinici sono stati condotti presso l'Unità di sperimentazione clinica dell'Ospedale Universitario de La Princesa (Madrid, Spagna). I volontari hanno ricevuto compresse da 10 mg di aripiprazolo. Nel primo periodo, ciascun volontario ha ricevuto una singola dose di una formulazione di aripiprazolo. Una seconda dose è stata somministrata dopo un periodo di washout di 28 giorni. I volontari hanno digiunato da 10 ore prima a 5 ore dopo la somministrazione del farmaco. Le concentrazioni di prolattina sono state misurate dopo la somministrazione dell'ARI o dell'IBU. Venti campioni di sangue sono stati raccolti al basale (prima della somministrazione del farmaco), ogni 30 minuti durante le prime 6 ore, ogni ora nelle successive 3 ore e quindi a 12, 24, 48 e 72 ore. Le concentrazioni plasmatiche di ARI e DARI sono state quantificate con un metodo HPLC-MS/MS. I livelli di prolattina sono stati misurati in 31 volontari trattati con ARI e in 12 volontari trattati con IBU, mediante saggio ELISA. I livelli sono stati misurati prima di ricevere la prima dose di ARI o IBU e ai seguenti tempi post-dose: 0,5, 1,0, 1,5, 3, 6 e 12 ore. Il DNA è stato estratto da sangue periferico ed utilizzato per la genotipizzazione dei seguenti polimorfismi: *CYP2D6* \* 3, \* 4, \* 5, \* 6, \* 7, \* 9 e \* 10, *HTR2A* rs6313, rs6314 e *HTR2C* rs3813929. L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS 19.0 (SPSS Inc). Valori P inferiori a 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi

Differenze significative nelle frequenze del genotipo sono state trovate tra uomini e donne nei polimorfismi *DRD3* rs6280 e *HTR2C* rs3813929; nel caso del polimorfismo rs3813929, tale risultato è spiegato dalla posizione del gene sul cromosoma X. In primo luogo, le concentrazioni plasmatiche di prolattina sono state confrontate tra i volontari trattati con ARI o IBU. In seguito alla somministrazione orale di ARI, nelle femmine, le concentrazioni di prolattina risultano aumentate. A tempi successivi, i livelli di prolattina diminuiscono linearmente (in 12 ore), ma rimangono più elevati rispetto al gruppo di controllo. Nei maschi

invece non si osserva alcun aumento dopo la somministrazione, ma la diminuzione della prolattina dopo somministrazione di ARI risulta più lenta rispetto a quella con IBU. Differenze statisticamente significative sono state riscontrate in tutti i parametri analizzati, ad eccezione della  $C_0$  (concentrazione di valle).  $AUC_{0-12}$ ,  $C_{max}$  e  $C_{12}$  erano più alti nel gruppo ARI rispetto al gruppo IBU. Tutte le variabili farmacocinetiche analizzate erano più elevate nelle femmine che nei maschi. Queste differenze rimangono significative nell'analisi di regressione multipla e dopo la correzione di Bonferroni. Sebbene per entrambi i farmaci la  $C_{max}$  fosse più elevata nelle femmine rispetto ai maschi, non sono state osservate differenze nel gruppo IBU, mentre nel gruppo ARI la  $C_{max}$  nelle femmine era quattro volte superiore rispetto ai maschi. I fenotipi del *CYP2D6* influenzano i livelli di prolattina dopo somministrazione con ARI: i volontari metabolizzatori intermedi (IM) e lenti (PM) avevano  $AUC_{0-12}$  e  $C_{max}$  della prolattina significativamente più alti rispetto ai metabolizzatori normali (NM) e ultrarapidi (UM). Queste associazioni rimangono significative anche nell'analisi multivariata. La stessa associazione è stata trovata negli uomini e nelle donne. Il polimorfismo *DRD3* rs6280 mostra un effetto sui livelli di prolattina dopo somministrazione con ARI. I volontari con genotipo Ser/Ser presentavano  $AUC_{0-12}$  e  $C_{max}$  inferiori rispetto ai volontari portatori dell'allele Gly; tuttavia, le differenze nell' $AUC_{0-12}$  non hanno raggiunto il livello significativo. L'associazione con  $C_{max}$  e  $AUC_{0-12}$  risultava significativa anche nell'analisi multivariata. Le differenze nella  $C_{max}$  sono state osservate unicamente nei maschi. Inoltre, è stata trovata una relazione tra il polimorfismo rs3813929 di *HTR2C* e i livelli di prolattina dopo somministrazione con ARI. I volontari con genotipo omozigote C/C avevano  $AUC_{0-12}$  e  $C_{max}$  significativamente più basse rispetto ai portatori dell'allele T, risultato confermato nell'analisi multivariata. Lo stesso effetto è stato riscontrato negli uomini e nelle donne.

Nel presente studio, i volontari con fenotipi NM e UM del *CYP2D6* hanno mostrato una concentrazione di prolattina,  $C_{max}$  e  $AUC_{0-12}$  inferiori rispetto a PM e IM, probabilmente a causa della loro maggiore concentrazione di ARI nel plasma. Inoltre, è stata trovata un'associazione significativa tra i livelli di *DRD3* rs6280 e prolattina. Pochi dati sono attualmente disponibili sul ruolo di rs6280 nella regolazione della secrezione di prolattina indotta da antipsicotici. I risultati di studi precedenti suggeriscono che *DRD3* non svolgerebbe un ruolo importante nella secrezione di prolattina indotta da risperidone, quetiapina e olanzapina. Tuttavia, l'ARI ha un'alta affinità con i recettori *DRD3* essendo il suo agonista parziale. I volontari Ser/Ser hanno mostrato  $AUC_{0-12}$  e  $C_{max}$  ridotte; tali risultati suggerirebbero un'occupazione del recettore *DRD3* maggiore rispetto agli individui che possiedono l'allele Gly. Inoltre, i volontari portatori del genotipo rs3813929 C/C del gene *HTR2C* avevano livelli di  $AUC_{0-12}$  e  $C_{max}$  della prolattina significativamente più bassi rispetto ai portatori di allele T, suggerendo un'occupazione *HTR2C* inferiore rispetto agli individui portatori dell'allele T. Questi risultati indicherebbero che la variante *HTR2C* rs3813929 ha un ruolo nella modulazione della secrezione di prolattina.

Il limite principale dello studio è la bassa dimensione del campione. Inoltre, è stata somministrata una singola dose di ARI, che impedisce di valutare gli effetti a lungo termine sulle concentrazioni di prolattina. I livelli di prolattina sono stati misurati solo fino a 12 ore, il che potrebbe non essere sufficiente per osservare l'effetto completo del farmaco. Infine, i livelli di prolattina variano a seconda della fase del ciclo mestruale, che non è stato valutato nello studio.

Gli effetti dell'aripiprazolo sui livelli di prolattina sono stati associati a *DRD3* rs6280, *HTR2C* rs3813929 e *CYP2D6*. La cinetica della prolattina è influenzata dal genere.

**Parole chiave:** schizofrenia, aripiprazolo, *DRD3*, *HTR2C*, *CYP2D6*

#### Riferimento bibliografico

[Koller D](#) et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020, 126(3):236-46.

**ASSOCIAZIONE TRA VARIANTI GENETICHE RARE E RESISTENZA A TRE COMUNI FARMACI ANTIEPILETTICI**

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

La resistenza agli anti-epilettici, definita come fallimento di almeno due farmaci tollerati e appropriati (Kwan P et al. *Epilepsia* 2010,51(6):1069–77), rappresenta uno dei problemi più rilevanti nella cura dei pazienti affetti da epilessia. Il tasso di risposta di più di 20 anti-epilettici appropriati non sembra differire, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto per la maggior parte di essi (Beyenburg S et al. *Epilepsia* 2010,51(1):7–26; Androsova G et al. *Epilepsia* 2017,58(10):1734–41). Diversi studi di farmacogenetica riportano l'associazione tra polimorfismi genetici e insorgenza di reazioni avverse (Chung W-H et al. *Nature* 2004,428(6982):486; McCormack M et al. *Neurology* 2018,90(4):e332–41), tuttavia le evidenze riguardanti l'eventuale associazione con la risposta terapeutica sono scarse.

Scopo dello studio è stato quello di valutare il rischio di resistenza a tre antiepilettici di ampio utilizzo, acido valproico (VPA), levetiracetam (LEV) e lamotrigina (LTG), e la presenza di varianti genetiche rare.

Sono stati inclusi 1.622 soggetti (60% di genere femminile, con età media all'insorgenza della patologia di 15 anni  $\pm$  15,6) appartenenti ad una coorte dell'EpiPGX Consortium, costituita nel 2012 per identificare varianti genetiche come *biomarker* di risposta al trattamento e di eventi avversi. In particolare, sono stati selezionati i pazienti in trattamento con LTG, VPA e LEV con diagnosi di epilessia focale (52%) o generalizzata. La risposta alla terapia è stata definita come assenza di episodi critici per almeno un anno e prima dell'inizio di qualsiasi altro trattamento. La resistenza al trattamento è stata definita come la presenza di episodi in numero  $\geq$  50% del pre-trattamento in un paziente trattato con dosi adeguate. Sono stati, inoltre, esclusi i pazienti non aderenti al trattamento. Sono state selezionate le varianti con *minor allele frequency* (MAF)  $>0.05$ . Al fine di valutare se i *non-responder* presentavano una più alta percentuale di varianti rare codificanti, è stata effettuata una *gene-based collapsing analyses* separatamente per i tre sottogruppi di pazienti trattati con i farmaci in studio. L'analisi è stata limitata a 5 gruppi di varianti con maggiore probabilità di determinare conseguenze funzionali e una o due serie di geni per farmaco, in particolare geni *target* e geni ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) selezionati sulla base di quanto riportato in letteratura. Non è stato possibile creare un set di geni ADME per LEV, per mancanza di sufficienti evidenze. Inoltre, non è stato possibile includere i geni codificanti i canali ionici tra i geni *target* del VPA. L'analisi non ha identificato nessuna variante significativa. Neppure la *gene-based enrichment analyses* ha mostrato associazioni significative, anche dopo correzioni multiple. L'analisi effettuata su specifiche varianti ha mostrato per la coorte VPA un effetto significativo marginale di tutte le varianti ADME considerate in pazienti con resistenza e nessuna associazione per le varianti di geni *target*. Per la coorte LEV è stato osservato un effetto significativo di alcune varianti del gene SV2, mentre per il gruppo LTG non è stata individuata alcuna associazione significativa.

In questo studio è stata valutata l'influenza di varianti genetiche rare sulla risposta a tre anti-epilettici comunemente utilizzati. I geni da valutare sono stati scelti sulla base di varie ipotesi relative all'insorgenza di resistenza ai medicinali, tra le quali il coinvolgimento dei trasportatori e altri geni ADME (Löscher W. *Epilepsy Curr* 2005,5(3):107–12; Weber YG et al. *Neurotherapeutics* 2014,11(2):324–33) nonché geni di *target* specifici degli anti-epilettici in studio (Löscher W. *Epilepsy Curr* 2005,5(3):107–12). In particolare, il set di geni ADME VPA-specifici comprendeva geni del citocromo P 450 (CYP) (Kiang TKL et al. *Toxicol Sci* 2006,94(2):261–71; Zanger UM, Schwab M. *Pharmacol Ther* 2013,138(1):103–41), dell'UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) (Argikar UA, Rimmel RP. *Drug Metab Dispos* 2009,37(1):229–36; Ebner T, Burchell B. *Drug Metab Dispos* 1993,21(1):50–5) e di regolatori trascrizionali (Cervený L et al. *Drug Metab Dispos* 2007,35(7):1032–41). L'associazione con la risposta al VPA è stata in particolare correlata con i geni UGT1A3 e UGT1A4, coinvolti nella glucuronidazione (Argikar UA, Rimmel RP. *Drug Metab Dispos* 2009,37(1):229–36) e nella regolazione delle concentrazioni plasmatiche del farmaco (Chu X-M et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2012,68(10):1395–401). Attualmente nessuno studio ha individuato l'influenza di questi geni sulla resistenza alla terapia con VPA. Il gene SV2, individuato nel gruppo trattato con LEV, codifica per proteine ampiamente espresse a livello pre-sinaptico (Janz R et al. *Neuron* 1999,24(4):1003–16), coinvolte nella trasmissione sinaptica attraverso l'esocitosi regolata dal calcio (Crowder KM et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999,96(26):15268–73). Studi precedenti non hanno identificato associazioni tra varianti dei geni della

famiglia SV2 e l'epilessia (Cavalleri GL et al. *Lancet Neurol* 2007,6(11):970–80) o la risposta al LEV (Lynch JM et al. *Epilepsy Res* 2009,83(1):44–51). I risultati ottenuti necessitano di ulteriori valutazioni in studi futuri.

In conclusione, questo studio fornisce dati sul possibile contributo di varianti genetiche sulla resistenza al trattamento in pazienti con epilessia. È improbabile che varianti singole o geni singoli determinino resistenza a LEV, LTG o VPA. Le basi genetiche potrebbero essere eterogenee e influenzate da varianti rare di geni coinvolti nella farmacocinetica e farmacodinamica. È probabile, inoltre, che siano implicati anche meccanismi epigenetici che alterano l'espressione genica, come la metilazione del DNA, alterazioni del *network* neuronale indotte dalla patologia e fattori intrinseci che determinano la severità del quadro clinico.

Limiti dello studio sono rappresentati dal numero ridotto di pazienti nei sottogruppi e dalla mancanza di una coorte di replicazione dei risultati. Tuttavia, permette di generare ipotesi da convalidare in futuro.

**Parole chiave:** epilessia, *varianti rare*, acido valproico, lamotrigina, levetiracetam

#### Riferimento bibliografico

Wolking S et al. *Epilepsia*. 2020 Mar 6 [Epub ahead of print]

## IMMUNOMODULAZIONE

### L'INFLUENZA DI *PACSIN2* RS2413739 SULLA FARMACOCINETICA DELLE TIOPURINE: STUDI DI VALIDAZIONE IN PAZIENTI PEDIATRICI

A cura delle Dott.sse Martina Franzin e Marianna Lucafò

Le tiopurine sono comunemente usate in diverse malattie pediatriche incluse la leucemia linfoblastica acuta (LLA) e le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). Esplicano la loro attività citotossica sulle cellule linfocitarie agendo da antimetaboliti. In particolare, questi agenti farmacologici, analoghi delle purine, vengono convertiti in nucleotidi tioguanosinici (TGN) che vengono incorporati dagli acidi nucleici causando arresto del ciclo cellulare ed apoptosi. Inoltre, le tiopurine, sia che si presentino sotto forma di base libera sia di nucleotide, sono substrato della tiopurina metiltransferasi (TPMT), enzima che catalizza la produzione di altri metaboliti: i nucleotidi della metilmercaptapurina (MMPN). Livelli di TGN inclusi tra 235 e 400 pmol/8 × 10<sup>8</sup> eritrociti sono indicativi di risposta terapeutica in pazienti affetti da MICI, mentre valori più alti sono correlati a complicanze ematologiche. Livelli di MMPN, invece, maggiori di 5700 pmol/8 × 10<sup>8</sup> eritrociti sembrano essere associati ad epatotossicità. Variazioni nell'attività di TPMT potrebbero, influenzando la produzione di TGN e MMPN, essere alla base delle differenze interindividuali nella risposta terapeutica e degli effetti collaterali in seguito a trattamento con questi immunomodulatori. Il 5-10% ed il 0,05% dei pazienti caucasici hanno rispettivamente un'attività enzimatica ridotta o completamente soppressa. Gli SNPs rs1142345, rs1800460 and rs1800462 del gene *TPMT* sembrano essere responsabili di più del 95% della riduzione dell'attività enzimatica.

Nel 2011, Stocco et al. hanno riconosciuto per la prima volta il gene Protein kinase C and casein kinase II interacting protein-2 or Syndapin 2 (*PACSIN2*) ed il suo SNP intronico rs2413739 (T>C) come fattori influenzanti significativamente l'attività di TPMT. In particolare, il genotipo TT di *PACSIN2* rs2413739 è stato associato ad una minor attività enzimatica durante la terapia di mantenimento ed una maggiore incidenza di tossicità gastrointestinale in una coorte di pazienti affetti da LLA.

Di conseguenza, questo studio si propone di investigare in maniera più approfondita l'influenza di *PACSIN2* rs2413739 sulla farmacocinetica e farmacodinamica delle tiopurine in due coorti di pazienti affetti rispettivamente da LLA e da MICI.

La prima coorte consiste in 280 pazienti a cui è stata diagnosticata LLA nelle unità di emato-oncologia pediatrica dei centri IRCCS "Burlo Garofolo", "Regina Margherita", "Centro Maria Letizia Verga" e "Bambino Gesù" di età media pari a 4,8 anni e in trattamento secondo il protocollo AIEOP-BFM LLA 2009. Sono stati raccolti da questi pazienti aspirati di midollo osseo alla diagnosi per le analisi farmacodinamiche e prelievi di sangue periferico durante la fase di consolidamento e di mantenimento per le analisi farmacocinetiche. La seconda coorte consiste in 119 pazienti affetti da MICI (56,3% morbo di Crohn, 42,9% colite ulcerosa, 0,8% colite indeterminata) arruolati presso l'unità di gastroenterologia dell'ospedale pediatrico IRCCS "Burlo Garofolo" di età media pari a 15,1 anni in trattamento con una dose media di 2 mg/kg/die di azatioprina da almeno 3 mesi. Sono stati raccolti da questi pazienti prelievi di sangue periferico per le analisi farmacogenetiche e farmacocinetiche. Venti *buffy coats* di donatori sani forniti dal dipartimento di medicina trasfusionale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Trieste sono stati utilizzati per l'isolamento delle cellule mononucleate da sangue periferico (PBMCs), per l'estrazione del DNA, per la genotipizzazione e per il western blot.

Per quanto riguarda l'analisi farmacogenetica, l'estrazione del DNA è stata eseguita sul sangue periferico e sui *buffy coats* dei donatori sani usando un kit commerciale (Sigma Aldrich) e la metodica TaqMan è stata utilizzata per la genotipizzazione e la caratterizzazione degli SNPs di interesse. Per quanto riguarda l'analisi farmacocinetica, sono stati misurati i metaboliti delle tiopurine e la produzione di metilmercaptopurina nel tempo, indice dell'attività enzimatica di TPMT, mediante cromatografia liquida ad alta prestazione associata alla spettroscopia UV (HPLC-UV). Per quanto riguarda l'analisi farmacodinamica, i blasti ottenuti dall'aspirato midollare sono stati trattati con le tiopurine ed è stata valutata la vitalità cellulare mediante il test di citotossicità del 3,4,5-dimetiltiazolo-2,5,-difenil-tetrazoliobromuro. I dati clinici sono stati raccolti dai pediatri facendo riferimento al *National Cancer Institute-Common Terminology scales* per gli effetti collaterali in pazienti con LLA ed agli indici *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) e *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) per la valutazione del decorso della malattia in pazienti affetti da MICI.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante il software R e l'associazione tra parametri farmacologici e variabili farmacogenomiche è stata analizzata usando modelli lineari ad effetto misto. È stato esaminato anche l'effetto delle covariate genere ed età.

I risultati relativi alla genotipizzazione dei pazienti affetti da LLA e MICI confermano dati precedenti pubblicati ed indicano una distribuzione simile nel genotipo di TPMT con il 5% della popolazione che presenta l'allele codificante per la minor attività enzimatica. In particolare, pazienti con la variante allelica di TPMT risultavano essere tutti eterozigoti TPMT\*3A (aplotipo rs1142345 e rs1800460) con l'eccezione di un eterozigote TPMT\*3C (rs1142345) affetto da LLA. Nessuno presentava l'allele TPMT\*2(rs1800462) od era omozigote per gli alleli varianti. In maniera simile, non è stata osservata nessuna differenza nella distribuzione del genotipo di *PACSIN2* rs2413739 tra le due coorti. Circa il 40% presentava il genotipo TC e circa il 30% il TT.

Le analisi relative all'attività enzimatica di TPMT hanno evidenziato, in primo luogo, una maggior attività in pazienti affetti da LLA rispetto a quelli affetti da MICI ( $p=0,032$  modello lineare ad effetti misti) e, in secondo luogo, una minor attività negli eterozigoti (rs1142345 e rs1800460;  $p<0,0001$  modello lineare ad effetti misti) ed in presenza del genotipo TT di *PACSIN2* ( $p=0,0013$  modello lineare ad effetti misti) in pazienti affetti da LLA. Questa differenza non è stata riscontrata nei pazienti affetti da MICI.

L'analisi farmacocinetica ha suggerito una correlazione tra età e metaboliti unicamente nella coorte di pazienti con LLA: i livelli di TGN sono più alti infatti in adolescenti rispetto che in pazienti più giovani nella fase di mantenimento. Inoltre, nella coorte di pazienti con LLA sia nella fase di mantenimento sia nella fase di consolidamento e nella coorte di pazienti con MICI, la presenza dell'allele associato ad una minor attività di TPMT aumenta la concentrazione di TGN (rispettivamente  $p<0,0001$ ;  $p<0,0001$ ;  $p<0,00039$  modello lineare ad effetti misti) e diminuisce quella di MMPN (rispettivamente  $p<0,0003$ ;  $p<0,0047$   $p<0,0011$

modello lineare ad effetti misti). Diversamente, *PACSIN2* rs2413739 non determina variazioni nei livelli dei metaboliti.

I test di citotossicità su blasti ricavati dai campioni di aspirato midollare non hanno evidenziato alcuna correlazione tra la sensibilità cellulare alle tiopurine e *PACSIN2* rs2413739.

Differenze significative, invece, sono state riscontrate in seguito alla correlazione tra il polimorfismo rs2413739 ed i dati clinici. In particolare, la presenza del genotipo TT sembra aumentare il rischio di tossicità a carico del sistema gastrointestinale ( $p=0,049$  modello lineare ad effetti misti) in pazienti affetti da LLA in fase di consolidamento e ridurre l'efficacia del trattamento con azatioprina ( $p=0,0058$  modello lineare ad effetti misti) in pazienti affetti da MICI.

Infine, il ruolo dello SNP rs2413739 sui livelli proteici di TPMT e *PACSIN2* è stato valutato grazie agli esperimenti di western blot su lisati di PBMC di donatori sani. Purtroppo, non è stato identificato nessun contributo del polimorfismo in questo senso; sembra però esserci una correlazione diretta tra i valori proteici di TPMT e *PACSIN2* ( $p=0,045$  modello lineare ad effetti misti).

In conclusione, questo studio ha permesso di investigare il ruolo di *PACSIN2* rs2413739 sull'attività enzimatica di TPMT in seguito a trattamento con tiopurine in due coorti di pazienti affetti rispettivamente da LLA e da MICI. In particolare, il genotipo TT di *PACSIN2* rs2413739 comporta la riduzione dell'attività enzimatica in pazienti con LLA nella fase di mantenimento ma non in pazienti affetti da MICI, effetto probabilmente dovuto ad una minore influenza di *PACSIN2* sui pazienti di maggiore età e quindi con una minore attività enzimatica di TPMT presenti nella seconda coorte. Inoltre, lo SNP sembra essere correlato ad una maggior incidenza di tossicità gastrointestinale nei pazienti con LLA ed a una minor efficacia della terapia con azatioprina nei pazienti con MICI. Infine, gli autori hanno confermato la distribuzione genotipica di TPMT in pazienti caucasici già pubblicata in letteratura ed il suo ruolo nell'influenzare la produzione di TGN e MMPN.

**Parole chiave:** tiopurine, *PACSIN2*, LLA, MICI, TPMT

#### Riferimento bibliografico

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

## IDENTIFICAZIONE DI UN PUNTEGGIO DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI LEUCOPENIA DA AZATIOPRINA TRAMITE LA COMBINAZIONE DI DATI CLINICI E GENETICI DA USARE NELLA PRATICA CLINICA

A cura delle Dott.sse Giulia Zudeh e Raffaella Franca

L'azatioprina (AZA) è un immunomodulatore con basso indice terapeutico utilizzato in seguito al trapianto d'organi oppure nel trattamento di patologie autoimmuni e delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Purtroppo, circa metà dei pazienti trattati con AZA sviluppa delle tossicità da farmaco. Uno degli effetti avversi più gravi associati al suo impiego è la mielosoppressione, la quale si manifesta sotto forma di leucopenia ed è riscontrabile in circa il 2,5-10% dei pazienti trattati; la presenza di questo effetto avverso può portare alla riduzione del dosaggio di AZA o all'interruzione della terapia. Al giorno d'oggi lo sviluppo di mielosoppressione da AZA viene predetto tramite la genotipizzazione e la valutazione dell'attività dell'enzima tiopurina metil transferasi (TPMT), che gioca un ruolo fondamentale nel metabolismo di questo farmaco. Purtroppo però questi saggi predicono soltanto un quarto dei casi di mielosoppressione grave da AZA; è stato quindi ipotizzato che altri fattori possano contribuire allo sviluppo di questo tipo di tossicità e possano fungere da marcatori predittivi. Tra questi ci sono la storia clinica del paziente (che comprende i dati sulla contemporanea assunzione di altri farmaci che potrebbero influenzare la farmacocinetica o farmacodinamica dell'AZA) e la concomitante presenza di condizioni mielosoppressive dovute ad altre cause (come ad esempio le malattie autoimmuni oppure la presenza di varianti geniche in geni diversi da *TPMT*,

che potrebbero alterare il metabolismo di questo immunomodulatore e condurre quindi allo sviluppo di leucopenia da AZA).

Gli autori di questo lavoro hanno voluto condurre uno studio pilota per verificare se un modello di rischio che tenga conto sia dei dati ottenuti dalla pratica clinica che di dati genetici diversi da *TPMT* possa predire con più accuratezza la leucopenia indotta da AZA.

Nella coorte di studio sono stati inclusi inizialmente 750 pazienti, tutti in trattamento con AZA, di cui 325 avevano sviluppato leucopenia (conta leucocitaria minore di 4000 globuli bianchi (GB)/ $\mu$ L classificati come casi), mentre 325 non avevano presentato tale effetto avverso (classificati come controlli). Da questa coorte sono stati esclusi tutti gli individui non caucasici, i pazienti con età superiore ai 18 anni, quelli già precedentemente testati per il genotipo di *TPMT*, quelli presentanti altre malattie o condizioni mielosopressive e quelli con una conta leucocitaria inferiore ai 4000 GB/ $\mu$ L già prima della somministrazione della prima dose di AZA; la coorte finale presentava quindi 425 individui, di cui 216 casi e 209 controlli. Per questi pazienti sono stati collezionati i seguenti dati: età alla prima somministrazione di AZA, sesso, peso, dosaggio di AZA nel momento della più bassa conta leucocitaria, presenza di terapie concomitanti potenzialmente impattanti sulla farmacocinetica dell'AZA (ad esempio l'allopurinolo) o di altri immunomodulatori con potenziale capacità di peggiorare la leucopenia (ad esempio la ciclofosfamide, il metotressato ed il tacrolimus).

Sulla base della letteratura sono stati selezionati i geni candidati associati al metabolismo dell'AZA o allo sviluppo di effetti avversi dovuti all'impiego di questo farmaco: *TPMT*, *XDH*, *MOCOS*, *ABCC4*, *ITPA*, *AOX1*, *GST*, *IMPDH1*, *IL6*, *HLADQA1-DRB1*, *CXCL2*, *NUDT15*, *CMAHP*, *ST3GAL1*, *FBLN2*, e *NRXN3*. Lo studio è stato condotto sui DNA conservati nella biobanca dell'Università Vanderbilt (Nashville, Tennessee, USA); la genotipizzazione di 71 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei vari geni è stata svolta tramite i metodi Sequenom e Taqman (Applied Biosystem). Dai risultati sono stati esclusi tutti gli SNP con una "Call rate" inferiore al 95%, quelli che non rispettavano l'equilibrio di Hardy-Weinberg ( $p < 0.001$ ) e quelli con dati mancanti; in questo modo sono rimasti 60 SNP da poter impiegare nell'analisi. Nella coorte di validazione sono stati inclusi 441 individui, di cui 144 casi e 297 controlli, tutti caucasici, d'età inferiore ai 18 anni, trattati con AZA, senza precedenti genotipizzazioni per *TPMT* e senza leucopenia al momento della prima somministrazione di AZA. Inoltre, per tutti gli individui della coorte erano disponibili i dati di genotipizzazione per gli SNP d'interesse. Tutti gli individui sono stati genotipizzati per le varianti rs1142345, rs1800460 e rs1800462 di *TPMT*, poiché sono le varianti di questo gene più comuni nei caucasici e quelle la cui presenza determina delle variazioni nel dosaggio di AZA da somministrare sulla base delle linee guida internazionali; in questo modo i pazienti sono stati classificati in metabolizzatori normali (omozigoti per la forma wild type di *TPMT*), intermedi (eterozigoti) e nulli (omozigoti mutati).

Le analisi statistiche sono state svolte in due fasi. Nella prima fase sono stati creati 4 modelli matematici e impiegando i coefficienti derivanti da ognuno di questi è stato calcolato un punteggio di rischio per lo sviluppo di leucopenia da AZA nelle coorti di studio e di validazione. Il modello 1 era basato su una regressione logistica multivariata ed includeva sia i dati demografici dei pazienti (età e sesso) che i dati relativi allo stato metabolizzante di *TPMT*; il modello 2 era basato anch'esso su una regressione logistica multivariata che integrava i dati del modello 1 con ulteriori informazioni quali il peso degli individui, il dosaggio di AZA al momento della più bassa conta leucocitaria, l'eventuale uso concomitante di inibitori della xantina ossidasi o di altri immunosoppressori; il modello 3 era basato soltanto sui dati di genotipizzazione dei geni candidati ed infine il modello 4 integrava tutti i dati clinici dei pazienti presenti negli altri modelli con i dati riguardanti i geni candidati. La capacità predittiva dei punteggi di rischio calcolati con i vari modelli è stata analizzata mediante un'analisi "receiver-operating-characteristic" (ROC) ed i risultati espressi come misura dell'area sotto la curva (AUC, dall'inglese "area under the curve"). Nella seconda fase di analisi, invece, sono stati impiegati i coefficienti dei modelli applicati nella coorte di studio per calcolare il rischio di leucopenia nella coorte di validazione. Infine sono stati combinati i dati di entrambe le fasi e calcolati i livelli di rischio e le rispettive AUC per ogni modello sulla totalità dei pazienti impiegati.

La capacità di predire il rischio di leucopenia da AZA del modello 1 è risultata statisticamente significativa

nella coorte di studio (AUC = 0,59, 95% CI: 0,54–0,64) ma non nella coorte di validazione; allo stesso modo i livelli di AUC per il modello 3 sono risultati significativi solo nella coorte di studio (AUC = 0,66, 95% CI: 0,61–0,71). Al contrario i modelli 2 e 4 (che differiscono tra loro per il contributo delle varianti genetiche) hanno portato a calcolare livelli di rischio statisticamente significativi in entrambe le coorti (per il modello 2: AUC = 0,75 (95% CI: 0,71–0,80) nella coorte di studio, AUC = 0,64 (95% CI: 0,59–0,70) nella coorte di replicazione; per il modello 4: AUC = 0,78 (95% CI: 0,74–0,82) nella coorte di studio e AUC = 0,63 (95% CI: 0,58–0,69) nella coorte di replicazione).

Inoltre è stata fatta un'analisi per valutare la sensibilità dei quattro modelli: è stata calcolata l'AUC per i valori di rischio ottenuti definendo come soglia per la leucopenia una conta leucocitaria inferiore a 3000 GB/ $\mu$ L (107 pazienti) piuttosto che 4000 GB/ $\mu$ L; i risultati sono stati calcolati sia includendo che escludendo tra i controlli i soggetti con una conta leucocitaria compresa tra 3000 GB/ $\mu$ L e 4000 GB/ $\mu$ L. In particolare, quando i pazienti con conta leucocitaria compresa tra 3000 GB/ $\mu$ L e 4000 GB/ $\mu$ L sono stati inclusi nell'analisi come controlli, la AUC per il modello 1 era 0,55 (95% CI: 0,49–0,62), per il modello 2 era 0,76 (95% CI: 0,70–0,81), per il modello 3 era 0,68 (95% CI: 0,62–0,74) e per il modello 4 era 0,79 (95% CI: 0,74–0,84) nella coorte di studio. I risultati per i modelli 2 e 4 sono rimasti significativi anche nella coorte di validazione (AUC = 0,70 (95% CI: 0,63–0,78) per il modello 2 e AUC = 0,71 (95% CI: 0,64–0,77) per il modello 4). Risultati paragonabili sono stati ottenuti quando i pazienti con conta leucocitaria compresa tra 3000 GB/ $\mu$ L e 4000 GB/ $\mu$ L sono stati esclusi dall'analisi. Infine è stata fatta un'analisi combinando la coorte di studio con quella di validazione: i valori dell'AUC dei quattro modelli sono risultati significativi: 0,55 (95% CI: 0,51–0,59), 0,70 (95% CI: 0,69–0,74), 0,60 (95% CI: 0,56–0,64) e 0,72 (95% CI: 0,69–0,76) per rispettivamente i modelli 1, 2, 3, e 4.

Questo è il primo studio che tiene conto sia di numerose varianti cliniche che di diverse varianti genetiche nei modelli per predire lo sviluppo di leucopenia da AZA. Questi modelli hanno dimostrato di funzionare meglio rispetto ai modelli normalmente impiegati incentrati soltanto su TPMT. Tuttavia, questo studio presenta dei limiti come, ad esempio, la mancanza di informazioni relative alla compliance dell'AZA o all'uso concomitante di altri farmaci da banco ed il numero ristretto di pazienti nelle coorti. Inoltre dai risultati emersi sembra che le variabili cliniche abbiano un peso maggiore rispetto a quelle genetiche. Tuttavia, questo risultato può essere condizionato dalla scelta degli SNP, dal loro basso numero e o dalla loro scarsa penetranza sull'effetto farmacologico considerato. Infine, i risultati emersi da questo lavoro sono applicabili ai pazienti caucasici e di età inferiore ai 18 anni e non si sa se questi modelli riuscirebbero a predire il rischio di leucopenia da AZA in pazienti con altre caratteristiche demografiche, per cui sarebbe necessario testarli anche in altre coorti possibilmente più ampie con diverse caratteristiche cliniche e genetiche.

Sembra che modelli di rischio predittivi che tengono conto sia di dati ottenuti dalla pratica clinica che di dati genetici diversi da TPMT possano predire con più accuratezza la leucopenia indotta da AZA rispetto a modelli che considerino solo i genotipi di TPMT.

**Parole chiave:** azatioprina, leucopenia, mielosoppressione, farmacogenetica, medicina personalizzata

#### Riferimento bibliografico

[Anandi P](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2020 Feb 14 [Epub ahead of print].

### LA METANALISI DEL MESE

**ANALISI DELL'IMPATTO DEI POLIMORFISMI DEL GENE CYP2D6 SULLA RISPOSTA CLINICA AL METOPROLOLO: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E META-ANALISI**

A cura della Dott.ssa Sarah Carginin

Il citocromo P450 (CYP) 2D6 è un enzima epatico responsabile del metabolismo di circa il 25% di tutti i farmaci attualmente disponibili in commercio. Ad oggi, sono note più di 100 varianti a carico di tale gene, di cui la maggior parte è rappresentata da polimorfismi a singolo nucleotide e varianti del numero di copie. Tali varianti genetiche possono risultare in un'aumentata o diminuita attività metabolica dell'enzima, a cui consegue una forte variabilità interindividuale in termini di metabolismo dei farmaci e del loro profilo farmacocinetico. Sulla base del genotipo per CYP2D6, sono stati identificati 4 differenti fenotipi metabolici, quali sono: i metabolizzatori ultrarapidi (UM), i metabolizzatori rapidi o normali (EM), i metabolizzatori intermedi (IM) e i metabolizzatori lenti (PM). La frequenza di tali fenotipi è stata stimata essere del 1-21%, 67-90%, 0.4-11%, 0.4-5.4%, rispettivamente per UM, EM, IM, e PM, a seconda della popolazione in cui è stata calcolata. Il metoprololo è un beta-antagonista largamente utilizzato in pratica clinica per il trattamento farmacologico di ipertensione, arresto cardiaco e fibrillazione atriale. Una meta-analisi condotta nel 2013 ha mostrato una correlazione statisticamente significativa tra i differenti fenotipi metabolici dettati dal genotipo di CYP2D6 e il profilo farmacocinetico del metoprololo. Ad oggi, non è tuttavia chiaro se tali differenze farmacogenetiche possano altrettanto impattare sulla risposta clinica al farmaco. Alla luce di ciò, è stata ivi condotta una revisione sistematica della letteratura, seguita da meta-analisi, finalizzata a produrre una stima della correlazione tra polimorfismi del gene CYP2D6 e la risposta clinica a metoprololo.

La ricerca bibliografica è stata condotta a settembre del 2018 utilizzando il database elettronico di MEDLINE. Sono stati definiti includibili tutti gli studi, pubblicati in lingua inglese o francese, in cui venisse testata la correlazione tra varianti del gene CYP2D6 e la risposta clinica a metoprololo. Per ciascuno studio sono stati estratti i dati relativi a: disegno dello studio, caratteristiche cliniche e demografiche dei soggetti arruolati, regime terapeutico, follow-up, modalità di assegnazione del genotipo e *outcomes* in studio. Gli *outcomes* clinici meta-analizzati sono stati: i) dose media di metoprololo somministrata; ii) frequenza cardiaca (HR), iii) pressione diastolica (DBP) e sistolica (SBP), iv) insorgenza di reazioni avverse gravi e non, e v) bradicardia. Le stime meta-analitiche sono state calcolate tramite meta-analisi ad effetti random. Nello specifico, per le variabili continue (DBP, SBP, HR) sono state calcolate le differenze medie e i relativi intervalli di confidenza al 95% (95% CI). Le stime meta-analitiche per gli *outcomes* dicotomici sono, invece, state calcolate come OR (95% CI). Gli Autori del presente studio hanno valutato la qualità dei singoli studi inclusi nella presente meta-analisi non avvalendosi di scale standardizzate ma scegliendo di esaminare criticamente i seguenti aspetti: i) disegno dello studio, ii) modalità di randomizzazione, iii) appropriatezza dei gruppi di confronto; iv) caratteristiche dei pazienti al baseline; v) trattamento farmacologico somministrato (regime di trattamento ed eventuale assunzione di farmaci concomitanti), vi) assegnazione del genotipo. L'eventuale presenza di *bias* di pubblicazione è stata testata tramite *funnel plot*.

Dalla ricerca bibliografica sono emersi 75 studi, di cui 15 sono risultati essere includibili nella presente revisione sistematica. Dalla meta-analisi, non è emersa una differenza statisticamente significativa tra PM e non-PM per quanto riguarda la dose media giornaliera di metoprololo ( $N_{\text{studi}}=8$ ,  $N_{\text{pazienti}}=789$ ; differenza media= -2.12, 95% CI -14.26-10.03,  $p=0.202$ ). Analogamente non si è evinta alcuna differenza statisticamente significativa tra PM e non-PM in termini di rischio di sviluppo di reazione avverse di qualsiasi tipo ( $N_{\text{studi}}=3$ ,  $N_{\text{pazienti}}=356$ ; OR 0.76, 95% CI 0.33-1.74,  $p=0.514$ ). Al contrario, i metabolizzatori lenti sono risultati differire dagli altri fenotipi metabolici in termini di: i) frequenza cardiaca ( $N_{\text{studi}}=5$ ,  $N_{\text{pazienti}}=750$ ; differenza media= 3.16, 95% CI 0.94-5.37,  $p=0.017$ ); ii) pressione sistolica e diastolica ( $N_{\text{studi}}=5$ ,  $N_{\text{pazienti}}=842$ ; rispettivamente: differenza media= 2.88, 95% CI 1.47-4.29,  $p=0.0048$ ; differenza media= 2.93, 95% CI 1.53-4.32,  $p=0.0043$ ); iii) bradicardia ( $N_{\text{studi}}=4$ ,  $N_{\text{pazienti}}=643$ ; OR 0.27, 95% CI 0.08-0.89,  $p=0.032$ ).

Nel presente lavoro si evince come i metabolizzatori lenti, rispetto agli altri fenotipi metabolici di CYP2D6, manifestino una migliore riduzione della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e di quella diastolica, nonché un aumentato rischio di soffrire di bradicardia in seguito alla somministrazione di metoprololo. Al contrario, il genotipo per CYP2D6 non sembra avere un ruolo chiave nel modulare il rischio di insorgenza di

reazioni avverse, gravi e non, indotte dall'uso di tale farmaco. Tali risultati devono essere, tuttavia, interpretati alla luce di alcune limitazioni metodologiche del presente lavoro, quali sono: i) la ridotta dimensione campionaria su cui sono state calcolate le stime meta-analitiche: è, quindi, possibile che le stime ivi riportate siano falsi positivi o falsi negativi; ii) la ricerca bibliografica è stata effettuata a settembre 2018: ciò fa sì che sia probabile che altri studi siano stati pubblicati nell'ambito da allora ad oggi; inoltre, il fatto di aver condotto la revisione sistematica della letteratura utilizzando MEDLINE come unico database contribuisce al rischio di non aver incluso tutti gli studi potenzialmente eleggibili; iii) non è chiaro quale sia l'etnia dei pazienti arruolati negli studi eleggibili e se, quindi, le associazioni farmacogenetiche ivi ottenute siano generalizzabili o siano state riscontrate in una specifica etnia; iv) nonostante gli Autori dichiarino di aver valutato la qualità degli studi primari inclusi nella revisione sistematica, non è chiaro come l'abbiano fatto né tantomeno quale sia il risultato di tale valutazione: al lettore è, quindi, impossibile cogliere se la meta-analisi sia stata condotta combinando studi primari di buona qualità o meno. Alla luce di quanto detto, i risultati ivi ottenuti non possono essere considerati come conclusivi e necessitano di essere validati da studi successivi, possibilmente prospettici e di idonea dimensione campionaria.

I metabolizzatori lenti per CYP2D6, rispetto agli altri fenotipi metabolici, sono risultati mostrare una migliore riduzione della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e diastolica, nonché un aumento del rischio di insorgenza di bradicardia durante il trattamento con metoprololo.

**Parole chiave:** CYP2D6, metoprololo, disturbi cardiovascolari

#### Riferimento bibliografico

Meloche M et al. *Br J Clin Pharmacol* 2020 Feb 23. doi: 10.1111/bcp.14247.



#### 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@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.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

[https://www.sifweb.org/la\\_societ%C3%A0#Gruppi\\_di\\_lavoro](https://www.sifweb.org/la_societ%C3%A0#Gruppi_di_lavoro)

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	Dott.ssa Sarah Allegra (Università di Torino)

---

questo numero:	Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Raffella Franca (Università di Trieste) Dott.ssa Martina Franzin (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Marianna Lucafò (Università di Trieste) 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

---

### DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

---

### RICEZIONE NEWSLETTER

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

---