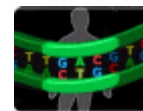




SIF - FARMACOGENETICA



Newsletter Numero 130 – Luglio 2020

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

SOMMARIO

Neuropsichiatria

- Varianti genetiche del gene *CHRNA5* e risposta alla vareniclina e alla terapia di sostituzione della nicotina in uno studio randomizzato controllato con placebo

Immunomodulazione

- Associazione tra variazioni genetiche di *SLCO1A2* ed effetti avversi del metotrexato nel trattamento dell'artrite reumatoide
- Analisi dell'associazione tra genotipo/aplotipo di polimorfismi dei geni *ADORA_{2A}* e *ADORA₃* con l'efficacia e gli effetti avversi del metotrexato in pazienti affetti da artrite reumatoide

La metanalisi del mese

- Analisi dell'associazione tra i polimorfismi dei geni codificanti per le glutatione-S-transferasi e la risposta clinica agli inibitori delle tirosin chinasi in pazienti affetti da leucemia mieloide cronica: una meta-analisi

NEUROPSICHIATRIA

VARIANTI GENETICHE DEL GENE *CHRNA5* E RISPOSTA ALLA VARENICLINA E ALLA TERAPIA DI SOSTITUZIONE DELLA NICOTINA IN UNO STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO CON PLACEBO

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

La dipendenza da nicotina ha un impatto importante sulla salute e causa una riduzione media dell'aspettativa di vita pari a circa dieci anni nei fumatori. Tra i trattamenti che hanno mostrato una certa efficacia nel trattamento della dipendenza da nicotina vi sono la vareniclina e la terapia di sostituzione della nicotina (NRT). Tuttavia, numerosi pazienti non mostrano un'adeguata risposta

e sarebbe importante avere a disposizione dei marker genetici in grado di selezionare i pazienti che hanno maggiori probabilità di risposta. Il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) funzionale rs16969968, localizzato nel gene *CHRNA5*, che codifica per la subunità alfa 5 del recettore colinergico nicotinico, sembra svolgere un ruolo nella dipendenza da nicotina e nella risposta al trattamento. In particolare, i *carrier* dell'allele A hanno maggiori probabilità di fumare un maggior numero di sigarette, di sviluppare un tumore dei polmoni, in media sviluppano un tumore dei polmoni quattro anni prima rispetto ai *non-carrier*, smettono di fumare circa quattro anni dopo rispetto ai *non carrier* e hanno minore successo nei tentativi di smettere di fumare senza ausilio di terapia. Tuttavia, non è chiaro se questa variante giochi un ruolo nella risposta alla terapia della dipendenza da nicotina e se questo effetto vi sia nelle persone di origine europea o soltanto nelle persone di origine africana americana, come suggerito da una recente review Cochrane. Studi precedenti sembrano suggerire che i *carrier* del genotipo GG di origine africana americana mostrino migliore risposta alla terapia di sostituzione della nicotina. Gli autori hanno condotto uno studio randomizzato, controllato con placebo, per valutare l'associazione tra i genotipi del gene *CHRNA5* e la risposta alla NRT (cerotti in combinazione con preparazioni orali) e alla vareniclina in fumatori di origine europea e non europea.

I partecipanti, in base al genotipo della variante rs16969968, sono stati randomizzati con rapporto 1:1:1 per ricevere uno dei seguenti tre trattamenti per 12 settimane: 1) vareniclina, 2) cerotti e formulazioni orali di nicotina, 3) placebo di vareniclina o della combinazione di cerotti e formulazioni orali di nicotina. Tutti i partecipanti hanno ricevuto anche *counselling*. Obiettivo principale è stato quello di confrontare l'efficacia della vareniclina e della NRT l'una rispetto all'altra ed entrambe rispetto al placebo, in funzione del genotipo della variante rs16969968. La variante è stata genotipizzata su DNA genomico mediante metodo TaqMan o microarray Illumina Omni 2.5. Lo studio prevedeva un *follow-up* fino a 12 mesi dalla data di arruolamento. L'*endpoint* primario è stato l'astinenza alla settimana 12, definita come non aver fumato nei 7 giorni precedenti la visita di *follow-up*, con verifica biochimica ($CO < 8$ ppm). Gli *endpoint* secondari erano l'astinenza a sei mesi, a un anno, gli effetti avversi e l'aderenza al trattamento. Tutti i partecipanti arruolati nello studio ($n = 822$, genotipi: 454 GG, 368 GA/AA) sono stati inclusi nell'analisi. Cinquecentosedici partecipanti erano di origine europea, 306 di origine non europea (270 di origine africana americana e 36 di altra origine).

Il tasso di ritenzione alla settimana 12 è stato dell'87% e non sono state rilevate differenze in base all'origine dei partecipanti, al gruppo di trattamento o al genotipo. I fumatori con genotipi GA/AA fumavano un maggior numero di sigarette al giorno ($\beta = 2,75$, $p = 1,0 \times 10^{-6}$). Alla settimana 12, sia la vareniclina (prevalenza di astinenza: 25,5% vs 8,8%, $p < 0,0001$) sia la NRT (prevalenza di astinenza: 20,0% vs 8,8%, $p = 0,0003$) si sono dimostrate efficaci rispetto al placebo. Per quanto riguarda l'astinenza a sei mesi, la differenza è risultata significativa nel confronto vareniclina vs placebo (20,4% vs 9,2%, $p = 0,0003$) ma non nel confronto NRT vs placebo (13,5% vs 9,2%, $p = 0,11$). Una percentuale maggiore dei pazienti trattati con vareniclina ha mostrato astinenza a sei mesi rispetto a quelli trattati con NRT (20,4% vs 13,5%, $p = 0,03$). Età e sesso non sono risultati associati all'*outcome* primario. Viceversa, l'origine è risultata associata all'*outcome* primario, con tassi di astinenza minori nei partecipanti di origine non europea rispetto a quelli di origine europea (*odds ratio* = 0,65, $p = 0,03$), ma non all'astinenza a sei mesi (*odds ratio* = 0,69, $p = 0,08$).

Vareniclina e NRT sono risultate efficaci rispetto all'*endpoint* primario anche nelle analisi stratificate per origine etnica. Viceversa, a sei mesi vareniclina ($p < 0,0001$) e NRT ($p = 0,015$) sono risultate entrambe efficaci rispetto al placebo nei partecipanti di origine europea, ma non in quelli di origine non europea (vareniclina: $p = 0,19$, NRT: $p = 0,44$). Tra i partecipanti di origine europea, sia la vareniclina sia la NRT si sono dimostrate efficaci a prescindere dal genotipo della variante rs16969968 e non è stata rilevata una interazione significativa genotipo-trattamento per l'*outcome* primario o l'astinenza a sei mesi o a un anno. Viceversa, nei partecipanti di origine africana americana è stata evidenziata un'interazione significativa genotipo-trattamento per l'*outcome* primario ($p = 0,005$). In particolare, nei partecipanti con genotipo GG è risultata più efficace la NRT rispetto al placebo (21,4% vs 8,6% $p = 0,029$) ma non la vareniclina rispetto al

placebo (14.8% vs 8,6%, $p = 0.24$). Al contrario, nei partecipanti con genotipi GA/AA è risultata più efficace la vareniclina rispetto al placebo (40.0% vs 0%, $p = 0,001$) ma non la NRT rispetto al placebo (0% vs 0%). Tuttavia, questo gruppo comprendeva soltanto 12 partecipanti. Non sono state evidenziate differenze significative relativamente agli effetti avversi o all'aderenza in base all'origine etnica, al trattamento o al genotipo della variante rs16969968.

I risultati devono essere interpretati alla luce di alcune limitazioni. In particolare, lo studio comprendeva un numero ridotto di partecipanti di origine africana americana con genotipi GA/AA, per via della frequenza della variante rs16969968. Inoltre, lo studio ha valutato l'effetto di un'unica variante localizzata nel gene *CHRNA5*.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra la variante rs16969968, localizzata nel gene *CHRNA5*, e la risposta al trattamento con vareniclina o NRT nei pazienti con dipendenza da nicotina.

Parole chiave: vareniclina, terapia di sostituzione della nicotina, dipendenza da nicotina, *CHRNA5*

Riferimento bibliografico

[Chen LS](#) et al. *Clin Pharmacol Ther* 2020 Jun 29 Online ahead of print

IMMUNOMODULAZIONE

ASSOCIAZIONE TRA VARIAZIONI GENETICHE DI *SLCO1A2* ED EFFETTI AVVERSI DEL METOTREXATO NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

A cura della Dott.ssa Sofia Pagarin

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune sistemica che si manifesta con infiammazione sinoviale delle articolazioni, danno a livello dei tessuti cartilaginei ed erosione ossea. Poiché la patogenesi dell'AR non è ancora del tutto definita, l'attuale strategia per il trattamento dell'AR prevede di intervenire sul controllo dell'infiammazione, per prevenire il danno alle articolazioni e migliorare la qualità della vita del paziente. Negli ultimi 30 anni, il trattamento dell'AR ha subito una grande evoluzione grazie anche al ruolo importante dei farmaci antireumatici che modificano la malattia (DMARDs) caratterizzati da alta efficacia e bassa tossicità. Il metotrexato (MTX), un analogo dell'acido folico, è uno dei DMARDs più usati come farmaco di prima scelta per il trattamento dell'AR, tuttavia circa il 30% dei pazienti interrompe la terapia dopo un anno a causa di una ridotta efficacia o di un aumento degli effetti avversi. Inoltre, lo studio dei meccanismi molecolari alla base del fallimento terapeutico del MTX è di fondamentale importanza al fine di migliorare l'*outcome* della terapia dell'AR. Variazioni genetiche a carico di trasportatori e di enzimi coinvolti nel metabolismo del farmaco sono state considerate come fattori chiave in grado di influenzare l'efficacia e gli effetti avversi.

I polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATPs), codificati dalla famiglia del gene *SLCO*, sono espressi in diversi tessuti tra cui intestino, fegato e cellule endoteliali della barriera ematoencefalica e mediano il trasporto cellulare di diversi composti anfifilici tra cui substrati endogeni e sostanze xenobiotiche. Da precedenti studi è stato rilevato che il MTX è substrato di diversi OATPs e alcuni polimorfismi identificati nei geni degli OATPs predicono l'efficacia e gli effetti avversi del MTX. Tra tutti gli OATPs, OATP1A2 che è codificato dal gene *SLCO1A2*, è la prima isoforma ad essere stata isolata e ben caratterizzata. OATP1A2 è espresso sulla membrana apicale dell'epitelio intestinale e nei tubuli renali prossimali, nell'endotelio capillare del cervello e nei colangiociti biliari dove svolge l'*uptake* di molti farmaci. Da studi precedenti è stato evidenziato che il MTX è substrato di OATP1A2 e che le variazioni del gene *SLCO1A2* determinano alterazioni a livello del trasporto di MTX. È inoltre stato rilevato che le quattro varianti di OATP1A2, E184K,

D185N, T259P e D288N codificate dai polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) G550A, G553A, A775C e G862A riducono l'attività dei trasportatori nell'*uptake* del MTX; di conseguenza i pazienti presentanti uno di questi SNPs possono avere una diversa risposta alla terapia con MTX. Al giorno d'oggi non è stata ancora investigata l'associazione tra queste varianti di SLCO1A2 e gli effetti avversi di MTX nel trattamento dell'AR. Gli autori di questo lavoro hanno quindi deciso di studiare l'associazione tra queste quattro varianti del gene SLCO1A2 e gli effetti avversi del MTX in pazienti cinesi con AR.

Campioni di sangue sono stati raccolti da 60 pazienti con AR trattati al People's Hospital N. 2 di Wuxi da gennaio 2016 a dicembre 2017. I pazienti con AR sono stati classificati secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR). Tutti i 60 pazienti con AR reclutati sono stati trattati con MTX da solo per almeno 6 mesi (con periodo massimo di 49,6 mesi) con una dose mediana di 0,25 mg/kg/settimana. Gli effetti avversi di MTX sono stati registrati quando i pazienti presentavano problemi a livello digestivo, del fegato e tossicità ematologica collegata al MTX e sono stati riportati per 13 pazienti.

I quattro SNPs selezionati nel gene di SLCO1A2 (G550A, G553A, A775C e G862A) sono stati analizzati dal DNA genomico isolato dai campioni di sangue dei pazienti. La genotipizzazione è stata eseguita sequenziando il DNA in entrambe le direzioni *forward* e *reverse*. Al fine di determinare la concentrazione sierica di MTX, i campioni di sangue sono stati centrifugati a temperatura ambiente per ottenere il siero. La concentrazione sierica di MTX è stata poi misurata con metodica Fluorescence polarization immunoassay con un analizzatore TDxFLx (Abbott Laboratories, IL). Le concentrazioni di MTX sono state determinate dopo 3 ore dall'inizio della somministrazione orale della dose standard (0,25 mg/kg) di MTX. La concentrazione più bassa quantificabile era di 0,01 µmol/L. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS (versione 18.0 per Windows, SPSS, IL). La distribuzione dei genotipi è stata valutata come deviazione dall'equilibrio di Hardy-Weinberg. L'analisi della regressione logistica binaria è stata utilizzata per identificare l'associazione tra SNPs o aplotipi e le reazioni avverse da MTX, nonché l'eliminazione di MTX parzialmente ritardata.

Le analisi genetiche degli SNPs di SLCO1A2 (G550A, G553A, A775C e G862A) sono state condotte per tutti i 60 pazienti con AR, ma gli SNPs A775C e G862A non sono stati rilevati in questa coorte di pazienti. È stata analizzata la distribuzione degli SNPs di SLCO1A2 nei pazienti con AR che manifestavano effetti avversi da MTX. Inoltre, l'analisi della regressione logistica binaria ha indicato che lo SNP G550A, ma non lo SNP G553A, mostra un'associazione significativa con gli effetti avversi da MTX. La presenza del genotipo 550AA mostra un aumentato rischio di effetti avversi da MTX rispetto al genotipo 550GG.

L'analisi degli aplotipi è stata svolta per valutare un'associazione tra gli aplotipi di SLCO1A2 e la tossicità del MTX nei pazienti con AR trattati con MTX.

È stata innanzitutto valutata la distribuzione degli aplotipi di SLCO1A2 nei pazienti con AR presentanti effetti avversi da MTX e l'aplotipo 1 (H1:GG) con gli alleli *wild-type* è risultato il più frequente. Successivamente è stata analizzata l'associazione tra gli aplotipi di SLCO1A2 e gli effetti avversi da MTX prendendo l'aplotipo H1 come riferimento; l'analisi della regressione logistica binaria ha indicato che l'aplotipo 3 (H3:AG) presenta un rischio significativamente aumentato di presentare effetti avversi da MTX, rispetto all'aplotipo H1.

Al fine di ottenere un'evidenza di tipo farmacocinetico riguardante l'associazione tra le varianti genetiche di SLCO1A2 e la tossicità di MTX, sono state misurate le concentrazioni di MTX nei campioni di plasma dei pazienti collezionati dopo 3 ore dal trattamento per via orale con MTX. L'analisi della regressione logistica binaria ha indicato che i pazienti con genotipo 550AA mostrano un maggiore rischio di eliminazione ritardata di MTX dopo 3 ore dalla somministrazione del farmaco, rispetto ai pazienti con genotipo 550GG. Non è stata registrata una differenza di concentrazione plasmatica di MTX associata a tutti gli aplotipi analizzati.

Da questo lavoro è emerso che le varianti genetiche di SLCO1A2 potrebbero costituire dei fattori di rischio per gli effetti avversi del MTX in pazienti con AR. In futuro lo studio dell'associazione delle varianti del gene di SLCO1A2 e degli *outcome* clinici del MTX potrebbero aiutare a prevedere la tossicità del MTX nel trattamento dell'AR.

Parole chiave: variante genetica, tossicità metotrexato, artrite reumatoide, SLC01A2

Riferimento bibliografico

[Wang J](#) et al. *J Biochem Mol Toxicol* 2020, e22513

ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE TRA GENOTIPO/APLOTIPO DI POLIMORFISMI DEI GENI ADORA₂A E ADORA₃ CON L'EFFICACIA E GLI EFFETTI AVVERSI DEL METOTREXATO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

A cura delle Dott.ssa Letizia Pugnetti

L'artrite reumatoide (RA) è una malattia cronica autoimmune che colpisce principalmente le articolazioni sinoviali, in associazione ad altre manifestazioni extra-articolari. Il prerequisito principale per il raggiungimento di un buon controllo della malattia è la somministrazione di una terapia adeguata immediatamente dopo la diagnosi. Il metotrexato (MTX) viene considerato come prima strategia di trattamento nella terapia dell'artrite reumatoide; tuttavia fino al 30% dei pazienti non risponde al trattamento.

Il MTX esercita i suoi effetti anti infiammatori interferendo con il metabolismo dell'adenosina, causando un accumulo di adenosina nelle cellule e un suo rilascio nello spazio extra cellulare. L'adenosina extra cellulare esercita quindi i suoi effetti anti infiammatori attraverso il legame con i suoi recettori (ADOR): in particolare il legame con ADORA₂A e ADORA₃ avvia la cascata anti infiammatoria. In studi precedenti è stato dimostrato che questi recettori sono sovra espressi nei leucociti e nella sinovia di pazienti affetti da artrite reumatoide; e inoltre questi recettori non sono solo necessari per gli effetti del MTX, ma il farmaco stesso ne stimola l'espressione. Le varianti SNP nei geni ADOR e la loro influenza sui suoi prodotti genici non sono ancora state ancora molto ben caratterizzate finora.

Lo scopo di questo studio è quello di determinare se gli SNP rs2298383, rs2236624, rs5751876, rs17004921 del gene ADORA₂A e gli SNP rs2298191, rs1544223, rs3393 del gene ADORA₃, così come le combinazioni di aplotipo e genotipo di questi polimorfismi abbiano un impatto sull'efficacia o sulla tossicità del MTX nei pazienti affetti da artrite reumatoide.

Per questo studio sono stati arruolati 127 pazienti in monoterapia con MTX per almeno 6 mesi. L'efficacia del trattamento è stata stimata in base allo score di attività della malattia (DAS28) dopo 6 mesi di trattamento. I pazienti con una risposta buona o moderata sono stati classificati come *responders* ovvero 112 pazienti (88,2%), e quelli con una scarsa risposta come *non-responders*, ovvero 15 pazienti (12,8%).

Dall'analisi degli SNP rs2298383, rs2236624, rs5751876, rs17004921, e rs2298191, rs1544223, rs3393 dei geni ADORA₂A e ADORA₃ rispettivamente, non è emersa alcuna differenza significativa nella distribuzione di genotipi tra *responders* e *non-responders*. Non è stata osservata alcuna associazione tra i genotipi analizzati e la risposta al MTX, ma i portatori dell'allele T (CT - TT) del gene ADORA₂A rs17004921 presentavano una diminuzione dell'indice DAS28 più elevata dopo 6 mesi di terapia rispetto ai pazienti con genotipo CC (*p value* 0,013). Effetti avversi sono stati riportati in 31 pazienti (24,4%), ma non è stata evidenziata alcuna correlazione tra genotipo ed effetti avversi della terapia. Erosioni ossee si presentavano in 82 pazienti (64,6%); tuttavia non è stata trovata alcuna associazione tra i vari polimorfismi e questo sintomo. Un aplotipo è stato osservato tra i tre polimorfismi analizzati del gene ADORA₃ ($r^2(rs1544223/rs3393) = 0.39$, $r^2(rs2298191/rs1544223) = 0.13$, $r^2(rs2298191/rs3393) = 0.32$). Inoltre l'aplotipo TAA del gene ADORA₃ (rs2298191/rs1544223/rs3393) è risultato associato a erosioni ossee (29% vs 15,6%, *p-value* = 0,023) ed a epatotossicità (51,3% vs 21,6%, *p-value* = 0,013).

Da questo studio è emerso che i polimorfismi SNP dei geni ADORA_{2A} e ADORA₃ presi in considerazione non sembrano influenzare la risposta alla terapia con MTX. D'altra parte, l'aplotipo TAA all'interno del gene ADORA₃ potrebbe essere associato alla manifestazione di erosioni ossee e epatotossicità. Dunque, gli aplotipi e le combinazioni di genotipi, piuttosto che i singoli polimorfismi in sequenze non codificanti dei geni ADORA_{2A} e ADORA₃ potrebbero essere importanti per prevedere l'efficacia e la tossicità del MTX nei pazienti affetti da artrite reumatoide.

Parole chiave: metotrexato, artrite reumatoide, SNP, aplotipo, ADORA_{2A}, ADORA₃

Riferimento bibliografico

[Grk M](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2020 May 24 Online ahead of print.

LA METANALISI DEL MESE

ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE TRA I POLIMORFISMI DEI GENI CODIFICANTI PER LE GLUTATIONE-S-TRANSFERASI E LA RISPOSTA CLINICA AGLI INIBITORI DELLE TIROSIN CHINASI IN PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA: UNA META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Sarah Carginin

La leucemia mieloide cronica (LMC) si definisce come una neoplasia mieloproliferativa caratterizzata da un eccesso di cellule staminali sanguigne nel midollo osseo. LMC è principalmente dovuta alla formazione di un'alterazione cromosomica denominata cromosoma *Philadelphia*, determinata dalla traslocazione di materiale genomico tra il cromosoma 9 e il cromosoma 22. Questa traslocazione genera un gene ibrido, BCR/ABL1, che, a sua volta, codifica per una tirosin-chinasi costitutivamente attiva, responsabile della proliferazione incontrollata delle cellule neoplastiche. I pazienti affetti da LMC, tipicamente, vengono trattati con inibitori delle tirosin-chinasi (TKIs), come ad esempio bosutinib, dasatinib, imatinib e nilotinib. Studi recenti suggeriscono che la componente genetica individuale possa modulare la risposta clinica agli TKIs e, nello specifico, i geni codificanti per le glutatione-S-transferasi sembrano avere un ruolo chiave in ciò. Le glutatione S-transferasi (GSTs) rappresentano una famiglia di isoenzimi di fase 2 detossificanti che catalizzano la coniugazione di varie molecole tossiche con il glutatione. Alcuni polimorfismi a carico dei geni GSTM1, GSTT1 e GSTP1 sono risultati impattare significativamente sulla risposta clinica agli TKIs nei pazienti affetti da LMC. Tuttavia, essendo i risultati in letteratura contrastanti a riguardo, obiettivo del presente lavoro è stato quello di produrre una revisione sistematica, seguita da meta-analisi, finalizzata a produrre una stima quantitativa della correlazione tra tali varianti genetiche e la risposta clinica a TKIs in pazienti affetti da LMC.

La ricerca bibliografica è avvenuta a luglio del 2019 ed è stata condotta utilizzando i *database* di PubMed, Embase, Web of Science e Cochrane Library. Sono stati definiti eleggibili tutti gli studi in cui fossero arruolati pazienti affetti da LMC trattati con TKIs e in cui fossero disponibili dati esaustivi riguardo la correlazione tra SNPs dei geni GSTM1, GSTT1, GSTP1 e la risposta clinica a TKIs. Nello specifico, sono stati definiti come responsivi i pazienti in cui si è verificata la presenza di una percentuale di metafasi cromosoma *Philadelphia*-positive $\leq 35\%$. Al contrario, tutti gli altri pazienti sono stati definiti come non responsivi agli TKIs. La qualità degli studi è stata valutata tramite la *Newcastle Ottawa Scale*. La correlazione meta-analitica tra le varianti genetiche di GSTM1, GSTT1, GSTP1 e l'*outcome* in studio è stata calcolata come OR e relativo intervallo di confidenza al 95%. L'eterogeneità tra gli studi è stata stimata tramite Q test e I² test. Nello specifico, sono stati applicati dei modelli di meta-analisi ad effetti fissi o random, rispettivamente, in assenza o in presenza di eterogeneità tra gli studi. Sono state, inoltre, condotte analisi

di sensibilità per verificare la robustezza dei dati e sono state effettuate analisi per sottogruppi. L'eventuale presenza di *bias* di pubblicazione è stata stimata tramite Begg's test e funnel-plot.

Dalla ricerca bibliografica sono emersi 132 risultati, di cui 8 sono stati considerati eleggibili per il presente lavoro di meta-analisi. In 7 di questi studi i pazienti affetti da LMC sono stati trattati con imatinib, somministrato a dosaggi compresi tra i 400 e gli 800 mg/die. Nel rimanente studio, i pazienti hanno ricevuto imatinib, dasatinib o nilotinib come TKI. In questi 8 studi, è stata investigata la correlazione tra la risposta a TKIs e la variante GSTP1 Ile105Val ($N_{\text{studi}}=4$; $N_{\text{pazienti}}=757$), la delezione GSTM1 ($N_{\text{studi}}=7$; $N_{\text{pazienti}}=804$) nonché quella a carico del gene GSTT1 ($N_{\text{studi}}=6$; $N_{\text{pazienti}}=700$). Dalla meta-analisi è emersa una correlazione statisticamente significativa tra la variante GSTP1 Ile105Val e la risposta clinica ai TKIs. Nello specifico, i soggetti con genotipo *wild-type* omozigote (AA) hanno mostrato una migliore risposta clinica rispetto ai portatori dell'allele G per questa variante (OR 1.85, 95% CI 1.31-2.62, $p<0.001$, $I^2=0\%$). Al contrario, non è emersa alcuna correlazione statisticamente tra le altre due varianti genetiche e l'*outcome* in studio (delezione GSTM1: OR 1.26, 95% CI 0.68-2.24, $p=0.47$, $I^2=60\%$; delezione GSTT1: OR 1.20, 95% CI 0.69-2.08, $p=0.51$, $I^2=29\%$). Le analisi hanno confermato l'assenza di *bias* di pubblicazione in ciascuna di queste 3 meta-analisi e le analisi di sensibilità ne hanno confermato la robustezza dei risultati. Infine, è stata condotta una meta-analisi nel sottogruppo costituito dai 3 studi in cui è stato somministrato imatinib a 400 mg/die. In tale contesto si è confermata la correlazione tra GSTP1 Ile105Val e la risposta clinica al farmaco (OR 2.20, 95% CI 1.37-3.54, $p=0.001$). Inoltre, è emersa una correlazione statisticamente significativa tra la delezione del gene GSTT1 e la risposta a imatinib (OR 1.69, 95% CI 1.07-2.65, $p=0.02$). Non si è riscontrata, invece, alcuna correlazione tra la delezione del gene GSTM1 e l'*outcome* in studio. È stata, infine, condotta una seconda meta-analisi nel sottogruppo di pazienti in fase cronica, nel quale si sono confermati i risultati ottenuti nell'intera coorte.

Il presente lavoro di meta-analisi è il primo in letteratura ad aver investigato la correlazione tra tali varianti genetiche e la risposta a TKIs in pazienti affetti da LMC. Ciò che emerge dalle analisi condotte è che la variante GSTP1 Ile105Val, a differenza delle delezioni a carico di GSTT1 e GSTM1, è predittiva della risposta clinica agli inibitori delle tirosin-chinasi. Tali risultati sono emersi essere in linea con quelli riportati da altre meta-analisi condotte su pazienti affetti da differenti tipologie di neoplasie e trattati con chemioterapici diversi dagli TKIs. Nonostante tali risultati siano incoraggianti, devono essere interpretati alla luce di alcune limitazioni, quali sono: i) la ridotta dimensione campionaria, che potrebbe aver portato all'ottenimento di risultati meta-analitici falsi positivi o falsi negativi; ii) non tutti gli studi hanno valutato la risposta agli TKIs con le medesime tempistiche e utilizzando gli stessi *outcomes*; iii) gli Autori estendono la correlazione tra la variante GSTP1 Ile105Val e la risposta clinica agli TKIs, quando in realtà la correlazione è emersa solo in pazienti trattati con imatinib: infatti, in tutti gli studi i cui è stato testato tale SNP, il farmaco somministrato è stato unicamente imatinib; iv) sarebbe stato interessante condurre delle meta-analisi per sottogruppi sulla base di altri parametri clinici, come la severità della malattia, la presenza di mutazioni BCR-ABL1, l'etnia dei pazienti e l'*endpoint* clinico utilizzato; v) sarebbe stato utile, se possibile, valutare anche la correlazione tra tali varianti e la tossicità da TKIs.

La variante GSTP1 Ile105Val è risultata essere predittiva della risposta clinica ad imatinib in pazienti affetti da leucemia mieloide cronica.

Parole chiave: imatinib, GSTP1, leucemia mieloide cronica

Riferimento bibliografico

[Lee N](#) et al. *Target Oncol* 2020,15(1):47-54



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; 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

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 Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Sofia Pagarin (Università di Trieste) Dott.ssa Letizia Puggnetti (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@segr.it con oggetto: CANCELLA.