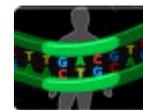


**SIF - FARMACOGENETICA****Newsletter Numero 141 – Luglio 2021**

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

**SOMMARIO****Oncologia**

- Valutazione farmacogenetica della tossicità mediata dalla mercaptopurina in pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta da una popolazione dell'India Meridionale
- Fattori genetici coinvolti nell'eliminazione ritardata del metotrexato nei bambini con leucemia linfoblastica acuta
- Associazione tra OPG rs2073618 ed un maggiore rischio di sintomi muscoloscheletrici in pazienti affette da tumore al seno trattate con inibitori dell'aromatasi

**Neuropsichiatria**

- Associazione tra varianti a livello del gene PTPRZ1 e remissione dei sintomi d'ansia in pazienti con disturbo depressivo maggiore in trattamento con escitalopram

**La Metanalisi del mese**

- Impatto di polimorfismi genetici sulla farmacocinetica e farmacodinamica dell'acido mico-fenolico: una revisione sistematica e meta-analisi

**ONCOLOGIA****VALUTAZIONE FARMACOGENETICA DELLA TOSSICITÀ MEDIATA DALLA MERCAPTOPURINA IN PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DA UNA POPOLAZIONE DELL'INDIA MERIDIONALE**

*A cura della Dott.ssa Antonella Muzzo*

La leucemia linfoblastica acuta (ALL) è un tumore pediatrico comune, che costituisce circa il 30% di tutte le patologie tumorali in età pediatrica, con un tasso di guarigione dell'80% nei paesi più sviluppati. In India questa patologia presenta una maggior incidenza nei bambini di età compresa fra i 2 e i 5 anni.

Il trattamento raccomandato per pazienti pediatrici con ALL (pALL) include tre fasi: la fase di induzione della chemioterapia che dura 4-6 settimane e che ha lo scopo di ottenere la completa remissione, la fase di consolidamento, della durata di 6-9 mesi, che ha l'intento di eradicare residui della malattia e, infine, la fase di mantenimento, la più lunga delle fasi di trattamento (dai 2 ai 3 anni) che mira a ridurre i rischi di ricadute. Sebbene la mercaptopurina (MP) risulti essere un farmaco utile nelle fasi di consolidamento e

mantenimento, contribuendo a innalzare il tasso di guarigione, essa presenta un indice terapeutico ristretto, che rende complesso il suo utilizzo. Infatti, spesso questi pazienti sviluppano effetti avversi correlati al trattamento (TRAEs) in queste ultime fasi, che rendono necessaria la sospensione della terapia o che possono contribuire negativamente al decorso della patologia. Nella popolazione indiana circa il 50-70% dei pazienti pediatrici con leucemia manifestano effetti avversi di diverso tipo.

Numerosi sono i fattori che possono influenzare l'attività di questo farmaco e diversi studi hanno evidenziato il ruolo dei fattori genetici nel trasporto, regolazione e metabolismo della MP.

Nella popolazione indiana la maggior parte delle varianti genetiche coinvolte nel *pathway* della MP e nella sua tossicità non sono ancor state approfondite, ed è per ciò che in questo studio si è deciso di andare a studiare gli SNPs in geni che codificano per proteine coinvolte nel *pathway* di questo farmaco.

A tale scopo, sono stati arruolati 127 pazienti pALL dell'India Meridionale, 13 dei quali con recidive, di età inferiore ai 18 anni (età media 6.6). I pazienti sono stati stratificati in base ai loro gruppi di rischio identificati per la chemioterapia, in cui inizialmente sono stati somministrati 50 mg/m<sup>2</sup>/die di MP e 15 mg/m<sup>2</sup>/settimana di metotressato (MTX). La dose giornaliera media di MP è risultata essere 28,64 mg/m<sup>2</sup> e la dose settimanale media di MTX 11,5 mg/m<sup>2</sup>. Durante la chemioterapia 28 pazienti hanno manifestato TRAEs: neutropenia in 17 (60,71%), pancitopenia in 8 (28,58%) e trombocitopenia in 3 (10,71%) pazienti.

Sulla base degli studi presenti in letteratura, i campioni di sangue periferico raccolti sono stati testati per undici genotipi in sette geni coinvolti nel *pathway* delle tiopurine e dei folati: *TPMT* (rs1800460 c.460G>A,\*3B), (rs1142345 c.719A>G,\*3C), (rs1800462 c.238G>C,\*2), *SLC19A1*(rs1051266 c.80G>A), *TYMS* (rs11280056UTR ins6/del6), *MTHFR* (rs1801133 c.677C>T), (rs1801131 c.1298A>C), *XDH* (rs45523133 c.514G>A), *ITPA* (rs1127354 c.94C>A), (rs7270101 c.124+21A>C) e *NUDT15* (rs116855232 c.415C>T).

Da questo studio è emerso che le varianti correlate ai geni *NUDT15* (che codifica per un enzima coinvolto nei meccanismi di biotrasformazione dei metaboliti attivi della MP) e *SLC19A1* (il quale interferisce in maniera indiretta con il *pathway* delle tiopurine, promuovendo l'assorbimento dei folati) sono presenti rispettivamente nel 9.4% e 37.8% del campione in esame ed è inoltre stata osservata un'associazione significativa con il manifestarsi di TRAEs. Nello specifico, per quanto riguarda *NUDT15* è stato riportato che 7 dei 12 pazienti presentanti il genotipo rs116855232 hanno sviluppato TRAEs (OR=7.78, P=0.002). Da dati presenti in letteratura si sa inoltre che questo tipo di SNP è associato significativamente alla leucopenia. Per quanto riguarda invece *SLC19A1*, dei 28 pazienti totali che durante lo studio hanno manifestato effetti avversi, 27 di questi presentavano il genotipo rs1051266, di cui 9 eterozigoti e 18 omozigoti (OR=4.01, p=0.002). Per andare inoltre a valutare il potenziale effetto sinergico di questi due genotipi selezionati è stata eseguita un'analisi MDR che ha rivelato il loro alto potenziale predittivo e un'associazione indipendente allo sviluppo di TRAEs. Inoltre, analisi di regressione hanno evidenziato che sussiste un'aumentata probabilità di sviluppare TRAEs in pazienti che presentano entrambe le varianti.

Per quanto invece riguarda *TPMT*, che codifica per una proteina coinvolta nella fase di metilazione e inattivazione del farmaco, in letteratura esso risulta tra i geni maggiormente studiati circa la variabilità di risposta al trattamento con tiopurine. Nello specifico, gli alleli varianti *TPMT*\*2, \*3A, \*3B e \*3C manifestano una ridotta attività dell'enzima. Si è inoltre a conoscenza che la frequenza dei diversi genotipi varia tra le diverse popolazioni e che nella popolazione asiatica essi sono meno frequenti rispetto a quella europea. Infatti, in questo studio, solamente due pazienti sono risultati positivi a queste varianti, nello specifico a *TPMT*\*3A/3\*C e *TPMT*\*3C, ed entrambi hanno manifestato diversi episodi di neutropenia e trombocitopenia durante il trattamento. Sebbene quindi i pazienti recanti gli alleli varianti di *TPMT* presentino un rischio maggiore di andare in contro a tossicità da MP, la bassa frequenza di questi genotipi nella popolazione indiana fa sì che essi abbiano un basso valore predittivo.

Infine, per le restanti varianti prese in considerazione in questo studio, non sono state osservate associazioni significative con il manifestarsi di effetti avversi post trattamento.

Le limitazioni di questo studio sono prevalentemente legate allo scarso numero di pazienti arruolati che dovrà essere implementato in futuro e alla conformità di dosaggio che può influire sullo sviluppo di TRAEs.

Varianti candidate in geni coinvolti nelle pathway di tiopurine e folati rivestono un ruolo importante nella risposta al trattamento in pazienti pediatriche dell'India meridionale affetti da ALL. In particolare, la presenza dei genotipi varianti NUDT15 rs116855232 e SLC19A1 rs1051266 contribuisce a spiegare la variabilità interindividuale al trattamento con MP e l'insorgenza di effetti avversi gravi correlati alla terapia, mentre la scarsa frequenza di varianti di TPMT nella popolazione indiana ne riduce il valore predittivo.

**Parole chiave:** mercaptopurina, leucemia linfoblastica acuta, marcatori genetici, *NUDT15*, *SLC19A1*, *TPMT*

#### Riferimento bibliografico

[Ramalingam R](#) et al. *Pharmacogenomics* 2021, 22(7):401-11

### FATTORI GENETICI COINVOLTI NELL'ELIMINAZIONE RITARDATA DEL METOTREXATO NEI BAMBINI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

A cura della Dott.ssa Debora Curci

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) rappresenta il 25% dei tumori giovanili. Notevoli miglioramenti sono stati apportati nel tasso di guarigione grazie all'ottimizzazione dei protocolli chemioterapici. Tuttavia, l'utilizzo del metotrexato (MTX) ad alte dosi per il trattamento intensivo sistemico e la prevenzione di infiltrazione extra-midollare in fase di consolidamento, è limitato da un aumento del rischio di tossicità che può includere: mielosoppressione, epatotossicità, nefrotossicità, disturbi gastrointestinali e neurotossicità. Dopo una somministrazione ad alte dosi di MTX è stata osservata una notevole variabilità inter- e intraindividuale nella farmacocinetica. Circa il 12,1-37,1% dei pazienti con LLA ha manifestato un'eliminazione ritardata di MTX, definita come concentrazione plasmatica a 44-48 h (C44-48 h)  $\geq 1,0$   $\mu\text{mol/L}$ . È stato dimostrato che vari fattori influenzano la farmacocinetica del MTX, inclusi fattori specifici dell'ospite, fattori ambientali e fattori genetici. Negli ultimi anni, prove crescenti hanno suggerito che i polimorfismi genetici dei trasportatori o degli enzimi metabolici coinvolti nell'eliminazione del MTX potrebbero offrire una spiegazione meccanicistica per la variabilità della sua farmacocinetica ed essere potenziali predittori per una terapia personalizzata. La funzione anormale di uno di tali enzimi o trasportatori potrebbe influenzare l'esposizione e gli esiti clinici del trattamento con MTX. Il MTX entra nella cellula tramite il trasportatore di anioni organici membro della famiglia 1B1 (SLCO1B1) o il membro 1 della famiglia di trasportatori di soluti 19 (SLC19A1) ed è esportato dalle cellule da trasportatori appartenenti alla famiglia degli *ATP binding cassette*.

Nel presente studio sono stati investigati i fattori genetici principalmente correlati alla via metabolica del MTX in una coorte asiatica di bambini affetti da LLA (arruolati presso il Dipartimento di ematologia pediatrica del Fujian Medical University Union Hospital, Cina), con eliminazione ritardata del farmaco. Un totale di 196 pazienti (gruppo di escrezione ritardata: 98; gruppo di escrezione normale: 98), di età compresa tra 1 e 18 anni, sono stati inclusi nello studio caso-controllo. In questo studio, le varianti genetiche sono state selezionate sulla base di quanto pubblicato in letteratura e sulla base della via metabolica del MTX. Quindi, è stato utilizzato il database NCBI dbSNP per lo screening di SNP con una frequenza allelica minore (MAF)  $\geq 5$  % nella Popolazione cinese.

Ventotto polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in 14 geni coinvolti nella via metabolica del MTX (ABCG2, ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC4, SLCO1B1, SLCO1A2, SLC19A1, MTHFR, ATIC, DHFR, GGH, FPGS, CCND1) sono stati analizzati mediante PCR multiplex e sequenziamento e 25 SNP sono stati infine inclusi nello studio. La diagnosi e il trattamento sono stati eseguiti secondo il Chinese Childhood Leukemia Group (CCLG)-LLA-2015. Durante la fase di consolidamento, i pazienti hanno ricevuto quattro cicli di MTX ogni 2 settimane. Il MTX è stato somministrato ad una dose di 5 g/m<sup>2</sup> per LLA ad alto e medio rischio, o 3 g/m<sup>2</sup> per LLA a basso rischio. Il gruppo di casi includeva i pazienti con escrezione ritardata del MTX, dopo chemioterapia con alte dosi, mentre il gruppo di controllo includeva quelli con escrezione normale.

La distribuzione del genotipo dello SNP rs2306283 di SLCO1B1 è risultata essere diversa tra i gruppi di escrezione ritardata e normale ( $P = 0,036$ ). Nessun altro genotipo è stato trovato associato all'eliminazione ritardata del MTX. SLCO1B1 rs2306283 SNP (c.388A > G) codifica una sostituzione N130D ed è una variante comune associata ad un'attività di trasporto alterata.

In tutta la coorte, i pazienti con genotipo AA avevano una escrezione ritardata del MTX rispetto ai pazienti con genotipo GG (C44-48 normalizzata sulla dose,  $0,144 \pm 0,142 \mu\text{mol}\cdot\text{g/L}$  vs  $0,626 \pm 0,667 \mu\text{mol}\cdot\text{g/L}$ ,  $P = 0,001$ ), lo stesso accadeva anche nel gruppo ad escrezione ritardata (pazienti AA:  $0,364 \pm 0,052 \mu\text{mol}\cdot\text{g/L}$  vs pazienti GG:  $1,020 \pm 0,654 \mu\text{mol}\cdot\text{g/L}$ ,  $P = 0,018$ ). Inoltre, rispetto al gruppo di controllo, i pazienti con escrezione del MTX ritardata, eterozigoti AG e omozigoti GG avevano un maggior rischio per lo sviluppo di mucosite orale (odds ratio [OR]: 2,13; intervallo di confidenza 95% intervallo [CI]: 1,11-4,08;  $P < 0,001$ ), di epatotossicità (OR: 2,12; 95% CI: 1,26-3,56;  $P < 0,001$ ) e mielosoppressione (OR: 1,21; 95% CI: 1,04-1,41;  $P = 0,005$ ). Questo studio ha dimostrato che l'incidenza delle reazioni avverse è significativamente più alta tra i portatori di allele G nel gruppo di pazienti con escrezione ritardata del MTX rispetto al gruppo ad escrezione normale. Questi risultati suggeriscono che l'allele G potrebbe essere un predittore di tossicità del tratto gastrointestinale, di epatotossicità e mielosoppressione in pazienti affetti da LLA con eliminazione ritardata di MTX. Infatti, l'elevata percentuale di genotipi AG e GG in pazienti con escrezione ritardata potrebbe portare ad un'alta concentrazione plasmatica di MTX e alti tassi di eventi avversi.

La variante SLCO1B1 rs2306283 è risultata essere associata a elevati livelli plasmatici di MTX in pazienti asiatici affetti da LLA indicando un suo potenziale ruolo come marker farmacogenomico per guidare e ottimizzare il trattamento con MTX nei bambini con LLA.

**Parole chiave:** leucemia linfoblastica acuta, metotrexato, fattori genetici, SLCO1B1

#### Riferimento bibliografico

[Cheng Y et al. \*Pediatr Blood Cancer\* 2021, 68\(5\):e28858](#)

---

### ASSOCIAZIONE TRA OPG rs2073618 ED UN MAGGIORE RISCHIO DI SINTOMI MUSCOLOSCHIELETRICI IN PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE AL SENO TRATTATE CON INIBITORI DELL'AROMATASI

A cura delle Dott.sse Francesca Gorini e Gloria Ravegnini

Gli inibitori dell'aromatasi (IA) sono farmaci che agiscono bloccando l'enzima aromatasi (codificato dal gene CYP19A1), responsabile della conversione degli ormoni androgeni ad estrogeni, che vengono utilizzati nel trattamento di tumori estrogeno-dipendenti (HR+) poiché in grado di privare il tumore dei fattori estrogenici necessari per la sua crescita. Gli IA di terza generazione (anastrozolo, letrozolo ed exemestano) vengono utilizzati come terapia adiuvante preferenziale nelle pazienti in menopausa affette da cancro al seno HR+ allo stadio precoce, poiché è stato dimostrato che un trattamento endocrino della durata di 5-10 anni è in grado di ridurre la comparsa di recidive e il rischio di morte.

I principali effetti collaterali della terapia farmacologica con gli IA sono i cosiddetti sintomi muscoloscheletrici indotti da IA (AIMSS), che si verificano in oltre il 50% delle pazienti in trattamento e includono dolori articolari, rigidità, mialgia, sindrome del tunnel carpale e riduzione della forza di presa. Questi sintomi, che sembrano essere associati ad una diminuzione del livello di estrogeni, comportano spesso un peggioramento della qualità della vita che induce circa il 50% delle pazienti in trattamento con gli IA a non aderire correttamente alla terapia o ad interromperla precocemente.

Attualmente non è ancora stato caratterizzato un marcatore predittivo per la comparsa di AIMSS; tuttavia, alcuni studi hanno identificato polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) associati alla comparsa di AIMSS. In particolare, nel trial clinico MA.27 è stato dimostrato che pazienti in trattamento con anastrozolo o exemestano portatrici della variante TCL1A rs11849538 presentavano un rischio maggiore di sviluppare AIMSS. In questo contesto, il presente studio si è posto come primo obiettivo quello di validare

l'associazione tra TCL1A rs11849538 e AIMSS nei primi 6 mesi di terapia con IA in una coorte di pazienti affette da cancro al seno HR+ in stadio precoce; successivamente il secondo obiettivo è stato quello di analizzare l'associazione tra rischio di AIMSS e 12 SNPs precedentemente individuati da altri studi.

In questo studio sono state coinvolte 143 pazienti affette da cancro al seno HR+ in stadio 0-III, trattate con IA alle quali è stato sottoposto un questionario utile alla quantificazione del dolore al tempo 0, dopo 3 e 6 mesi di trattamento; 13 SNPs sono stati analizzati in campioni di sangue o saliva.

Nella prima analisi, pazienti portatrici della variante TCL1A rs11849538 non hanno mostrato un significativo aumento del rischio di sviluppare AIMSS durante il trattamento con IA e nessuno degli altri 12 SNPs analizzati ha mostrato correlazioni con AIMSS. Un'analisi secondaria basata sulle risposte ai questionari in relazione al dolore articolare, ha evidenziato che OPG rs2073618 era associato ad un aumento del rischio di AIMSS ( $p=0.004$ ); in particolare, le pazienti con almeno un allele minore (GG o CG) presentavano AIMSS rispettivamente nel 70 e 68% dei casi, mentre per le pazienti con genotipo CC gli AIMSS sono stati riscontrati nel 37% delle pazienti. Tuttavia, poiché le pazienti analizzate erano prevalentemente in trattamento con anastrozolo (78%) (letrozolo (20%) ad exemestano (2%)), resta da comprendere se questo SNP aumenta il rischio di tossicità muscoloscheletrica sullo base dello specifico tipo di IA, in modo da poter eventualmente indirizzare le pazienti ad un IA piuttosto che ad un altro, oppure verso un trattamento differente (come ad esempio il tamoxifene), per evitare la comparsa di reazioni avverse.

Infatti, la sospensione precoce del trattamento con IA dovuta alla comparsa di AIMSS peggiora notevolmente l'*outcome* clinico delle pazienti affette da cancro al seno HR+ ed è quindi necessario individuare un marcatore predittivo per la comparsa di questi effetti collaterali. Tra i limiti dello studio va considerata l'etnia analizzata; infatti, poiché è stato dimostrato che gli AIMSS sono molto più frequenti nella popolazione afroamericana, la coorte analizzata da questo studio, costituita per l'85% da popolazione caucasica, non può essere considerata estremamente rappresentativa. Inoltre, il questionario utilizzato non era specifico per AIMSS ma quantificava dolori muscolo-scheletrici di ogni tipo, perciò altre problematiche fisiche potrebbero aver contribuito alla sensazione di dolore e alla limitazione delle capacità fisiche. Infine, nella presente analisi non sono state escluse pazienti che assumevano altri farmaci potenzialmente correlati con effetti collaterali all'apparato muscolo scheletrico né pazienti con pregresse compromissioni di tale apparato.

In conclusione, il polimorfismo OPG rs2073618 può costituire un fattore di rischio per AIMSS in pazienti affette da cancro al seno HR+, in stadio precoce, e in trattamento con inibitori dell'aromatasi.

**Parole chiave:** cancro al seno, inibitori dell'aromatasi, TCL1A, OPG

#### Riferimento bibliografico

[Hertz DL](#) et al. *Front Genet* 2021,12:662734

## NEUROPSICHIATRIA

### ASSOCIAZIONE TRA VARIANTI A LIVELLO DEL GENE PTPRZ1 E REMISSIONE DEI SINTOMI D'ANSIA IN PAZIENTI CON DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE IN TRATTAMENTO CON ESCITALOPRAM

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è un disturbo severo e frequente che rappresenta una delle maggiori cause di disabilità a livello globale. Circa un terzo dei pazienti non risponde al trattamento con antidepressivi. Nonostante le cause della mancata risposta al trattamento non siano completamente note,

è stato suggerito che varianti localizzate a livello di geni implicati nella farmacocinetica e farmacodinamica degli antidepressivi possano giocare un ruolo importante. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) rappresentano i farmaci maggiormente utilizzati per il trattamento del DDM. Oltre a varianti localizzate a livello di geni che codificano per enzimi implicati nel metabolismo degli SSRI o dei loro target, altri geni potrebbero giocare un ruolo nella predisposizione alla risposta clinica. Gli autori dello studio hanno valutato l'associazione tra varianti geniche localizzate a livello del gene protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z polypeptide 1 (PTPRZ1) e la remissione dei sintomi di depressione e ansia in pazienti in trattamento con SSRI. Il gene PTPRZ1 codifica per una proteina transmembrana che è stata suggerita interagire con la molecola di adesione cellulare neuregulina 1 (NRG1) e giocare un ruolo in processi rilevanti quali sviluppo della glia e neuroinfiammazione. Studi precedenti hanno suggerito un'associazione tra varianti localizzate nel gene NRG1 e risposta agli SSRI. Inoltre, diverse evidenze supportano l'ipotesi che i pazienti con DDM siano caratterizzati da uno stato di microinfiammazione cronica e che gli SSRI possano esercitare proprietà immuno-nomodulatorie, suggerendo una possibile interazione tra processi infiammatori e i loro effetti terapeutici.

Lo studio è stato condotto su due coorti di pazienti di origine cinese. La coorte 1 ha incluso 344 pazienti reclutati nell'ambito dello studio "Objective diagnostic markers and personalized intervention in MDD" (ODMPIM). I criteri di inclusione comprendevano: età tra 18 e 55 anni, punteggio alla Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17)  $\geq 14$  e diagnosi di un primo episodio depressivo oppure più di una ricaduta nei precedenti tre anni. I pazienti sono stati trattati con uno tra sei SSRI (fluoxetina 20–60 mg/die, paroxetina 20–60 mg/die, sertralina 50–200 mg/die, citalopram 20–40 mg/die, escitalopram 10–20 mg/die o fluvoxamina 50–300 mg/die) per 8 settimane. La coorte 2 ha incluso 160 pazienti ambulatoriali di origine cinese Han, di età compresa tra 18 e 65 anni, con diagnosi di DDM ed episodio depressivo severo con punteggio alla Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)  $\geq 30$ . I pazienti erano in trattamento con escitalopram (10–20 mg/die). Per entrambe le coorti i criteri di esclusione comprendevano: diagnosi di disturbo psicotico, disturbo bipolare, disturbo da uso di sostanze, dipendenza da sostanze, disturbi medici severi, gravi-danza o allattamento. Durante il periodo di 8 settimane non erano consentiti altri farmaci psicotropi ad eccezione di farmaci quali zolpidem, zopiclone e zaleplon per il trattamento dell'insonnia.

In entrambe le coorti, la severità dei sintomi è stata misurata con la HAMD-17 e la Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) alla baseline e alle settimane 2, 4 e 8, in cieco rispetto ai genotipi.

Cinque polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) localizzati a livello del gene PTPRZ1 sono stati genotipizzati su DNA genomico tramite Sequenom MassArray. Le varianti rs12154537, rs6466810, rs6466808, rs6955395 e rs1918031 sono state selezionate sulla base della loro associazione con differenze nei livelli sierici di metaboliti implicati nel metabolismo lipidico quali etanolo (rs12154537) o glicerolo (rs6466810, rs6466808, rs6955395 e rs1918031), sulla base di studi precedenti che hanno suggerito l'esistenza di uno shift verso lipoproteine a bassa densità e trigliceridi nel DDM e un'associazione tra livelli di lipoproteine ad alta densità ed esposizione agli SSRI.

L'associazione tra le varianti, i loro aplotipi e la remissione dei sintomi, definita come HAMD  $\leq 7$  o HAMA  $\leq 7$  alla fine delle 8 settimane di trattamento, è stata analizzata tramite la costruzione di un modello di regressione logistica. I modelli sono stati corretti per età, sesso, dosaggio equivalente e severità dei sintomi alla baseline. I risultati sono stati corretti per test multipli utilizzando l'approccio di Benjamini e Yekutieli.

Relativamente alla remissione dei sintomi depressivi, nella coorte 1 è stata evidenziata un'associazione nominale tra la variante rs12154537 e la remissione e nella coorte 2 un'associazione tra l'aplotipo G-G-G-G (rs12154537–rs6466810–rs6466808–rs6955395) e la remissione, entrambe non significative dopo correzione per test multipli.

Relativamente alla remissione dei sintomi di ansia, nella coorte 2 l'allele G della variante rs12154537 ( $p = 0.0004$ ) e l'aplotipo G-G-G-G ( $p = 0.0005$ ) sono risultati associati in maniera significativa con la remissione. Nessuna variante è risultata associata con la remissione nella coorte 1.

Gli autori ipotizzano che le differenze osservate tra le due coorti potrebbero essere spiegate da diversi fattori tra cui differenze nella proporzione di pazienti al primo episodio, durata dell'attuale episodio e

severità dei sintomi depressivi e d'ansia (maggiore nella coorte 2 rispetto alla coorte 1). Inoltre, le due coorti presentavano differenze nel disegno dello studio (la prima coorte aveva un disegno naturalistico che permetteva ai clinici di scegliere uno tra sei SSRI, mentre nella seconda coorte tutti i pazienti erano in trattamento con escitalopram).

Tra i limiti dello studio vi sono la dimensione relativamente ridotta del campione, le differenze nel disegno dello studio tra le due coorti e la scelta di esplorare soltanto specifiche varianti di un unico gene candidato.

In conclusione, lo studio ha mostrato un'associazione tra la variante rs12154537 nel gene PTPRZ1 e la remissione dei sintomi d'ansia in un campione di pazienti di origine cinese con diagnosi di DDM in trattamento con escitalopram.

**Parole chiave:** escitalopram, ansia, disturbo depressivo maggiore, PTPRZ1

#### Riferimento bibliografico

Su Y et al. *Pharmacogenet Genomics* 2021 Jun 1 Online ahead of print

## LA METANALISI DEL MESE

### IMPATTO DI POLIMORFISMI GENETICI SULLA FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA DELL'ACIDO MICOFENOLICO: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

L'acido micofenolico (MPA, dall'inglese *mycophenolic acid*) è un farmaco immunosoppressivo comunemente somministrato dopo trapianto di rene, fegato o cuore. Tale farmaco agisce inibendo l'inosina-5'-monofosfato deidrogenasi (IMPDH), un enzima chiave nella sintesi *de novo* della guanina. Ad oggi disponiamo di due formulazioni di MPA, quali sono la sua prodrug micofenolato mofetile (MMF) e il micofenolato di sodio a rivestimento enterico (EC-MPS). Sia che si somministri MMF o EC-MPS, è noto come vi sia una forte variabilità interindividuale in termini di farmacocinetica di MPA, tanto che è emerso che l'esposizione a tale molecola possa variare fino a 10 volte da soggetto a soggetto. Poiché l'assunzione della giusta dose di MPA fin dall'inizio della terapia è risultata correlare con un minor rischio di rigetto dell'organo, diversi sforzi sono stati fatti al fine di identificare dei potenziali predittori sulla base dei quali personalizzare la dose del farmaco. In tale contesto si collocano diversi studi di farmacogenetica che sono stati condotti con l'obiettivo di valutare l'associazione tra la farmacocinetica di MPA, o la risposta clinica al farmaco, e diverse varianti genetiche coinvolte nel metabolismo, trasporto e target molecolari del farmaco. A fronte di evidenze contrastanti a tal riguardo, il presente studio si pone l'obiettivo di raccogliere in maniera sistematica tutte le evidenze di letteratura disponibili sulla farmacogenetica di MPA e di produrre, quando possibile, delle stime meta-analitiche capaci di chiarire l'eventuale ruolo delle varianti genetiche come predittori dell'esposizione e della risposta clinica a MPA.

La ricerca bibliografica è stata effettuata il 1 ottobre 2020 usando i database di PubMed, EMBASE, Web of Sciences, Scopus e Cochrane Library. Sono stati considerati eleggibili tutti i lavori in cui venissero arruolati pazienti trattati con MMF o EC-MPS, in cui l'*outcome* investigato fosse la farmacocinetica/dinamica di MPA e in cui i pazienti venissero genotipizzati per una qualsiasi variante genetica. Per ciascuno studio sono state estratte le informazioni riguardo al primo autore, anno di pubblicazione, sito/i di conduzione dello studio, disegno dello studio, numero dei partecipanti allo stesso e relativa età, etnia, comorbidità, trattamenti farmacologici, varianti genetiche analizzate, parametri farmacocinetici e farmacodinamici di MPA. La qualità degli studi inclusi nella revisione sistematica è stata valutata tramite i criteri Q-Genie. Le stime meta-analitiche sono state prodotte tramite meta-analisi ad effetti random e l'eterogeneità è stata

calcolata tramite Cochran Q test e indice  $I^2$ . Nello specifico, per le variabili continue la stima combinata è stata calcolata come differenza media standardizzata (SMD, 95% CI), mentre per le variabili dicotomiche le stime sono state calcolate come risk ratio (RR, 95% CI). Il bias di pubblicazione è stato stimato tramite funnel plot.

La ricerca bibliografica ha prodotto 3073 risultati, di cui 64 includibili nell'analisi qualitativa e 37 nella meta-analisi. La maggior parte degli studi eleggibili ha visto l'arruolamento di pazienti sottoposti a trapianto di rene. L'associazione tra varianti genetiche e i parametri farmacocinetici di MPA o dei suoi due principali metaboliti, MPAG (glucuronide fenolico dell'MPA) e AcMPAG (acil-glucuronide dell'MPA) è stata investigata, rispettivamente, in 34, 11 e 7 studi. I geni più frequentemente studiati in tali lavori sono stati UGT1A9, UGT1A8, UGT2B7, SLCO1B1, SLCO1B3, ABCC2, IMPDH1 e IMPDH2. È stato possibile condurre meta-analisi dell'associazione tra 15 varianti in 6 geni e la farmacocinetica di MPA, 8 varianti in 5 geni per la farmacocinetica di MPAG e 2 varianti in due geni per la farmacocinetica di AcMPAG. Per quanto riguarda la correlazione con la farmacodinamica di MPA, 14 varianti sono state incluse in analisi meta-analitiche. Dalla meta-analisi è emerso che i soggetti eterozigoti per UGT1A9 -275T>A presentano una ridotta  $C_0$ ,  $C_{max}$  e  $AUC_{0-12h}$  nonché una maggiore clearance orale (CL/F) di MPA rispetto ai soggetti *wild-type* (rispettivamente,  $P=0.003$ ,  $P=0.009$ ,  $P=0.039$ ,  $P<0.0001$ ). Anche gli SNP UGT1A9 -2152C>T, UGT1A8 518C>G, UGT2B7 211G>T e SLCO1B1 521T>C sono risultati correlati alla farmacocinetica di MPA (-2152C>T e  $C_0$ :  $P=0.025$ ; 518C>G e  $C_0$ :  $P=0.006$ ; 211G>T e  $C_{max}$ :  $P=0.002$ ; 211G>T e CL/F:  $P<0.0001$ ; 521T>C e  $C_0$ :  $P=0.035$ ). Per quanto riguarda la farmacocinetica dei metaboliti del farmaco, le varianti UGT1A9 -118 (dT)9>10 e UGT2B7 211G>T sono emerse associate a  $C_0$ , rispettivamente, di MPAG ( $P=0.014$ ) e AcMPAG ( $P=0.035$ ). Al contrario, nessuno degli SNP analizzati è risultato essere associato alla farmacodinamica di MPA, mentre solo lo SNP SLCO1B3 344T>G è emerso associato alla tossicità del farmaco. Nello specifico, i soggetti eterozigoti per tale variante hanno mostrato un rischio significativamente inferiore di sviluppare reazioni avverse gastrointestinali indotte da MPA rispetto ai soggetti *wild-type* (RR 0,62, 95% CI 0,41–0,94,  $P=0,024$ ).

Il presente lavoro rappresenta la più esaustiva ed aggiornata revisione sistematica seguita da meta-analisi condotta nell'ambito. In linea generale, i risultati suggeriscono un possibile ruolo per alcune varianti localizzate su geni implicati nel metabolismo di MPA (UGT1A9, UGT1A8 e UGT2B7) o nel suo trasporto cellulare (SLCO1B3) come fattori capaci di influenzarne la farmacocinetica. Tuttavia, è da evidenziare che tali stime meta-analitiche siano state calcolate combinando un numero molto ridotto di studi (range: 2 – 6) i quali, a loro volta, hanno arruolato una numerosità modesta di pazienti. È, quindi, plausibile che le stime meta-analitiche riportate non siano robuste. Inoltre, sempre a fronte del ridotto numero di studi meta-analizzati per ciascuna variante, quasi sempre non è stato possibile valutare il rischio di bias di pubblicazione. Un'eccezione in tale contesto è stata la variante UGT1A9 -275T>A, per la quale è stato costruito il funnel plot che ha suggerito un rischio statisticamente significativo di bias di pubblicazione. Infine, gli Autori del lavoro sottolineano che coloro che ricevono trapianto d'organo (e quindi tutti i pazienti qui inclusi) siano normalmente in politerapia e che, per tale ragione, siano a maggior rischio di interazioni farmacologiche. È, quindi, possibile che, se presenti, tali interazioni possano aver alterato la farmacocinetica di MPA nonché i risultati farmacogenetici ottenuti. Alla luce di quanto detto, le associazioni farmacogenetiche qui riportate non possono essere considerate conclusive.

Alcuni polimorfismi in geni implicati nel metabolismo di MPA (UGT1A9, UGT1A8 e UGT2B7) o nel suo trasporto cellulare (SLCO1B3) sono emersi correlare con la farmacocinetica di MPA.

**Parole chiave:** acido micofenolico, trapianto d'organo, UGT1A9, UGT1A8, UGT2B7, SLCO1B3

#### Riferimento bibliografico

[Na Takuathung M et al. Clin Pharmacokinet 2021 Jun 9 Online ahead of print](#)



## Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: tel. 02-29520311. [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

### SIF – FARMACOGENETICA

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

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

[https://www.sifweb.org/la\\_societ%C3%A0#Gruppi\\_di\\_lavoro](https://www.sifweb.org/la_societ%C3%A0#Gruppi_di_lavoro)

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Direttore                          | Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Coordinatore                       | Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Caporedattore                      | Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste)                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Hanno contribuito a questo numero: | Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale)<br>Dott.ssa Debora Curci (Università di Trieste)<br>Dott.ssa Francesca Gorini (Università di Bologna)<br>Dott.ssa Antonella Muzzo (Università di Trieste)<br>Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari)<br>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](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.

---

---