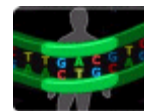




## SIF - FARMACOGENETICA



### Newsletter Numero 132 – Ottobre 2020

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

#### SOMMARIO

##### **Neuropsichiatria**

- Gene che codifica per l'enzima epatico CYP2D6 e discinesia tardiva

##### **Gastroenterologia**

- Il polimorfismo nei geni associati all'apoptosi e all'infiammazione, è associato a una risposta primaria alla terapia con anti-TNF nei pazienti affetti da morbo di Crohn

##### **infettivologia**

- Interazioni farmacogenetiche di rifapentina e isoniazide con efavirenz o nevirapina

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

- Una meta-analisi della correlazione tra i polimorfismi del gene ADRB2 e la risposta clinica al salbutamolo in pazienti affetti da asma

#### **NEUROPSICHIATRIA**

#### **GENE CHE CODIFICA PER L'ENZIMA EPATICO CYP2D6 E DISCINESIA TARDIVA**

*A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu*

La discinesia tardiva comprende un gruppo di disturbi del movimento che possono verificarsi dopo utilizzo prolungato di antipsicotici. Il termine tardiva si riferisce all'insorgenza ritardata (nella maggior parte dei casi compare dopo un'assunzione di 3-12 mesi). Si tratta di un disturbo potenzialmente irreversibile, dal momento che la cessazione dell'assunzione del farmaco non assicura la risoluzione della discinesia. La comprensione dei meccanismi molecolari alla base della discinesia tardiva è limitata. Tuttavia, sono stati identificati alcuni fattori di rischio. L'utilizzo di antipsicotici di seconda generazione, come clozapina e olanzapina, è associato ad una minore incidenza di discinesia tardiva rispetto agli antipsicotici di prima generazione. Tra i fattori di rischio noti sembrano esservi età superiore ai 60 anni, genere femminile e origine africano-americana, anche se non tutti gli studi hanno confermato queste ipotesi. L'osservazione che la discinesia tardiva mostra familiarità suggerisce che parte della variabilità interindividuale nello sviluppo di questo effetto avverso potrebbe essere dovuto a fattori genetici. Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi di geni candidati che hanno valutato il ruolo dei geni *DRD2*, *VMAT2/SLC18A2* e *DISC1*. Il gene *CYP2D6* codifica per un enzima coinvolto nel metabolismo del 25% dei farmaci comunemente utilizzati, inclusi gli antipsicotici. Il gene *CYP2D6* è espresso principalmente a livello epatico ed è altamente polimorfico. Le varianti del gene *CYP2D6* possono conferire all'enzima funzionalità ridotta o aumentata. In particolare, i metabolizzatori ultrarapidi (UM) possiedono più di due copie funzionali del gene *CYP2D6*, i metabolizzatori estesi (EM) hanno generalmente due copie funzionali, i metabolizzatori intermedi (IM) un allele caratterizzato da perdita di funzione e uno inattivo e i metabolizzatori lenti (PM) hanno due alleli inattivi. La maggior parte degli studi precedenti ha suggerito che i fenotipi caratterizzati da riduzione dell'attività dell'enzima *CYP2D6* tendano ad essere associati ad un'incidenza maggiore di discinesia tardiva.

Gli autori hanno valutato l'associazione tra i fenotipi di metabolizzazione dell'enzima *CYP2D6* e lo sviluppo di discinesia tardiva in due campioni di pazienti. Il primo campione ha incluso 148 partecipanti reclutati in quattro ospedali localizzati nel Nord America (Centre for Addiction and Mental Health in Canada, Case Western Reserve University, Hillside Hospital e University of California negli USA). I pazienti avevano una diagnosi di schizofrenia / disturbo schizoaffettivo in accordo con i criteri del DSM-III-R o DSM-IV. Tutti i pazienti erano stati trattati con antipsicotici per almeno un anno prima dell'inclusione nello studio. Il secondo campione comprendeva pazienti con diagnosi di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo reclutati nel contesto di uno studio di farmacogenetica in Canada (The Individualized Medicine: Pharmacogenetics Assessment and Clinical Treatment). La discinesia tardiva è stata definita in accordo con i criteri di Schooler e Kane, utilizzando la Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) o una versione modificata della Hillside Simpson Dyskinesia Scale. Sono state genotipizzate le varianti del gene *CYP2D6* corrispondenti agli alleli *CYP2D6*\*1-5, 2xN, 4xN, \*10, \*17 e \*41. Il genotipo del gene *CYP2D6* è stato tradotto nei fenotipi in base alle linee guida del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. L'associazione tra il fenotipo e l'incidenza di discinesia tardiva o i punteggi della scala AIMS è stata valutata utilizzando modelli di regressione logistica e lineare, rispettivamente, inserendo età e sesso come covariate.

Nel primo campione, i pazienti con fenotipo *CYP2D6* PM o UM hanno mostrato *score* AIMS più alti rispetto ai pazienti con fenotipo EM e IM (beta = 0,28, 95% CI: 0,025-0,53, p = 0,032). I fenotipi estremi sono risultati associati con una maggiore incidenza di discinesia tardiva anche nell'analisi di regressione logistica: *odds ratio* (OR) = 5,58, 95% CI: 1,45-21,4, p = 0,012). I risultati sono stati parzialmente replicati nel secondo campione, nel quale è stata evidenziata un'associazione significativa tra il fenotipo *CYP2D6* PM e l'incidenza di discinesia tardiva (OR = 0,34, 95% CI: 0,12-0,99, p = 0,048).

Lo studio suggerisce che i due fenotipi estremi del *CYP2D6*, UM e PM, siano entrambi associati ad un aumento del rischio di sviluppare discinesia tardiva in pazienti in trattamento con antipsicotici. Gli autori ipotizzano che l'aumento del rischio di discinesia tardiva nei pazienti con fenotipo PM potrebbe dipendere dall'aumento dei livelli ematici del farmaco che viene metabolizzato in maniera insufficiente, mentre nei pazienti con fenotipo UM potrebbe essere legato ad un accumulo di metaboliti derivanti da un metabolismo accelerato.

I limiti dello studio comprendono la mancanza di informazioni in merito ai dosaggi dei farmaci antipsicotici, alla durata del trattamento, al tipo di antipsicotico assunto e all'aderenza al trattamento. Inoltre, lo studio

ha valutato il fenotipo del solo enzima CYP2D6 e non di altri enzimi epatici coinvolti nel metabolismo degli antipsicotici. Inoltre, la dimensione moderata del campione ha comportato un numero ridotto di partecipanti con fenotipo PM o UM.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra i fenotipi metabolizzatore lento e metabolizzatore accelerato dell'enzima CYP2D6 e lo sviluppo di discinesia tardiva nei pazienti con schizofrenia trattati con antipsicotici.

**Parole chiave:** antipsicotici, schizofrenia, discinesia tardiva, *CYP2D6*

#### Riferimento bibliografico

[Lu JY](#) et al. Pharmacogenomics. 2020, 21(15):1065-72

## GASTROENTEROLOGIA

### IL POLIMORFISMO NEI GENI ASSOCIATI ALL'APOPTOSI E ALL'INFIAMMAZIONE, È ASSOCIATO A UNA RISPOSTA PRIMARIA ALLA TERAPIA CON ANTI-TNF NEI PAZIENTI AFFETTI DA MORBO DI CROHN?

A cura della Dott.ssa Debora Curci

La terapia con agenti anti-fattore di necrosi tumorale (TNF) viene utilizzata per l'induzione e il mantenimento della remissione nei pazienti con malattia di Crohn (MC). Gli agenti anti-TNF sono usati nei pazienti che presentano un'elevata attività di malattia e non rispondono alla terapia convenzionale con corticosteroidi e/o immunosoppressori. Nonostante la loro comprovata efficacia, circa il 20% – 40% dei pazienti con MC non risponde alla terapia iniziale, mentre il 40% sviluppa una perdita di risposta secondaria. Il meccanismo alla base di questa mancata risposta rimane sconosciuto; ma molta attenzione è stata posta sulla farmacocinetica dei farmaci biologici che indubbiamente svolge un ruolo importante nella risposta a lungo termine. Tuttavia, anche altri meccanismi potrebbero essere coinvolti nella fase di induzione e un contributo importante potrebbe essere svolto dalla presenza di varianti geniche in geni che regolano i processi infiammatori e apoptotici, che sono le vie principalmente coinvolte nel meccanismo d'azione dei farmaci anti-TNF. Dimostrare quindi la relazione tra la presenza di varianti genetiche e il tipo di risposta al trattamento con farmaci anti-TNF può consentire una migliore personalizzazione della terapia.

Al fine di individuare un biomarcatore farmacogenetico di risposta alla terapia con agenti anti-TNF, è stato analizzato un pannello di 23 geni (*TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *CASP9*, *FCGR3A*, *LTA*, *TNF*, *FAS*, *ADAM17*, *IL17A*, *IL6*, *MMP1*, *MMP3*, *S100A8*, *S100A9*, *S100A12*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR9*, *CD14*, *IL23R*, *IL23*, *IL1R* e *IL1B*) mediante un'analisi NGS combinata con librerie Long Range (LR)-PCR in un gruppo di 107 pazienti adulti affetti da MC in trattamento con farmaci anti-TNF, in particolare infliximab (IFX) e adalimumab (ADA). I criteri di inclusione per i pazienti erano: un'età superiore ai 18 anni, avere una malattia attiva, essere naïve al trattamento con biologici e aver avuto un fallimento del trattamento o intolleranza alle terapie di prima linea, come mesalamina, corticosteroidi e/o immunosoppressori. I criteri di esclusione erano: la presenza di un'ileostomia o colostomia e complicanze infettive (comprese le infezioni intra-addominali). Ai pazienti sono state somministrate infusioni di IFX a una dose di 5 mg / kg alle settimane 0, 2, 6 (fase di induzione) e poi ogni 8 settimane fino a un anno (fase di mantenimento). L'ADA è stato somministrato per via sottocutanea alla settimana 0 a una dose di 160 mg, una dose di 80 mg è stata somministrata alla settimana 2, e poi a settimane alterne è stata somministrata una dose di 40 mg fino a un anno. La risposta al trattamento è stata valutata dopo 12 settimane di terapia. Il punteggio CDAI (Crohn disease activity index)

è stato utilizzato per determinare la risposta clinica: valori di CDAI ridotti più di 70 punti sono stati definiti come remissione clinica. È stato inoltre valutato il parametro biologico (proteina C reattiva, CRP), il Simple Endoscopic Score (SES) e il Simple Enterographic Activity Score (SEAS) pretrattamento e dopo 12 settimane dalla terapia di induzione. Il DNA genomico di tutti i soggetti è stato isolato da sangue periferico secondo procedure standard (metodo che prevede l'utilizzo della guanidina isotiocianato) e conservato a 4 °C in un tampone di Tris-EDTA (TE). L'amplificazione dei geni *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *ADAM17*, *CASP9*, *FCGR3A*, *LTA*, *TNF*, *FAS*, *IL1B*, *IL17A*, *IL6*, *MMP1*, *MMP3*, *S100A8*, *S100A9* e *S100A12* è stata eseguita secondo la procedura Nextera XT. Il sequenziamento sulla piattaforma Illumina MiSeq è stato eseguito come *paired-end targeted resequencing*. L'analisi con sequenziamento Sanger è stata attuata mediante Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer utilizzando il kit BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing, come controllo e conferma delle varianti ottenute. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando un test non parametrico, il Mann-Whitney test. Il test chi-square è stato utilizzato per valutare l'associazione tra le frequenze alleliche e la risposta al trattamento con anti-TNF. Tutti i p-value per le varianti rilevate sono stati aggiustati mediante la correzione di Benjamini-Hochberg. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il software STATISTICA 13.3 (StatSoft, Inc.) e tutti i test sono stati considerati significativi con p-value inferiori a 0,05.

Sono state identificate 528 varianti a singolo nucleotide in 23 geni. Dodici pazienti (11,21%) sono risultati *primary non-responder*, e la risposta clinica è risultata associata ad alleli in 11 varianti situate in 5 dei 23 geni analizzati: *FCGR3A* (rs7539036, rs6672453, rs373184583 e rs12128686), *IL1R* (rs2041747), *TNFRSF1B* (rs5746053), *IL1B* (rs1071676, rs1143639, rs1143637 e rs1143634) e *FAS* (rs7896789). Undici polimorfismi sono risultati statisticamente significativi valutando la distribuzione delle frequenze genotipiche tra *responder* e *non-responder* (Chi-squared:  $p < 0,05$ ). Tuttavia, dopo correzioni multiple, la significatività è stata persa ( $p > 0,05$ ). I risultati per tutti i loci di questo gruppo erano in equilibrio di Hardy-Weinberg (HWE) ad eccezione del polimorfismo rs5746053 nel gene *TNFRSF1B* nel gruppo *non-responder*. Nel gruppo dei *responder*, i valori di tutti e quattro i parametri utilizzati nel monitoraggio CDAI, CRP, SES e SEAS dopo la terapia di induzione sono diminuiti in modo significativo rispetto al pretrattamento ( $p < 0,0001$ ).

In conclusione, le varianti a singolo nucleotide nei geni *FCGR3A*, *IL1R*, *TNFRSF1B*, *IL1B*, and *FAS* potrebbero essere un predittore di risposta primaria alla terapia con anti-TNF nei pazienti con malattia di Crohn.

**Parole chiave:** farmacogenetica, next-generation sequencing, anti-TNF, malattia di Crohn

#### Riferimento Bibliografico

[Walczak M](#) et al. *Front Pharmacol* 2020,11:1207

## INFETTIVOLOGIA

### INTERAZIONI FARMACOGENETICHE DI RIFAPENTINA E ISONIAZIDE CON EFAVIRENZ O NEVIRAPINA

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Tubercolosi e HIV rappresentano le cause principali di morte nel mondo. L'isoniazide rappresenta il farmaco di scelta nel trattamento della tubercolosi latente (LTBI), ma presenta notevoli problemi di aderenza (Horsburgh CR Jr et al. *Chest* 2010,137:401-9). Pertanto, è stato valutato l'uso di regimi di breve durata per le forme LTBI. Un regime settimanale a base di rifapentina e isoniazide per 3 mesi è risultato efficace al pari di uno giornaliero a base di solo isoniazide per 9 mesi sia nei pazienti HIV negativi sia nei positivi (Sterling TR et al. *N Engl J Med* 2011,365:2155-66; Martinson NA et al. *N Engl J Med* 2011,365:11-20; Sterling TR et

al. *AIDS* 2016,30:1607–15). Inoltre, uno studio randomizzato in aperto (studio A5279) ha dimostrato la non inferiorità di un regime giornaliero con rifapentina e isoniazide per un mese rispetto al trattamento giornaliero con isoniazide per 9 mesi (Swindells S et al. *N Engl J Med* 2019,380:1001–11). Efavirenz e nevirapina sono substrati del CYP450 (Ward BA et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2003,306:287–300; Riska P et al. *Drug Metab Dispos* 1999,27:895–901), quindi associare l'induttore rifapentina può determinare una riduzione dell'esposizione (Williamson B et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2013,57:6366–9). Polimorfismi genetici possono predire l'aumento dell'esposizione plasmatica e la tossicità di isoniazide, efavirenz e nevirapina. L'isoniazide viene acetilato dall'N-acetiltrasferasi 2 (Huang YS et al. *Hepatology* 2002,35:883–9) ed è frequente la presenza di alleli non funzionanti del NAT2 (Huang YS et al. *Hepatology* 2003,37:924–30; Roy PD et al. *Pharmacogenomics* 2008,9:311–21; Ramachandran G, Swaminathan S. *Pharmacogenomics Pers Med* 2012,5:89–98), che determinano un fenotipo di acetilatore intermedio o lento e conseguente incremento dell'esposizione al farmaco nonché rischio di epatossicità e neuropatia (Sun F et al. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008,12:994–1002; Wang PY et al. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012,16:589–95; Cai Y et al. *PLoS One* 2012,7:e47769; Goel UC et al. *J Assoc Physicians India* 1992,40:671–2; Yamamoto M et al. *J Neurol Sci* 1996,135:51–4). L'esposizione a efavirenz e l'insorgenza di eventi avversi può essere predetta da polimorfismi del CYP2B6 (Desta Z et al. *Clin Pharmacol Ther* 2019,106:726–33), in particolare rs3745274, rs28399499, e rs4803419 (Holzinger ER et al. *Pharmacogenet Genomics* 2012,22:858–67). Infine, i metabolizzatori lenti CYP2B6 sono a maggior rischio di rash da nevirapina. La rifampicina è un potente induttore delle isoforme del CYP con conseguente riduzione delle concentrazioni dei farmaci metabolizzati dai citocromi come l'efavirenz, ma in caso di uso in associazione ad isoniazide in pazienti portatori di polimorfismi del CYP2B6 e NAT2 si può assistere al contrario ad un incremento delle concentrazioni di efavirenz (Kwara A et al. *AIDS* 2011,25:388–90; Dooley KE et al. *J Infect Dis* 2015,211:197–205; Luetkemeyer AF et al. *Clin Infect Dis* 2015,60:1860–3), probabilmente a causa dell'inibizione del CYP2A6, coinvolto nell'eliminazione del farmaco (di Iulio J et al. *Pharmacogenet Genomics* 2009,19:300–9; Abel L et al. *Lancet Infect Dis* 2018,18:e64–e75). Infine, la rifapentina induce il CYP3A4 (Dooley KE et al. *Clin Pharmacol Ther* 2012,91:881–8). I dati sull'interazione tra nevirapina ed antitubercolari sono attualmente scarsi. Scopo dello studio è stato quello di caratterizzare la farmacogenetica delle interazioni tra isoniazide + rifapentina con efavirenz + nevirapina in un sottogruppo di pazienti dello studio A5279.

Lo studio è stato condotto sui soggetti arruolati nello studio A5279, in trattamento da almeno 4 settimane con gli antiretrovirali efavirenz e nevirapina e randomizzati a ricevere rifapentina (300, 450 o 600 mg sulla base del peso) + isoniazide (300 mg/die). Sono stati inclusi 128 pazienti (87 trattati con efavirenz, 36 con nevirapina, 106 con rifapentina) sottoposti alle analisi di farmacogenetica. L'11% dei partecipanti è risultato metabolizzatore lento per il CYP2B6 mentre il 36% acetilatore lento NAT2. L'analisi farmacocinetica ha mostrato concentrazioni più alte di efavirenz ed una clearance più lenta nei metabolizzatori lenti CYP2B6. Alla settimana 4 il genotipo NAT2 è stato associato con modifiche nelle concentrazioni del farmaco. Alla settimana 2 le concentrazioni di efavirenz erano aumentate nel 74% degli acetilatori lenti e nel 7 % degli acetilatori rapidi, mentre negli acetilatori intermedi le concentrazioni sono variavano in base al genotipo CYP2B6 (incremento nel 32% dei metabolizzatori lenti o intermedi e nello 0% dei metabolizzatori normali). Una paziente asiatica con fenotipo di metabolizzatore lento CYP2B6 e acetilatore lento NAT2, trattata con efavirenz, ha presentato incremento di grado 3 di AST e ALT. Le concentrazioni di nevirapina sono risultate maggiori nei metabolizzatori lenti CYP2B6 al basale, mentre a 4 settimane concentrazioni più alte e clearance più lenta sono stati associati con acetilatori lenti NAT2. Il fenotipo di acetilatore lento è stato inoltre associato con le concentrazioni di rifapentina e 25-deacetilrifapentina, con nessuna influenza del genotipo CYP2B6.

Lo studio A5279 aveva mostrato che un mese di rifapentina + isoniazide è non-inferiore al trattamento di 9 mesi con isoniazide, con maggiore compliance (Swindells S et al. *N Engl J Med* 2019,380:1001–11). Questo sottostudio mostra i risultati dell'analisi farmacocinetica in 128 pazienti trattati con efavirenz o nevirapina nel gruppo rifapentina+isoniazide. Il fenotipo di acetilatore lento NAT2 è stato associato significativamente con le concentrazioni di rifapentina, 25-deacetilrifapentina in tutti i partecipanti, di efavirenz e nevirapina in alcuni sottogruppi. Inoltre, anche il fenotipo di metabolizzatore lento CYP2B6 è stato fortemente

associato con concentrazioni più elevate di efavirenz alla settimana 4. L'effetto del genotipo *NAT2* è probabilmente mediato dalle più elevate concentrazioni di isoniazide (Huang YS et al. *Hepatology* 2002,35:883–9; Huang YS et al. *Hepatology* 2003,37:924–30; Roy PD et al. *Pharmacogenomics* 2008,9:311–21; Ramachandran G, Swaminathan S. *Pharmacogenomics Pers Med* 2012,5:89–98). Infatti, rifapentina, nevirapina ed efavirenz non sono substrati del *NAT2* ma dei CYP epatici, e l'isoniazide è un inibitore del *CYP3A4*, *CYP2A6*, *CYP1A2* e *CYP2C19* (Wen X et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2002,57:799–804). Rifapentina, nevirapina ed efavirenz sono inoltre induttori di diversi enzimi e trasportatori (Aristoff PA et al. *Tuberculosis* 2010,90:94–118). Pertanto, le concentrazioni plasmatiche ed i cambiamenti nel tempo in questo studio riflettono la competizione tra l'induzione enzimatica e l'inibizione da parte dell'isoniazide.

In conclusione, questo studio mostra che i soggetti HIV+ acetilatori lenti *NAT2* in trattamento con efavirenz o nevirapina presentano una variabilità interindividuale nella farmacocinetica di rifapentina, 25-desacetilrifapentina, efavirenz e nevirapina. Inoltre, il genotipo del *CYP2B6* che determina il fenotipo di metabolizzare lento è risultato associato con la variabilità interindividuale nelle concentrazioni di efavirenz. Sono tuttavia necessari studi su coorti più ampie per confermare questi risultati.

Limiti dello studio sono rappresentati dal ridotto numero di soggetti arruolati per valutare adeguatamente l'associazione di farmacogenetica.

**Parole chiave:** infezione HIV, *CYP2B6*, *NAT2*, rifapentina, isoniazide, efavirenz, nevirapina

#### Riferimento bibliografico

Haas DW et al. *Pharmacogenet Genomics* 2020 Aug 17 online ahead of print

## LA METANALISI DEL MESE

### UNA META-ANALISI DELLA CORRELAZIONE TRA I POLIMORFISMI DEL GENE *ADRB2* E LA RISPOSTA CLINICA AL SALBUTAMOLO IN PAZIENTI AFFETTI DA ASMA

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

Il salbutamolo è un agonista dei recettori  $\beta_2$  adrenergici largamente utilizzato in pratica clinica per il trattamento del broncospasmo e dell'asma bronchiale. In letteratura sono presenti diversi studi farmacogenetici che sono stati condotti al fine di valutare la potenziale correlazione tra alcune varianti del gene codificante per i recettori  $\beta_2$  (*ADRB2*) e la risposta clinica al salbutamolo. Nello specifico, sono due i polimorfismi genetici di *ADRB2* che sono risultati essere i più studiati nell'ambito, e sono rs1042713 (Arg16Gly) e rs1042714 (Gln27Glu). I risultati prodotti da tali studi sono stati spesso contrastanti tra loro e solo una meta-analisi, pubblicata nel 2009, ha fornito una stima cumulativa delle evidenze riguardo al valore dello SNP rs1042713 come fattore genetico predittivo della risposta al salbutamolo in pazienti pediatrici affetti da asma. Essendo stati pubblicati ulteriori studi primari nell'ambito dopo quella data, obiettivo del presente studio è stato quello di condurre una revisione sistematica della letteratura, seguita da meta-analisi, capace di produrre una stima conclusiva aggiornata dell'associazione tra rs1042713 e rs1042714 e la risposta a breve termine al salbutamolo, somministrato per via inalatoria a pazienti affetti da asma.

La ricerca bibliografica è stata condotta nel mese di dicembre 2019 utilizzando i database di MEDLINE, EMBASE e CENTRAL. Sono stati definiti come eleggibili tutti gli studi di natura osservazionale (con gruppo di controllo) o sperimentale in cui: i) i pazienti arruolati fossero affetti da asma e trattati con salbutamolo; ii)

l'outcome analizzato fosse FEV1.0%, ossia il volume d'aria che può essere espirato con uno sforzo massimale in un secondo, dopo che il paziente ha eseguito una piena ispirazione; iii) venisse valutata la correlazione tra rs1042713 e/o rs1042714 e la risposta clinica al salbutamolo; iv) FEV1.0% venisse misurato poco dopo l'inalazione del farmaco. Per ciascuno studio, sono stati estratti i dati riguardo al disegno dello studio, caratteristiche demografiche dei pazienti, varianti genetiche analizzate e metodo di genotipizzazione utilizzato, abitudine al fumo, severità dell'asma, eventuali comorbidità, eventuale effettuazione della broncocostrizione provocata da metacolina, posologia del farmaco e tempo di misurazione della FEV1.0%. La qualità degli studi è stata valutata usando i criteri del "Quality of Genetic studies (Q-Genie) tool". La stima meta-analitica è stata prodotta applicando una meta-analisi ad effetti random ed è stata espressa come differenza media della FEV1.0% (e relativi intervalli di confidenza al 95%) tra i diversi genotipi. Sono state condotte analisi per sottogruppi sulla base dell'età (pazienti adulti o pediatrici), del fatto che venisse o meno testata la broncocostrizione tramite somministrazione di metacolina e dalla presenza o meno di altre comorbidità. Sono state, inoltre, condotte analisi di sensibilità per identificare le eventuali cause di eterogeneità tra gli studi e, infine, è stata verificata la presenza di *publication bias* tramite *funnel plot*.

Dalla ricerca bibliografica sono emersi 273 studi, di cui 7 sono stati considerati come eleggibili per la meta-analisi. Tutti gli studi inclusi erano studi di coorte e arruolavano pazienti di differenti origini etniche. In 4 di questi lavori sono state investigate entrambe le varianti in relazione a FEV1.0%, mentre nei rimanenti 3 è stato studiato solo lo SNP rs1042713. Nessuno studio è emerso essere di bassa qualità. Dalla meta-analisi non emerge alcuna correlazione statisticamente significativa tra le due varianti in studio e la risposta al salbutamolo espressa come FEV1.0%, qualsiasi fosse il confronto analizzato (ad esempio, rs1042713, GG vs AA: -1.97, 95% CI -6.85 – 2.91,  $I^2=89%$ ; rs1042714, CC vs GG: 1.60, 95% CI -6.30 – 9.50,  $I^2=89%$ ). Da tali analisi è emersa una forte eterogeneità tra gli studi le cui cause sono state esplorate mediante analisi per sottogruppi. Nello specifico, suddividendo gli studi primari in base all'età dei pazienti (pazienti pediatrici e adulti), è emersa una correlazione statisticamente significativa tra lo SNP rs1042713 e la risposta a salbutamolo nei pazienti adulti (N studi=2; AG vs AA: -6.10, 95% CI -10.56 – -1.63). Analogamente, per la stessa variante si è evinta un'associazione statisticamente significativa meta-analizzando gli studi in cui la broncocostrizione con metacolina non è stata effettuata (N studi=2; GG vs AA: 3.92, 95% CI 0.54 – 7.29,  $I^2=0%$ ) e in cui i pazienti fossero privi di comorbidità (N studi=4; GG vs GA: 1.93, 95% CI 0.10 – 3.77,  $I^2=0%$ ). Si evidenzia, tuttavia, come la numerosità degli studi analizzati nei diversi sottogruppi sia estremamente bassa (il numero di studi varia da un minimo di 2 a un massimo di 4). Le analisi di sensibilità hanno di base confermato i risultati prima riportati.

Il presente studio rappresenta la meta-analisi più aggiornata di cui disponiamo che investighi la correlazione tra le varianti ADBR2 rs1042713, rs1042714 e la risposta clinica al salbutamolo. Dal presente lavoro non emerge una correlazione statisticamente significativa tra i due SNPs analizzati e l'outcome studio. Tuttavia, gli Autori del presente lavoro suggeriscono che tali risultati non possano essere considerati come conclusivi alla luce di alcune limitazioni intrinseche al lavoro ivi condotto, quali sono: i) l'esclusione dalla meta-analisi di 4 studi potenzialmente includibili ma per i quali non erano disponibili pubblicamente i risultati; ii) l'impossibilità di condurre meta-analisi per sottogruppi in base alla severità dell'esacerbazione dell'asma, fattore noto dalla clinica per impattare fortemente sulla risposta al salbutamolo; purtroppo, però, non è stato possibile effettuare questo tipo di sotto-analisi per mancanza di dati espliciti a riguardo; iii) la dimensione campionaria su cui è stata calcolata la stima meta-analitica è modesta.

Le varianti ADBR2 rs1042713 e rs1042714 non sono risultate essere predittive della risposta clinica al salbutamolo in pazienti affetti da asma.

**Parole chiave:** salbutamolo, asma, ADBR2

#### Riferimento bibliografico

[Hikino K](#) et al. *JMIR Res Protoc* 2019, 8(9):e14759



### 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	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 Debora Curci (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

### Archivio SIF-Farmacogenetica

### Edicola Virtuale SIF

### DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](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 intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.