



## SIF - FARMACOGENETICA



### Newsletter Numero 135 – Gennaio 2021

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

#### SOMMARIO

##### **Terapia del dolore**

- Linee guida del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) per i geno-tipi dei geni CYP2D6, OPRM1 e COMT nella scelta della terapia con oppioidi

##### **Gastroenterologia**

- Confronto fra la variante C415T di NUDT15 ed i genotipi di TPMT nel predire la leucopenia indotta da azatioprina: analisi prospettica su 1014 pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali in India

##### **Immunomodulazione**

- Impatto dei polimorfismi a singolo nucleotide nei geni ADORA2A e ADORA3 sulla risposta iniziale al metotrexato e sulla presenza di effetti collaterali nei bambini con artrite idiopatica giovanile: Risultati di uno studio preliminare

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

- Analisi della correlazione tra HLA-A\*24:02 e l'insorgenza di reazioni avverse cutanee indotte da lamotrigina: uno studio di revisione sistematica e meta-analisi

#### **TERAPIA DEL DOLORE**

#### **LINEE GUIDA DEL CLINICAL PHARMACOGENETICS IMPLEMENTATION CONSORTIUM (CPIC) PER I GENOTIPI DEI GENI CYP2D6, OPRM1 E COMT NELLA SCELTA DELLA TERAPIA CON OPIOIDI**

*A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu*

Le nuove linee guida del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) rappresentano un aggiornamento delle precedenti linee guida del 2014 che riportavano informazioni sulla genotipizzazione del gene CYP2D6 nei pazienti in terapia con codeina. Le nuove linee guida riassumono gli studi che supportano l'utilità della genotipizzazione del CYP2D6 in pazienti in terapia con codeina o tramadolo e discutono i dati limitati disponibili per idrocodone, ossicodone e metadone, oltre a quelli disponibili per i geni OPRM1 e COMT. Le linee guida sono focalizzate sul controllo del dolore e l'*outcome* primario valutato

è stato l'analgesia. Le linee guida si basano su una revisione sistematica degli studi che hanno valutato il ruolo dei genotipi dei geni *CYP2D6*, *OPRM1* e *COMT* nell'utilizzo degli oppioidi alfentanil, alvimopan, buprenorfina, butorfanolo, carfentanil, codeina, dezocina, diidrocodeina, fentanil, idrocodone, idromorfone, levorfanolo, meperidina, metadone, metilnaltrexone, morfina, nalbufina, nalmefene, naloxone, naltrexone, ossicodone, ossimorfone, pentazocina, remifentanil, sufentanil, tapentadolo, tilidina e tramadolo.

**CYP2D6.** *CYP2D6* è un gene altamente polimorfico, per il quale sono stati descritti oltre 130 alleli, che presentano frequenze diverse in base alla popolazione esaminata. Gli alleli più comunemente riportati sono classificati nei seguenti gruppi funzionali: funzione normale (e.g., *CYP2D6*\*1, \*2 e \*35), funzione ridotta (e.g., *CYP2D6*\*9, \*10, \*17, \*29 e \*41) e assenza di funzione (e.g., *CYP2D6*\*3-\*6). La combinazione degli alleli del *CYP2D6* è utilizzata per determinare il diplotipo di un paziente. A ciascun allele è assegnato uno *score* di attività compreso tra 0 e 1 (e.g. 0 per assenza di funzione, 0,25 o 0,5 per funzione ridotta e 1 per funzione normale). Se un allele presenta multiple copie di un gene funzionale, lo *score* è moltiplicato per il numero di copie presenti. Pertanto, lo *score* di attività del *CYP2D6* è ottenuto dalla somma dei valori assegnati a ciascun allele. Lo *score* di attività del *CYP2D6* può essere tradotto in un sistema di classificazione standardizzato. Alcuni esempi di corrispondenza tra diplotipi e fenotipi sono riportati di seguito:

Fenotipo metabolizzatore ultrarapido (*score* di attività > 2,25): \*1/\*1xN, \*1/\*2xN, \*2/\*2/xN

Fenotipo metabolizzatore normale ( $1,25 \leq \text{score di attività} \leq 2,25$ ): \*1/\*1, \*1/\*2, \*1/\*10, \*1/\*41, \*1/\*9

Fenotipo metabolizzatore intermedio ( $0 < \text{score di attività} < 1,25$ ): \*4/\*10, \*4/\*41, \*10/\*10, \*10/\*41, \*41/\*41

Fenotipo metabolizzatore lento (*score* di attività = 0): \*3/\*4, \*4/\*4, \*5/\*5, \*5/\*6

**OPRM1.** I recettori per gli oppioidi sono ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale e nei tessuti periferici. I recettori accoppiati a proteine G mu, kappa e delta sono in gran parte responsabili dell'effetto di analgesia e degli eventi avversi durante la terapia con oppioidi. Il gene che codifica per il recettore mu, *OPRM1*, è altamente polimorfico. La variante rs1799971 (A118G) è stata ampiamente studiata in relazione ad un suo potenziale ruolo nella risposta agli oppioidi e nella predisposizione allo sviluppo di disturbi da abuso di alcol e di sostanze. Tale variante comporta la perdita di un sito di N-glicosilazione ed è stata associata a ridotta espressione genica *in vitro* e *in vivo*, anche se il meccanismo che sottende la riduzione dell'espressione è poco chiaro.

**COMT.** L'enzima catecol-O-metiltransferasi (COMT) è responsabile della coniugazione con un gruppo metile delle catecolamine adrenalina, noradrenalina e dopamina. Il ruolo di COMT nella risposta agli oppioidi è stato valutato per via del ruolo cruciale che tale enzima svolge nella regolazione della concentrazione delle catecolamine nella via che trasferisce le informazioni relative alla percezione del dolore. La variante più studiata, rs4680 (Val158Met), comporta la produzione di un enzima la cui attività risulta 3-4 volte inferiore rispetto a quella dell'allele *wild-type*.

#### Interpretazione delle informazioni genetiche

**CYP2D6.** Le limitazioni più comuni dei test genetici che prevedono la valutazione del gene *CYP2D6* comprendono: 1) varianti rare e *de novo* non sono rilevate dalla maggior parte dei laboratori (con il risultato che il referto potrebbe riportare l'allele default \*1; e 2) i *copy number assay* generalmente individuano la presenza di una duplicazione ma non quale allele presenta multiple copie.

**OPRM1 e COMT.** La maggior parte delle piattaforme testa soltanto le varianti rs1799971 per *OPRM1* e rs4680 per *COMT*. Attualmente, non esiste un sistema di conversione genotipo-fenotipo per questi geni.

#### Modifica del fenotipo predetto in base alle interazioni farmaco-farmaco

Il fenotipo di metabolizzazione dell'enzima *CYP2D6* potrebbe essere alterato in un paziente che assuma farmaci in grado di inibire l'attività dell'enzima. Nei pazienti che assumono inibitori forti del *CYP2D6* lo *score* di attività è considerato pari a 0 e il fenotipo predetto è metabolizzatore lento. Nei pazienti che assumono inibitori moderati del *CYP2D6* lo *score* di attività è moltiplicato per 0,5 prima della conversione

nel fenotipo relativo. L'attività dell'enzima CYP2D6 non sembra essere indotta in maniera rilevante da farmaci, ma alcuni dati suggeriscono che l'attività dell'enzima potrebbe aumentare durante la gravidanza.

### **FARMACI: OPIOIDI**

Gli oppioidi sono utilizzati principalmente nel controllo del dolore acuto e cronico. Gli effetti analgesici e il profilo degli eventi avversi di questi farmaci presentano una notevole variabilità interindividuale. Escludendo morfina, tapentadolo e levorfanolo, che sono in gran parte glucuronidati, gli oppioidi sono metabolizzati da multipli enzimi del CYP450, in particolare da CYP3A, CYP2B6, e CYP2D6. CYP3A è coinvolto nell'inattivazione di alcuni oppioidi tramite N-dealchilazione (ad esempio fentanil, alfentanil, idrocodone e ossicodone). Gli oppioidi codeina e tramadolo vengono convertiti nei metaboliti più attivi morfina e O-desmetiltramadolo, rispettivamente, tramite O-demetilazione catalizzata dall'enzima CYP2D6. Idrocodone e ossicodone vengono convertiti dall'enzima CYP2D6 nei metaboliti più attivi idromorfone e ossimorfone, rispettivamente. Il metadone subisce N-demetilazione principalmente ad opera dell'enzima CYP2B6.

### **Associazione tra variabilità genetica e variabilità nei fenotipi correlati ai farmaci**

#### **CYP2D6**

Ci sono robuste evidenze che suggeriscono un'associazione tra genotipo del *CYP2D6* e variabilità nell'efficacia clinica e nella tossicità di codeina e tramadolo.

**Codeina.** L'impatto del fenotipo del *CYP2D6* sulla conversione della codeina in morfina è ben noto. Gli studi di farmacocinetica condotti su volontari sani suggeriscono che i metabolizzatori lenti per il *CYP2D6* mostrino un'area sotto la curva (AUC) per la morfina sierica inferiore del 96% e una Cmax inferiore del 95% rispetto ai metabolizzatori normali e intermedi. È stato suggerito anche che i metabolizzatori lenti mostrino un'incidenza minore di eventi avversi gastrointestinali. Al contrario, i metabolizzatori ultrarapidi del *CYP2D6* mostrano un aumento della conversione della codeina in morfina rispetto ai metabolizzatori normali, il che può risultare in concentrazioni sistemiche tossiche di morfina anche dopo l'assunzione di una dose ridotta di codeina. Gli studi di farmacocinetica condotti su volontari sani hanno mostrato che i metabolizzatori ultrarapidi presentano una AUC della morfina plasmatica del 45% superiore e una concentrazione plasmatica di morfina del 50% superiore rispetto ai metabolizzatori normali.

**Tramadolo.** I metabolizzatori lenti del *CYP2D6* mostrano concentrazioni plasmatiche minori del metabolita attivo del tramadolo, (+)-O-desmetiltramadolo, rispetto ai metabolizzatori normali. Diversi trial clinici prospettici hanno mostrato che, rispetto ai metabolizzatori normali, i metabolizzatori lenti spesso non raggiungono l'analgesia durante il trattamento con tramadolo. Al contrario, i metabolizzatori ultrarapidi mostrano picchi di concentrazioni plasmatiche più alte di (+)-O-desmetiltramadolo dopo una dose di tramadolo. Studi condotti su volontari sani hanno mostrato una AUC in media del 7% più alta di (+)-O-desmetiltramadolo nei metabolizzatori ultrarapidi rispetto ai metabolizzatori normali. Inoltre, i metabolizzatori ultrarapidi mostrano maggiore analgesia, miosi e incidenza di nausea rispetto ai metabolizzatori normali.

**Idrocodone.** Nei metabolizzatori normali del *CYP2D6*, circa il 5% di una dose di idrocodone è convertita dal CYP2D6 nel metabolita idromorfone, che ha un'affinità 100 volte superiore per i recettori mu per gli oppioidi rispetto all'idrocodone. La relazione tra concentrazioni plasmatiche di idromorfone o idrocodone e analgesia non è chiara. Esistono evidenze minime di alterazioni farmacocinetiche e/o degli effetti clinici dell'idrocodone nei metabolizzatori ultrarapidi del *CYP2D6*. Sono più robuste le evidenze a sostegno di alterazioni della farmacocinetica dell'idrocodone nei metabolizzatori lenti. Uno studio su volontari che hanno assunto idrocodone ha mostrato che la Cmax plasmatica media è risultata 5 volte inferiore nei metabolizzatori lenti del *CYP2D6* rispetto ai metabolizzatori normali. Tuttavia, non esistono dati sufficienti per capire se questo si traduca in differenze relativamente all'effetto analgesico o all'incidenza di eventi avversi.

**Ossicodone.** Nei metabolizzatori normali del *CYP2D6*, circa l'11% di una dose di ossicodone è convertita dal CYP2D6 nel metabolita ossimorfone, che ha un'affinità 60 volte superiore per i recettori mu per gli oppioidi rispetto all'ossicodone. Tuttavia, è stato suggerito che l'ossicodone sia il maggior responsabile dell'effetto analgesico. Al momento, non ci sono evidenze sufficienti per capire se vi possano essere differenze

significative nell'effetto analgesico o negli eventi avversi in pazienti trattati con ossicodone in base al fenotipo del *CYP2D6*.

**Metadone.** Il metadone è parzialmente metabolizzato dal *CYP2D6* in un metabolita inattivo. Tuttavia, il genotipo del *CYP2D6* non sembra influenzare l'incidenza di eventi avversi, il dosaggio necessario o l'analgesia.

#### **OPRM1 e COMT**

Ci sono dati contrastanti sull'associazione tra varianti del gene *OPRM1* ed effetto analgesico degli oppioidi. Alcuni studi hanno suggerito un aumento del 10% della necessità di morfina nel post-operatorio nei pazienti *carrier* di almeno un allele G della variante rs1799971, ma l'entità di questo effetto non sembra avere rilevanza clinica. Vi sono dati insufficienti per valutare un'eventuale associazione tra risposta ad altri oppioidi e rs1799971 o altre varianti del gene *OPRM1*. Non ci sono evidenze a sostegno di un'eventuale associazione tra la variante rs4680 del gene *COMT* e gli eventi avversi indotti da oppioidi, mentre vi sono evidenze contrastanti su una sua eventuale associazione con l'effetto analgesico.

#### **Raccomandazioni terapeutiche**

##### **CYP2D6**

**Codeina e Tramadolo.** I metabolizzatori intermedi del *CYP2D6* dovrebbero essere sottoposti ad uno stretto monitoraggio in caso la risposta non risulti ottimale e per un'eventuale sostituzione con un farmaco alternativo (raccomandazione moderata per la codeina e opzionale per il tramadolo). Nei metabolizzatori lenti del *CYP2D6* è raccomandato evitare codeina e tramadolo per via del possibile effetto non ottimale o della possibile assenza di effetto analgesico (raccomandazione forte).

Codeina e tramadolo dovrebbero essere evitati nei pazienti metabolizzatori ultrarapidi del *CYP2D6*, per via del rischio di tossicità severa (raccomandazione forte). È opportuno preferire analgesici non oppioidi o altri oppioidi per i quali non vi sia un effetto in base al fenotipo del *CYP2D6*.

**Idrocodone.** Per fornire raccomandazioni in base al fenotipo di metabolizzatore ultrarapido ci sono evidenze insufficienti. Per i metabolizzatori intermedi e lenti del *CYP2D6*, ci sono alcune evidenze a supporto di una riduzione del metabolismo dell'idrocodone nel metabolita più attivo idromorfone, ma le evidenze per determinare se questi effetti sulla farmacocinetica si traducano in alterazioni dell'effetto analgesico o dell'incidenza di eventi avversi sono insufficienti. Per questo motivo, si raccomanda di iniziare la terapia con idrocodone al dosaggio consigliato in base all'età o al peso. Tuttavia, in caso di non risposta in un paziente metabolizzatore intermedio o lento, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un farmaco alternativo (raccomandazione opzionale).

**Ossicodone e Metadone.** Ci sono evidenze insufficienti per fornire raccomandazioni che riguardino la terapia con ossicodone o metadone in base al fenotipo del *CYP2D6* (nessuna raccomandazione).

#### **OPRM1 e COMT**

Non sono state formulate raccomandazioni terapeutiche in base ai genotipi dei geni *OPRM1* o *COMT* (nessuna raccomandazione).

Le linee guida del CPIC ricordano infine che, come tutti i test farmacogenetici, il genotipo del *CYP2D6* rappresenta soltanto una delle molteplici fonti di informazioni che i clinici dovrebbero prendere in esame durante la scelta del trattamento migliore per il proprio paziente. Inoltre, svariati fattori possono causare incertezza nella determinazione del genotipo del *CYP2D6* e nella predizione del relativo fenotipo.

In conclusione, le linee guida aggiornate del consorzio CPIC forniscono importanti raccomandazioni, in particolare per i farmaci codeina e tramadolo, in base al fenotipo metabolizzatore dell'enzima *CYP2D6*.

**Parole chiave:** codeina, tramadolo, oppioidi, dolore acuto e cronico, *CYP2D6*

#### **Riferimento bibliografico**

[Crews KR](#) et al. *Clin Pharmacol Ther* 2021 Jan 2 Online ahead of print

**GASTROENTEROLOGIA****CONFRONTO FRA LA VARIANTE C415T DI NUDT15 ED I GENOTIPI DI TPMT NEL PREDIRE LA LEUCOPENIA INDOTTA DA AZATIOPRINA: ANALISI PROSPETTICA SU 1014 PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI IN INDIA**

A cura delle Dott.ssa Letizia Pugnetti

L'azatioprina (AZA), un analogo delle purine, è un farmaco ampiamente utilizzato nel mantenimento della remissione delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). In India, vista lo scarso utilizzo di farmaci biologici, AZA viene spesso utilizzata come prima scelta per il mantenimento della remissione nel morbo di Crohn (CD) e come seconda scelta nella colite ulcerosa (UC). La leucopenia, una forma di mielosoppressione, è il principale affetto avverso indotto dal trattamento con AZA e porta a sospensione della terapia nella maggior parte dei pazienti. L'incidenza della leucopenia indotta da AZA è attorno al 30% fra gli asiatici, un valore molto elevato rispetto al 5% della sua incidenza nella popolazione caucasica. L'AZA viene convertita non enzimaticamente a mercaptopurina (MP) che a sua volta viene successivamente trasformata nel metabolita attivo 6-tioguanina (6-TG); l'enzima tiopurina metil-transferasi (TPMT) è coinvolto nell'inattivazione della MP, riducendo la produzione dei metaboliti attivi. La correlazione fra i polimorfismi di TPMT e questo affetto avverso nella popolazione asiatica è particolarmente scarsa, e la maggior parte dei pazienti che manifestano questo sintomo presentano una normale attività di TPMT, rispetto alla popolazione occidentale. Recenti studi hanno riportato che la variante C415T del gene NUDT15 (rs116855232) potrebbe predire meglio la leucopenia indotta da tiopurine nei pazienti asiatici affetti da MICI rispetto a TPMT. NUDT15 idrolizza i metaboliti tiopurinici limitandone la loro efficacia. In questo studio si è dunque valutato il ruolo di questa variante del gene NUDT15, rispetto a TPMT, nel predire questo affetto avverso in 1014 pazienti indiani affetti da MICI. In questa analisi prospettica, in seguito a trattamento con AZA, il 9% dei pazienti ha sviluppato leucopenia e il 7,5% neutropenia. La variante T [wild type C] del gene NUDT5 (rs116855232) è stata associata a una maggiore probabilità di sviluppare leucopenia (OR 19.35, 95% CI 11.55-32; p-value < 0.0001) e neutropenia (OR 21.41, 95% CI 12.25-37.41; p-value < 0.0001). È stata riscontrata una differenza significativa nella dose media tollerata (p-value=0.0037) e la durata della terapia (p-value=0.003) a seconda del genotipo NUDT15. Il genotipo di NUDT15 è emerso come fattore di rischio indipendente per la leucopenia (hazard ratio (HR): CT 11.31, 95% CI 6.85-18.03, p-value < 0.0001 e TT 31.283, 95% CI 14.76-66.30 rispetto a CC) e la neutropenia (HR: CT 13.04, 95% CI 7.65-22.22, p-value < 0.0001 e TT 43.39, 95% CI 20.21-92.68 rispetto a CC). Fra i pazienti che presentano leucopenia, per quanto riguarda le varianti di TPMT solo il 6.2% sono risultati eterozigote e nessun omozigote.

La variante di NUDT15 (rs116855232) sembrerebbe predire con una maggiore accuratezza la leucopenia indotta da azatioprina nella popolazione indiana rispetto a TPMT e potrebbe essere utile nell'ottimizzazione del dosaggio di questa tiopurina.

**Parole chiave:** azatioprina, MICI, NUDT15, variante rs116855232, leucopenia

**Riferimento bibliografico**

[Banerjee R](#) et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2020, 52(11-12):1683-94

**IMMUNOMODULAZIONE****IMPATTO DEI POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE NEI GENI ADORA2A E ADORA3 SULLA RISPOSTA INIZIALE AL METOTREXATO E SULLA PRESENZA DI EFFETTI COLLATERALI NEI BAMBINI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE: RISULTATI DI UNO STUDIO PRELIMINARE**

A cura della Dott.ssa Sofia Pagarin

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è la malattia reumatica più frequente nei bambini ed è definita, secondo i criteri di classificazione della *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), come artrite di eziologia sconosciuta che dura più di 6 settimane ed inizia prima dei 16 anni. Il metotrexato (MTX) somministrato alla dose di 10-15 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea [BSA] è attualmente raccomandato come trattamento di prima linea nella maggior parte dei sottotipi di AIG, in particolare nell'oligoartrite, nella malattia poliarticolare e nell'artrite sistemica con caratteristiche predominanti di infiammazione articolare. Tuttavia, il 30% dei pazienti con AIG trattati con MTX non raggiunge la remissione clinica. Di conseguenza, una rapida individuazione del corretto trattamento risulta essere cruciale per prevenire il danno strutturale delle articolazioni colpite e gli effetti a lungo termine di una terapia inadeguata, inclusa la disabilità fisica e la compromissione della crescita. Nonostante il MTX sia largamente impiegato nelle patologie reumatologiche, il suo meccanismo d'azione non è stato ancora del tutto definito. Uno dei possibili meccanismi d'azione è il rilascio di adenosina, che avviene in seguito all'inibizione dell'adenosina deaminasi e dell'adenosina monofosfato deaminasi a causa dell'accumulo di aminoimidazole-carbossamide ribonucleotide (AICAR) intracellulare causati dalla soppressione della AICAR trasformilasi da parte dei poliglutammati MTX (MTX-PG). L'adenosina è un agente antinfiammatorio endogeno che agisce su un'ampia gamma di cellule del sistema immunitario tramite 4 recettori dell'adenosina accoppiati a proteine G: ADORA1, ADORA2A, ADORA2B e ADORA3. Ad oggi, l'impatto di polimorfismi dei geni del recettore dell'adenosina sull'efficacia del trattamento con MTX e sul rischio di effetti avversi è stato studiato nell'AR, ma non nell'AIG. Gli autori di questo lavoro hanno quindi deciso di studiare se ci fosse un'associazione tra variabilità genetica nei geni ADORA2A e ADORA3 ed attività della malattia, esito precoce del trattamento con MTX e presenza di effetti collaterali della terapia.

Lo studio è stato condotto da ottobre 2016 a novembre 2019 in un centro di reumatologia pediatrica in Polonia. I criteri di inclusione dei pazienti erano la diagnosi di AIG e il trattamento in atto o concluso con MTX somministrato una volta a settimana alla dose standard (10-15 mg/m<sup>2</sup>) per via orale o sottocutanea. Il gruppo di studio era composto da 100 pazienti affetti da AIG: 77 ragazze e 23 ragazzi con un'età media di 8,26 (4,15-11,10) anni. I parametri demografici e clinici sono stati raccolti alla diagnosi di AIG e durante una visita di controllo 4-6 mesi dopo l'inizio della terapia con MTX. I parametri clinici includevano i valori dei marcatori infiammatori, numero di articolazioni con artrite attiva, numero di articolazioni con range di movimento limitato, valutazione globale dell'attività della malattia, valutazione del benessere generale di genitore/paziente, abilità funzionale e valore del *Juvenile Idiopathic Arthritis Disease Activity Score 71* [JADAS-71]. Gli effetti collaterali della terapia valutati durante la visita di controllo, sono stati classificati come tossicità gastrointestinale, epatotossicità, disturbi dermatologici, neurotossicità, infezioni frequenti e altri eventi avversi.

Il DNA genomico è stato isolato dai campioni di sangue periferico e l'analisi degli SNPs è stata condotta con l'uso di TaqMan SNP Genotyping Assay specifici (ADORA2A rs2236624, ADORA2A rs2298383 e ADORA3 rs3393). La selezione dei due SNPs in ADORA2A (rs2236624, rs2298383) e di uno SNP in ADORA3 (rs3393) è avvenuta in base ai seguenti criteri: frequenza degli alleli minori (MAF) > 0,20 nella popolazione europea secondo il database del National Center for Biotechnology Information (NCBI), funzionalità descritta in relazione a MTX e RA, posizione in diversi blocchi di aplo tipi.

Le variabili continue sono state presentate sotto forma di mediana con intervallo interquartile (IQR). Le variabili categoriche sono state indicate come numeri assoluti e percentuali. Per il confronto delle variabili

continue è stato utilizzato il test *di* Mann-Whitney. Le variabili categoriche sono state confrontate con il test Chi-quadro con correzione di Yates e test esatto di Fisher. Gli odds ratio (OR) sono stati calcolati per mostrare la forza delle associazioni tra SNPs ed i dati clinici. Un modello di regressione logistica è stato utilizzato per trovare l'associazione tra SNPs e insorgenza degli effetti collaterali adattati all'età alla diagnosi di malattia, sesso, dose e via di somministrazione di MTX. I risultati sono stati riportati come OR con 95% IC (intervallo di confidenza) e P values. Tutti i P values <0,05 sono stati considerati statisticamente significativi. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software STATISTICA 13.1 (TIBCO, Palo Alto, CA, USA).

Dallo studio è risultato che i pazienti con variante TT di ADORA3 rs3393 all'inizio della terapia con MTX avevano valori di velocità di eritrosedimentazione più elevati rispetto ai bambini con varianti CT/CC (25,00 mm/h contro 16,00 mm/h, P=0,024). Inoltre, nella visita di controllo dopo il trattamento con MTX, i pazienti con variante TT avevano un numero significativamente più alto di articolazioni con artrite attiva rispetto ai pazienti con variante CT/CC (1,00 vs 0,00, P = 0,040). I valori di proteina C-reattiva (CRP) e abilità funzionale misurata dal *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) erano più alti nei pazienti con variante TT (CRP: 2,40 mg/L vs 0,60 mg/L, P=0,024; CHAQ: 0,25 vs 0,13, P=0,40). Tale associazione non è stata osservata per quanto riguarda i polimorfismi di ADORA2A.

Nel modello di regressione logistica multivariata i portatori di varianti polimorfiche CT/TT (ADORA2A rs2236624) avevano una probabilità 3,5 volte maggiore di sviluppare eventi avversi gastrointestinali dal trattamento con MTX (OR=3,59, IC 95% 1,15-11,22; P=0,028). Questa associazione è rimasta significativa dopo l'aggiustamento per età e dose di MTX. Non è stata trovata alcuna associazione tra i polimorfismi studiati e l'epatotossicità correlata al MTX (OR=0,75, IC 95% 0,24-2,39, P=0,84 per ADORA2A rs2236624; OR=0,56, IC 95% 0,19-1,71, P=0,38 per ADORA 2A rs2298383; OR=1,16, IC 95% 0,38-3,54, P=0,98 per ADORA3 rs3393).

I risultati di questo studio circa l'associazione tra i polimorfismi di ADORA2A rs2236624 e rs2298383 e il rischio di sviluppare eventi avversi gastrointestinali correlati al MTX sono spiegabili con il fatto che i farmaci citotossici, incluso MTX, possono indurre la secrezione di serotonina (5-HT) nel lume del tratto gastrointestinale che porta all'attivazione di aree del cervello associate a nausea e vomito, tra cui il nucleo del tratto solitario (NTS). La segnalazione adenosinergica rappresenta un meccanismo regolatore chiave legato al rilascio di 5-HT ed i recettori dell'adenosina svolgono un ruolo fondamentale in questo processo. Ipoteticamente, un polimorfismo in ADORA2A può portare a un'aumentata secrezione di 5-HT ed a un'eccessiva stimolazione del NTS.

L'associazione tra il polimorfismo di ADORA3 rs3393 e l'attività di AIG è la seconda scoperta di questo studio e si riferisce non solo all'attività della malattia dopo il trattamento con MTX, ma anche all'avanzamento iniziale del processo infiammatorio, poiché i valori di CHAQ si sono dimostrati più elevati nei possessori della variante rs3393 TT rispetto ai pazienti con variante CC/CT. L'attività di ADORA3 *in vivo* potrebbe quindi essere influenzata da polimorfismi genetici e portare ad un'alterata azione immunosoppressiva nei soggetti predisposti.

Questo è il primo studio che considera l'impatto della variabilità genetica all'interno dei geni del recettore dell'adenosina sull'esito del trattamento con MTX e sulla presenza di eventi avversi (EA) nei pazienti con AIG. Poiché l'effetto antinfiammatorio dell'adenosina è percepito come il meccanismo principale dell'azione MTX a basse dosi, la genotipizzazione di ADORA2A (rs2236624, rs2298383) e ADORA3 (rs3393) può portare a identificare i pazienti con maggiore attività della malattia e a rischio di sviluppare EA con MTX, individuando quindi la strategia di trattamento alla diagnosi della malattia. A causa della dimensione del gruppo di studio relativamente piccola, i risultati dovrebbero essere interpretati come preliminari e necessitano di ulteriori studi di conferma su coorti più ampie di pazienti con AIG.

Varianti di ADORA2A (rs2236624, rs2298383) e ADORA3 (rs3393) sono associate con maggiore attività della malattia e rischio di sviluppare effetti avversi dalla terapia con MTX in pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile.

**Parole chiave:** artrite idiopatica giovanile, metotrexato, polimorfismo a singolo nucleotide

**Riferimento bibliografico**

[Roszkiewicz J et al. Int J Rheum Dis 2020, 23\(11\):1505-13](#)

**LA METANALISI DEL MESE****ANALISI DELLA CORRELAZIONE TRA HLA-A\*24:02 E L'INSORGENZA DI REAZIONI AVVERSE CUTANEE INDOTTE DA LAMOTRIGINA: UNO STUDIO DI REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI**

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

L'epilessia è un disturbo neurologico caratterizzato dal manifestarsi in maniera ricorrente di crisi epilettiche aventi conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali per il paziente che ne soffre. Si dispone di un'ampia gamma di farmaci antiepilettici efficaci per il trattamento dell'epilessia, tra cui l'acido valproico, la carbamazepina, la lamotrigina e l'oxcarbazepina. Tuttavia, oltre il 3% dei pazienti in trattamento con tali farmaci manifesta reazioni avverse cutanee indotte dagli stessi. Tali reazioni avverse possono essere classificabili come reazioni cutanee bollose, quali la sindrome di Steven-Johnson (SSJ) e la necrolisi epidermica tossica (NET), oppure non bollose, tra cui l'esantema maculopapulare e la sindrome da ipersensibilità ai farmaci. È da evidenziare come, nonostante la SSJ e la NET siano eventi avversi rari (1:1000-1:10000), il loro tasso di mortalità sia alto (è stato stimato un esito fatale nel 10-40% dei pazienti con SSJ o NET). Diversi studi in letteratura hanno investigato la potenziale correlazione tra varianti nel *locus* dei geni che codificano per il sistema dell'antigene leucocitario umano (HLA) e l'insorgere di reazioni avverse cutanee indotte dai farmaci antiepilettici. Nello specifico, di particolare interesse è stato lo studio della correlazione tra HLA-A\*24:02 e lo sviluppo di reazioni avverse cutanee indotte da lamotrigina. Essendo, tuttavia, contrastanti i risultati ottenuti in tali studi, 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 una stima quantitativa complessiva riguardo all'associazione tra HLA-A\*24:02 e lo sviluppo di reazioni avverse cutanee indotte da lamotrigina in pazienti affetti da epilessia.

La ricerca bibliografica è stata condotta a gennaio 2020 utilizzando i database Cochrane Library, EMBASE e PubMed. Sono stati definiti eleggibili tutti gli studi pubblicati in lingua inglese, con un disegno retrospettivo o di tipo caso-controllo, in cui venisse analizzata la correlazione tra HLA-A\*24:02 e l'insorgenza di reazioni avverse cutanee indotte da lamotrigina in pazienti affetti da epilessia. Per ciascuno studio incluso nella revisione sono stati estratti i dati relativi al Paese di arruolamento dei pazienti, natura del gruppo di controllo utilizzato, tipologia di reazione avversa cutanea sperimentata e numero di soggetti positivi per HLA-A\*24:02 sia nei casi che nei controlli. La qualità degli studi primari inclusi nella revisione è stata valutata utilizzando i criteri della *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Gli *odd ratio* (OR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati per ciascuno studio applicando la correzione di Haldane. Per combinarli tra loro, è stata condotta una meta-analisi ad effetti fissi o random a seconda, rispettivamente, dell'assenza o della presenza di eterogeneità rilevata tra gli studi. L'eventuale esistenza di *bias* di pubblicazione è stata stimata mediante *funnel plot*.

Dalla ricerca bibliografica è emerso un totale di 103 studi, di cui 5 sono risultati essere effettivamente includibili per la presente revisione sistematica e meta-analisi. Tutti gli studi eleggibili sono risultati avere un disegno caso-controllo e hanno arruolato un totale di 197 casi e 396 controlli, ossia pazienti tolleranti al farmaco. I Paesi di arruolamento dei pazienti sono risultati essere Norvegia, Korea e Cina. La tipologia di reazione avversa cutanea sperimentata è stata specificata in 3 studi e la qualità metodologica degli stessi è risultata essere moderata. Dalla meta-analisi è emersa una correlazione statisticamente significativa tra HLA-A\*24:02 e il rischio di sviluppare reazioni avverse cutanee indotte da lamotrigina, sia comparando i casi

con soggetti tolleranti al farmaco (OR 1.94, 95% CI 1.06-3.54, P=0.03, I<sup>2</sup>=56%) che confrontando le frequenze alleliche tra casi e controlli di popolazione (OR 2.12, 95% CI 1.04-4.30, P=0.04, I<sup>2</sup>=62%). Non è emerso *bias* di pubblicazione.

Dal presente lavoro emerge come la variante HLA-A\*24:02 risulti essere predittiva del rischio di sviluppare reazioni avverse cutanee indotte da lamotrigina in pazienti affetti da epilessia. Nonostante tali risultati siano incoraggianti, devono essere necessariamente interpretati alla luce di alcune limitazioni metodologiche intrinseche al presente lavoro, quali sono: i) la ridotta dimensione campionaria su cui è stata calcolata la stima meta-analitica: ciò può aver potenzialmente portato all'ottenimento di un risultato falso positivo; in tale contesto, sarebbe stata utile la conduzione di una *trial sequential meta-analysis* o l'applicazione di metodi bayesiani (come ad esempio il *Bayesian false-discovery probability* o il *false-positive report probability*) al fine di stimare la robustezza delle stime meta-analitiche ivi ottenute; ii) data l'esigua numerosità degli studi inclusi nella presente analisi, non è stato possibile effettuare delle meta-analisi per sottogruppi sulla base, ad esempio, della tipologia di reazione avversa cutanea sperimentata, dell'etnia e dell'età dei pazienti arruolati, della durata di esposizione al trattamento nonché del suo regime posologico, e della metodica di genotipizzazione utilizzata; iii) la qualità degli studi primari è emersa essere moderata e ciò può aver portato ad una distorsione della stima di associazione farmacogenetica; inoltre, sarebbe stato opportuno mostrare in maniera esplicita i punteggi ottenuti per ciascun *item* della scala utilizzata; iv) l'inclusione di lavori pubblicati unicamente in lingua inglese: tale criterio di inclusione può essere potenzialmente risultato nell'esclusione di studi rilevanti per la presente meta-analisi. Infine, gli Autori sottolineano come non si possa escludere la possibilità che altri alleli di HLA possano essere correlati al rischio di insorgenza di reazioni avverse cutanee nella popolazione di pazienti in studio. Alla luce di quanto detto, è evidente come tali risultati non possano essere considerati robusti e conclusivi.

Dal presente studio di meta-analisi emerge una potenziale correlazione tra la variante HLA-A\*24:02 e il rischio di insorgenza di reazioni avverse cutanee indotte da lamotrigina in pazienti affetti da epilessia.

**Parole chiave:** HLA, lamotrigina, epilessia

#### Riferimento bibliografico

[Li W](#) et al. *Medicine (Baltimore)* 2020, 99(52):e23929



**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 Sofia Pagarin (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Letizia Pugnetti (Università di Trieste)
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.