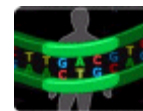




## SIF - FARMACOGENETICA



### Newsletter Numero 133 – Novembre 2020

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

#### SOMMARIO

##### **Neuropsichiatria**

- Ipometilazione della regione promotore del gene del trasportatore della serotonina come predittore della risposta al trattamento con antidepressivi nella depressione maggiore – uno studio di replicazione
- Farmacogenetica e sviluppo di discinesia da levodopa in pazienti affetti da Parkinson: uno studio di coorte

##### **Oncologia**

- Effetto dei polimorfismi di SLCO1B1 sulla clearance del metotressato ad alte dosi nei bambini e nei giovani adulti con leucemia e linfoma linfoblastico

##### **infettivologia**

- Fattori genetici di rischio nello sviluppo di danno epatico indotto da trattamenti anti tubercolosi con isoniazide

#### **NEUROPSICHIATRIA**

#### **IPOMETILAZIONE DELLA REGIONE PROMOTORE DEL GENE DEL TRASPORTATORE DELLA SEROTONINA COME PREDITTORE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON ANTIDEPRESSIVI NELLA DEPRESSIONE MAGGIORE – UNO STUDIO DI REPLICAZIONE**

*A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu*

Numerosi studi sulla farmacogenetica del disturbo depressivo maggiore (DDM) hanno esaminato geni appartenenti al sistema serotoninergico e, in particolare, il gene che codifica per il trasportatore della serotonina (SLC6A4). Nonostante l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci antidepressivi quali inibitori selettivi della ri-captazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), una percentuale di pazienti che arriva fino al 60% non mostra una risposta al primo trattamento. Il polimorfismo funzionale 5-HTTLPR, localizzato nella regione promotore del gene SLC6A4, è stato ampiamente investigato in relazione a un suo potenziale ruolo nella predisposizione alla risposta ai farmaci antidepressivi, ma i risultati sono stati controversi. Nei partecipanti di origine europea, ma non in

quelli di origine asiatica, l'allele 5-HTTLPR S sembra essere associato ad una minore probabilità di risposta, ma l'effetto è risultato modesto. Negli ultimi anni, numerosi studi hanno iniziato a indagare il ruolo dei processi epigenetici nella predizione della risposta ai trattamenti farmacologici nei disturbi dell'umore. La metilazione della regione promotore e delle regioni enhancer è generalmente associata ad un silenziamento dell'espressione genica. Nel caso del gene SLC6A4, la metilazione di un'isola CpG localizzata nella regione di controllo della trascrizione è risultata in grado di influenzare i livelli di mRNA del gene. In particolare, una ipermetilazione di tale regione, associata con una riduzione dei livelli di espressione del gene, è risultata associata a diagnosi di DDM, maggiore severità di sintomi depressivi e comorbidità con DDM nei pazienti con disturbo di panico. In uno studio precedente, gli autori hanno mostrato un'associazione tra ipometilazione della regione promotore del gene SLC6A4 e una peggiore risposta agli SSRI dopo 6 settimane di trattamento in un campione comprendente 94 pazienti di origine caucasica con DDM. Scopo dell'attuale studio è stato quello di validare tale risultato in un campione indipendente di pazienti con DDM in trattamento con antidepressivi in un setting naturalistico.

Lo studio ha incluso 236 pazienti con DDM in accordo con i criteri del DSM-IV (138 donne, età media 48,26 ± 15,9 anni) reclutati presso l'Università di Muenster, Germania, tra il 2004 e il 2011. Sono stati inclusi soltanto pazienti trattati con antidepressivi per almeno sei settimane consecutive. I criteri di esclusione comprendevano: trattamento con inibitori delle monoammino ossidasi, con valproato o terapia elettroconvulsivante; diagnosi di disturbo bipolare, disturbi psicotici, disturbi da abuso di sostanze, disabilità intellettiva, severe comorbidità neurologiche, neurodegenerative, cardiologiche, endocrinologiche o immunologiche. I sintomi depressivi sono stati valutati tramite la Hamilton Depression Scale (HAM-D-21) su base settimanale. Nella prima settimana, 69 pazienti hanno ricevuto SNRI, 32 SSRI, 32 antidepressivi triciclici (TCA), 85 antidepressivi specifici noradrenergici e serotoninergici (NaSSA), 8 inibitori della ricaptazione della noradrenalina (NRI) e 1 un inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina. È stata effettuata una sott-analisi in un sottogruppo comprendente 110 pazienti trattati in maniera prevalente con SSRI o SNRI.

La metilazione di nove isole CpG nella regione promotore del gene SLC6A4 è stata valutata su DNA genomico tramite PCR. Inoltre, il polimorfismo 5-HTTLPR è stato genotipizzato in tutti i campioni. I pazienti sono stati quindi raggruppati in pazienti portatori di varianti associate a espressione genica ridotta (n=166) o espressione genica normale (n=56). La risposta al trattamento è stata definita in base alla variazione dello score HAM-D-21 a sei settimane rispetto alla settimana 1. L'effetto della metilazione sulla risposta al trattamento è stato analizzato tramite la costruzione di un modello di regressione lineare, corretto per lo score HAM-D al baseline. L'associazione tra la metilazione e la risposta valutata come variabile categorica (riduzione pari ad almeno il 50% dello score HAM-D alla settimana 6) o la remissione (score HAM-D ≤ 7 alla settimana 6) è stata valutata mediante la costruzione di un modello di regressione logistica.

I livelli medi di metilazione della regione promotore del gene SLC6A4 non sono risultati significativamente associati con età, sesso, score HAM-D-21 al baseline, età all'esordio, durata di malattia, numero di ospedalizzazioni, numero di tentativi di suicidio o genotipo del polimorfismo HTTLPR. I livelli medi di metilazione della regione promotore del gene SLC6A4 sono risultati associati con la variazione dello score HAM-D (beta = -0,15, p = 0,015). È stata inoltre evidenziata un'associazione nominale tra le isole CpG8 (chr17:30,236,141) e CpG9 (chr17:30,236,156) e la variazione dello score HAM-D-21. Risultati simili sono stati osservati anche nel sottogruppo di pazienti trattati con SSRI o SNRI (beta = -0,21, p = 0,021).

I livelli di metilazione medi sono risultati associati anche con la risposta valutata come tratto dicotomico (riduzione HAM-D ≥50% alla settimana 6 rispetto alla settimana 1: p = 0,005, odds ratio = 1,27). Le isole CpG2 (chr17:30,236,083; p = 0,006) e CpG8 (chr17:30,236,141; p = 0,002) sono risultate associate all'outcome dopo correzione per test multipli secondo Bonferroni. Nel sottocampione di pazienti trattati con SSRI o SNRI è stata confermata l'associazione tra livelli di metilazione e risposta al trattamento (p = 0,003, odds ratio = 1,49). Infine, è stata evidenziata un'associazione significativa tra i livelli medi di metilazione e la remissione sia nell'intero campione (p = 0,01, odds ratio = 1,24) sia nel sottocampione di pazienti trattati con SSRI e SNRI (p = 0,044, odds ratio = 1,28).

Lo studio suggerisce che una ipometilazione del gene SLC6A4 possa essere associata a minore probabilità di risposta al trattamento e di remissione in pazienti con DDM trattati con farmaci antidepressivi per sei settimane. Una ipometilazione dovrebbe indurre un aumento dei livelli di mRNA del gene. Pertanto, l'osservazione di un'associazione tra ipometilazione e peggiore risposta al trattamento è in contrasto con studi precedenti che suggerivano una peggiore risposta nei carrier della variante meno attiva 5-HTTLPR S, che comporta livelli di espressione ridotti. Gli autori ipotizzano diversi fattori clinici (ad esempio storia di comportamento suicidario) o biologici (variazioni a livello di altri geni del sistema serotoninergico) potenzialmente in grado di spiegare questa discrepanza nei risultati, oltre alla possibilità che altre isole CpG oltre a quelle genotipizzate possano giocare un ruolo.

I limiti dello studio comprendono la scelta di reclutare pazienti in un setting naturalistico (utilizzo di diverse classi di farmaci, differenza nei dosaggi tra i partecipanti e variazioni del farmaco e dei dosaggi nel corso del trattamento). Inoltre, l'assenza di dati di follow-up non permette di avere informazioni sulla risposta a lungo termine dei pazienti.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra ipometilazione della regione promotore del gene SLC6A4 e minore probabilità di risposta agli antidepressivi a sei settimane in pazienti con disturbo depressivo maggiore.

**Parole chiave:** antidepressivi, disturbo depressivo maggiore, SLC6A4

#### Riferimento bibliografico

[Schiele MA et al.](#) Int J Neuropsychopharmacol 2020 Oct 30 Online ahead of print

---

## FARMACOGENETICA E SVILUPPO DI DISCINESIA DA LEVODOPA IN PAZIENTI AFFETTI DA PARKINSON: UNO STUDIO DI COORTE

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

La levodopa (L-DOPA) è un precursore della dopamina e rappresenta il principale farmaco utilizzato nel trattamento dei sintomi della malattia di Parkinson per ristabilire livelli normali di neurotrasmettitore cerebrale (Olanow CW *Mov Disord* 2019,34(6):812-5; Tran TN et al. *J Neural Transm* 2018,125(8):1109-17; Verschuur CVM et al. *N Engl J Med* 2019,380(4):315-24; You H et al. *Cell Tissue Res* 2018,373(1):111-35). Tuttavia, pazienti trattati nel lungo termine possono sviluppare eventi avversi come la discinesia indotta da levodopa (Levodopa-induced Dyskinesia, LID; Alice M et al. *J Park Dis* 2012,3:189-98; Eusebi P et al. *Npj Park Dis* 2018,4:33; Ray Chaudhuri K et al. *Mov Disord* 2018,33(6):909-19; Sharma JC et al. *Parkinsonism Relat Disord* 2010,16(8):490-7). I principali fattori di rischio di LID sono l'età di insorgenza, la gravità e la durata della malattia e della terapia con levodopa (Alice M et al. *J Park Dis* 2012,3:189-98; Eusebi P et al. *Npj Park Dis* 2018,4:33; Ray Chaudhuri K et al. *Mov Disord* 2018,33(6):909-19; Sharma JC et al. *Parkinsonism Relat Disord* 2010,16(8):490-7; Turcano P et al. *Neurology* 2018,91(24):e2238-43). Altri fattori di rischio sono il sesso femminile, l'indice di massa corporea, lo status di non fumatore, una grave compromissione motoria e funzionale, il fenotipo non-tremor dominant, una marcata asimmetria del rapporto di captazione del caudate all'esame DaTscan (Espay AJ et al. *Ann Neurol* 2018,84(6):797-811; Leta V et al. *Expert Opin Drug Saf* 2019,18(12):1203-18), la dose equivalente di levodopa (levodopa equivalent dose, LED) ed il profilo farmacogenetico di pazienti con Parkinson (Ciccacci C, Borgiani P. *Neural Regen Res* 2019,14(1):75; dos Santos EUD et al. *J Pharm Pharmacol* 2019,71(2):206-12; Kalinderi K et al. *Int J Neurosci* 2019,129(4):384-92; Sampaio TF et al. *J Clin Pharmacol* 2018,58(7):920-6; Tomlinson CL et al. *Mov Disord* 2010,25(15):2649-53), con eterogeneità interindividuale nella risposta al trattamento (Comi C et al. *Int J Mol Sci* 2017,18(2):242; Freitas M et al. *Semin Neurol* 2017,37(02):147-57; Kaiser R et al. *Neurology* 2003,60(11):1750-5; Politi C et al. *NeuroMol Med* 2018,20(1):1-17; Schumacher-Schuh AF et al. *Pharma-*

cogenomics 2014,15(9):1253–71). In particolare, i polimorfismi dei recettori dopaminergici (DRD), dei trasportatori della dopamina (DAT), degli enzimi metabolizzatori (catecol-O-metiltrasferasi, COMT, e monoamino ossidasi B, MAOB) sono stati correlate con lo sviluppo di LID e possono essere utili nel monitoraggio dell'efficacia e degli eventi avversi (Kalinderi K et al. *Int J Neurosci* 2019,129(4):384–392; Comi C et al. *Int J Mol Sci* 2017,18(2):242; Politi C et al. *NeuroMol Med* 2018,20(1):1–17; Strafella C et al. *Front Neurol* 2018,9:701).

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la possibile influenza di varianti genetiche funzionali dei geni DRD1, DRD2, DAT1 e COMT nello sviluppo di LID nei pazienti affetti da Parkinson.

Lo studio è stato condotto sui 220 soggetti affetti da malattia di Parkinson idiopatica tra gennaio 2015 e dicembre 2017, di età superiore ai 40 anni, in trattamento con L-DOPA in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antiparkinsoniani per almeno 2 anni. Tra i pazienti arruolati, 51 hanno presentato LID durante la malattia, con un'incidenza del 23,2%. Questi pazienti erano più giovani al momento dell'esordio, con malattia di durata più lunga e più grave, L-DOPA e LED più elevati ( $p < 0.05$ ). Nessuna associazione significativa tra la presenza di varianti alleliche e LID è stata rilevata. L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un'insorgenza più precoce di LID nei portatori del genotipo COMT L/L (rs4680), rispetto ai pazienti con genotipo H/L e H/H (7 versus 17 anni,  $p = 0.041$ ), anche se non significativa dopo correzione di Bonferroni. L'analisi multivariata ha mostrato un aumento del rischio di LID sulla base del LED (HR=1.001;  $p = 0.009$ ) e della presenza della variante COMT L/L (HR=2.9;  $p = 0.010$ ). Un effetto protettivo è stato invece osservato per la durata della terapia (HR=0.48;  $p = 0.000$ ) e la variante VNTR del gene DAT1 (HR=0.119;  $p = 0.008$ ) dopo correzione di Bonferroni. Dopo aggiustamento per LED, l'analisi di regressione ha mostrato un'associazione significativa tra lo sviluppo di discinesia e la presenza della variante COMT L/L (HR=3.84;  $p = 0.012$ ) ed un effetto protettivo per il polimorfismo DAT VNTR (HR=0.115;  $p = 0.023$ ).

Lo sviluppo di complicanze motorie come la LID nei pazienti con malattia di Parkinson può essere associato alla presenza di polimorfismi nei geni DRD1, DRD2, DAT1 e COMT (dos Santos EUD et al. *J Pharm Pharmacol* 2019,71(2):206-12; Kalinderi K et al. *Int J Neurosci* 2019,129(4):384–92; Politi C et al. *NeuroMol Med* 2018,20(1):1–17; Schumacher-Schuh AF et al. *Pharmacogenomics* 2014,15(9):1253–71; dos Santos EUD et al. *Neuromolecular Med* 2019,21(3):295-302). L'identificazione di biomarker predittivi è una priorità della ricerca nell'ambito della malattia di Parkinson, considerata la compromissione grave della vita quotidiana e l'aumento dei costi di trattamento (Strafella C et al. *Front Neurol* 2018,9:701; Balestrino R, Marti-nez-Martin P. *J Neurol Sci* 2017,373:173–8; Bovolenta T et al. *Clin Interv Aging* 2017,12:2095–108; Rodríguez Vicente AE et al. *DrugMetab Pers Ther* 2018,33(4):159–63). In questo studio non è stata riscontrata associazione significativa tra LID e presenza di varianti DRD1 e DRD2, in contrasto con dati pubblicati in precedenza (dos Santos EUD et al. *J Pharm Pharmacol* 2019,71(2):206-12), probabilmente a causa della diversa metodologia utilizzata. Un'associazione significativa è stata invece riscontrata per DAT1 e COMT, sebbene non confermata dopo correzione di Bonferroni, in accordo con la letteratura (dos Santos EUD et al. *J Pharm Pharmacol* 2019,71(2):206-12; Kaiser R et al. *Neurology* 2003,60(11):1750–5; de Lau LML et al. *Mov Disord* 2012,27(1):132-5). Un aumento del rischio di LID è stato riscontrato in portatori di genotipo COMT LL dopo analisi di regressione di Cox, in accordo con lo studio di Sampaio et al. (Sampaio et al. *J Clin Pharmacol* 2018,58(7):920-6). L'allele L è stato infatti associato con una riduzione di 3-4 volte dell'attività dell'enzima COMT (Sampaio et al. *J Clin Pharmacol* 2018,58(7):920-6; Muellner J et al. *Par-kinsonism Relat Disord* 2015,21(5):471-6). Un effetto protettivo è stato, inoltre, riscontrato in presenza del genotipo VNTR DAT1 9/9 all'analisi di regressione di Cox, non confermato dopo correzione di Bonferroni.

In conclusione, questo studio mostra che la variante rs4680 del gene COMT è associata con LID nei pazienti con malattia di Parkinson, con aumento del rischio di insorgenza in portatori del genotipo L/L.

Tra i limiti di questo studio troviamo le dimensioni del campione, che rende necessaria la valutazione di un numero maggiore di soggetti per confermare i risultati ottenuti.

**Parole chiave:** Parkinson, DRD1, DRD2, DAT1, COMT, levodopa

Riferimento bibliografico

[dos Santos EUD et al. Mol Biol Rep 2020, 47\(11\):8997-9004](#)

## ONCOLOGIA

### EFFETTO DEI POLIMORFISMI DI SLCO1B1 SULLA CLEARANCE DEL METOTRES-SATO AD ALTE DOSI NEI BAMBINI E NEI GIOVANI ADULTI CON LEUCEMIA E LINFOMA LINFOLASTICO

*A cura delle Dott.sse Stefania Braidotti e Raffaella Franca*

Il metotressato (MTX) è un farmaco antitumorale appartenente alla classe degli antimetaboliti. È un antagonista dell'acido folico e viene impiegato nel trattamento delle neoplasie ematologiche nei bambini e nei giovani adulti. L'aggiunta alla terapia del MTX ad alte dosi (HD, >500 mg/m<sup>2</sup> per dose) ha significativamente migliorato la sopravvivenza dei pazienti con leucemia linfoblastica acuta del tipo B (LLA-B) e ridotto le recidive a carico del sistema nervoso nei pazienti affetti da linfoma linfoblastico. Sebbene altamente efficace, il MTX-HD ha una ridotta finestra terapeutica e necessita pertanto di monitoraggio per ridurre il rischio di tossicità grave (ad es. mielosoppressione, mucosite, epatotossicità, nefrotossicità e neurotossicità); presenta inoltre una significativa variabilità interpaziente nella clearance (CL), con un aumento di tossicità osservabile in seguito ad una lenta eliminazione del farmaco (CL ridotta) ed efficacia ridotta in seguito a CL elevata. Il MTX è soggetto principalmente ad escrezione renale, ma sia i trasportatori presenti nei reni che nel fegato sono importanti per la CL a causa di un contributo significativo dato dalla circolazione enteroepatica. Il pathway del MTX è complessa ed include numerosi trasportatori ed enzimi. I polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATPs codificati dai geni SLCO) sono trasportatori coinvolti nell'entrata di vari substrati all'interno delle cellule. Il trasportatore OATP1B1 per il MTX si trova nel fegato ed è localizzato sulla membrana basolaterale degli epatociti. Il suo gene SLCO1B1 presenta diversi polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) che ne alterano la funzione, tra cui le varianti missenso rs4149056 (c.521T>C, p.Val174Ala presente nel 15% della popolazione di origine europea e asiatica) e rs2306283 (c.388A>G, p.Asn130Asp). Studi genome-wide hanno dimostrato il ruolo delle varianti di SLCO1B1 sulla farmacocinetica del MTX, in particolare per quanto riguarda la CL, spiegando in tal modo il 10% di variabilità osservabile tra i pazienti. La sola variante SLCO1B1 521T>C spiega il 2% della variabilità, con pazienti con genotipo CC aventi, in media, una CL del MTX ridotta del 13% rispetto ai pazienti con genotipo TT.

Gli attuali protocolli del Children's Oncology Group aggiustano il dosaggio del MTX-HD sulla base della superficie corporea e non tengono conto dell'impatto di eventuali fattori clinici e genetici; pertanto sarebbe possibile massimizzare l'efficacia del farmaco riducendone al minimo la tossicità generando degli algoritmi di dosaggio del MTX-HD che includano tali fattori in qualità di covariate. In particolare gli autori si sono concentrati sui due polimorfismi in SLCO1B1 (521T>C e 388A>G), valutando il loro effetto in particolare sulla CL del MTX, in 106 pazienti con neoplasie ematologiche (età mediana (range interquartile): 10.1 (0.6–27.6) anni; di cui 19 maggiorenni, 50% maschi, 83% bianchi) dopo trattamento con almeno un ciclo di MTX-HD. Il DNA genomico è stato estratto da sangue o saliva e la genotipizzazione per le varianti di interesse di SLCO1B1 è stata effettuata utilizzando pannelli MassARRAY iPLEX Gold SNP multiplex. Nella coorte di studio la frequenza dell'allele minore è risultata essere 16% per lo SNP 521T>C e 45% per lo SNP 388A>G. Sono state raccolte informazioni cliniche tra cui diagnosi, sesso, razza/etnia, età, dosaggio di MTX, livelli plasmatici di MTX seriali e valori basali di creatinina e bilirubina totale prima di ogni ciclo di MTX-HD. Tutti i soggetti hanno ricevuto MTX-HD per via endovenosa, sulla base della superficie corporea; la dose di MTX e

la modalità di infusione sono stati anch'essi inclusi nella raccolta dei dati e nei modelli farma-cocinetici (n = 98, il 10% della dose totale di MTX somministrata a bolo in 0.5 ore ed il successivo 90% in 23.5 ore). I livelli plasmatici di MTX sono stati misurati mediante immunodosaggio (limiti di rilevamento 0.04–1200  $\mu\text{M}$ ) a 24, 42 e 48 ore dopo l'inizio della somministrazione e successivamente almeno giornalmente fino al raggiungimento di livelli di MTX inferiori a 0.10  $\mu\text{M}$ , come previsto dal protocollo di trattamento di ciascun paziente. Sono state analizzati i livelli plasmatici del farmaco in 1990 prelievi afferenti a 396 cicli di HD-MTX (di cui 360 a 5g/m<sup>2</sup>; valore mediano (range) per paziente per corso: 5 (1–20)).

I principali parametri del modello farmacocinetico bicompartimentale quali CL (L/hr), V1 (volume di distribuzione dal compartimento centrale, L), Q (clearance intercompartimentale, L/hr) e V2 (volume di distribuzione dal compartimento periferico, L) sono stati ottenuti inizialmente senza includere le covariate cliniche e del genotipo (Stima (SE) [95% CI]; CL: 7.14 (0.44) [6.28,8.00], V1: 24.64 (1.06) [22.56, 26.72], Q: 0.007 (0.01) [0.05, 0.09], V2: 2.50 (0.22) [2.07, 2.93]). Tali parametri mostravano una grande variabilità interindividuale con coefficienti di variazione di 50%, 55%, 85% e 95% rispettivamente. Tra le covariate cliniche studiate, il peso del paziente spiegava la maggior parte della variabilità riscontrata tra individui in tutti i parametri farmacocinetici (P<0.001). Dopo aver incluso la covariata del peso nel modello farmacocinetico, è stato valutato il contributo degli SNP di SLCO1B1 (521T>C e 388A>G) sulla variabilità nella CL del MTX-HD. I due SNP sono stati valutati prima singolarmente (comportando in entrambi i casi un miglioramento della correlazione per il modello) e poi in combinazione, senza ulteriori miglioramenti nel modello. L'aggiunta delle singole varianti SLCO1B1 (521T>C e 388A>G) ha migliorato ulteriormente il modello (P<0.05 per ciascuna variante). Rispetto al modello farmacocinetico base, la variabilità interindividuale nei parametri CL, V1, Q, and V1 si riduceva in modo significativo introducendo le covariate cliniche e genetiche nel modello (rispettivamente 33%, 36%, 73% e 82%). Per esaminare come i genotipi di interesse influenzino la CL, sia da soli che mediante la loro interazione, è stata calcolata la CL per ogni variante genomica come percentuale rispetto alla CL prevista per il wild-type con il peso mantenuto costante. Il genotipo wild-type (TT) per la variante 521T>C è stato confrontato con qualsiasi genotipo variante (CC o CT) a causa del basso numero di pazienti con genotipo omozigote variante (n=3). Per la variante 388A>G, i tre genotipi sono stati considerati separatamente. I pazienti omozigoti wild-type SLCO1B1 521T>C ed i pazienti wild-type sia per SLCO1B1 521T>C che per 388A>G, sono stati considerati come i gruppi di riferimento per il confronto, con valore di CL del 100%. Quando entrambi i genotipi di interesse sono stati considerati congiuntamente, la CL prevista è risultata esser dipendente da entrambi i genotipi con un'apparente interazione tra queste due varianti (P=0.017). La riduzione della CL maggiore è stata osservata per i soggetti con uno o più alleli varianti per lo SNP 521T>C e wild-type (AA) per il locus 388A>G. Una riduzione minore della CL è stata osservata invece nei pazienti con uno o più alleli varianti 521T>C e uno o più alleli varianti 388A>G, suggerendo quindi che l'allele 388G possa determinare un aumento della CL per compensare la diminuzione della stessa, osservata per la variante 521T >C.

Lo studio eseguito ha permesso di individuare un'associazione tra la clearance del MTX-HD e le due varianti di SLCO1B1 (521T>C e 388A>G). La presenza della variante 521T>C è quindi associata a una clearance ridotta, mentre l'effetto della variante 388A>G dipende dal genotipo 521T>C, suggerendo un'interazione tra questi due genotipi. L'incorporazione del genotipo SLCO1B1 negli algoritmi di dosaggio del MTX-HD nei bambini e giovani adulti con neoplasie ematologiche potrebbe dunque aiutare a mantenere la concentrazione del farmaco all'interno di un intervallo terapeutico ottimale, minimizzando la tossicità e massimizzando l'efficacia del farmaco stesso.

**Parole chiave:** variante genica, tossicità, metotressato ad

#### Riferimento bibliografico

[Schulte RR et al.](#) Clin Transl Sci 2020 Sep 22 Online ahead of print

**INFETTIVOLOGIA****FATTORI GENETICI DI RISCHIO NELLO SVILUPPO DI DANNO EPATICO INDOTTO DA TRATTAMENTI ANTI TUBERCOLOSI CON ISONIAZIDE**

*A cura della Dott.ssa Elena Genova*

Il danno epatico indotto da farmaci (DILI, Drug-Induced Liver Injury) rientra tra le complicanze del trattamento con farmaci antitubercolari, specialmente in regimi contenenti l'isoniazide. Circa il 20% dei pazienti trattati con isoniazide come monoterapia, o in combinazione con altri farmaci per la tubercolosi (TB), possono sviluppare un aumento transiente e asintomatico degli enzimi epatici che solitamente si risolve senza la necessità di interrompere la terapia. Recentemente si è registrato che in un'ampia coorte prospettica in Cina, il 5.4% dei pazienti in terapia anti-TB ha sviluppato DILI. Nel 16% dei casi i pazienti hanno sviluppato sintomi quali epatotossicità incluso ittero e nel 5.3% insufficienza epatica acuta. L'acetilidrazina, metabolita dell'isoniazide, è generalmente considerata un fattore chiave nello sviluppo di DILI ed è prodotta dall'enzima N-acetiltransferasi 2 (NAT2). Questo metabolita può essere ulteriormente metabolizzato da parte dei citocromi P450 in un prodotto tossico, non ancora ben identificato, oppure da parte di NAT2 con la formazione di diacetilidrazina meno tossica. In letteratura si riporta che gli acetilatori veloci formano efficientemente diacetilidrazina con conseguenti bassi livelli di acetilidrazina e del metabolita tossico prodotto dai P450. Inoltre, si ipotizza che gli acetilatori lenti, ovvero con attività di NAT2 mancante, formino più alte concentrazioni di un ulteriore metabolita tossico, ovvero l'idrazina, mediante il clivaggio del legame amidico sull'isoniazide per formare l'acido isonicotinico. Diversi studi di meta-analisi hanno identificato correlazioni tra varianti di NAT2 e sviluppo di DILI dopo assunzione di isoniazide indicando che gli acetilatori lenti hanno maggiore rischio di sviluppare la reazione avversa (odds ratio, OR variabile tra 1.59 e 6.42 dipendente dalla popolazione studiata e dal criterio utilizzato per definire gli acetilatori lenti). Oltre alle varianti di NAT2, sono stati indagati altri candidati di rischio tra cui CYP2E1, SOD2, PXR e isoforme delle GST e delle carbossiesterasi. Anche il genotipo dell'antigene leucocitario umano (HLA) è stato identificato come fattore di rischio per la predisposizione allo sviluppo di DILI.

Lo scopo degli autori è quello di effettuare uno studio GWAS insieme all'analisi di geni candidati in un nuovo gruppo di 55 pazienti con TB di etnia indiana con DILI da isoniazide da moderata a severa e 1199 controlli, e in una coorte più ampia rispetto a quelle già analizzate in letteratura formata da 70 pazienti europei e 10397 controlli. La maggior parte dei casi sono stati trattati con un regime anti-TB standard mentre tutti sono stati trattati con isoniazide. Sono stati analizzati polimorfismi a singolo nucleotide mediante una meta-analisi GWAS trans-etnica insieme all'analisi del genotipo dell'HLA e di geni candidati.

L'analisi GWAS effettuata ha identificato un'associazione significativa per uno SNP nel gene ASTN2 (rs117491755, OR 4.37; 95% CI 2.70-7.06,  $P=1.8 \times 10^{-9}$ ) esclusivamente per i pazienti europei. Questo gene codifica per una proteina che influenza la struttura sinaptica mediante degradazione di proteine di superficie. Tuttavia, il polimorfismo non è risultato significativo nel gruppo della popolazione indiana. Per l'HLA, è risultato significativo l'aplotipo HLA-B\*52:01 (meta-analisi OR 2.67; 95%CI 1.63-4.37;  $P=9.4 \times 10^{-5}$ ) in entrambe le coorti di pazienti. Tuttavia, dato che questo raro aplotipo, già noto come fattore di rischio per lo sviluppo di malattie autoimmuni, non è risultato presente nei pazienti che assumevano isoniazide come monoterapia, gli autori hanno concluso che possa non essere un buon marcatore per lo sviluppo di DILI da isoniazide ma probabilmente da altri farmaci anti-TB. Data la scarsa significatività dell'analisi GWAS, gli autori si sono focalizzati sull'analisi di geni candidati come NAT2, il cui genotipo e fenotipo è già stato ampiamente correlato alla predisposizione allo sviluppo di DILI indotta da isoniazide. In particolare, la frequenza di NAT2\*5 è risultata più bassa nei casi (OR 0.69; 95%CI 0.57-0.83,  $P=0.01$ ) mentre NAT2\*6 e NAT2\*7 sono risultate più frequenti (OR 1.89; 95%CI 0.84-4.22;  $P=0.004$ ). In questo studio NAT2\*5 è risultato un fattore protettivo mentre NAT2\*6 e NAT2\*7 sono risultati fattori di rischio in entrambe le

coorti analizzate. Infine, gli autori hanno studiato altri 4 geni potenzialmente rilevanti nello sviluppo della reazione avversa ovvero CYP2E1, CES1, CES2, PXR e NR112 nessuno dei quali ha evidenziato risultati significativi.

In conclusione, gli autori hanno identificato delle varianti del gene NAT2 correlate al rischio di sviluppo di DILI nelle coorti analizzate mentre il genotipo HLA è risultato poco influente. Sarà necessario replicare i dati ottenuti in una coorte più ampia di pazienti al fine di confermare i dati ottenuti.

I risultati ottenuti suggeriscono che i gli alleli varianti NAT2\*6 e NAT2\*7 a singolo nucleotide nel gene NAT2 possano essere un indicatore di predisposizione allo sviluppo di DILI in pazienti con tubercolosi in te-rapia con isoniazide.

**Parole chiave:** SNPs, NAT2, NAT2\*6, NAT2\*7, DILI, isoniazide, tubercolosi

#### Riferimento bibliografico

[Nicoletti P et al.](#) Clin Pharmacol Ther 2020 Nov 1 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](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](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 Stefania Braidotti (Università di Trieste) Dott.ssa Raffaella Franca (Università di Trieste) Dott.ssa Elena Genova (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.

---