



Newsletter Numero 137 – Marzo 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

- Un polimorfismo del gene per il recettore delta per gli oppioidi modera la risposta terapeutica alla buprenorfina a rilascio prolungato nel disturbo da uso di oppioidi

Gastroenterologia

- I miRNA sierici sono biomarcatori farmacodinamici associati alla risposta terapeutica nelle malattie infiammatorie intestinali pediatriche

Neuropsichiatria

- Valutazione dell'attività del CYP3A per prevedere l'efficacia e la sicurezza del diazepam nei pazienti con sindrome da astinenza da alcol

Immunomodulazione

- Correlazione tra la variante genetica -174G/C nel gene codificante l'interleuchina-6 e l'efficacia del trattamento con metotressato in pazienti con artrite psoriasica

La metanalisi del mese

- Associazione tra i polimorfismi SCN1A rs2298771, SCN1A rs10188577, SCN2A rs17183814, SCN2A rs2304016 e la risposta clinica ai farmaci antiepilettici: uno studio di meta-analisi

TERAPIA DEL DOLORE

UN POLIMORFISMO DEL GENE PER IL RECETTORE DELTA PER GLI OPIOIDI MODERA LA RISPOSTA TERAPEUTICA ALLA BUPRENORFINA A RILASCIO PRO-LUNGATO NEL DISTURBO DA USO DI OPIOIDI

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

L'uso di oppioidi e le overdose correlate al loro utilizzo rappresentano un problema rilevante, in particolar modo negli Stati Uniti. Negli ultimi vent'anni, le prescrizioni di analgesici oppioidi sono quadruplicate e uno studio recente ha suggerito che il 3,8% degli adulti negli Stati Uniti sia stato soggetto a una prescrizione

inappropriata di un analgesico nel 2018. L'aumento della domanda di oppioidi da prescrizione e la loro ridotta disponibilità in seguito a una serie di iniziative amministrative e legali per combattere questa epidemia hanno contribuito a una transizione dagli oppioidi da prescrizione a quelli illegali, quali l'eroina, o oppioidi da prescrizione prodotti illegalmente, come il fentanil. Nel 2018, quasi 2 milioni di adulti negli Stati Uniti (0,8% della popolazione di età ≥ 18 anni) avevano una diagnosi di disturbo da uso di oppioidi (OUD) relativo a oppioidi da prescrizione e un altro mezzo milione un OUD correlato a eroina.

Nel 2002 negli Stati Uniti per il trattamento dell'OUD è stata approvata la buprenorfina, un agonista parziale dei recettori μ per gli oppioidi e antagonista dei recettori κ . Il trattamento con buprenorfina mira ad alleviare i segni e sintomi dell'astinenza da oppioidi e ridurre il craving. Poiché la buprenorfina non è efficace nella totalità dei pazienti con OUD, avere a disposizione degli strumenti per identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di rispondere al farmaco prima dell'inizio del trattamento permetterebbe di non ritardare il loro trattamento con metadone o naltrexone long-acting, due altri farmaci approvati per questa indicazione. In due studi retrospettivi sulla buprenorfina sublinguale il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) rs678849 localizzato nel gene OPRD1, che codifica il recettore delta per gli oppioidi, è stato in grado di moderare la risposta al trattamento con buprenorfina nel trattamento dell'OUD in un campione di pazienti di origine Africana-Americana. Nel primo studio, condotto su 77 pazienti di cui 41 trattati con buprenorfina, i 17 pazienti con genotipo CT o TT per lo SNP rs678849 hanno mostrato un numero significativamente minore di campioni di urine positivi per oppioidi rispetto ai pazienti con genotipo CC (30,7% vs 60,7%, $p < 0,004$). Questo effetto non è stato osservato nei 566 partecipanti di origine Europea-Americana. Il risultato è stato replicato in un campione indipendente di 55 pazienti di origine Africana-Americana con OUD trattati con buprenorfina.

Lo studio corrente ha valutato l'effetto dello SNP rs678849 sulla risposta al trattamento utilizzando una formulazione di buprenorfina a rilascio prolungato con iniezione sottocutanea mensile in pazienti di origine Africana-Americana o Europea-Americana con OUD.

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo, ha incluso pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni, con diagnosi di OUD moderato o severo in base ai criteri del DSM-V che desiderassero intraprendere un trattamento. I criteri di esclusione comprendevano assunzione di farmaci per il trattamento dell'OUD nei 90 giorni precedenti l'arruolamento, necessità di un trattamento cronico con oppioidi per altre patologie, disturbo da uso di alcol moderato o severo, disturbo da uso di cocaina o cannabis moderato o severo con campione di urine positivo per cocaina o cannabinoidi, rispettivamente. I pazienti sono stati randomizzati a buprenorfina long-acting (sei iniezioni mensili da 300 mg oppure due iniezioni mensili da 300 mg e quattro da 100 mg) o placebo. I partecipanti hanno effettuato visite settimanali nelle quali sono stati registrati l'utilizzo illecito di sostanze self-reported e tramite esame delle urine, i sintomi di astinenza e craving e sono state effettuate valutazioni di tollerabilità. Lo studio ha incluso un totale di 504 partecipanti, di cui 127 di origine Africana-Americana e 327 di origine Europea-Americana. È stato considerato come outcome primario la presenza/assenza di un test delle urine positivo per oppioidi dalla visita 1 alla 24. I dati sono stati analizzati mediante equazioni di stima generalizzate (GEE), utilizzando come predittori il gruppo di trattamento, il genotipo (combinando i partecipanti con genotipo TT e CT e confrontandoli con quelli con genotipo CC) e il tempo (visite settimanali). I modelli finali hanno compreso anche i termini di interazione trattamento * genotipo e trattamento * tempo.

I partecipanti di origine Africana-Americana e Europea-Americana erano prevalentemente uomini (78,7% e 62,7%, rispettivamente), con un'età media pari a 47,5 e 37 anni, rispettivamente. Nei partecipanti di origine Africana-Americana, le frequenze dei genotipi dello SNP rs678849 erano CC: 65,4%, CT: 50,2% e TT: 5,5%; in quelli di origine Europea-Americana: CC: 25,7%, CT: 50,2% e TT: 24,2%. Nei partecipanti di origine Africana-Americana, il gruppo placebo ha mostrato una frequenza più alta di test delle urine positivi per oppioidi rispetto al gruppo trattato con buprenorfina, a prescindere dal genotipo ($p = 0,01$). Sia nel gruppo trattato con buprenorfina che in quello trattato con placebo, il numero di test delle urine positivi non è risultato significativamente minore nel gruppo con genotipo CT/TT rispetto a quello con genotipo CC. Né il genotipo né il trattamento hanno mostrato di predire in maniera significativa il tempo al dropout. L'effetto del

genotipo sul numero di test delle urine positivi non è risultato significativo neanche considerando i test mancanti come positivi. Anche nei partecipanti di origine Europea-Americana, il numero di test delle urine positivi è risultato maggiore nei pazienti trattati con buprenorfina rispetto al gruppo placebo, a prescindere dal genotipo dello SNP rs678849. Il genotipo non è risultato associato al tempo al dropout ($p = 0,82$). Si è registrato un numero maggiore di test delle urine positivi per oppioidi nei pazienti con genotipo CT/TT rispetto a quelli con genotipo CC ($p < 0,0001$) e il risultato è stato confermato quando sono stati considerati i test delle urine mancanti come positivi ($p < 0,04$).

Lo studio non è riuscito a replicare l'effetto precedentemente osservato dello SNP rs678849 sull'efficacia della buprenorfina nell'ODU in partecipanti di origine Africana-Americana, ma suggerisce un possibile effetto in pazienti di origine Europea-Americana. La mancata replicazione dell'effetto dello SNP rs678849 nei partecipanti di origine Africana-Americana potrebbe essere spiegata da diversi fattori che lo distinguono dagli studi precedenti, tra i quali l'utilizzo di una formulazione long-acting e il disegno randomizzato, controllato con placebo. I limiti dello studio comprendono la dimensione limitata del campione (in particolare considerata la necessità di stratificare per origine), il fatto che nella randomizzazione non si sia tenuto conto del genotipo e la scelta di genotipizzare un unico SNP.

In conclusione, lo studio non ha replicato l'associazione tra la variante rs678849 del gene OPRD1 nella risposta alla buprenorfina nel disturbo da uso di oppioidi in partecipanti di origine Africana-Americana ma suggerisce un possibile effetto in partecipanti di origine Europea Americana.

Parole chiave: buprenorfina, disturbo da uso di oppioidi, OPRD1

Riferimento bibliografico

[Kranzler HR et al.](#) Int J Neuropsychopharmacol 2021 24(2):89-96

GASTROENTEROLOGIA

I miRNA SIERICI SONO BIOMARCATORI FARMACODINAMICI ASSOCIATI ALLA RISPOSTA TERAPEUTICA NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI PEDIATRICHE

A cura della dott.ssa Debora Curci

Nelle malattie infiammatorie intestinali (IBD) le terapie vengono selezionate in base alla stratificazione del fenotipo e della gravità della malattia. La valutazione della risposta alla terapia nell'IBD pediatrica include il calcolo dei punteggi clinici, come l'indice di attività della malattia di Crohn (MC) pediatrica (PCDAI) o l'indice di attività della colite ulcerosa (UC) pediatrica (PUCAI) e le valutazioni cliniche che comprendono i sintomi, risultati degli esami clinici e di laboratorio. Nella pratica clinica, in particolare in pediatria, la fattibilità delle valutazioni è difficile, poiché le valutazioni endoscopiche e istologiche richiedono procedure invasive e costose. La sorveglianza endoscopica della risposta clinica in genere richiede un'attesa da 3 a 6 mesi dopo l'adeguamento del trattamento, il che complica l'ottimizzazione tempestiva della terapia. I biomarcatori attualmente utilizzati nelle IBD presentano delle limitazioni: la velocità di sedimentazione degli eritrociti e la proteina C-reattiva ad esempio, possono essere normali in un quarto fino a un terzo dei pazienti con IBD pediatrica. Le linee guida europee per la gestione della malattia di Crohn pediatrica affermano che la calprotectina fecale è utile per monitorare la risoluzione dell'infiammazione intestinale, ma i valori limite non sono del tutto noti.

Sono stati introdotti i biomarcatori farmacodinamici (proteine sieriche e/o microRNA), considerati biomarcatori meno invasivi ed in grado di fornire una prima indicazione di efficacia. Tuttavia, per essere clinicamente utili, devono esserci prove che i cambiamenti dei biomarcatori siano indicativi dell'effetto di

un farmaco su un end point clinico di interesse. L'obiettivo di questo studio è stato quindi identificare i miRNA sierici sensibili al trattamento maggiormente correlati con la risposta clinica (PUCAI e PCDAI). Per comprendere ulteriormente la plausibilità biologica, è stata valutata inoltre l'espressione di miRNA candidati nelle biopsie intestinali infiammate ottenute da pazienti con IBD rispetto ai controlli.

A questo scopo, sono stati arruolati 19 pazienti di età compresa tra 4 e 21 anni presso il Children's National Hospital di Washington (USA). Sono stati inclusi sia i pazienti che erano stati sottoposti a valutazione ileo-colonoscopica per sospetta IBD o con precedente diagnosi IBD in terapia con la mesalazina. I pazienti a cui è stata data una diagnosi diversa da IBD dopo ileo-colonosopia, sono stati utilizzati come controlli (n = 8). Nei pazienti trattati con terapia anti-TNF α , il campione post-trattamento è stato raccolto prima della 3^a o 4^a infusione. Tutti i pazienti sono stati caratterizzati come "responder" o "non responder"; la risposta alla terapia è stata definita come una diminuzione del PCDAI di 12,5 punti o una diminuzione del PUCAI di 20 punti

Dieci pazienti con MC hanno ricevuto un trattamento anti-TNF- α con infliximab (Remicade, n = 6; Inflectra, n = 4). Tutti e 10 i pazienti hanno ricevuto il trattamento tramite dose di induzione standard mentre 4 pazienti con MC e 5 pazienti con CU sono stati trattati con glucocorticoidi (GC) per via endovenosa o orale. Dei 19 pazienti, 11 erano responder (diminuzione media del PCDAI di 27,5; PUCAI di 55) e 8 non responder (diminuzione media del PCDAI di 6,5; PUCAI di 4). Le tecniche Taqman real-time PCR e Low-Density Array cards sono state utilizzate per identificare i miRNA la cui espressione si modifica in conseguenza del trattamento nella coorte di responder (n = 11) ma non di non responder (n = 8). Sette miRNA sierici associati alla risposta clinica al trattamento, insieme a 4 precedentemente identificati (miR-146a, miR-146b, miR-320a, miR-486), sono stati selezionati per ulteriori studi. I candidati sono stati valutati in una coorte di convalida di campioni di siero di 16 pazienti con IBD prima e dopo il trattamento e in 8 controlli sani. L'espressione del miRNA è stata analizzata anche nelle biopsie della mucosa infiammata di pazienti con IBD e controlli non IBD.

Sette miRNA candidati hanno mostrato un cambiamento significativo da prima a dopo il trattamento nei responder ma non nei non responder: 5 sono diminuiti (miR-126, miR-454, miR-26b, miR-26a, let-7c) e 2 sono aumentati (miR-636, miR-193b). Nel gruppo con terapia anti-TNF- α , 7 dei 9 miRNA precedentemente analizzati hanno mostrato anche una diminuzione significativa ($P \leq 0,05$) dopo il trattamento nella coorte di convalida (miR-126, miR-26a, miR-26b, miR-454 e miR-146a, miR-146b e miR-320a ($P \leq 0,05$)). In questa coorte di convalida, i miR-193, miR-486, miR-454 e let-7c non hanno mostrato cambiamenti significativi in seguito a trattamento; mentre i 2 miRNA che sono aumentati dopo il trattamento nella coorte di analisi, miR-193b e miR-636, non hanno mostrato un aumento nella coorte di convalida. Nei controlli sani, tutti gli 11 miRNA candidati hanno mostrato almeno una tendenza alla diminuzione dell'espressione rispetto ai campioni IBD di base. Sei miRNA (miR-454 ($P \leq 0,05$), miR-126, miR-26a, miR-26b, miR-146b e miR-320a ($P \leq 0,005$)) sono risultati essere significativamente più bassi nei campioni di controllo sani. Nelle biopsie mucosali, 7 miRNA (miR-126, miR-193b, let-7c, miR-146a, miR-146b, miR-320a e miR486) su 11 erano significativamente aumentati nelle IBD rispetto ai controlli sani.

Le IBD pediatriche sono una condizione infiammatoria cronica con decorso e prognosi imprevedibili. Nuove terapie devono essere studiate in modo efficiente nelle IBD pediatriche e, poiché sono disponibili più opzioni di trattamento, è necessaria l'ottimizzazione e l'individualizzazione degli interventi terapeutici. Sono stati identificati 5 miRNA sierici candidati - miRNA-146a, miRNA-146b, miRNA-320a, miRNA-126 e let-7c - che possono essere utilizzati nel monitoraggio e come biomarcatori farmacodinamici nell'IBD pediatrica.

Parole chiave: malattia infiammatoria intestinale, microRNA, biomarcatore, farmacodinamica

Riferimento bibliografico

[Batra SK](#) et al. *Inflamm Bowel Dis* 2020, 26(10):1597-1606

NEUROPSICHIATRIA**VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DEL CYP3A PER PREVEDERE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DEL DIAZEPAM NEI PAZIENTI CON SINDROME DA ASTINENZA DA ALCOL**

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

Le benzodiazepine (BZD) sono tra i medicinali più prescritti al mondo. Il problema dell'approccio personalizzato alla prescrizione delle BZD è poco trattato dalla comunità scientifica e la scelta della dose è attualmente basata solo su dati empirici. È stato osservato che, nei pazienti con sindrome da astinenza da alcol, l'astinenza peggiora nonostante l'aumento delle dosi di BZD. Inoltre, è stato riscontrato che i pazienti affetti da sindrome da astinenza da alcol resistente hanno un più alto tasso di intubazione, soggiorni in terapia intensiva più lunghi e un maggior rischio di infezioni nosocomiali rispetto ai pazienti con sindrome da astinenza da alcol che hanno risposto alle BZD. Ma, l'uso di dosi elevate di BZD può provocare reazioni avverse. Rispetto ad altre BZD, i vantaggi del diazepam sono un rapido inizio d'azione e alti tassi di efficacia. Inoltre, il diazepam e il suo metabolita attivo, desmetildiazepam, hanno emivite più lunghe, quindi le loro concentrazioni diminuiscono in modo graduale. È improbabile che il diazepam causi reazioni avverse gravi o fatali e, nella maggior parte dei casi, queste reazioni sono le conseguenze delle interazioni con altri farmaci. Le reazioni avverse moderate più comuni includono amnesia, vertigini, atassia, confusione, sedazione, depressione e tachicardia.

Oggi è ben noto che le risposte cliniche alle BZD variano ampiamente da individuo a individuo. Gli studi sulla farmacogenetica delle BZD si concentrano solitamente sui geni degli enzimi del citocromo P450 (CYP). Il diazepam è metabolizzato principalmente tramite CYP2C19 e CYP3A4 nel desmetildiazepam. Altri enzimi coinvolti nel metabolismo del diazepam includono CYP2C9, CYP2B e CYP3A5. Diversi studi hanno dimostrato che gli isoenzimi CYP2C19 e CYP3A4 sono coinvolti nella N-demetilazione del diazepam, mentre la sua 3-idrossilazione è catalizzata principalmente dal CYP3A4 nei microsomi epatici. Studi recenti hanno rivelato l'effetto del CYP2C19 e di polimorfismi genetici del *CYP3A4* sulla farmacocinetica delle BZD. Attualmente mancano dati sulla farmacogenetica delle BZD nei pazienti con sindrome da astinenza da alcol. L'obiettivo di questo studio era indagare l'effetto degli isoenzimi CYP3A sull'efficacia e la sicurezza del diazepam in pazienti con sindrome da astinenza da alcol.

Lo studio ha incluso 30 pazienti maschi (età media: $44,6 \pm 10,4$ anni). Per la terapia dell'ansia, della paura e della tensione emotiva della sindrome da astinenza da alcol, i pazienti hanno ricevuto diazepam in iniezioni intramuscolari alla dose di 30,0 mg al giorno. Poiché la ricerca precedente ha dimostrato che CYP3A4 e CYP3A5 hanno substrati comuni e che il cortisolo endogeno viene trasformato in 6-beta-idrossicortisolo (6- β -HC) dall'isoenzima CYP3A, è stato valutato il rapporto metabolico di 6- β -HC / cortisolo nelle urine per esprimere l'attività del CYP3A. Tale analisi è stata svolta mediante HPLC-MS / MS, nei campioni di urina raccolti nei giorni 1 e 6. Per la genotipizzazione del polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) C> T introne 6 del gene *CYP3A4* * 22 (rs35599367) sono stati raccolti i campioni il quinto giorno di terapia con diazepam. L'analisi statistica dei risultati è stata eseguita con metodi non parametrici.

La genotipizzazione del *CYP3A4* rs35599367 ha mostrato che 26 pazienti hanno genotipo CC (86,7%), 4 (13,3%) con genotipo CT o TT; questa distribuzione corrisponde all'equilibrio di Hardy-Weinberg per la popolazione europea. La gravità della sindrome da astinenza da alcol (valutata dalla differenza nei punteggi prima e dopo la terapia) era diversa tra i genotipi: (CC) -9,0 [-13,0; -5,0], (CT + TT) -13,5 [-15,0; -10,0], $p = 0,014$. La gravità degli effetti avversi (come valutata dalla differenza nei punteggi prima e dopo la terapia) era diversa tra i genotipi: (CC) 7,5 [6,0; 11,0], (CT + TT) 11,0 [8,0; 12,0], $p = 0,003$. Dopo aver ottenuto i dati di fenotipizzazione, utilizzando l'analisi di correlazione di Spearman, è stata calcolata la correlazione tra l'attività dell'isoenzima CYP3A e l'efficacia della terapia che è risultata uguale a 0,306 ($p = 0,101$). Allo stesso

modo, è stato calcolato il coefficiente di correlazione tra la differenza nei punteggi delle reazioni avverse e i valori del rapporto 6-beta-idrossicortisolo / cortisolo urinario, che è risultata uguale a $-0,425$ ($p = 0,019$).

I risultati dello studio hanno rivelato la differenza tra i profili di efficacia e sicurezza del diazepam in pazienti con sindrome da astinenza da alcol con genotipi diversi del gene *CYP3A4 rs35599367*. I pazienti con genotipi CT e TT hanno mostrato un aumento più rapido dei punteggi della scala delle reazioni avverse, che dimostrano un rischio maggiore di insorgenza di tossicità rispetto ai portatori di genotipo CC. Ciò sembra essere dovuto alla ridotta attività dell'isoenzima CYP3A4 nei pazienti portatori dell'allele minore T. La ridotta attività dell'isoenzima CYP3A4 porta alla diminuzione dei tassi di biotrasformazione del diazepam, che a sua volta porta ad un accumulo del farmaco nel plasma. Questo può aumentare il rischio di effetti collaterali indesiderati e farmacoresistenza.

Anche l'efficacia della terapia con diazepam (valutata dalle scale psicometriche) era diversa nei pazienti con sindrome da astinenza da alcol con genotipi diversi: la differenza nei punteggi prima e dopo la terapia era inferiore nei pazienti con genotipo CC rispetto ai genotipi CT e TT. Questo è presumibilmente correlato alla ridotta attività dell'isoenzima CYP3A in pazienti portatori del minore allele T. Questo, a sua volta, porta alla riduzione dei tassi di biotrasformazione del diazepam, a un accumulo nel plasma e ad un effetto più pronunciato. I dati di genotipizzazione sono parzialmente supportati dai risultati di fenotipizzazione: una possibile relazione tra l'aumento del rapporto urinario $6\text{-}\beta\text{-HC}$ / cortisolo potrebbe essere la prova dell'aumentata attività del CYP3A e della diminuita efficacia della terapia con diazepam. Questi risultati confermano i dati di genotipizzazione ottenuti durante lo studio. Pertanto, sulla base dei risultati ottenuti, si presume che i pazienti portatori del genotipo CC abbiano un rischio maggiore di riduzione dell'effetto terapeutico del diazepam, che porta alla persistenza dell'ansia, della paura e della tensione emotiva. Per ridurre questo rischio, in questi pazienti potrebbe essere indicata la prescrizione di farmaci non metabolizzati dal CYP3A4 o la somministrazione di dosi più elevate di diazepam.

Sono comunque necessarie indagini ulteriori sui biomarcatori farmacometabolomici al fine di valutare l'attività degli isoenzimi, così come ulteriori studi farmacocinetici che utilizzino il monitoraggio terapeutico del farmaco e la validazione di un nuovo biomarcatore che consenta di valutare l'attività isoenzimatica con maggiore accuratezza e quindi di ottimizzare la farmacoterapia.

Lo studio ha rivelato la possibile relazione tra l'attività enzimatica del CYP3A e l'efficacia e la sicurezza del diazepam.

Parole chiave: sindrome da astinenza da alcol, diazepam, *CYP3A4*

Riferimento bibliografico

[Skryabin VY](#) et al. *J Pharm Pract* 2021: 897190021997000

IMMUNOMODULAZIONE

CORRELAZIONE TRA LA VARIANTE GENETICA $-174G/C$ NEL GENE CODIFICANTE L'INTERLEUCHINA-6 E L'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON METOTRESSATO IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA

A cura del Dott. Davide Selvestrel

L'artrite psoriasica (PsA) è un'inflammatione cronica multifattoriale caratterizzata da infiammazione articolare e psoriasi cutanea. L'eziologia precisa della PsA rimane ad oggi sconosciuta, tuttavia da studi sui gemelli è emersa una forte ereditabilità di questa patologia, sottolineando il ruolo fondamentale della genetica nella sua eziologia. I farmaci antireumatici modificanti malattia (DMARD), di cui fa parte il

metotressato (MTX), costituiscono la terapia di prima linea per la PsA. Il MTX è il farmaco immunomodulatore più comunemente prescritto per questa patologia, anche se il suo meccanismo d'azione nel contesto di questa patologia non è completamente compreso e tra i pazienti si evidenzia un'elevata variabilità nella risposta. Alcuni studi hanno dimostrato che la terapia con MTX provoca una diminuzione della produzione di interleuchina-6 (IL6), una citochina multifunzionale caratterizzata da un'ampia gamma di attività biologiche i cui livelli plasmatici sono risultati elevati sia in pazienti con PsA che con artrite reumatoide. Nello specifico, la sintesi delle proteine della fase acuta dell'infiammazione e la transizione da infiammazione acuta a cronica sono entrambi processi stimolati da IL6. Infine, IL6 gioca un ruolo fondamentale nei processi infiammatori in quanto è in grado di: indurre la differenziazione di cellule B in cellule produttrici di anticorpi; indurre la differenziazione di cellule T CD8+ in cellule T citotossiche ed ha un ruolo cruciale nello sviluppo dei linfociti Th17. L'IL6 svolge la sua azione interagendo con il suo recettore specifico (IL6R) e il complesso IL6-IL6R si associa alle subunità della glicoproteina 130, portando all'attivazione delle cascate di segnalazione precedentemente descritte. I recettori per IL6 esistono sia come forme solubili che legate alla membrana. La segnalazione attraverso l'IL6R solubile, chiamata via di segnalazione trans, è responsabile delle attività pro-infiammatorie dell'IL6. Al contrario, la via di segnalazione attraverso l'IL6R legato alla membrana, nota come via classica, media le proprietà antinfiammatorie e rigenerative di questa citochina. Il blocco della cascata di segnalazione IL6 mediata in seguito a somministrazione di anticorpi anti IL6R, come il tocilizumab, si è dimostrata efficace nel sopprimere lo sviluppo dell'artrite reumatoide.

La sintesi proteica di IL6 potrebbe essere parzialmente determinata a livello genetico da polimorfismi localizzati nella regione del promotore del suo gene, infatti, il polimorfismo in posizione -174 è stato implicato nella regolazione dei livelli di IL6. Questo polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) consiste in una sostituzione da G a C in posizione -174 nella regione del promotore del gene IL6. L'allele G è stato associato con una maggiore attività trascrizionale e a livelli più elevati di IL6 sia in studi in vitro che in vivo. È stato inoltre dimostrato che la sostituzione Asp358Ala a carico di IL6R influenza i livelli del recettore IL6 solubile circolante. La rilevanza dello SNP -174 di IL6 nella patogenesi di diverse malattie autoimmuni è stata presa in considerazione in molti studi, tuttavia, questo polimorfismo non è stato studiato a fondo nel contesto del suo potenziale impatto sulla patogenesi dell'PsA. L'obiettivo di questo studio è quello di indagare se i polimorfismi -174 G/C (rs1800795) del gene IL6 e Asp358Ala (rs2228145) del gene IL6R sono associati alla suscettibilità alla PsA o alla risposta al trattamento con MTX.

In totale, sono stati arruolati nello studio 74 pazienti con PsA, naïve sia al MTX che ad altri DMARD, dal Dipartimento di Reumatologia e Medicina Interna dell'Università di Medicina di Wroclaw, diagnosticati secondo i criteri di classificazione per l'artrite psoriasica (CASPAR). Il gruppo di controllo era invece costituito da 120 donatori sani di pari età e sesso, senza alcuna storia familiare di malattie autoimmuni. Tutti i partecipanti erano di origine caucasica.

La distribuzione dei genotipi e degli alleli del polimorfismo rs1800795 sia tra i pazienti che tra i controlli seguivano l'equilibrio di Hardy-Weinberg, con frequenze dei genotipi CC, GC e GG nei pazienti che erano rispettivamente 20.8%, 58.3% e 20.8% mentre nei controlli sani erano 19.6%, 56.3% e 24.1 % rispettivamente.

Per quanto riguarda lo SNP rs2228145, le frequenze dei genotipi AA, AC e CC erano rispettivamente 29.7%, 62.2%, e 8.1% nel gruppo dei pazienti e 37.5%, 52.5%, 10.0% rispettivamente nel gruppo di controllo. Per entrambi i polimorfismi non è emersa alcuna differenza tra la distribuzione dei genotipi e dei rispettivi alleli tra pazienti e controlli.

I genotipi e le frequenze alleliche del polimorfismo rs1800795 non differivano, tra pazienti con PsA, in relazione alla proteina C reattiva (PCR) e alla velocità di eritrosedimentazione (VES). Nessuna associazione significativa tra il polimorfismo rs1800795 è stata riscontrata anche in relazione all'indice di malattia DAS28. Non è inoltre emersa nessuna associazione significativa tra genotipo di rs1800795 e: conta articolazioni dolenti, conta articolazioni edematose e intensità del dolore. Infine, non è emersa nessuna associazione tra genotipo e presenza di dattilite. Analogamente a quanto osservato per il polimorfismo -174 G/C di IL6, anche la sostituzione Asp358Ala in IL6R non ha presentato alcuna associazione significativa rispetto ai parametri precedentemente descritti.

Al contrario, è emersa una associazione statisticamente significativa tra il polimorfismo rs1800795 e l'efficacia alla terapia con MTX. Una risposta al MTX in accordo con i criteri ACR20 è risultata più frequente in pazienti aventi genotipo CC rispetto a quelli aventi genotipo GC o GG ($P = 0.007$; $OR = 6.42$; $95\% CI = (1.49, 39.73)$). Dall'altro lato pazienti portatori di genotipo GC rispondevano meno frequentemente alla terapia con MTX in base ai criteri ACR, se confrontati con i pazienti aventi genotipo CC o GG ($P = 0.006$; $OR = 0.23$; $95\% CI (0.07, 0.72)$).

Dati analoghi si sono evidenziati anche quando la risposta al MTX è stata classificata secondo i criteri PsARC. In particolare, pazienti con genotipo CC di rs1800795 erano più frequenti nel gruppo dei pazienti rispondenti alla terapia con MTX rispetto agli altri genotipi ($P = 0.016$; $OR = 4.51$; $95\% CI (1.18, 19.72)$). Inoltre, tutti i pazienti aventi genotipo GC sono risultati meno rispondenti alla terapia con MTX, secondo i criteri PsARC, rispetto ai pazienti presentanti gli altri due genotipi ($P = 0.011$; $OR = 0.26$; $95\% CI (0.08, 0.79)$). Inoltre, nessuna associazione significativa è emersa tra i polimorfismi studiati e la risposta al metotressato valutata secondo i criteri di severità della dattilite.

Infine, nessuna associazione significativa è emersa tra il polimorfismo Asp358Ala a carico del gene IL6R e la risposta al MTX. Questo è il primo studio pubblicato che ha valutato il possibile impatto del polimorfismo rs1800795 del gene IL6 sull'efficacia del trattamento con MTX nella PsA. Una validazione in una coorte più numerosa sarà comunque necessaria per confermare il ruolo di questi polimorfismi nella risposta al MTX in pazienti con PsA.

I risultati del presente studio suggeriscono un coinvolgimento del polimorfismo rs1800795 nella risposta al MTX: in particolare, la presenza del genotipo CC nei pazienti con PsA è risultato associato con una risposta migliore alla terapia con MTX. Per quanto riguarda il polimorfismo rs2228145 del gene IL6 non è emersa nessuna associazione con la risposta clinica al MTX nella PsA.

Parole chiave: Metotressato, artrite psoriasica, infiammazione, interleuchina-6, polimorfismo

Riferimento bibliografico

[Sokolik R et al. *Pharmacogenomics Pers Med* 2021, 14:157-166.](#)

LA METANALISI DEL MESE

ASSOCIAZIONE TRA I POLIMORFISMI SCN1A RS2298771, SCN1A RS10188577, SCN2A RS17183814, SCN2A RS2304016 E LA RISPOSTA CLINICA AI FARMACI ANTIEPILETTICI: UNO STUDIO DI META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

L'epilessia rappresenta la forma più comune di disturbo cronico cerebrale e colpisce più di 70 milioni di soggetti a livello globale. Nonostante si disponga di un'ampia gamma di farmaci per il trattamento di questa patologia, un terzo circa dei pazienti manifesta resistenza agli stessi. Ad oggi, i meccanismi sottesi all'insorgenza di tale resistenza non sono ancora del tutto noti e, in questo contesto, si è ipotizzato che, almeno in parte, la componente genetica individuale possa avere un ruolo. Gli studi di farmacogenetica condotti nell'ambito si sono principalmente focalizzati sull'analisi di polimorfismi localizzati in geni codificanti per enzimi metabolici, trasportatori e target molecolari. Tra questi ultimi spiccano i canali del sodio voltaggio-dipendenti, noti per svolgere un ruolo chiave nel regolare la generazione e la propagazione del potenziale d'azione neuronale. I geni codificanti per i canali del sodio voltaggio-dipendenti includono SCN1A e SCN2A, e dalla letteratura emerge come tali geni candidati siano stati largamente investigati in correlazione con l'efficacia, il dosaggio e la tossicità di molti farmaci antiepilettici. Le varianti di SCN1A e

SCN2A più frequentemente studiate in associazione alla risposta clinica agli antiepilettici sono state SCN1A rs2298771, SCN1A rs10188577, SCN2A rs17183814, and SCN2A rs2304016. A fronte del fatto che i risultati riportati dai singoli studi di associazione farmacogenetica siano stati a volte contrastanti tra loro, sono state condotte alcune meta-analisi al fine di stimare in maniera conclusiva la correlazione tra SCN1A rs2298771, SCN2A rs17183814 e la resistenza al trattamento con antiepilettici. Tuttavia, si evidenzia come alcune di queste abbiano prodotto risultati opposti tra loro e come, oltretutto, ad oggi nessuno studio di meta-analisi sia stato effettuato per investigare la correlazione tra SCN1A rs10188577, SCN2A rs2304016 e la risposta clinica ad antiepilettici. Alla luce di quanto detto, l'obiettivo del presente studio è stato quello di produrre una revisione sistematica della letteratura, seguita da meta-analisi, al fine di produrre una stima conclusiva della correlazione tra tutte e quattro le varianti sopra citate e l'efficacia dei farmaci antiepilettici.

La ricerca bibliografica è stata condotta a giugno 2020 utilizzando i database PubMed, Embase, Cochrane Library, WANFANG e CNKI. Sono stati definiti come includibili tutti gli studi di coorte o caso-controllo in cui sia stata valutata la correlazione tra almeno uno dei 4 SNPs in studio (rs2298771, rs10188577, rs17183814, rs2304016) e la risposta clinica al trattamento con farmaci antiepilettici. La diagnosi di malattia doveva essere stata data in accordo con le Linee Guida *International League against Epilepsy* e i genotipi delle varianti analizzate dovevano essere in equilibrio di Hardy-Weinberg (HWE) nel gruppo di controllo. Per ogni studio eleggibile sono state estratte le informazioni riguardo a: autore, anno di pubblicazione, Paese di arruolamento, etnia, età, sesso, tipo di epilessia e farmaci antiepilettici somministrati, definizione di risposta e resistenza ai farmaci, distribuzione genotipica e frequenza degli alleli nei due gruppi a confronto, p value di HWE e punteggio ottenuto tramite scala Newcastle – Ottawa (NOS), utilizzata per valutare la qualità degli studi primari inclusi nella revisione. Le stime di associazione meta-analitica, espresse come OR e relativi intervalli di confidenza al 95%, sono state calcolate tramite meta-analisi ad effetti fissi o random a seconda, rispettivamente, dell'assenza o della presenza di eterogeneità tra gli studi. Per valutare la robustezza delle stime ottenute è stata effettuata un'analisi di sensibilità escludendo sequenzialmente uno studio alla volta e ricalcolando l'OR meta-analitico. Il rischio di *bias* di pubblicazione è stato stimato tramite *funnel-plot* e test di Begg o Egger. Infine, il livello di significatività statistica è stato corretto a $P < 0.0125$ mediante metodo di Bonferroni.

Dalla ricerca sono emersi 726 studi, di cui 19 effettivamente eleggibili per il presente lavoro di meta-analisi. Gli studi in cui sono state analizzate le varianti sono stati 13 per SCN1A rs2298771, 6 per SCN1A rs10188577, 9 per SCN2A rs17183814 e 7 per SCN2A rs2304016. I punteggi della scala NOS per ciascuno studio sono risultati essere ≥ 6 , indicando così come gli studi primari fossero di buona qualità. Dalla meta-analisi è emerso come SCN1A rs2298771 sia correlata alla resistenza ai farmaci antiepilettici in diversi modelli genetici, tra cui quello omozigote (GG vs. AA: OR = 1.567, 95% CI: 1.147–2.142, $P = 0.005$). Dopo correzione di Bonferroni, tale significatività statistica si è mantenuta tale unicamente nel modello omozigote e, quando i pazienti sono stati stratificati per etnia, si è confermata una correlazione statisticamente significativa nel modello dominante nel sottogruppo di pazienti caucasici dell'Asia del Sud (GG + GA vs. AA: OR = 1.620, 95% CI: 1.165–2.252, $P = 0.004$). La variante SCN1A rs10188577 è risultata essere correlata all'*outcome* in studio nell'intero campione in studio (modello recessivo: OR = 0.733, 95% CI: 0.547–0.982, $P = 0.038$) e nel sottogruppo di pazienti asiatici (modello allelico: OR = 0.858, 95% CI: 0.747–0.985, $P = 0.030$). Tuttavia, tali significatività statistiche si sono perse dopo correzione per test multipli. Analogamente, la variante SCN2A rs17183814 è emersa correlare con la risposta agli antiepilettici nell'intero campione (modello omozigote: OR 1.519, 95% CI: 1.040–2.219, $P = 0.030$) ma dopo correzione di Bonferroni, tale significatività non si è mantenuta. Infine, anche la variante SCN2A rs2304016 è risultata essere associata all'*outcome* in diversi modelli genetici, tra cui quello allelico, nell'intera popolazione analizzata (G vs. A: OR = 0.745, 95% CI: 0.570–0.974, $P = 0.032$) e risultati simili sono stati ottenuti nel sottogruppo di pazienti asiatici (G vs. A: OR = 0.752, 95% CI: 0.572–0.988, $P = 0.040$, $I^2 = 51.6\%$). Anche in questo contesto, la significatività statistica si è persa dopo correzione per test multipli. Si evidenzia, che le analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza dei risultati ottenuti per ciascuna delle 4 varianti. Anche l'analisi del *bias* di pubblicazione ha suggerito l'assenza dello stesso per tutte le varianti studiate, ad eccezione di SCN2A rs17183814, per la quale, quindi, i risultati devono essere interpretati con cautela.

Dalla presente meta-analisi emerge una correlazione statisticamente significativa, dopo correzione per test multipli, tra la resistenza a farmaci antiepilettici e la variante SCN1A rs2298771. Nello specifico, i pazienti omozigoti per l'allele G hanno mostrato un rischio più alto di avere resistenza al trattamento farmacologico rispetto ai pazienti con genotipo AA, e tale dato si è riconfermato tale nel sottogruppo di pazienti caucasici dell'Asia del Sud. Per quanto riguarda, invece, le rimanenti varianti investigate, dopo correzione per test multipli, esse non hanno mostrato alcuna correlazione statisticamente significativa con l'*outcome* in studio nell'intero campione di pazienti, e lo stesso è valso anche dopo stratificazione degli stessi sulla base dell'etnia. Nonostante tali risultati si siano dimostrati robusti sulla base delle evidenze prodotte dalle analisi di sensibilità, le stime meta-analitiche ivi ottenute devono essere interpretate alla luce di alcune limitazioni intrinseche al disegno della meta-analisi stessa, tra cui: i) il fatto che nei singoli studi la risposta ai farmaci antiepilettici sia stata definita tramite l'impiego criteri differenti; ii) l'impossibilità di poter condurre delle analisi multivariate aggiustate per fattori confondenti, come età, sesso, tipo/durata/severità dell'epilessia, note per impattare sul rischio di sviluppare resistenza ai trattamenti antiepilettici; iii) l'impossibilità di condurre delle analisi di interazione gene-gene e gene-ambiente.

La variante SCN1A rs2298771 è predittiva del rischio di resistenza ai trattamenti antiepilettici.

Parole chiave: SCN1A, SCN2A, epilessia, farmaci antiepilettici

Riferimento bibliografico

Li M et al. *Front Neurol* 2021,11:591828



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; 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

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 Allegra (Università di Torino) Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Debora Curci (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott. Davide Selvestrel (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 informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF-Farmacogenetica" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato. Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
