



## SIF - FARMACOGENETICA



### Newsletter Numero 134 – Dicembre 2020

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

#### SOMMARIO

##### Neuropsichiatria

- Il gene CRHR1 che codifica per il recettore dell'ormone di rilascio della corticotropina è associato con la risposta all'antidepressivo tianeptina in un ampio campione di pazienti nel real-life setting

##### Oncologia

- Associazione tra il polimorfismo TPMT \* 3C (rs1142345) e il rischio di morte nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta nei bambini della regione amazzonica brasiliana

##### Immunomodulazione

- Psoriasi paradossa indotta dal trattamento anti-TNF $\alpha$ : valutazione dei marker clinici e genetici specifici della malattia

##### La metanalisi del mese

- Analisi della correlazione tra polimorfismi a singolo nucleotide e miopia indotta da statine: uno studio di meta-analisi

#### NEUROPSICHIATRIA

#### **IL GENE *CRHR1* CHE CODIFICA PER IL RECETTORE DELL'ORMONE DI RILASCIO DELLA CORTICOTROPINA È ASSOCIATO CON LA RISPOSTA ALL'ANTIDEPRESSIVO TIANEPTINA IN UN AMPIO CAMPIONE DI PAZIENTI NEL REAL-LIFE SETTING**

*A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu*

Nella patogenesi del disturbo depressivo maggiore (DDM) sembra essere implicata una disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). In particolare, un aumento dei livelli dell'ormone di rilascio della corticotropina (CRH/CRF) e del peptide arginina-vasopressina (AVP), che stimolano la produzione di ormone adrenocorticotropo e cortisolo, potrebbero condurre ad uno stato di microinfiammazione cronica nei pazienti con DDM. I farmaci antidepressivi potrebbero svolgere il loro effetto in parte tramite la normalizzazione o modulazione della funzionalità dell'asse HPA. Sulla base di questa ipotesi, alcuni studi hanno valutato il ruolo di varianti dei geni che codificano per elementi del sistema HPA nella variabilità

interindividuale nella risposta ai farmaci antidepressivi. In particolare, alcune varianti localizzate nel gene *FKBP5* (che codifica per una proteina *chaperon* del recettore per i glucocorticoidi) sono state associate alla risposta clinica in pazienti di origine europea con diagnosi di DDM e in trattamento con diversi farmaci antidepressivi, inclusi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici e mirtazapina. Altri studi supportano il possibile ruolo di varianti localizzate nel gene *CRH*, nei geni che codificano per i recettori *CRHR1* e *CRHR2* e nel gene che codifica per la proteina *CHRBP*. Tuttavia, per questi ultimi geni le evidenze risultano meno solide. Un possibile fattore confondente è rappresentato dal fatto che i geni coinvolti nell'asse HPA potrebbero essere associati ad una maggiore vulnerabilità a forme di depressione più severe le quali, a loro volta, potrebbero essere associate a minore probabilità di risposta al trattamento. La tianeptina è un farmaco antidepressivo dal meccanismo d'azione atipico, il cui utilizzo non è approvato in Italia. Sembra essere in grado di inibire gli effetti sul rimodellamento dendritico indotti da stress o glucocorticoidi nei neuroni piramidali dell'ippocampo e di aumentare la lunghezza dendritica e il *branching* dei neuroni nell'amigdala. Inoltre, il suo effetto antidepressivo sembra essere in parte mediato da un'azione agonista sui recettori  $\mu$  per gli oppioidi. Gli autori dello studio hanno investigato il ruolo di alcune varianti di geni coinvolti nell'asse HPA nella variabilità interindividuale nella risposta alla tianeptina. Il campione comprendeva 3042 pazienti ambulatoriali di origine caucasica, trattati con la tianeptina per un episodio depressivo maggiore (MDE) in accordo con i criteri del DSM-IV. Di questi, il 79,5% aveva assunto tianeptina come primo antidepressivo per l'attuale MDE, il 18,8% l'aveva assunta in seguito a uno *switch* da un altro farmaco antidepressivo e per l'1,7% questa informazione non era disponibile. L'assunzione di altri farmaci era consentita in base al giudizio clinico. Il 50,1% era in trattamento con benzodiazepine, il 2,1% con stabilizzanti dell'umore e il 2,7% con entrambi. I criteri di esclusione comprendevano: età inferiore a 18 anni, origine non caucasica, disturbi da dipendenza da alcool o altre sostanze o altri disturbi psichiatrici dell'asse I. Lo studio è stato approvato dal comitato etico *Comité de Protection des Personnes Ile de France XI/ CPPIDF11*. La risposta al trattamento è stata definita come una riduzione pari ad almeno il 50% dello *score* misurato tramite *Hospital anxiety and depression scale* (HADS) alla seconda visita (svolta tra sei e otto settimane dall'inizio del trattamento) e la visita alla *baseline*. La remissione è stata definita come uno *score* HADS < 8 alla seconda visita. Sedici varianti geniche localizzate in quattro geni (*NR3C1*, *FKBP5*, *CRHR1* e *AVPR1B*) sono state genotipizzate tramite metodo TaqMan su DNA genomico estratto da saliva. L'analisi dei dati è stata effettuata tramite la costruzione di un modello di regressione logistica con la risposta come *outcome* e le variabili sociodemografiche, cliniche e genetiche come predittori. In particolare, è stata testata l'interazione tra diverse variabili e la variante rs878886, localizzata nel gene *CRHR1*. Per studiare meglio l'osservazione di una maggiore probabilità di risposta alla tianeptina nei pazienti portatori della variante rs8788861, è stata effettuata un'analisi di *structural equation modeling* con mediazione semplice, che assume che l'effetto delle variabili sociodemografiche e delle caratteristiche cliniche sulla risposta al trattamento sia la stessa nelle persone con e senza l'allele della variante rs8788861 associato alla risposta.

Lo *score* medio alla HADS è risultato pari a 27,8 alla *baseline* e 15,42 alla seconda visita dopo  $43 \pm 13$  giorni. Il 42,8% dei pazienti è risultato *responder* al trattamento. Il gruppo *responder* comprendeva una percentuale maggiore di pazienti al loro primo MDE rispetto ai *non responder* (61,0% vs 50,1%,  $p < 0,001$ ). Tra le sedici varianti analizzate, l'allele C della variante rs878886 (*odds ratio* = 1,26,  $p$  corretto = 0,006) e l'allele T della variante rs16940665 (OR = 1,34,  $p$  corretto = 0,013), entrambe localizzate nel gene *CRHR1*, hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con la risposta al trattamento. La variante rs878886 è risultata associata anche con la risposta autovalutata dal paziente dopo 2 ( $p = 0,019$ ) e 4 ( $p = 0,039$ ) settimane di trattamento. Le due varianti localizzate nel gene *CRHR1* sono risultate associate anche con la remissione (rs878886, OR = 1,32,  $p = 0,004$ ; rs16940665, OR = 1,36,  $p = 0,013$ ). L'analisi di regressione logistica ha mostrato un'interazione significativa tra risposta al trattamento e alcuni mediatori quali genotipo della variante rs878886, più giovane età, livello di educazione ed essere al primo MDE. Gli effetti di mediazione delle variabili sociodemografiche e cliniche sono stati approfonditi tramite *structural equation modelling*. Le analisi hanno suggerito un'associazione tra basso livello di educazione, durata dell'attuale MDE superiore ai 6 mesi e numero di tentativi di suicidio *lifetime* e ridotta risposta al trattamento. L'analisi ha suggerito l'esistenza di un effetto diretto (non dovuto a differenze nelle caratteristiche sociodemografiche o cliniche) della variante rs8788861 sulla risposta alla tianeptina ( $b =$

0,11,  $p = 0,011$ ) ma anche che caratteristiche sociodemografiche e cliniche quali età, durata del corrente MDE superiore ai sei mesi, età al primo MDE e storia di comportamento suicidario moderino l'effetto della variante rs8788861 sulla risposta.

I limiti dello studio comprendono la mancata registrazione e valutazione del ruolo degli eventi avversi e di alcune variabili cliniche potenzialmente rilevanti quali l'esposizione ad eventi traumatici.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra la variante rs878886 localizzata nel gene CRHR1 e la risposta all'antidepressivo tianeptina in pazienti con episodio depressivo maggiore.

**Parole chiave:** tianeptina, episodio depressivo maggiore, CRHR1

#### Riferimento bibliografico

[Ramos N](#) et al. *Transl Psychiatry* 2020, 10(1):378

## ONCOLOGIA

### ASSOCIAZIONE TRA IL POLIMORFISMO TPMT \* 3C (RS1142345) E IL RISCHIO DI MORTE NEL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA NEI BAMBINI DELLA REGIONE AMAZZONICA BRASILIANA

A cura della Dott.ssa Oksana Montecchini

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è la forma tumorale più comune tra i bambini e rimane anche la principale causa di morte infantile. I chemioterapici 6-mercaptopurina (6-MP) e metotrexato (MTX) sono i principali farmaci utilizzati per il trattamento della LLA ed hanno contribuito ad aumentare il tasso di sopravvivenza fino al 90%. Un fattore che può influenzare il successo del trattamento per LLA è l'origine etnica del paziente; numerosi studi hanno, infatti, concluso che i tassi di mortalità negli ispanici con LLA sono correlati a una predisposizione genetica legata all'ascendenza dai nativi americani. In questo contesto diventa quindi importante l'identificazione di marcatori genetici associati ad un maggior rischio di mortalità durante il trattamento della LLA infantile soprattutto nei gruppi con una forte componente indo-americana come il caso della popolazione della regione amazzonica. Questo studio si propone quindi di investigare le possibili relazioni tra i marcatori genetici coinvolti nei processi farmacologici di 6-MP e MTX ed il rischio di morte per pazienti pediatrici con LLA nell'Amazzonia brasiliana.

L'indagine ha incluso 121 pazienti con LLA di tipo B diagnosticati in due ospedali pubblici tra il 2006 e il 2017 (l'*Ophir Loyola Hospital* e l'*Octavio Lobo Childhood Cancer Hospital*) nella città di Belém, Pará (Brasile), che sono istituzioni di riferimento per il trattamento dei tumori infantili nella regione amazzonica. Tutti i partecipanti allo studio avevano un background socioeconomico simile e risiedevano nella stessa regione geografica. I pazienti sono stati trattati principalmente con il protocollo internazionale di Berlino-Francoforte-Münster (ALL IC-BFM 2002) e sono stati suddivisi secondo i criteri di rischio (standard, medio e alto). Nella fase di consolidamento della remissione dei pazienti a rischio standard e medio (protocollo M) sono stati somministrati 2000 mg / m<sup>2</sup> di MTX e 25 mg / m<sup>2</sup> di 6-MP, mentre il protocollo HR (5000 mg / m<sup>2</sup> di MTX, senza 6-MP) è stato applicato nel caso di pazienti ad alto rischio. Durante la fase di mantenimento, i pazienti a rischio standard e medio hanno ricevuto 20 mg / m<sup>2</sup> di MTX e 50 mg / m<sup>2</sup> di 6-MP, mentre i pazienti ad alto rischio sono stati trattati utilizzando il protocollo St.Jude, che consiste di 40 mg / m<sup>2</sup> di MTX e 75 mg / m<sup>2</sup> di 6-MP. Al fine dello studio sono stati analizzati solo i decessi correlati agli effetti avversi severi (grado 3 o 4) insorti durante le fasi di consolidamento e mantenimento. Tutti gli individui inclusi nello studio avevano più del 30% di ascendenza indo-americana, stima fatta utilizzando un set di 61 varianti informative sull'etnia, analizzate mediante STRUCTURE v2.3.3, presumendo l'esistenza di tre popolazioni

parentali (europea, africana e indo-americana) e dai dati citogenetici inoltre sono stati identificati 5 sottotipi di LLA nei 99 dei pazienti in studio: BCR-ABL, ETV6-RUNX1, MLL-AF4, SIL-TAL e TCF3-PBX1. Sono stati selezionati 16 polimorfismi di geni coinvolti nei processi metabolici di MTX e 6-MP e la selezione si è basata sui database di PharmaGKB, NCBI ed Ensembl; la genotipizzazione è stata effettuata utilizzando il sistema QuantStudioTM12K Flex Real-Time PCR secondo il protocollo applicato da TaqMan Open Array Genotyping. Le analisi statistiche sono state eseguite in SPSS v.25.0 ed il primo passo è stato determinare se ogni polimorfismo rientrava nell'equilibrio di Hardy-Weinberg (HWE) utilizzando il test Chi-quadrato; analisi che ha determinato l'esclusione di cinque varianti (rs717620, rs1801394, rs4149056, rs1800462 e rs56161402).

Il verificarsi del decesso era correlato alle caratteristiche del paziente alla diagnosi iniziale: al sesso, all'età alla diagnosi (<10 o ≥10 anni), alla conta leucocitaria iniziale (<50 × 10<sup>9</sup> / L o ≥50 × 10<sup>9</sup> / L), dati citogenetici, gruppo di rischio (standard, medio e alto) e ascendenza genetica (europea, africana e indo-americana). L'età media dei pazienti era di 5,29 ± 3,32 anni e la maggioranza era di sesso maschile (59,5%); mentre la percentuale di discendenza indo-americana era alta, con una media del 33%. Dalle analisi citogenetiche è emerso che la traslocazione più frequente nella popolazione in studio è risultata essere TCF3-PBX1, seguita da BCR-ABL e ETV6-RUNX1; mentre il 46,5% degli individui non aveva nessuna delle traslocazioni citate. Interessante notare come nessuna delle traslocazioni note per essere altamente prognostiche, siano state in questo studio associate al rischio di morte. Trentacinque (28,9%) dei pazienti analizzati sono morti durante il trattamento e l'analisi delle loro variabili cliniche ha rivelato differenze significative tra il gruppo standard (p = 0,001) e ad alto rischio (p <0,001). Tra gli 11 polimorfismi inclusi nell'analisi, il polimorfismo rs1142345 del gene TPMT era associato in modo significativo al rischio di morte nel corso del trattamento. I pazienti con genotipo (CC) di questa variante avevano un rischio di morte circa 25,5 volte maggiore durante la terapia rispetto a quelli con altri genotipi (p = 0,019, OR = 25,446, IC 95% = 1,698-381,402). Le analisi non hanno riscontrato pattern significativi in nessuno degli altri polimorfismi analizzati nello studio. È stata condotta, infine, un'analisi aggiuntiva per chiarire se la dose di 6-MP somministrata nel mantenimento della terapia differiva nei portatori dell'allele C e nei non portatori e secondo i risultati presentati, le dosi di 6-MP non differivano in modo significativo tra i pazienti con presenza dell'allele C o tra i pazienti con genotipo TPMT \* 3C e quelli senza.

Precedenti studi hanno dimostrato che i pazienti pediatrici di origine latino-americana con diagnosi di LLA tendono ad avere caratteristiche genetiche più ad alto rischio. Mentre, i fattori clinici e la sola biologia del tumore non sono sufficienti per spiegare la disparità negli esiti registrati, la genetica del paziente può influenzare la sua resistenza alla chemioterapia o la farmacocinetica di agenti come MTX e 6-MP. Il gene TPMT è il principale regolatore dell'equilibrio tra metaboliti 6-MP attivi e inattivi e il polimorfismo TPMT \* 3C (rs1142345) altera l'espressione del gene rendendo la proteina più suscettibile alla degradazione e quindi a riduzione dell'inattivazione del farmaco. Questo processo rende i portatori del genotipo CC della variante TPMT \* 3C suscettibili alla tossicità da dosi standard di 6-MP. Lo stesso gruppo di ricerca ha recentemente identificato un'alta frequenza del genotipo CC della variante TPMT \* 3C nelle popolazioni indigene della regione amazzonica. Questa frequenza era significativamente diversa da quelle registrate in altre popolazioni mondiali, indicando chiaramente che questo polimorfismo è più frequente nelle popolazioni indio-americane e nelle popolazioni mescolate con questi gruppi. I risultati qui riportati, rafforzano la conclusione che i dati farmacogenetici ottenuti da gruppi etnici omogenei non possono essere applicati a popolazioni altamente miscelate.

Il presente studio ha rivelato la prima scoperta di un'associazione significativa tra la variante rs1142345 del gene TPMT e un aumentato rischio di morte nel trattamento della LLA pediatrica nelle popolazioni indio-americane.

**Parole chiave:** leucemia linfoblastica acuta, pazienti pediatrici, TPMT, polimorfismi, mortalità, Amazzonia

**Riferimento bibliografico**

[Cardoso de Carvalho D](#) et al. *Genes (Basel)* 2020, 11(10):1132

## IMMUNOMODULAZIONE

### PSORIASI PARADOSSA INDOTTA DAL TRATTAMENTO ANTI-TNFA: VALUTAZIONE DEI MARKER CLINICI E GENETICI SPECIFICI DELLA MALATTIA

A cura di *Alessia Norbedo*

La psoriasi paradossa (PP) rappresenta un tipo particolare di psoriasi che può manifestarsi de novo o esacerbando lesioni psoriasiche preesistenti durante il trattamento con farmaci biotecnologici, in particolare con gli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF), come infliximab, adalimumab ed etanercept. Gli anti-TNF hanno rivoluzionato la gestione di numerose malattie infiammatorie croniche immuno-mediate, tra cui le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) e la psoriasi. Tuttavia, come altri farmaci immunomodulatori, gli inibitori del TNF sono associati a reazioni avverse, tra cui la comparsa di PP. La comparsa della PP si osserva nel 2-5% dei pazienti trattati con farmaci anti-TNF e le manifestazioni cliniche più frequenti sono l'eruzione pustolosa palmo-plantare, la psoriasi a placche e il coinvolgimento di unghie e cuoio capelluto.

Sebbene la PP clinicamente possa assomigliare alla psoriasi classica, rappresenta un'entità patologica distinta con i propri meccanismi patogenetici. La psoriasi classica è una malattia autoimmune mediata da cellule T guidata dal TNF, mentre al contrario, la PP è causata dall'assenza di TNF e rappresenta un'infiammazione innata guidata dall'interferone (IFN) di tipo I. Infatti, il TNF controlla la produzione di IFN di tipo I da parte delle cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC) e il blocco del TNF induce la sua continua sovraespressione che determina un effetto paradossale. I fattori predittori dell'insorgenza di PP sono in gran parte sconosciuti, perciò in questo studio si è cercato di indagare le caratteristiche cliniche e genetiche della PP che insorge nei pazienti con IBD e psoriasi per identificare i marcatori specifici della malattia dell'effetto paradossale. All'interno del gene per il recettore dell'interleuchina 23 (*IL23R*) sono stati già individuati dei polimorfismi che potrebbero essere coinvolti nella PP: il polimorfismo *IL23R* rs11209026 è stato segnalato come fattore di rischio per PP nei pazienti con IBD, in contrasto con un ruolo protettivo riportato nella psoriasi classica. D'altra parte, l'allele dell'antigene leucocitario umano (*HLA*) - *Cw0602*, l'allele più frequentemente associato alla psoriasi classica, è stato raramente riportato nei pazienti che sviluppano PP, suggerendo che ci possano essere anche differenze genetiche tra psoriasi classica e paradossa. Considerando il ruolo critico del TNF e dell'IFN di tipo I nella patogenesi della psoriasi classica e paradossa, i polimorfismi in questi geni potrebbero svolgere un ruolo nella patogenesi delle due malattie. I polimorfismi nel promotore del *TNF*, come rs1799964 e rs1800629, sono noti per essere coinvolti nella modulazione della risposta anti-TNF nella psoriasi classica e nell'IBD. Dunque, lo scopo di questo studio era quello di indagare e confrontare le caratteristiche cliniche e genetiche della PP che insorge nei pazienti con IBD e psoriasi durante il trattamento con anti-TNF per identificare marker specifici.

A tal fine, previa approvazione del Comitato Etico Locale e consenso informato, presso l'Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia, Epatologia ed Endoscopia Digestiva Pediatrica del Policlinico Umberto I (Roma) e presso il Dipartimento di Dermatologia, Ospedale Universitario di Tor Vergata (Roma), sono stati reclutati 161 pazienti con IBD e psoriasi, trattati con farmaci anti-TNF- $\alpha$ . Una volta raccolte le loro principali caratteristiche clinico-patologiche, sono stati genotipizzati sei polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) selezionati da dati di letteratura per il loro possibile ruolo nella suscettibilità alla psoriasi classica e paradossa e nella risposta ai farmaci anti-TNF. A 53 pazienti con IBD e 108 pazienti con psoriasi sono stati fatti dei prelievi di sangue da cui è stato estratto il DNA utilizzando il sistema ReliaPrep Blood gDNA Miniprep ed è stata fatta la genotipizzazione mediante PCR per sei polimorfismi: *HLA-Cw0602* rs10484554, *IL23R* rs11209026 e rs10789229, *TNF* rs1799964 e rs1800629 e *IFIH1* rs1990760.

Dai dati ottenuti, possibili associazioni tra caratteristiche clinico-patologiche e gruppi specifici di casi sono state valutate mediante test chi-quadro e test T. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il programma statistico STATA versione 13.1 (StataCorp), considerando  $p < 0,05$  come valore statisticamente significativo.

I pazienti con IBD con PP differivano significativamente dai pazienti con IBD senza PP in relazione al sesso ( $p < 0,001$ ), alla presenza di comorbidità ( $p = 0,01$ ) e al farmaco biologico utilizzato ( $p < 0,001$ ). La maggior parte dei casi di IBD con PP erano donne, in accordo con i dati di letteratura che associano il sesso femminile a un rischio più elevato di sviluppare PP. Inoltre, mostravano comorbidità, tra cui asma, allergia e osteoporosi, suggerendo così una grave disregolazione del sistema immunitario nelle pazienti con PP. Sebbene l'infliximab fosse il farmaco anti-TNF più utilizzato, la PP è stata osservata più frequentemente nei pazienti trattati con adalimumab, in coerenza con studi recenti che mostrano una più forte associazione tra PP e trattamento con adalimumab, in contrasto con l'associazione inizialmente riportata con la terapia con infliximab.

I pazienti con psoriasi con e senza PP non differivano significativamente in relazione alle caratteristiche clinico-patologiche considerate. In particolare, tutti i pazienti psoriasici che hanno sviluppato PP sono stati trattati con adalimumab, ma in questo caso era anche il più usato.

La gravità delle manifestazioni clinico-patologiche della PP è stata confrontata nei pazienti con IBD e psoriasi sulla base dei punteggi PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) e *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). È emersa una differenza statisticamente significativa tra IBD e psoriasi per il numero della lesione ( $p = 0,003$ ), posizione della lesione ( $p = 0,04$ ) e tempi di insorgenza della PP ( $p = 0,009$ ). In particolare, rispetto ai pazienti con psoriasi, i pazienti con IBD hanno mostrato un effetto paradossale più grave in termini di maggior numero di sedi coinvolte (63,6% vs 15,8%). Inoltre, il tempo medio trascorso tra l'inizio della terapia e lo sviluppo dell'effetto paradossale è stato significativamente inferiore ( $p = 0,009$ ) nei pazienti con IBD rispetto ai pazienti con psoriasi (9,0 vs 40,8 mesi). Ciò supporta l'idea che i pazienti con IBD possano avere fattori genetici/immunologici distintivi che predispongono allo sviluppo di PP.

Per la genotipizzazione, è stata confrontata la distribuzione delle frequenze genotipiche dei sei SNP in pazienti con IBD con e senza PP. È emersa una differenza statisticamente significativa nella distribuzione dei genotipi per *TNF* rs1799964 ( $p = 0,008$ ). I casi di IBD con PP avevano una maggiore probabilità di essere portatori dell'allele C del *TNF* rs1799964 (OR 5,3; IC 95% 1,6–17,2;  $p = 0,006$ ) rispetto ai pazienti con IBD senza l'effetto paradossale. Per i polimorfismi del gene *TNF*, questi risultati suggeriscono che l'allele C raro del *TNF* rs1799964 possa rappresentare un fattore di rischio genetico predisponente alla PP, in particolare nei pazienti con IBD. Il *TNF* rs1799964 corrisponde a una transizione T/C nella posizione nucleotidica -1031, nella regione del promotore del gene *TNF*. Ci sono prove che il genotipo C/C possa causare un'aumentata espressione di *TNF* e possa rappresentare un possibile fattore di rischio genetico per IBD. Nel presente studio, il *TNF* rs1799964 variante C è stato identificato come un possibile fattore di rischio genetico per la PP nei pazienti con IBD. Si può ipotizzare che nei pazienti con IBD, l'allele *TNF* rs1799964 C, in particolare nel genotipo omozigote, possa causare un aumento dell'espressione di *TNF* e una riduzione della risposta alla terapia anti-TNF, predisponendo così alla reazione avversa paradossale nei pazienti trattati con farmaci anti-TNF, ma saranno utili e necessarie altre indagini per esplorare questa ipotesi. Nella coorte dei pazienti con psoriasi non sono emerse differenze statisticamente significative per nessuno dei polimorfismi analizzati. Inoltre, è emerso che i pazienti con IBD con PP avevano una frequenza più bassa dell'allele variante T per *HLA-Cw06* rs10484554, gene predisponente per la psoriasi classica. Proprio quest'ultimo dato studio aggiunge forza alle prove già disponibili attualmente che dimostrano che la psoriasi e la PP sono due entità diverse, a livello patologico.

In seguito, confrontando la distribuzione delle frequenze genotipiche dei sei SNP in pazienti con IBD con PP e pazienti con psoriasi senza PP, sono emerse differenze statisticamente significative nella distribuzione dei genotipi per *HLA-Cw06* rs10484554 ( $p = 0,02$ ), *IL23R* rs10789229 ( $p = 0,01$ ) e *TNF* rs1799964 ( $p = 0,04$ ). I casi di IBD con PP avevano una probabilità inferiore di essere portatori dell'allele variante T per rs10484554 *HLA-Cw06* (OR 0,2; IC 95% 0,1-0,7;  $p = 0,01$ ) e una probabilità maggiore di essere portatori dell'allele variante C per *TNF* rs1799964 (OR 3,0; 95% CI 1,2-7,5;  $p = 0,02$ ) rispetto ai casi psoriasici senza effetto paradossale. È stata anche messa in relazione la distribuzione delle frequenze genotipiche dei

sei SNP nei pazienti con IBD e psoriasi che avevano sviluppato PP trattati solo con adalimumab. Una differenza statisticamente significativa nella distribuzione dei genotipi è emersa per *HLA-Cw06* rs10484554 ( $p = 0,05$ ). I casi di IBD con PP avevano una probabilità inferiore di essere portatori dell'allele variante T rs10484554 *HLA-Cw06* (OR 0,2; IC 95% 0,04-0,8;  $p = 0,03$ ) rispetto ai pazienti psoriasici con PP.

Nei pazienti con IBD, l'insorgenza di PP è stata associata al sesso femminile, alla presenza di comorbidità e all'uso di adalimumab. Inoltre, in questa coorte l'esordio della malattia paradossa è precoce rispetto ai pazienti con psoriasi, i quali la manifestano in una forma meno grave.

L'allele variante C del TNF rs179996 può essere un fattore genetico predisponente alla PP nei pazienti con IBD ( $p = 0,006$ ), in particolare quelli in trattamento con adalimumab. La variante *HLA-Cw06*rs10484554 è un fattore genetico predisponente principale per la psoriasi classica, ma non per la PP, supportando ulteriormente la loro diversa entità patologica, clinica e genetica.

**Parole chiave:** farmacogenetica, anti-TNF, polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), psoriasi, malattie infiammatorie intestinali croniche, psoriasi paradossa

#### Riferimento bibliografico

[Bucalo A](#) et al. *Int J Mol Sci* 2020, 21(21):7873.

## LA METANALISI DEL MESE

### ANALISI DELLA CORRELAZIONE TRA POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE E MIOPATIA INDOTTA DA STATINE: UNO STUDIO DI META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

Le statine sono inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA reduttasi, un enzima noto per svolgere un ruolo chiave nella sintesi endogena di colesterolo. Nonostante si disponga di numerosi farmaci efficaci nel ridurre i livelli sierici di lipidi, le statine rappresentano, ad oggi, il trattamento più utilizzato per la terapia delle ipercolesterolemie. Ciò che però emerge dalla pratica clinica è che l'uso prolungato di tali farmaci può risultare nell'insorgenza di miopatie, mialgie e, nel peggiore dei casi, di rhabdomiolisi. Le manifestazioni cliniche della miopatia indotta da statine (MIS) includono dolore muscolare acuto o cronico, miastenia e, nei pazienti sintomatici, elevati livelli di creatina chinasi. In media MIS colpisce 1 soggetto su 1000 utilizzatori di statine e rappresenta la principale causa di scarsa aderenza, sospensione o abbandono del trattamento da parte dei pazienti. Il rischio di manifestarsi di MIS varia da paziente a paziente e fattori come la presenza di eventuali comorbidità o la componente genetica individuale sembrano predisporre a tale reazione avversa. Nello specifico, sono diversi i fattori genetici che sono stati studiati in correlazione con il rischio di sviluppare MIS. Tra questi, i geni candidati più studiati sono sicuramente *SLCO1B1* e *OATP1B1*, codificanti per i trasportatori coinvolti nell'*uptake* di statine a livello epatico, o ancora geni codificanti per i citocromi implicati nel metabolismo di tali farmaci (CYPs). In letteratura sono presenti numerosi studi farmacogenetici condotti in tale contesto e diverse meta-analisi sono state prodotte nell'ambito. Tuttavia, molte di queste meta-analisi si sono focalizzate sull'analisi di un singolo o di pochi polimorfismi e le stime di associazione da esse prodotte nel tempo sono risultate essere discordanti tra loro. Alla luce di ciò, l'obiettivo del presente lavoro di revisione sistematica e meta-analisi è stato quello di raccogliere tutte le evidenze farmacogenetiche prodotte nell'ambito e di produrre delle stime conclusive riguardo alle associazioni genetiche fino ad ora investigate al fine di offrire un quadro esaustivo riguardo alla farmacogenetica della miopatia indotta da statine.

La ricerca bibliografica è stata condotta nel mese di aprile 2019 utilizzando i database di PubMed, Embase e Cochrane Library. Sono stati inclusi nella presente revisione sistematica solo gli studi pubblicati in lingua inglese aventi le seguenti caratteristiche: i) studi caso-controllo o di coorte in cui fossero comparati pazienti con SIM rispetto a soggetti tolleranti alle statine; ii) studi in cui venisse valutata la correlazione tra varianti genetiche e SIM; iii) lavori in cui fosse esplicitamente riportata la frequenza genotipica nei gruppi a confronto. Di ciascuno studio eleggibile, sono stati estratti i dati relativi a disegno dello studio, dimensione campionaria, età dei soggetti, tipologia di statina utilizzata e gene/i studiato/i. La qualità degli studi è stata valutata tramite la scala *Newcastle-Ottawa Scale*. Quando il singolo SNP è stato analizzato da almeno 3 studi primari in associazione con l'insorgenza di SIM è stata effettuata una meta-analisi di tale correlazione e i modelli genetici analizzati sono stati 5 (allelico, dominante, recessivo, eterozigote ed omozigote). La stima meta-analitica di associazione è stata calcolata come OR e relativo intervallo di confidenza (95% CI) applicando una meta-analisi ad effetti fissi o random a seconda, rispettivamente, dell'assenza o della presenza di eterogeneità tra gli studi. È stato, inoltre, applicato un modello ad effetti misti per valutare il potenziale impatto della specifica statina somministrata e del singolo SNP sul il rischio di sviluppare MIS. Il *bias* di pubblicazione è stato stimato mediante test di Egger e di Begg.

Dalla ricerca bibliografica sono emersi 1457 risultati, di cui 32 sono stati inclusi nella presente revisione. I pazienti arruolati in questi studi sono stati un totale di 21.692, provenienti dall'Europa e dal Nord America e di età compresa tra i 50 e i 70 anni. Le varianti analizzate in almeno 3 di questi studi sono state: SLCO1B1 rs4149056, rs2306283, e rs4363657; ABCB1 rs1045642 e rs2231142; COQ2 rs4693075; CYP3A5 rs776746; GATM rs9806699, rs1719247, e rs1346268. Dalla meta-analisi è emerso come solo gli SNPs SLCO1B1 rs4149056 e SLCO1B1 rs4363657 siano risultati essere fattori predittivi dell'insorgenza di miopia indotta da statine nei modelli dominante (OR 1.63, 95 % CI 1.16-2.29,  $p=0.005$ ), eterozigote ( $p=0.017$ ), omozigote ( $p=0.002$ ) e recessivo ( $p=0.009$ ) per la prima variante, e dominante (OR 0.87, 95 % CI 0.76-0.99,  $p=0.03$ ) ed eterozigote ( $p=0.048$ ) per la seconda. Ove possibile, è stata poi condotta una meta-analisi ad effetti misti per valutare l'impatto della singola statina utilizzata e dei polimorfismi genetici sul rischio di sviluppare SIM. Da questa analisi è emersa una correlazione statisticamente significativa tra lo SNP SLCO1B1 rs4149056 e la miopia indotta da simvastatina in tutti i modelli genetici analizzati (recessivo: OR 3.10, 95 % CI 2.11-4.55,  $p<0.001$ ; eterozigote:  $p<0.001$ ; omozigote:  $p<0.001$ ) e da rosuvastatina solo nel modello eterozigote (OR 0.82, 95 % CI 0.70-0.95,  $p=0.012$ ). Inoltre, anche lo SNP GATM rs9806699 è risultato essere predittivo di tale reazione avversa indotta da rosuvastatina nei modelli recessivo (OR 0.36, 95 % CI 0.18-0.72,  $p=0.004$ ), eterozigote ( $p=0.009$ ) ed omozigote ( $p=0.007$ ). Non è emerso un significativo rischio di *publication bias* nelle meta-analisi condotte.

Il presente studio di meta-analisi ha valutato la correlazione tra 10 varianti in 5 geni candidati e il rischio di miopia indotta da statine. Rispetto alle meta-analisi pubblicate in precedenza, è la prima a produrre un'analisi omnicomprensiva della letteratura disponibile sulla farmacogenetica della SIM. Inoltre, a differenza di quanto fatto in precedenza, l'aver applicato un modello ad effetti misti nelle meta-analisi stratificate per tipo di statina somministrata, ha potenzialmente evitato l'ottenimento di errori random. Tuttavia, sono da evidenziare alcune limitazioni intrinseche al presente lavoro, che comprendono: i) l'esclusione di articoli pubblicati non lingua inglese, a cui consegue il rischio di aver escluso evidenze potenzialmente rilevanti; ii) non è stato possibile valutare l'impatto dello stato clinico del paziente, della dose e della durata del *follow-up* sul rischio di insorgenza di MIS; iii) l'aver condotto meta-analisi unicamente per gli SNPs analizzati in almeno 3 studi primari può aver fatto sì che altri SNPs, potenzialmente rilevanti in tale contesto, non siano emersi come tali solo perché scarsamente studiati; iv) non è stato possibile valutare l'impatto dell'etnia dei pazienti arruolati sulla correlazione in studio in quanto in molti lavori l'etnia non è stata chiaramente riportata; v) data la ridotta dimensione campionaria delle meta-analisi stratificate in base alla specifica statina somministrata, i risultati ottenuti in quel contesto non possono considerarsi come conclusivi.

Le varianti SLCO1B1 rs4149056 e rs4363657 sono risultate essere predittive del rischio di miopia indotta da statine.



**Parole chiave:** miopia, statine, SLC01B1

**Riferimento bibliografico**

[Xiang Q](#) et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2020 Nov 4 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 Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Oksana Montecchini (Università di Trieste) Dott.ssa Alessia Norbedo (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

**Archivio SIF-Farmacogenetica**

**Edicola Virtuale SIF**

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](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.