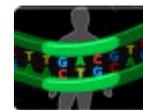




SIF - FARMACOGENETICA



Newsletter Numero 129 – Giugno 2020

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

SOMMARIO

Neuropsichiatria

- Un algoritmo farmacogenetico che combina più geni predice il metabolismo di citalopram ed escitalopram in pazienti con disturbo depressivo maggiore

Gastroenterologia

- Passaporto di farmacogenetica per malattie infiammatorie intestinali
- Il genotipo HLA-DQA1*05 predice la formazione di anticorpi anti-farmaco e la perdita di ri-sposta all'infliximab in pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali

Immunomodulazione

- Associazione tra il polimorfismo MICA -129 Met / Val e l'esito clinico della terapia con anti-TNF e livelli sierici di MICA in pazienti con artrite reumatoide

NEUROPSICHIATRIA

UN ALGORITMO FARMACOGENETICO CHE COMBINA PIÙ GENI PREDICE IL METABOLISMO DI CITALOPRAM ED ESCITALOPRAM IN PAZIENTI CON DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Tra i pazienti con disturbo depressivo maggiore (DDM), soltanto il 40% mostra remissione dei sintomi dopo il primo trattamento. La farmacogenomica è uno degli strumenti che potrebbero permettere di definire con maggiore precisione il trattamento migliore per il singolo paziente. Il gene *cytochrome P450 2C19* (*CYP2C19*) codifica per un enzima coinvolto nel metabolismo di oltre il 30% dei farmaci psicotropi più comunemente prescritti, inclusi oltre il 60% degli antidepressivi. Altri enzimi quali *CYP2D6* e *CYP3A4* contribuiscono al metabolismo di antidepressivi molto utilizzati, quali il citalopram. L'implementazione della farmacogenetica dei farmaci antidepressivi nella pratica clinica pone alcuni problemi specifici quali: 1) la definizione di quali geni dovrebbero essere testati, 2) la definizione delle varianti e dei fenotipi che

dovrebbero essere considerati per ciascun gene, e 3) come interpretare l'apporto di multiple varianti che interessano diversi geni per produrre una raccomandazione valida per un determinato farmaco.

Gli autori dello studio hanno valutato la capacità di un test farmacogenetico di predire i livelli ematici di citalopram ed escitalopram. In particolare, gli autori hanno confrontato la capacità di predire i livelli ematici di citalopram ed escitalopram tramite singoli geni coinvolti nel loro metabolismo o tramite un test farmacogenetico basato sulla combinazione di diversi geni (GeneSight Psychotropic) in pazienti con DDM inclusi nel trial *Genomics Used to Improve DEpression Decisions* (GUIDED). Lo studio GUIDED è un trial controllato randomizzato, *rater-blinded*, che ha confrontato la scelta di un trattamento guidato da test farmacogenetico rispetto allo standard di cura in pazienti con diagnosi di DDM, uno *score* ≥ 11 alla *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Scale* e almeno un trattamento con antidepressivi risultato inefficace (inefficacia dopo sei settimane di trattamento, interruzione dovuta ad evento avverso o intollerabilità) nel corrente episodio depressivo.

Lo studio attuale ha incluso solo pazienti in trattamento con citalopram o escitalopram alla visita di *screening* e che avessero dato il consenso al prelievo ematico. Sono stati scelti citalopram ed escitalopram come farmaci da investigare essendo risultati i farmaci più comunemente utilizzati dai pazienti inclusi nel trial alla *baseline* e per i quali fossero disponibili i livelli ematici.

Per tutti i pazienti è stato eseguito il test GeneSight Psychotropic (Assurex Health Inc, Mason, OH), che include la valutazione di 59 varianti localizzate a livello di otto geni (*CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP2B6*, *CYP2D6*, *HTR2A* e *SLC6A4*). Per ogni farmaco è stato definito un fenotipo sulla base di un algoritmo che pesa il contributo delle varianti geniche in base al contributo stimato dei diversi geni al metabolismo o al meccanismo d'azione del farmaco. Sulla base di tale algoritmo, il test fornisce una tra le seguenti raccomandazioni: "usare come da indicazione", "usare con cautela" o "usare con molta cautela e con monitoraggio più frequente". Nella definizione dei fenotipi relativi a *CYP2D6* e *CYP2C19*, sono state effettuate analisi statistiche sia in base alla definizione del fenotipo in accordo con le linee guida del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), sia distaccandosi parzialmente da tali linee guida nell'approccio combinatorio. I livelli ematici di citalopram (R/S-citalopram) ed escitalopram (solo S-citalopram) sono stati misurati su un prelievo di sangue venoso tramite cromatografia liquida abbinata alla spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS). L'associazione tra fenotipo farmacogenetico e rapporti concentrazione/dosaggio di citalopram ed escitalopram è stata valutata tramite ANCOVA. È stata valutata la capacità di predire i livelli ematici dei geni implicati nella farmacocinetica di citalopram ed escitalopram (*CYP2C19*, *CYP2D6* e *CYP3A4*) singolarmente o tramite analisi combinata.

Lo studio ha incluso 191 pazienti del trial GUIDED (96 pazienti trattati con citalopram e 95 con escitalopram). I rapporti concentrazione/dosaggio di citalopram/escitalopram sono risultati significativamente diversi in relazione al fenotipo del gene *CYP2C19* sia quando questo è stato definito in accordo con le linee guida CPIC ($p = 0,004$) sia in base all'algoritmo utilizzato nello studio ($0,0007$). I pazienti con genotipo *CYP2C19*2*17*, classificati come metabolizzatori intermedi in base alle linee guida CPIC e come metabolizzatori estesi in base all'algoritmo dello studio, non presentavano differenze significative nei rapporti concentrazione/dosaggio rispetto ai metabolizzatori estesi con genotipo *CYP2C19*1*1* ($p = 0,86$).

I rapporti concentrazione/dosaggio sono risultati significativamente diversi anche in relazione al fenotipo del gene *CYP2D6* sia quando questo è stato definito in accordo con le linee guida CPIC ($p = 0,002$) sia in base all'algoritmo utilizzato nello studio ($p = 0,01$). Non sono state evidenziate differenze nei rapporti concentrazione/dosaggio di citalopram/escitalopram tra metabolizzatori estesi e intermedi per il *CYP3A4* e nessun paziente è risultato metabolizzatore lento per il *CYP3A4*. I rapporti concentrazione/dosaggio sono risultati significativamente diversi anche tra i fenotipi stabiliti mediante algoritmo di combinazione dei tre geni ($p = 0,003$). Tale risultato è stato confermato anche utilizzando come variabili di correzione l'età e lo status di fumatore ($p = 0,0003$). L'approccio di combinazione dei fenotipi dei tre geni è risultato spiegare una maggiore varianza dei livelli ematici di citalopram/escitalopram rispetto ai geni considerati singolarmente. Lo studio ha sottolineato come la maggioranza dei pazienti per i quali il report ha evidenziato interazioni gene-farmaco e che presentavano un aumento $> 50\%$ dei rapporti concentrazione/dosaggio di citalopram ed escitalopram non fossero metabolizzatori lenti per il gene *CYP2C19*, suggerendo che un approccio di combinazione permetta di identificare un maggior numero di

pazienti per i quali la farmacogenetica potrebbe fornire un supporto rispetto a quelli individuali utilizzando le sole linee guida CPIC.

I limiti dello studio comprendono la sola misurazione dei livelli ematici di citalopram e non dell'outcome clinico in termini di efficacia e tollerabilità, la mancanza di disponibilità di dati relativi ad alcune variabili quali il tempo trascorso tra l'ultima assunzione del farmaco e il prelievo o l'assunzione di farmaci concomitanti, e il fatto che lo studio non sia indipendente ma sia stato finanziato da Myriad Neurosciece (Assurex).

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra un algoritmo che combina il genotipo di varianti localizzate a livello dei geni *CYP2C19*, *CYP2D6* e *CYP3A4* e i livelli ematici di citalopram ed escitalopram.

Parole chiave: citalopram, disturbo depressivo maggiore, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*

Riferimento bibliografico

[Shelton RC](#) et al. *Psychiatry Res* 2020, 290:113017

GASTROENTEROLOGIA

PASSAPORTO DI FARMACOGENETICA PER MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

La gestione delle malattie infiammatorie intestinali (IBD), morbo di Crohn (CD) e rettocolite ulcerosa (UC), punta al mantenimento della remissione di malattia per prevenire le complicanze e la progressione (Torres J et al. *Lancet* 2017,389:1741-55; Ungaro R et al. *Lancet* 2017,389:1756-70). Le tiopurine sono immunomodulatori comunemente utilizzati per mantenere la remissione di malattia, ma l'uso è frequentemente limitato dall'insorgenza di immunosoppressione e pancreatite. Varianti dei geni della tiopurina-S-metiltrasferasi (*TMPT*) e della nudix idrolasi 15 (*NUDT15*), che codificano enzimi coinvolti nel metabolismo delle tiopurine, sono state associate con un aumento del rischio di immunosoppressione (Walker GJ et al. *JAMA* 2019,321:773-85; Lennard L et al. *Clin Pharmacol Ther* 1989,46:149-54), mentre l'aplotipo *HLA-DQA1-HLA-DRB1* è stato identificato come variante di rischio per pancreatite (Heap GA et al. *Nat Genet* 2014,46:1131-4; Wilson A et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2018,47:615-20). Gli antagonisti del TNF-alfa, in particolare infliximab e adalimumab, rappresentano i biologici più prescritti per le IBD (Mogilevski T, Sparrow MP. *Digestive Diseases and Sciences* 2018,1094-6) e la loro disponibilità ha modificato la gestione dei pazienti ma ha anche incrementato notevolmente la spesa (van der Valk ME et al. *PLoS ONE* 2016,11(4):e0142481). Un certo numero di pazienti può andare incontro a perdita di risposta per lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco, processo noto come immunogenicità (Vermeire S et al. *Therap Adv Gastroenterol* 2018,11:1756283X17750355), che può essere ridotto dall'uso concomitante di farmaci immunomodulatori. Di recente, inoltre, l'aplotipo *HLA-DQA1*05* è stato identificato come determinante genetico dell'immunogenicità da anti-TNF-alfa (Sazonovs A et al. *Gastroenterology* 2020,158:189-99). Dato l'incremento del numero di alternative terapeutiche disponibili e dei costi associati, è necessario individuare *biomarker* predittivi di risposta, al fine di personalizzare la terapia, massimizzando il beneficio e minimizzando i rischi per i pazienti.

Scopo dello studio è stato quello di valutare la possibilità di effettuare una valutazione farmacogenetica pre-trattamento (una sorta di "passaporto farmacogenetico") che potrebbe essere utile nella gestione personalizzata delle IBD, con riduzione dei costi e dei fallimenti terapeutici.

Tutti i pazienti trattati con tiopurine (azatioprina e/o mercaptopurina) e/o antagonisti del TNF-alfa (infliximab e/o adalimumab) tra il gennaio 1981 e il dicembre 2018 presso il centro clinico di Groninger sono stati seguiti prospetticamente e genotipizzati.

Ogni paziente esposto a tiopurine è stato definito come caso o controllo sulla base dello sviluppo o meno di pancreatite, mentre i pazienti esposti ad anti-TNF-alfa sono stati definiti come casi con immunogenicità o controlli sulla base della valutazione del titolo anticorpale anti-farmaco.

Sono stati identificati 710 pazienti, di cui 695 (98%) esposti a tiopurine (584 ad azatioprina, 109 a mercaptopurina) e 376 (53%) esposti ad anti-TNF-alfa (284 ad infliximab e 92 ad adalimumab).

Dei 695 pazienti esposti a tiopurine, sono stati individuati 29 (4,2%) casi e 470 (68%) controlli per mielosoppressione e 38 (5,5%) casi e 555 (80%) controlli per pancreatite. I rimanenti non rientravano nei criteri dell'uno o dell'altro gruppo e sono stati esclusi. I casi con mielosoppressione sono stati trattati con dosi più alte di tiopurine rispetto ai controlli (2,17 mg/kg versus 1,85 mg/kg; $p=0.01$), mentre non sono state riscontrate differenze in termini di sesso, età, diagnosi di IBD e tiopurina utilizzata. L'analisi univariata ha mostrato un'associazione tra varianti del gene *TMPT* (OR 3.13; $P=0.02$) e *NUDT15* (OR 24.3; $P=5.67E-6$) e l'insorgenza di mielosoppressione, mentre l'analisi multivariata ha mostrato solo l'associazione tra *NUDT15* (OR 20.2; $P=7.88E-05$) e la dose (OR 2.69; $P=3.41E-03$) e l'evento.

L'aplotipo *HLA-DQA1-HLA-DRB1* non è stato associato con un maggior rischio di pancreatite. Dei 376 pazienti esposti agli anti-TNF-alfa, sono stati identificati 85 casi (23%) e 194 controlli (52%) per immunogenicità. I rimanenti 97 pazienti non rispettavano né i criteri dei casi né dei controlli. Non sono state riscontrate differenze tra casi e controlli in termini di sesso e farmaco utilizzato. I casi con immunogenicità hanno ricevuto meno di frequente una terapia concomitante con immunomodulatori (32% versus 54%; $p=1.2E-4$), hanno utilizzato anti-TNF-alfa per un periodo inferiore (57 versus 244 settimane; $p=2.44E-14$), avevano un'età superiore (46 versus 42 anni; $p=0.03$) ed erano meno frequentemente affetti da CD (69% versus 85%; $p=0.01$) rispetto ai controlli. L'analisi multivariata ha rivelato che l'uso di una terapia di combinazione (OR 0.34; $p=2.33E-4$) e la diagnosi di CD (OR 0.38; $p=3.26E-3$) è stata associata significativamente con una ridotta immunogenicità, mentre l'aplotipo *HLA-DQA1*05* è stato associato con un maggiore rischio, anche se non significativo (OR 1.65; $p=0.075$).

Dei pazienti esposti a tiopurine, l'85% erano a basso rischio di tossicità, il 10% a rischio intermedio ed il 5% ad alto rischio, di cui 2 metabolizzatori lenti e 31 omozigoti *HLA-DQA1-HLA-DRB1*.

Tra i pazienti a rischio intermedio per i quali è raccomandata una riduzione di dose, sono stati identificati 11 (15%) con mielosoppressione e 34 (47%) con uso prolungato non complicato. Tra i pazienti ad alto rischio in cui il farmaco non è raccomandato, 3 pazienti (9%) hanno presentato mielosoppressione o pancreatite e 21 hanno utilizzato il farmaco senza insorgenza di eventi avversi. Tra i pazienti esposti ad anti-TNF-alfa, 149 (40%) erano a rischio di immunogenicità, di cui il 27% l'hanno effettivamente sperimentata.

In totale nella coorte di 710 pazienti con IBD, sono stati riscontrati 150 eventi avversi o da tiopurine o da anti-TNF-alfa, e una valutazione di farmacogenetica ne avrebbe predetto 54 (36%). È stato calcolato che sarebbe necessario genotipizzare 24 pazienti, trattarne 9 e rilevare una tossicità in 6 pazienti per prevenire un evento avverso (mielosoppressione, pancreatite o immunogenicità).

Questo studio fornisce una stima sugli effetti dell'implementazione delle analisi di farmacogenetica predittive della tossicità da tiopurine e dell'immunogenicità da anti-TNF-alfa in pazienti con IBD, che potrebbe consentire una migliore stratificazione prevenendo potenziali tossicità da tiopurine e migliorando la risposta agli anti-TNF-alfa. *TPMT* e *NUDT15* codificano enzimi coinvolti nel metabolismo delle tiopurine, e portatori di varianti difettive possono presentare un maggior rischio di mielosoppressione. In questi pazienti, una riduzione della dose sulla base delle varianti consente una riduzione del rischio di mielosoppressione, senza compromettere l'efficacia (Relling MV et al. *Blood* 2006,843-4; Coenen MJH et al. *Gastroenterology* 2015,149:907-17.e7). I dati riportati in questo studio confermano che la genotipizzazione pre-trattamento è utile per prevenire la tossicità da tiopurine. L'*HLA-DQA1-HLA-DRB1* è stato individuato come un fattore di rischio di insorgenza di pancreatite da tiopurine, sebbene il meccanismo alla base non sia stato chiarito. Lo studio non ha però replicato l'associazione, probabilmente per il numero ridotto di pazienti. Di recente, l'*HLA-DQA1*05* è stato associato con un aumento del rischio di immunogenicità da anti-TNF-alfa con conseguente fallimento terapeutico o reazioni avverse. La valutazione genetica pre-

trattamento può identificare i pazienti a rischio che potrebbero trarre beneficio dal trattamento con immunomodulatori.

In conclusione, questo studio descrive gli effetti dell'esecuzione di test di farmacogenetica pre-trattamento in una coorte di pazienti con IBD. In particolare è stato riscontrato che l'esecuzione di esami farmacogenetici pre-trattamento può contribuire ad ottimizzare i benefici per i pazienti e a minimizzare i rischi.

Parole chiave: malattie infiammatorie intestinali, *TPMT*, *NUDT15*, *HLADQA1*, *HLA-DRB1*, tiopurine/antagonisti del TNF-alfa

Riferimento bibliografico

[Bangma A](#) et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2020, 51(11):1105-15.

IL GENOTIPO HLADQA1*05 PREDICE LA FORMAZIONE DI ANTICORPI ANTI-FARMACO E LA PERDITA DI RISPOSTA ALL'INFLIXIMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

A cura della Dott.ssa Debora Curci

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), comprendono la malattia di Crohn (MC) e la rettocolite ulcerosa (RCU). La malattia di Crohn può colpire, con distribuzione segmentaria, qualsiasi parte del tratto gastrointestinale; invece la rettocolite ulcerosa coinvolge selettivamente la mucosa del retto e/o del colon, nella maggioranza dei casi la parte discendente. L'andamento di queste patologie 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. Tuttavia, nonostante la loro comprovata efficacia, quasi il 40% dei pazienti che inizialmente rispondono ricadrà entro un anno e circa il 23% avrà una reazione infusionale con conseguente interruzione del trattamento. Un importante contributo a questi fenomeni immunogenici è lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA). Clinicamente, gli ADA sono molto rilevanti per il trattamento delle MICI poiché alcuni ADA possono inibire la funzione del farmaco o indurre ipersensibilità nei pazienti esposti. Diversi studi hanno dimostrato che la presenza di ADA è correlata ad una perdita di risposta all'IFX e ad un alto rischio di reazione durante l'infusione. Il monitoraggio terapeutico è diventato quindi un importante strumento nella pratica clinica, permettendo di misurare i livelli di IFX e gli ADA in modo da fornire importanti informazioni ai clinici. Sfortunatamente però, gli strumenti attuali sono in grado di identificare gli ADA solo dopo il loro sviluppo e quindi, aggiustamenti del trattamento sono reattivi e non preventivi. I pazienti infatti, sono spesso sottoposti a screening per gli ADA solo dopo che si è verificata una perdita di risposta o una reazione di ipersensibilità.

Recenti studi hanno evidenziato l'impatto di varianti geniche nella risposta clinica. Sazonovs e collaboratori hanno suggerito che la variazione genetica nella regione del gene dell'antigene dei leucociti umani (HLA) di classe II (HLADQA1 * 05, rs2097432) è collegata ad un aumentato rischio di formazione di ADA in pazienti in trattamento con IFX e in misura minore, in pazienti affetti da MC in trattamento con adalimumab.

Diventa quindi di grande interesse e utilità avere la possibilità di identificare gli individui ad alto rischio di formazione di ADA e applicare una terapia di associazione mirata ad ottenere un migliore *outcome* clinico.

Pertanto, questo studio si propone di valutare l'associazione tra HLADQA1*05, la perdita di risposta e la formazione di ADA in pazienti affetti da MICI in trattamento con IFX. La risposta clinica è stata definita come una riduzione di 3 punti nell'HBI o nel punteggio Mayo rispetto al valore basale calcolato alla fine dell'induzione (14° settimana). L'*endpoint* primario è stato il rischio di formazione di ADA (definito come qualsiasi quantità rilevabile di ADA in assenza di IFX sierico rilevabile). Gli *endpoint* secondari includevano invece il rischio della perdita di risposta, il rischio di sospensione dell'IFX e il rischio di eventi avversi associati all'IFX.

A questo scopo è stato condotto uno studio retrospettivo su 262 pazienti affetti da MICI (MC = 152; RCU = 110) 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. Trattamenti precedenti o concomitanti con aminosalicilati, corticosteroidi e immunosoppressori sono stati consentiti. Un singolo campione di sangue è stato raccolto per valutare la presenza/assenza della variante genica rs2097432 *HLADQA1*05*.

Il DNA è stato estratto dal sangue intero dei pazienti utilizzando un protocollo standard di estrazione (QIAmp DNA Mini Kit, Qiagen) o utilizzando lo strumento Roche MagNA Pure Compact. Un saggio Taqman di discriminazione allelica è stato effettuato al fine di determinare la variante allelica nel gene *HLADQA1*05*. È stato utilizzato un *Chi-squared test* per valutare se le frequenze alleliche erano in equilibrio secondo *Hardy-Weinberg*; un t-Student per variabili continue e un test di Fisher per variabili categoriche per determinare la differenza tra pazienti *wild type* e pazienti con la variante genica, includendo l'associazione con eventi avversi. La regressione di Cox è stata utilizzata per stimare l'intervallo di confidenza per i seguenti *outcomes*: formazione di ADA, perdita di risposta e interruzione del trattamento.

Nella coorte di pazienti analizzata è emerso che i pazienti che sviluppavano ADA avevano un'età superiore (*mean age* = 44,32 vs 39,02; $P = 0,04$) e un peso inferiore ($70,38 \pm 21,14$ kg vs $78,52 \pm 17,12$; $P = 0,002$) rispetto a chi non li sviluppava. La risposta clinica all'IFX durante l'induzione (14° settimana) è stata osservata nel 93,1% dei pazienti (N=244). Tra le reazioni avverse all'IFX si sono verificate reazioni immediate all'infusione (N=2), reazione tardiva all'infusione (N=1), rash (N=3), reazioni anafilattoidi (N=1) e sepsi (N=4). Negli individui che presentavano ADA, l'incidenza di perdita di risposta era del 76.5% rispetto agli individui in cui non si verificava la formazione di anticorpi anti-farmaco (19,3%; $P < 0,0001$) e la perdita di risposta risultava in un più alto tasso di interruzione del trattamento (88,2% vs 27,2%; $P < 0,0001$). Nella coorte di pazienti analizzata, la variante *HLADQA1 * 05 A > G* (rs2097432) era in equilibrio di Hardy-Weinberg ed il 40% degli individui erano portatori della variante *HLADQA1*05G* (AG o GG). In quest'ultimo gruppo di analisi, il tempo mediano per la formazione di ADA e la perdita di risposta sono risultati essere 8 mesi (range interquartile, 4,0-18,0) e 13 mesi (range interquartile, 6,5-28,5), rispettivamente, rispetto ai 7 mesi (range interquartile, 5,0-13,0) e ai 15 mesi (range interquartile, 10,5-26,0) negli individui *wild-type* (AA).

I portatori di varianti *HLADQA1*05* presentavano quindi un aumento significativo del rischio di formazione di ADA anche in seguito ad aggiustamento per età, sesso, peso, dose e co-immunosoppressione con azatioprina o metotrexato (HR aggiustato = 7,29; IC 95% = 2,97-17,91; $P = 1,46 \times 10^{-5}$). Inoltre, i portatori di varianti *HLADQA1 * 05* avevano un aumentato rischio di perdita di risposta all'IFX (HR aggiustato = 2,34; IC 95% = 1,41-3,88; $P = 0,001$) e interruzione del trattamento (HR aggiustato = 2,27, IC 95% = 1,46-3,43; $P = 2,53 \times 10^{-4}$) sebbene non con eventi avversi associati all'IFX (HR = 0,60; IC 95% = 0,15-2,44; $P = 0,72$). Infine, la terapia immunosoppressiva sembra ridurre del 38% il rischio di immunogenicità nei portatori di variante e nei pazienti *wild-type* (HR = 0,62; 95% CI = 0,30-1,28; $P = 0,2$).

HLADQA1 *05 A>G è un importante fattore predittivo del rischio di sviluppare ADA (HR = 7,29; IC 95% = 2,97-17,191; $P = 1,46 \times 10^{-5}$), di perdita della risposta (HR = 2,34; IC 95% = 1,41-3,88; $P = 0,001$) e di interruzione del trattamento con IFX (HR aggiustato = 2,27; IC 95% = 1,46-3,43; $P = 2,53 \times 10^{-4}$) in pazienti affetti da MICI.

Parole chiave: Farmacogenetica, infliximab, *HLADQA1 *05*, MICI, ADA

Riferimento bibliografico

[Wilson A](#) et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2020, 51(3):356-63.

ASSOCIAZIONE TRA IL POLIMORFISMO *MICA*-129 MET / VAL E L'ESITO CLINICO DELLA TERAPIA CON ANTI-TNF E LIVELLI SIERICI DI *MICA* IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

A cura delle Dott.sse Alessia Norbedo e Marianna Lucafò

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune caratterizzata da un'inflammatione cronica della sinovia con conseguenti danni cartilaginei e distruzione ossea, a cui si associano spesso manifestazioni sistemiche extra-articolari. La progressione della malattia ha un grande impatto sulla qualità della vita dei pazienti e comporta oneri economici e sociali. Sebbene l'eziologia dell'AR sia multifattoriale e rimanga finora poco definita, si stima che la componente genetica rappresenti circa il 50% del rischio di sviluppare AR. Nel campo del trattamento dell'AR, sono stati compiuti progressi significativi con l'introduzione della terapia biologica con anti-TNF; tuttavia un terzo dei pazienti non risponde a questo approccio terapeutico. I meccanismi biologici alla base di questa mancata risposta al trattamento anti-TNF rimangono oscuri, anche se sembrerebbe possa essere parzialmente determinata dall'eterogeneità genetica tra i pazienti. Le varianti polimorfiche impegnate nella modulazione dell'esito del trattamento con inibitori del TNF possono contribuire alla previsione della risposta agli anti-TNF: identificare biomarcatori predittivi è fondamentale per ottimizzare l'applicazione della terapia anti-TNF e potrebbero contribuire alla selezione accurata dei pazienti prima dell'inizio della terapia, portando a un miglioramento dell'efficacia degli agenti anti-TNF e alla riduzione dei costi, nonché dei notevoli effetti avversi correlati alla terapia.

A tale scopo questa ricerca si è prefissata di studiare una potenziale associazione tra la variante genetica *MICA* rs1051792, presente nel locus HLA/MHC, codificante i polipeptidi A di MHC I, e la risposta al trattamento con inibitori del TNF e ha voluto indagare se potesse esserci una correlazione tra la variante di questo gene e i livelli sierici di *MICA*. È stato già dimostrato che polimorfismi a carico di questo gene sono associati allo sviluppo di condizioni autoimmuni, cancro e infezioni da agenti patogeni. In particolare lo SNP *MICA* rs1051792 nell'esone 3 costituisce una variazione genetica con effetto funzionale: la variazione di una singola base (G/A) comporta la conseguente sostituzione di una valina con una metionina, nella posizione amminoacidica 129 nel dominio α -2 della catena pesante della proteina. Tale modifica influenza l'affinità di legame tra la proteina codificata dal gene *MICA* e il recettore NKG2D, espresso su cellule natural killer (NK) e sui linfociti T. L'interazione *MICA*-NKG2D attiva l'immunità innata ed acquisita e la disregolazione di questa via potrebbe portare a un'attivazione aberrante delle cellule effettrici, innescare stati infiammatori persistenti e promuovere una patologia autoimmune.

Lo studio per valutare se lo SNP *MICA* rs1051792 possa avere una relazione con la mancata risposta al trattamento con anti-TNF è stato condotto, previa approvazione del Comitato etico dell'Università medica di Wrocław, su 279 pazienti affetti da AR secondo i criteri dell'*American College of Rheumatology* del 1987, qualificati per il trattamento con anti-TNF, che precedentemente avevano effettuato altre terapie farmacologiche con farmaci antinfiammatori non steroidei, glucocorticoidi e DMARDs, come l'immunosoppressore metotressato. I partecipanti allo studio avevano un'età superiore ai 18 anni, di origine caucasica con misurazione di attività della malattia DAS28 $\geq 5,1$ prima dell'inizio del trattamento con inibitori del TNF, privi di altre patologie o dipendenze. La valutazione clinica dei pazienti si è basata sull'analisi dei valori sierici specifici di infiammazione e sull'osservazione fornita da medici specialisti sulla loro salute globale.

Gli agenti anti-TNF sono stati somministrati ai pazienti secondo i protocolli standard: 3 mg/kg di infliximab per via endovenosa alle settimane 0, 2 e 6, successivamente ogni 2 mesi; 40 mg di adalimumab per via sottocutanea ogni due settimane; 50 mg di etanercept per via sottocutanea ogni settimana; 400 mg di certolizumab pegol per via sottocutanea alle settimane 0, 2 e 4, quindi 200 mg ogni due settimane successive. L'efficacia di questi trattamenti è stata valutata applicando i criteri EULAR, calcolati in base a una combinazione della variazione DAS28 tra quello basale e quello registrato dopo trattamento anti-TNF. Nel complesso, dopo 3 mesi di trattamento è stata osservata una buona risposta nel 10,0% dei pazienti, una risposta moderata nell'81,7% dei pazienti mentre l'8,3% dei pazienti non ha risposto alla terapia. Dopo 6

mesi di terapia, il 48,3% dei pazienti è stato classificato come un buon *responder*, il 5,2% come non *responder*, mentre una risposta intermedia è stata osservata nel 46,5% dei pazienti.

A tre mesi è stata trovata una relazione statisticamente significativa, applicando il test di Fisher, tra la variante genetica di *MICA* rs1051792 e l'efficacia del trattamento con inibitori del TNF. Il fallimento della terapia con anti-TNF era associato alla presenza del genotipo omozigote *GG* (Val/Val) rispetto ai pazienti che possedevano i genotipi *AA* (Met/Met) o *GA* (Val/Met) ($p = 0,014$, OR = 3,06, CI_{95%} = [1.17, 8.66]). Inoltre i pazienti portatori del genotipo eterozigote *MICA* rs1051792 hanno mostrato un maggior beneficio in seguito a trattamento con inibitori TNF rispetto ai pazienti in possesso di genotipi omozigoti *AA* (Met / Met) o *GG* (Val/Val) ($p = 0,004$, OR = 4,65, CI_{95%} = [1.49, 19.33]). Tuttavia non è stata rilevata alcuna correlazione statisticamente significativa tra le frequenze genotipiche del polimorfismo *MICA* rs1051792 e l'esito clinico del trattamento con farmaci anti-TNF al 6° mese.

Prima del trattamento, su 54 campioni sono stati rilevati i livelli sierici della proteina *MICA* con Human Magnetic Luminex Assay utilizzando il sistema Luminex 200. In seguito sono state determinate le relazioni tra la distribuzione dei genotipi e i livelli di espressione nel siero di *MICA*, visto che era già noto in letteratura che i pazienti con AR presentano livelli aumentati di *MICA* solubile derivata da sinoviociti che esprimono in maniera aberrante tale proteina. In particolare, sono state osservate differenze significative nei livelli di espressione sierica tra i pazienti in possesso del genotipo *MICA* rs1051792 *GG* (Val/Val) i quali mostravano concentrazioni di *MICA* superiori rispetto a quelle misurate nei pazienti con genotipo *GA* (Val/Met) o *AA* (Met/Met) ($p = 1,8 \times 10^{-5}$). Inoltre, i pazienti con genotipo *MICA* rs1051792 *AA* (Met/Met) presentavano livelli sierici di *MICA* significativamente più bassi rispetto agli altri genotipi ($p = 3,8 \times 10^{-6}$).

E' stata trovata una relazione significativa tra *MICA* rs1051792 ed esito della terapia con anti-TNF. Il genotipo *MICA* rs1051792 *GG* è predominante nei pazienti non responder alla terapia con farmaci anti-TNF rispetto ad altri genotipi della stessa variante ($p = 0,010$), inoltre nel siero di pazienti con genotipo *MICA* rs1051792 *GG* è stata osservata una maggiore concentrazione di *MICA* solubile rispetto a quelli con genotipo *GA* o *AA* ($p = 1.8 \times 10^{-5}$), fornendo una possibile spiegazione del meccanismo di resistenza a questi farmaci. D'altra parte, i soggetti con AR che possedevano un genotipo eterozigote rispetto a quelli con genotipi omozigoti hanno percepito maggiori benefici dalla terapia ($p = 0,003$). I risultati di questo studio indicano la potenziale influenza del polimorfismo *MICA* rs1051792 sulla modulazione della risposta terapeutica al trattamento con anti-TNF nell'AR.

Parole chiave: farmacogenetica, anti-TNF, polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), artrite reumatoide

Riferimento bibliografico

[Iwaszko M](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2020 Mar 3. Online ahead of print



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

https://www.sifweb.org/la_societ%C3%A0#Gruppi_di_lavoro

Direttore	Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Caporedattore	Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Debora Curci (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Marianna Lucafò (Università di Trieste) Dott.ssa Alessia Norbedo (Università di Trieste) 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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
