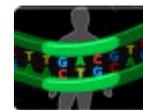


**SIF - FARMACOGENETICA****Newsletter Numero 139 – Maggio 2021**

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

SOMMARIO**Oncologia**

- Le varianti genetiche di ANGPT1, CD39, FGF2 E MMP9 sono correlate all'esito del trattamento del cancro al colon-retto metastatico con chemioterapia e bevacizumab
- Potenziale impatto della variazione in DPYD sulla risposta alle fluoropirimidine nelle popolazioni dell'Africa subsahariana

Neuropsichiatria

- Varianti geniche associate con alterazioni cardiometaboliche durante il trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina: uno studio di genome-wide association

Immunomodulazione

- Polimorfismi a singolo nucleotide associati a nausea indotta da metotrexato nell'artrite idiopatica giovanile

ONCOLOGIA**LE VARIANTI GENETICHE DI ANGPT1, CD39, FGF2 E MMP9 SONO CORRELATE ALL'ESITO DEL TRATTAMENTO DEL CANCRO AL COLON-RETTO METASTATICO CON CHEMIOTERAPIA E BEVACIZUMAB**

A cura delle Dott.sse Francesca Gorini e Gloria Ravegnini

Il cancro del colon-retto (CRC) è il quarto tumore per incidenza e la quinta causa di morte tumore-relata nel mondo; in particolare, il 90% delle morti per CRC avviene a causa della comparsa di metastasi. Il CRC metastatico (mCRC) è una patologia molto complessa, in cui svolgono un ruolo chiave anche dieta, stile di vita, e status socio-economico. In questo contesto è quindi chiaro che l'approccio terapeutico debba essere sempre più personalizzato e l'identificazione di nuovi biomarcatori preventivi e predittivi assume una connotazione sempre più chiave. Sono sempre maggiori le evidenze secondo cui i polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) possono essere utilizzati come biomarcatori di suscettività e risposta clinica nel mCRC. Il trattamento del mCRC si avvale di una combinazione di chemioterapia citotossica (CT) e bevacizumab (BVZ), un anticorpo monoclonale che ha come target il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) di cui blocca l'attivazione, con conseguente inibizione della neoangiogenesi e della crescita del tumore. Molti

studi hanno dimostrato una migliore sopravvivenza libera da progressione (PFS), sopravvivenza globale (OS) e tasso di risposta (RR) nei pazienti trattati con CT + BVZ rispetto a quelli trattati con sola chemioterapia. Nonostante questo, non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo alla terapia, probabilmente a causa dell'instaurarsi di meccanismi di farmaco-resistenza. Recentemente è stato riportato che esiste una correlazione tra SNPs in geni coinvolti nell'angiogenesi e risposta alla terapia con BVZ. Date le suddette premesse, lo scopo del presente studio è stato quello di analizzare l'associazione tra variazioni genetiche nei geni chiave del processo di angiogenesi e la risposta clinica a BVZ nei pazienti affetti da mCRC.

A tale scopo, sono stati esaminati 20 SNPs in 13 geni (A2BR, ANGPT1, ANGPT-2, CCL5, CD39, EDN1, FGF2, IGF1, MKNK1, MMP9, NT5E, TOP1 e VEGF-A) in 57 pazienti affetti da mCRC, in trattamento con CT + BVZ (FOLFOX, FOLFIRI, xeloda, 5-fluorouracile o irinotecan). I pazienti sono stati classificati in relazione alla risposta al trattamento con BVZ in *responders* (risposta completa o parziale dopo 6 mesi di trattamento) e *non responders* (malattia stabile o in progressione dopo 6 mesi di terapia).

Tra i polimorfismi analizzati, solo per alcune varianti di 4 geni sono state riscontrate differenze significative di PFS, OS o risposta alla terapia tra i pazienti *Wild Type* (WT) e quelli eterozigoti o omozigoti per la variante.

I risultati hanno permesso di osservare che i pazienti portatori del genotipo SNP TT per la variante CD39 rs11188513 rispondevano meglio al trattamento rispetto a quelli con genotipo CC o CT ($p=0.024$).

Al contempo, gli alleli maggiori di FGF2 rs1960669, MMP9 rs2236416 e MMP9 rs2274755 sono risultati significativamente correlati con la PFS: pazienti omozigoti (CC) per FGF2 rs1960669 hanno mostrato una PFS di 10.95 mesi, rispetto ai 5.44 mesi dei pazienti con almeno un allele A ($p=0.001$); pazienti omozigoti WT per MMP9 rs2236416 e MMP9 rs2274755 hanno mostrato una PFS media di 9.48 mesi rispetto ai 6 e 6.2 mesi per i pazienti con almeno un allele mutato nelle due varianti (rispettivamente $p=0.022$ e $p=0.043$). Per quanto riguarda, invece, l'OS, i pazienti WT per ANGPT1 rs2445365 (30.92 mesi) hanno mostrato un tempo di OS prolungato rispetto ai pazienti con almeno una variante A (22.07 mesi) ($p=0.034$).

Il CRC metastatico è una patologia estremamente diffusa e mortale. Per questo, individuare polimorfismi che possano aiutare nella pratica clinica ad individuare il trattamento più efficace per ogni paziente in vista di una terapia personalizzata, risulta essere di notevole importanza. I polimorfismi individuati in questo studio, nei geni implicati nel processo di angiogenesi, potrebbero costituire uno strumento importante per individuare i pazienti che potrebbero maggiormente beneficiare del trattamento aggiuntivo con BVZ, ma questi risultati necessitano di una conferma in ampi studi di coorte. Questo studio, infatti, coinvolge un numero limitato di pazienti, per la maggior parte uomini (72%); inoltre, la popolazione in esame non è stata classificata in base ai farmaci assunti per la chemioterapia classica in associazione al BVZ.

In conclusione, questo studio ha permesso di osservare come alcuni SNPs localizzati nei geni implicati nel processo di angiogenesi possono essere potenziali biomarcatori di prognosi in pazienti affetti da mCRC e trattati con BVZ.

Parole chiave: cancro coloretale metastatico, bevacizumab, ANGPT1, CD39, FGF2 E MMP9

Riferimento bibliografico

[Gaibar M](#) et al. *Int J Mol Sci* 2021, 22(3):1381

POTENZIALE IMPATTO DELLA VARIAZIONE IN *DPYD* SULLA RISPOSTA ALLE FLUOROPIRIMIDINE NELLE POPOLAZIONI DELL'AFRICA SUBSAHARIANA

A cura della Dott.ssa Martina Franzin

Il cancro è la seconda più comune causa di morte correlata a malattie non trasmissibili nel continente Africano. Essendo spesso una patologia grave, con alto rischio di effetti negativi e le cui cure sono costose, costituisce un grande onere finanziario per la comunità africana. Inoltre, il tasso di frequenza di questa patologia sta aumentando in Africa e, perciò, nasce l'esigenza di strategie avanzate di prevenzione, diagnosi e trattamento in questo continente. In questo contesto, analisi farmacogenetiche della linea somatica e germinale forniscono importanti informazioni per il miglioramento dell'efficacia del trattamento e per la prevenzione degli effetti avversi. Il gene *DPYD* codifica per l'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD), coinvolto nel metabolismo delle fluoropirimidine, quali il fluorouracile (5FU), la capecitabina ed il tegafur. Le fluoropirimidine sono implicate nella terapia di un'ampia varietà di tumori esercitando la loro azione chemioterapica inibendo principalmente l'enzima timidilato sintasi. Varianti in *DPYD* correlate con una minor espressione di questo gene o la produzione della proteina non attiva possono causare gravi effetti avversi in seguito a trattamento con dosi standard di fluoropirimidine. La deficienza parziale o completa di DPD risulta essere presente in circa il 4 e il 0,2 % rispettivamente nelle popolazioni europee. Inoltre, varianti a singolo nucleotide in *DPYD* sono state collegate ad un aumentato rischio di tossicità in seguito al trattamento con 5FU in Europa e Asia, mentre una variante specifica per gli afroamericani è risultata ridurre l'attività di DPD.

Strategie di genotipizzazione sono state impiegate al fine di identificare pazienti a rischio di effetti collaterali ed al fine di assicurare un trattamento efficace aggiustando la dose o suggerendo un trattamento alternativo. Purtroppo, le attuali strategie non tengono conto dei potenziali effetti delle variazioni genetiche sulla popolazione africana dal momento che la maggior parte degli studi sono stati eseguiti su coorti europee o asiatiche. Solo due studi in larga scala danno l'opportunità di avere dati rilevanti sull'impatto della variazione in *DPYD* nelle popolazioni africane: il primo è il 1000 Genome Project (KGP) che ha prodotto dati sull'intera sequenza del genoma per 26 popolazioni globali, di cui 5 del continente africano; mentre il secondo è l'African Genome Variation Project (AGVP) che ha caratterizzato la variazione genetica in 320 individui del continente provenienti da Etiopia, Sud Africa ed Uganda.

Di conseguenza, questo studio si pone come obiettivo la caratterizzazione della variante in *DPYD* dall'intera sequenza del genoma di africani subsahariani in modo tale da valutare il suo impatto farmacogenomico e di stabilire il potenziale rischio di effetti collaterali. La previsione funzionale *in silico* è stata utilizzata per caratterizzare le varianti con un significato clinico incerto.

Sono stati inclusi in questo studio 824 pazienti provenienti dall'Africa subsahariana. È stato eseguito l'accesso al set di dati dello studio KGP per le seguenti popolazioni: Yoruba nigeriano (YRI) ed Esan (ESN), Mende della Sierra Leone (MSL), Gambia (GWD) e LuHya del Kenya (LWK). La popolazione di Gambia dello studio KGP comprende a sua volta individui provenienti dai gruppi etnici Fula, Jola, Woloff e Mandinka. Inoltre, per quanto riguarda il progetto AGVP, sono stati inclusi la popolazione etiopica (ETH), gli zulu sudafricani (ZUL) ed il Buganda ugandese (BAG). La popolazione etiopica dello studio AGVP include individui provenienti da Amhara, Oromo, Somali, Wolayta ed i gruppi etnici di Gumuz. La combinazione di set di dati ha permesso un'ampia panoramica sulla diversità dell'Africa subsahariana. È stato sfruttato anche il database Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium (CPIC), che fornisce informazioni sugli alleli funzionali per *DPYD*. Gli effetti varianti sono classificati come "Nessuna funzione" per coloro che presentano il knockout della funzione genica, "Funzione ridotta" per coloro che presentano un'attività ridotta di DPD e "Normale" per coloro che presentano livelli di attività *wild type*. I programmi informatici Variant Effect Predictor e SnpEff sono stati usati per annotare le varianti estratte dal set di dati con le informazioni riguardanti il loro impatto funzionale.

Le analisi hanno evidenziato 29 varianti di codifica (28 missenso, 1 perdita di funzione) nel gene *DPYD* e 28 varianti sinonime e 12.528 varianti introniche nella regione del gene per analisi comparative.

Delle varianti missenso identificate, 24 erano rare o singole varianti e, a causa della bassa copertura, questi rari alleli richiedono conferma tramite sequenziamento a copertura elevata. 5 varianti sono state trovate come polimorfiche nelle popolazioni africane: rs115232898-C, rs2297595-C, rs61622928-T, rs12022243-T e rs1801265-G. La variante rs115232898-C risulta avere un ben noto impatto deleterio sulla funzione di DPD, mentre altre varianti correlate allo stesso effetto precedentemente caratterizzate quali rs3918290-T, rs67376798-T, rs55886062-G e rs75017182-G non sono state osservate nei set di dati della popolazione

africana. Una perdita di funzione dell'allele *singleton* (rs72549310-A) era presente in un individuo della popolazione Esan. La variante rs115232898-C, caratteristica della popolazione africana con frequenza tra l'1-4%, è una nota variante deleteria, che, sebbene non elimini completamente la funzione di DPD, riduce significativamente l'attività enzimatica. La variante rs3918290-T è rara nei set di dati KGP ed è stata osservata solo nell'YRI (0,93%). La variante rs2297595-C è presente in tutte le popolazioni africane, ma sono state osservate differenze di frequenza significative tra ovest ed est ($p=1,5 \times 10^{-4}$), e tra ovest e sudAfricani ($p=5,4 \times 10^{-6}$). È rara negli africani occidentali (1%) mentre più comune nelle popolazioni sudafricane (12%) e nell'Africa orientale (6-10%).

Anche la variante rs61622928 è specifica per la popolazione africana, con differenze di frequenza allelica tra le popolazioni (che vanno dal 5 al 12%) non statisticamente significativa ($p=0,695$). La variante rs72549310-A è stata osservata solo in un solo individuo eterozigote della popolazione Esan. Questa variante non è stata attualmente correlata a particolari risvolti clinici, ma è stato dimostrato che risulta in una trascrizione non funzionale in sistemi di espressione dei mammiferi.

Tre varianti africane rare hanno delle evidenze o previsioni di impatto funzionale (rs146356975-C rs144395748-C e COSM1688098-A). rs146356975 C, correlata con la riduzione dell'attività di DPD *in vitro*, era presente solo in due individui gambiani ed in un individuo bagandese. rs144395748-C e COSM1688098-A risultano da predizioni *in silico* come deleterie. rs144395748-C è una variante osservata in due individui eterozigoti del Gambia, mentre COSM1688098-A è una variante osservata solo nel gruppo etiope.

Varianti in DPYD che possono influenzare il trattamento con fluorouracile sono presenti nella popolazione africana. Inoltre, varianti precedentemente identificate come correlate agli eventi avversi da fluorouracile non sono state osservate nel set di dati africani valutati (rs3918290, rs67376798, rs55886062, rs75017182). La variante rs115232898-C, risultata essere comune nella popolazione africana ed avere un impatto funzionale, potrebbe essere utile nella valutazione del rischio di tossicità in risposta alle fluoropirimidine.

Parole chiave: fluoropirimidine; Africa subsahariana; genotipizzazione; varianti

Riferimento bibliografico

da Rocha JEB et al. *Front. Genet* 2021, 12:626954

NEUROPSICHIATRIA

VARIANTI GENICHE ASSOCIATE CON ALTERAZIONI CARDIOMETABOLICHE DURANTE IL TRATTAMENTO CON INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA: UNO STUDIO DI *GENOME-WIDE ASSOCIATION*

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il trattamento farmacologico dei pazienti con diagnosi di schizofrenia o disturbo bipolare comprende principalmente antipsicotici e stabilizzanti dell'umore. Tuttavia nei pazienti con schizofrenia o in corso di depressione acuta nel disturbo bipolare, anche se non raccomandati in monoterapia, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) possono essere prescritti come terapia aggiuntiva. Esiste un'ampia variabilità interindividuale nell'efficacia clinica e nella tolleranza agli SSRI, sottesa sia da fattori genetici che ambientali. Tra gli effetti avversi degli SSRI sono stati descritti effetti sui livelli di colesterolo LDL e HDL, sui livelli di trigliceridi e sull'indice di massa corporea (BMI). Due loci localizzati a livello del gene che codifica per il trasportatore della serotonina SLC6A4 - *HTTLPR* e *STin2* – sono stati studiati in relazione agli effetti avversi associati al trattamento con SSRI. L'allele S e il genotipo SS del locus 5-*HTTLPR* sono stati associati ad un aumento del rischio di reazioni avverse gastrointestinali e di mania indotta da antidepressivi. Inoltre, varianti localizzate a livello dei geni *MAOA* e *HTR3B*, o del gene *ABCB1* che codifica per la P-glicoproteina, sono state associate con effetti avversi quali nausea o sonnolenza durante trattamento con SSRI,

rispettivamente. In uno studio di popolazione condotto nei Paesi Bassi, la variante 102C>T del gene *HTR2A* è stata associata con aumentati livelli plasmatici di colesterolo nelle persone che facevano uso di antidepressivi rispetto a persone che non ne facevano uso. Infine, uno studio recente che ha incluso dati relativi alle coorti ISPC e STAR*D ha mostrato come un *polygenic risk score* per malattia coronarica fosse inversamente associato con la risposta agli SSRI e, tramite un'analisi *cross-trait*, ha identificato 14 loci associati con obesità e risposta agli SSRI, e cinque loci associati con malattia coronarica e risposta agli SSRI.

Gli autori hanno condotto un *genome-wide association study* (GWAS) con l'obiettivo di identificare varianti geniche associate ad effetti avversi cardiometabolici durante trattamento con SSRI in un setting naturalistico, utilizzando un disegno crosssezionale e valutando anche l'interazione tra varianti geniche e livelli sierici degli SSRI. Lo studio ha incluso 1180 pazienti di origine Caucasica con diagnosi di schizofrenia o disturbo bipolare, reclutati tramite lo studio Thematically Organized Psychosis, per i quali erano disponibili dati di GWAS e dati relativi alle variabili cardiometaboliche. Tra i 1180 pazienti, 246 (20,8%), erano in trattamento con un SSRI. I pazienti inclusi sono stati reclutati presso l'Oslo University Hospital, avevano età tra 18 e 65 anni e una diagnosi di schizofrenia o disturbo bipolare in accordo con i criteri del DSM-IV. Per ogni paziente sono stati misurati il BMI e i livelli sierici di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi. Le concentrazioni sieriche di SSRI sono state misurate e standardizzate. Ai 934 pazienti non in trattamento con un SSRI sono state assegnate concentrazione sierica e dosaggio giornaliero di SSRI pari a 0. I dati di GWAS sono stati ottenuti su DNA genomico mediante *array* Illumina Human Omni Express-24 v.1.1. I dati sono stati analizzati mediante la costruzione di modelli di regressione lineare con gli *outcome* cardiometabolici come variabili dipendenti, e le interazioni tra i livelli sierici di SSRI, il dosaggio e le varianti geniche come predittori. Le analisi sono state corrette per età, sesso, gruppo diagnostico, stratificazione genetica e utilizzo di olanzapina, quetiapina o risperidone.

Sono state identificate 13 varianti geniche che interagivano in maniera significativa con i livelli sierici di SSRI e che risultavano associate con significatività *genome-wide* ai livelli di colesterolo LDL, HDL o al BMI. Tali varianti erano localizzate in quattro loci genomici distinti. Il segnale più forte è stato identificato in un locus a livello del gene *NCAM1*, che codifica per una molecola di adesione cellulare neurale (rs141881809, $p = 6,4 \times 10^{-10}$ e rs187549479, $p = 1,4 \times 10^{-8}$), che è risultato associato con i livelli di colesterolo LDL. Lo SNP rs139602194 ($p = 1,5 \times 10^{-8}$), localizzato nel gene *KIAA1211*, è risultato associato con i livelli di colesterolo HDL. Infine, due loci con interazioni significative con i livelli di SSRI sono risultati associati con il BMI: rs148756956 ($p = 1,7 \times 10^{-8}$), localizzato nel gene *PTPRT* e lo SNP intergenico rs7583903 ($p = 2,6 \times 10^{-8}$).

Un'analisi *gene-based* ha identificato 63 geni associati ai diversi *outcome*. Tra i più significativi sono stati segnalati i geni: *VASH2*, associato con i livelli di colesterolo totale ($p = 2,7 \times 10^{-9}$) e colesterolo LDL ($p = 6,8 \times 10^{-9}$); *CDH18*, associato con i livelli di colesterolo totale ($p = 1,3 \times 10^{-8}$); *CYFIP1*, *SLC25A30* e *RBFOX1* associati con i livelli di trigliceridi ($p = 4,1 \times 10^{-11}$, $p = 2,9 \times 10^{-10}$ e $p = 3,4 \times 10^{-10}$, rispettivamente). Infine, il gene *MED16* è risultato associato in maniera significativa con il BMI ($p = 4,4 \times 10^{-8}$).

I limiti principali dello studio comprendono il disegno crosssezionale e la proporzione ridotta di pazienti inclusi in trattamento con SSRI (20,8% dei partecipanti).

In conclusione, lo studio ha mostrato un'associazione tra quattro loci, tra i quali il più promettente è localizzato a livello del gene *NCAM1*, e alcuni parametri cardiometabolici tra cui livelli di colesterolo LDL, HDL e BMI, in pazienti con schizofrenia o disturbo bipolare in trattamento con SSRI.

Parole chiave: SSRI, schizofrenia, disturbo bipolare, GWAS

Riferimento bibliografico

[Fjukstad KK](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2021 Apr 6 Online ahead of print

IMMUNOMODULAZIONE**POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE ASSOCIATI A NAUSEA INDOTTA DA METOTREXATO NELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE**

A cura della Dott.ssa Alessia Norbedo

Il metotressato (MTX) è un farmaco per la sua efficacia e sicurezza ampiamente utilizzato nel trattamento dei pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile (AIG). Tuttavia il suo impiego è spesso associato alla comparsa di effetti collaterali quali la nausea, che impatta sulla qualità della vita di questi giovani pazienti e che può portare a sospendere prematuramente il trattamento. Esiste un'ampia varietà interindividuale nel livello di nausea indotta da MTX tra i bambini con AIG. Per questo motivo si ritiene che fattori genetici possano influenzare la comparsa di nausea indotta da MTX. La principale via di escrezione del MTX coinvolge l'apparato renale, ma esso entra anche nella circolazione enteropatica. È stata vista un'associazione tra i livelli di circolazione enteropatica del farmaco e la comparsa di effetti collaterali gastrointestinali indotti da MTX, inclusa la nausea. Polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei geni che codificano proteine trasportatrici del MTX possono alterare la funzione di queste proteine di trasporto e quindi influenzare la circolazione enteroepatica di MTX e la comparsa e la gravità degli effetti collaterali gastrointestinali associati al trattamento con questo farmaco. Inoltre, MTX inibisce gli enzimi della via dei folati inclusa la metilen-tetra-idrofolato-reduttasi (MTHFR). Ciò porta ad un'alterata omeostasi dei folati; in particolare la ridotta attività di MTHFR provoca l'accumulo di omocisteina, che è stato ipotizzato essere associato a eventi avversi gastrointestinali indotti da MTX. È stato già dimostrato che varianti di singolo nucleotide specifiche nel gene che codifica per MTHFR causano una diminuzione dell'attività enzimatica e studi su coorti ristrette di pazienti con AIG hanno indicato che questi SNP possono essere associati ad effetti avversi indotti da MTX.

Infine, i farmaci che potrebbero indurre nausea possono attivare il recettore serotonergico di tipo 3 (5-HT₃) posto nel tratto gastrointestinale e nel midollo allungato, che trasmette un segnale al centro emetico nel sistema nervoso centrale. Studi pregressi hanno dimostrato che gli SNP nelle subunità codificanti HTR3A e HTR3B dei recettori serotonergici sono associati a funzione recettoriale ridotta e ad un incremento nella nausea nei pazienti adulti con cancro. Quindi i bambini con SNP che influenzano la funzione di questi geni potrebbero essere più inclini a sperimentare la nausea indotta da MTX.

Dunque l'obiettivo di questo studio era quello di indagare se la nausea indotta da MTX fosse associata a SNP selezionati in geni candidati che codificano per proteine trasportatrici MTX (*SLCO1B1*, *SLCO1B3*, *SLC19A1*, *ABCB1*, *ABCC2*), per l'enzima *MTHFR* (*MTHFR*) e per recettori serotonergici (*HTR3A*, *HTR3B*) nei bambini con AIG.

Lo studio è stato condotto su 119 pazienti pediatrici di età pari o superiore a 9 anni con diagnosi di AIG secondo i criteri dell'International League of Associations for Rheumatology. Nella popolazione di studio la durata media del trattamento con MTX prima dell'arruolamento, avvenuto tra il 2013 e il 2016, era di 340 giorni (IQR: 142-766) con una dose media di farmaco pari a 9,7 mg /m²/settimana (IQR: 9,0-10,9). Tutti i pazienti sono stati trattati con integratore di acido folico (5 mg) il giorno dopo la somministrazione di MTX e 41 bambini assumevano un antiemetico all'arruolamento. I livelli di nausea indotta da metotrexato sono stati determinati utilizzando due metodiche compilative: il questionario del punteggio di gravità dell'intolleranza al metotrexato (MISS) e un diario quotidiano della nausea. Il MISS è stato compilato dai genitori all'arruolamento e un punteggio pari o superiore a 6 portava a classificare quel soggetto intollerante a MTX. Nel diario, invece, compilato dai bambini per 1 mese, seguendo delle linee guida precise, veniva descritto in modo chiaro e coerente il loro stato il giorno stesso e il giorno seguente alla somministrazione di MTX. Per l'analisi degli SNP è stato effettuato un prelievo di sangue anticoagulato con EDTA presso gli ambulatori di reumatologia pediatrica dell'Ospedale universitario di Aarhus in Danimarca.

Il DNA è stato estratto e la sua concentrazione e purezza sono state misurate con Nanodrop. La genotipizzazione delle varianti candidate è stata fatta mediante sequenziamento Sanger.

All'interno dei geni candidati, gli SNP sono stati selezionati in base a criteri clinici e genetici e sono stati studiati i seguenti polimorfismi: *SLCO1B1* (rs4149056, rs4149081), *SLCO1B3* (rs2117032), *SLC19A1* (rs1051266), *ABCC2* (rs227697, rs3740066, rs717620), *ABCB1* (rs2032582, rs1045642), *MTHFR* (rs1801131, rs1801133), *HTR3A*(rs1062613, rs1985242, rs1176713) e *HTR3B* (rs1176744).

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando STATA13, PLINK 1.9 o haplo.stats R-package e applicando i test T, di Wilcoxon, del χ^2 , di Fisher, ove applicabile.

Dall'analisi degli SNP dei geni candidati che codificano per proteine trasportatrici MTX e per il recettore serotoninergico non sono state trovate associazioni significative tra la distribuzione del genotipo e i sottogruppi. È stata registrata però un'associazione statisticamente significativa tra l'intolleranza a MTX e la distribuzione genotipica di rs1801133 del gene *MTHFR* ($p=0,02$). Non c'era però alcun effetto additivo degli alleli minori per nessuno degli SNP selezionati, né alcuna associazione significativa aploipo.

La nausea indotta da metotrexato è risultata associata al polimorfismo a singolo nucleotide MTHFR rs1801133 in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile.

Parole chiave: farmacogenetica, metotrexato, polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), Artrite Idiopatica Giovanile

Riferimento bibliografico

[Kyvsgaard N](#) et al. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021, 19(1):51



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: tel. 02-29520311.

sif.informazione@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.

SIF – FARMACOGENETICA

Newsletter del Gruppo di lavoro sulla Farmacogenetica della Società Italiana di Farmacologia

Registrazione del Tribunale di Milano n° 180 data 31/03/2010 ISSN 2282-4758

https://www.sifweb.org/la_societ%C3%A0#Gruppi_di_lavoro

| | |
|------------------------------------|--|
| 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 Martina Franzin (Università di Trieste) Dott.ssa Francesca Gorini (Università di Bologna) Dott.ssa Alessia Norbedo (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) |

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.
