



Newsletter Numero 142 – Settembre 2021

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

SOMMARIO

Oncologia

- Associazione di polimorfismi di MTHFR e ABCB1 con mucosite indotta da metotrexato in pazienti pediatrici cinesi con leucemia linfoblastica acuta, linfoma o osteosarcoma: uno studio di coorte retrospettivo
- Influenza delle varianti genetiche nella pathway dell'asparaginasi sulla tossicità correlata all'asparaginasi e sull'esito clinico nei pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta

Neuropsichiatria

- Il rischio genetico di dolore cronico è associato con peggiore risposta agli antidepressivi: evidenze convergenti a supporto dell'esistenza di un sottotipo di depressione

La Metanalisi del mese

- Analisi della correlazione tra polimorfismi del gene interleuchina-28B e l'efficacia del peginterferone alfa in pazienti affetti da epatite B cronica: una meta-analisi

ONCOLOGIA

ASSOCIAZIONE DI POLIMORFISMI DI MTHFR E ABCB1 CON MUCOSITE INDOTTA DA METOTREXATO IN PAZIENTI PEDIATRICI CINESI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA, LINFOMA O OSTEOSARCOMA: UNO STUDIO DI COORTE RETROSPETTIVO

A cura della Dott.ssa Sofia Pagarin

Il metotrexato è un inibitore della diidrofolato reduttasi e inibisce direttamente gli enzimi folato-dipendenti della sintesi de novo delle purine e del timidilato. Generalmente, il metotrexato ad alte dosi (HDMTX) è somministrato a pazienti adulti e pediatrici per via endovenosa per il trattamento di vari tumori maligni, tra cui leucemia linfoblastica acuta (LLA), linfoma e osteosarcoma. La farmacologia del metotrexato è complessa e mostra ampia variabilità tra i pazienti in termini di farmacocinetica, efficacia e tossicità. Il trattamento con HDMTX può determinare tossicità che si manifesta come nefrotossicità, ematotossicità, epatotossicità o mucosite. In particolare, lo studio condotto da Gong Y e collaboratori si

focalizza sulla mucosite gastrointestinale indotta da metotrexato che è associata ad un aumento del rischio infettivo, a un ritardo della chemioterapia, a necessità di terapia nutrizionale e raramente anche alla morte. La mucosite si manifesta come danno infiammatorio delle membrane mucose che rivestono il tratto digestivo che può presentarsi come eritema doloroso e/o ulcerazione a livello orale, oppure nausea, vomito e diarrea (con o senza dolore) coinvolgendo tutto il tratto gastrointestinale.

Come è già stato ampiamente riportato in letteratura, la diversità nell'efficacia e nella tossicità da somministrazione di HDMTX, in una certa misura, è collegata a polimorfismi nei geni coinvolti nell'assorbimento, nel metabolismo, nell'escrezione e nel trasporto cellulare. Questo studio intende indagare la relazione tra variazioni genetiche ed effetti avversi indotti da metotrexato, in particolare mucosite indotta da metotrexato in pazienti pediatriche cinesi con leucemia linfoblastica acuta, linfoma o osteosarcoma.

In questo studio retrospettivo, è stata arruolata una coorte di 80 pazienti pediatriche, di cui 79 candidati sono stati infine eleggibili, con 56, 16 e 7 bambini rispettivamente con diagnosi di LLA, osteosarcoma e linfoma. I criteri di inclusione erano (1) pazienti pediatriche (≤ 14 anni) ospedalizzati con diagnosi di LLA, linfoma o osteosarcoma che ricevevano l'infusione di HDMTX; (2) monitoraggio della concentrazione terapeutica di metotrexato eseguito secondo il regime chemioterapico; e (3) risultati dell'effetto antitumorale accettabili, senza tossicità gravi durante il trattamento. I bambini con diagnosi di LLA hanno ricevuto il loro primo ciclo di HDMTX alla 4^a settimana di induzione.

È stata somministrata un'infusione endovenosa totale da 1 a 5 g/m² nell'arco di 24 ore, con da 1/10 a 1/6 delle quantità somministrate nella prima mezz'ora come dose di carico, seguite dalla dose rimanente nelle restanti 24 ore. Il dosaggio di HDMTX per i pazienti con linfoma maligno (5 g/m²) o osteosarcoma (12 g/m²) era un'infusione continua da 4 a 6 ore. L'intervallo fra le infuzioni con metotrexato era normalmente di 4 settimane.

Sono state registrate le caratteristiche cliniche dei pazienti, tra cui età, sesso, peso corporeo, diagnosi e parametri ematochimici, fra cui creatinina sierica, globuli bianchi, conta piastrinica, alanina aminotransferasi e aspartato transaminasi. Dopo un ciclo di trattamento, la tossicità è stata valutata secondo il sistema di punteggio *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versione 4.0 del *National Cancer Institute* (NCI).

Sono stati presi in considerazione 23 polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) di geni di importanti trasportatori (SLC19A1, SLC28A2, SLCO1B1, ABCB1, ABCC2, ABCC4 e ABCG2) e di enzimi chiave (FPGS, GGH, MTHFR, MTHFD1, MTR, MTRR, GSTP1, ATIC e CCND1), che sono stati riportati da vari studi scientifici come influenzanti l'assorbimento, il metabolismo, l'escrezione, il trasporto cellulare o le vie bersaglio del metotrexato. La genotipizzazione è stata eseguita con il metodo MassARRAY Assay. In 28 bambini sono state riscontrate lesioni infiammatorie della mucosa. Per la valutazione dell'associazione tra SNPs e mucosite sono stati utilizzati il test chi quadro e l'analisi di regressione logistica. Tra tutti gli SNPs analizzati, le varianti in rs1128503 ($p = 0,0022$) e rs1045642 ($p = 0,0052$) situati nel gene di ABCB1 e in rs1801133 ($p = 0,040$) localizzato nel gene di MTHFR hanno mostrato un marcato impatto sul rischio di sviluppare lesioni della barriera mucosa durante la somministrazione di HDMTX. Rispetto ai controlli, i casi avevano frequenze significativamente più elevate dell'allele variante in ABCB1 rs1128503, ABCB1 rs1045642 e MTHFR rs1801133: in particolare, i soggetti con almeno un allele polimorfico ABCB1 rs1128503, rs1045642 o MTHFR rs1801133 tendono ad avere un rischio maggiore di mucosite rispetto a quelli con genotipi omozigoti *wild-type*.

L'enzima MTHFR è un enzima importante nel ciclo folato-omocisteina e può influenzare sia l'efficacia che la tossicità di metotrexato. Due lavori precedenti condotti su pazienti cinesi con osteosarcoma e pazienti pediatriche messicane con LLA mostrano che la variante in rs1801133 del gene MTHFR può comportare un rischio più elevato di sviluppare mucosite dopo la somministrazione di HDMTX, come confermato dai risultati di questo studio.

Il gene ABCB1, ben noto in letteratura, codifica per una pompa di efflusso dipendente da ATP, la glicoproteina P, che è altamente espressa in molti tumori e conferisce resistenza a più farmaci. L'allele rs1045642 è stato associato in letteratura a ridotta attività della glicoproteina P, sia da solo che in

combinazione con gli alleli di rs2032582 e rs1128503. Associazioni significative sono state trovate tra neutropenia e portatori di alleli varianti di ABCB1 rs1045642 e ABCB1 rs1128503 in pazienti pediatrici libanesi con LLA, ma solo ABCB1 rs1128503 è risultato significativamente correlabile con la durata dell'ospedalizzazione in pazienti cinesi con LLA, o associato alla sopravvivenza all'osteosarcoma in pazienti spagnoli.

Le varianti di ABCB1 rs1128503 e rs1045642 e la variante di MTHFR rs1801133 possono essere predittori di rischio per la mucosite indotta da metotrexato in pazienti pediatrici cinesi con diagnosi di leucemia linfoblastica acuta, linfoma o osteosarcoma.

Parole chiave: polimorfismi genetici, metotrexato, mucosite, tossicità

Riferimento bibliografico

[Gong Y](#) et al. *J Clin Pharm Ther* 2021 Aug 4 Online ahead of print

INFLUENZA DELLE VARIANTI GENETICHE NEL PATHWAY DELL'ASPARAGINASI SULLA TOSSICITÀ CORRELATA ALL'ASPARAGINASI E SULL'ESITO CLINICO NEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

A cura delle Dott.sse Stefania Braidotti e Raffaella Franca

L'asparaginasi è un componente chiave nel protocollo terapeutico della leucemia linfoblastica acuta (LLA) pediatrica. A livelli di attività sufficientemente alti, l'asparaginasi esaurisce l'asparagina nei fluidi extracellulari, in seguito alla sua idrolisi in acido aspartico. Così facendo, porta alla morte le cellule leucemiche a causa dell'incapacità di queste ultime di compensare la carenza di asparagina. L'asparagina, infatti, è un aminoacido non essenziale prodotto dall'enzima asparagina sintetasi (ASNS) a partire dall'acido aspartico ed è fondamentale per la sopravvivenza cellulare in termini di sintesi proteica, di DNA ed RNA. Le cellule leucemiche necessitano di elevate quantità di asparagina per sostenere la loro proliferazione, tuttavia si ipotizza che abbiano bassi livelli di enzima ASNS e che quindi dipendano dalle fonti extracellulari di asparagina per la loro crescita. Sebbene l'utilizzo dell'asparaginasi abbia migliorato gli esiti del trattamento polichemioterapico, esistono ancora sfide significative nell'ottimizzazione del trattamento per molti pazienti, in particolar modo per quanto riguarda le reazioni avverse correlate al farmaco. La tossicità correlata al trattamento è una causa comune di morbidità e mortalità, con conseguenze a medio-lungo termine, nonché una causa primaria dell'interruzione o intermittenza della chemioterapia. La tossicità da asparaginasi può manifestarsi come reazioni di ipersensibilità, pancreatite e trombosi. Reazioni di ipersensibilità all'asparaginasi si possono riscontrare, infatti, fino al 25% dei pazienti, dei quali il 10% con reazioni anafilattiche gravi. Inoltre, la pancreatite associata all'asparaginasi (PAA) e la trombosi sono riportate rispettivamente nel 18% e nel 5% dei pazienti.

L'ASNS e il fattore di trascrizione 5 (ATF5) mediano l'effetto anti-leucemico dell'asparaginasi. Infatti, ATF5 è un fattore che attiva la trascrizione dell'ASNS dopo la deprivazione nutrizionale ed inoltre regola i processi coinvolti nella differenziazione cellulare, nel ciclo cellulare e nell'apoptosi. Polimorfismi nei geni coinvolti nel metabolismo dell'asparagina (come i geni ASNS e ATF5), possono influenzare l'espressione delle proteine corrispondenti e potrebbero quindi essere associati alla tossicità correlata all'asparaginasi e all'esito clinico dei pazienti.

Lo studio osservazionale prospettico condotto presso il Shams University Children's Hospital del Cairo, ha arruolato 88 bambini (età 1,2-15,7 anni, 52,2% maschi) con diagnosi di LLA primaria tra marzo 2014 e agosto 2019. I pazienti che hanno ricevuto la diagnosi prima di dicembre 2017 sono stati stratificati e trattati secondo il protocollo del *Children's Cancer Group*, mentre quelli con diagnosi successiva secondo il protocollo *St Jude Children's Research Hospital Total Therapy XV*. La preparazione di asparaginasi è stata utilizzata per tutti i pazienti secondo il protocollo di terapia assegnato. Nella coorte di studio, inoltre, si

sono registrate tossicità quali ipersensibilità, PAA e trombosi, definite sulla base dei *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0* del *National Cancer Institute* degli Stati Uniti, con una frequenza dell'11,36%, 9,09% e 6,82%, rispettivamente.

Per l'esecuzione delle analisi sono stati raccolti all'inizio dello studio da ciascun paziente 5 ml di sangue venoso e relativi aspirati midollari. Le varianti a singolo nucleotide nei geni *ASNS* e *ATF5* sono state selezionate utilizzando il database NCBI dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Sono stati individuati diversi SNP, ma solamente il polimorfismo rs1049674 del gene *ASNS* (T629A, che comporta il cambio amino acidico p.P718R p.Glu210Val) e il polimorfismo rs283526 del gene *ATF5* (C362T, p.Pro121Leu) soddisfacevano i criteri richiesti dallo studio: essere SNP esonici, avere frequenza allelica minore (MAF) >5% secondo i dati riportati dal progetto "1000 Genomes", rispettare l'equilibrio di Hardy-Weinberg nella popolazione studiata. Entrambi gli SNP selezionati compromettono la stabilità della proteina codificata, secondo le analisi eseguite con il modello predittivo I-Mutant 2.0. Gli SNP, quindi, sono stati genotipizzati utilizzando il saggio commerciale di discriminazione allelica Taqman®.

Per testare l'associazione tra polimorfismi dei geni *ASNS* e *ATF5* con il rischio di tossicità correlata all'asparaginasi è stato applicato il modello genetico dominante. I polimorfismi studiati non sono stati associati ad episodi di ipersensibilità o trombosi. La variante *ATF5* C362T è risultata essere significativamente associata ad una diminuzione del rischio di pancreatite associata all'asparaginasi, dopo aggiustamento per sesso ed età ($p=0,007$); per lo SNP *ASNS* T629A è stata osservata solo una tendenza borderline nella stessa direzione ($p = 0,087$)

I pazienti portatori di genotipi TT/CT del polimorfismo *ATF5* C362T hanno mostrato una sopravvivenza globale (OS) significativamente migliore e una sopravvivenza libera da malattia (EFS) più lunga, rispetto ai pazienti con genotipo CC ($p=0,006$ e $p <0,001$, rispettivamente). L'analisi multivariata aggiustata per età, sesso, conta leucocitaria, immunofenotipo ed espressione di CD10 ha inoltre confermato il valore prognostico indipendente del modello dominante *ATF5* C362T per la OS (HR: 0,25, IC: 95% 0,07-0,87, $p =0,029$) e per la EFS (HR: 0,19, IC: 95% 0,06-0,62, $p=0,006$).

Lo studio eseguito ha permesso di associare i genotipi *ATF5* 362TT e CT ad un rischio ridotto per lo sviluppo di pancreatite da asparaginasi e a un miglior esito terapeutico nei pazienti pediatrici affetti da LLA, con una migliore sopravvivenza sia globale che priva di eventi. Queste informazioni possono aprire la strada a ulteriori studi farmacogenetici per migliorare la previsione del rischio sia in termini di sopravvivenza che di tossicità, cure di supporto e interventi precoci.

Parole chiave: asparaginasi, leucemia, polimorfismi, tossicità, chemioterapia

Riferimento bibliografico

[Youssef YH](#) et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021, 88(2):313-21

NEUROPSICHIATRIA

IL RISCHIO GENETICO DI DOLORE CRONICO È ASSOCIATO CON PEGGIORE RISPOSTA AGLI ANTIDEPRESSIVI: EVIDENZE CONVERGENTI A SUPPORTO DELL'ESISTENZA DI UN SOTTOTIPO DI DEPRESSIONE

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il dolore cronico e la depressione maggiore sono due delle tre più importanti cause di disabilità a livello globale. Le due condizioni manifestano un'elevata comorbidità e la presenza di entrambe complica il

trattamento. Tuttavia, le linee guida non offrono opzioni di trattamento specifiche per questa comorbidità piuttosto comune, soprattutto per via del fatto che, generalmente, i pazienti con comorbidità vengono esclusi dagli studi clinici di approvazione dei farmaci. Recentemente, lo studio *Australian Genetics of Depression Study* (AGDS) ha mostrato che, nei pazienti con dolore cronico e depressione, una maggiore intensità del dolore è associata a un numero maggiore di episodi depressivi e che la risposta a specifici antidepressivi (sertralina, escitalopram e venlafaxina) risulta peggiore nei pazienti con dolore cronico rispetto a quelli senza dolore. Nel presente studio, gli autori hanno valutato se l'associazione osservata tra dolore cronico e peggiore risposta agli antidepressivi nel campione AGDS possa essere mediata da fattori genetici. Utilizzando le *summary statistics* dei dati di *genome-wide association studies* (GWAS) per dolore cronico e depressione maggiore, sono stati generati dei *polygenic risk score* (PRS) per le due condizioni. Gli autori hanno quindi valutato se PRS-dolore e PRS-depressione fossero associati con il dolore cronico riportato dal paziente e con la risposta agli antidepressivi. Scopo dello studio è stato inoltre quello di verificare se il rischio genetico per il dolore cronico predica la risposta agli antidepressivi indipendentemente dal rischio genetico per lo sviluppo di depressione.

Il campione ha incluso 12.863 partecipanti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore (DDM) *self-reported*, ai quali era stato prescritto uno dei 10 antidepressivi più comunemente utilizzati in Australia (sertralina, escitalopram, venlafaxina, fluoxetina, citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina, amitriptilina e paroxetina). La risposta agli antidepressivi è stata riportata dal paziente come "scarsa", "moderatamente buona" o "molta buona". I dati sul dolore cronico erano disponibili per 11.370 partecipanti, che hanno dichiarato se provassero o no dolore nella vita quotidiana e hanno riportato la sua intensità su una scala da 0 a 10, la sua durata e la localizzazione. È stato definito dolore cronico un dolore persistente o ricorrente per più di tre mesi. Per ogni partecipante, lo studio di GWAS è stato eseguito su DNA genomico mediante Illumina Global Screening Array (GSA V.2.0). Le *summary statistics* dei GWAS per dolore cronico e depressione maggiore sono state prodotte utilizzando SBayesR e utilizzate per il calcolo del PRS-dolore e PRS-depressione.

Tutte le analisi sono state condotte su partecipanti non imparentati e di origine europea. L'associazione tra dolore cronico riportato dal paziente e PRS-dolore o PRS-depressione è stata analizzata tramite regressione logistica *mixed-effect*, correggendo per età, sesso e prime 20 componenti principali (per correggere per una eventuale stratificazione della popolazione). L'associazione tra PRS e risposta agli antidepressivi è stata analizzata tramite *cumulative linked mixed models* (CLMM). Le analisi sono state corrette per test multipli secondo Bonferroni (considerando 10 antidepressivi, $p < 0,005$).

Lo studio ha incluso 12.863 partecipanti con dati di genetica e informazioni sulla risposta agli antidepressivi. Di questi, 5.809 avevano dolore cronico, 3.784 non avevano dolore cronico e per 3.270 questa informazione non era disponibile. Il PRS-dolore è risultato associato in maniera significativa con il dolore cronico (*odds ratio* [OR] = 1,17), mentre l'associazione non è risultata significativa per il PRS-depressione (OR = 1,01). Sia il PRS per il dolore sia quello per la depressione sono risultati associati con una peggiore risposta agli antidepressivi (OR = 0,93 e OR = 0,95, rispettivamente). L'associazione del PRS-dolore è risultata indipendente dall'effetto del PRS-depressione. I modelli stratificati per tipo di antidepressivo hanno mostrato associazioni significative tra PRS-depressione, migliore risposta ad amitriptilina e peggiore risposta alla venlafaxina, e 2) PRS-dolore e peggiore risposta a sertralina ed escitalopram).

In ulteriori analisi che hanno considerato come covariate l'età di esordio e il numero di episodi depressivi, soltanto l'associazione tra PRS-dolore e peggiore risposta agli antidepressivi è rimasta significativa (OR = 0,95). Pertanto, il rischio genetico di dolore cronico sembra essere associato con peggiore risposta agli antidepressivi indipendentemente dal rischio genetico per depressione o dalla sua severità. Inoltre, le analisi che hanno incluso le covariate aggiuntive hanno confermato le associazioni tra PRS-dolore e peggiore risposta alla sertralina, 2) PRS-depressione e migliore risposta all'amitriptilina e 3) PRS-depressione e peggiore risposta alla venlafaxina.

Gli autori ipotizzano che i pazienti con depressione e comorbidità con dolore cronico possano rappresentare un sottotipo di depressione difficile da trattare (*difficult-to-treat*, DTD). Il limite più

importante dello studio è che sia le diagnosi sia la risposta agli antidepressivi sono dati *self-reported*. Inoltre, lo studio è stato limitato a 10 antidepressivi e ha incluso solo partecipanti di origine europea, limitando la generalizzabilità dei risultati ad altre popolazioni.

In conclusione, lo studio ha mostrato un'associazione tra un *polygenic risk score* per il dolore cronico e peggiore risposta agli antidepressivi in un campione di pazienti con diagnosi di depressione maggiore.

Parole chiave: antidepressivi, disturbo depressivo maggiore, dolore cronico, *polygenic risk score*

Riferimento bibliografico

[Campos AI](#) et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2021 Jul 16 Online ahead of print.

LA METANALISI DEL MESE

ANALISI DELLA CORRELAZIONE TRA POLIMORFISMI DEL GENE INTERLEUCHINA-28B E L'EFFICACIA DEL PEGINTERFERONE ALFA IN PAZIENTI AFFETTI DA EPATITE B CRONICA: UNA META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

L'epatite B colpisce più di 350 milioni di soggetti a livello mondiale e costituisce, tuttora, la causa più frequente di carcinoma epatocellulare. Il contagio con il virus dell'epatite B (HBV) può dare origine alla forma acuta della malattia, che in genere si risolve entro qualche mese, o alla forma cronica della stessa, per la quale, ad oggi, non esiste una cura risolutiva. Attualmente, il trattamento con interferone alfa (IFN- α) per almeno un anno rappresenta la strategia principale per sopprimere la replicazione del virus dell'epatite B (HBV) in pazienti adulti con epatite B cronica. L'interferone alfa nella sua forma peghilata (PEG-IFN- α) è risultato essere particolarmente efficace in pazienti affetti da epatite B cronica HBeAg-negativi ma non nei pazienti con sieroconversione o perdita di HbeAg. Alla luce di ciò, è di interesse lo studio di fattori predittivi del rischio di scarsa risposta a PEG-IFN- α , e questo al fine di poter eventualmente identificare a priori i pazienti con epatite cronica che possano beneficiare del trattamento con PEG-IFN- α . In tale contesto, sono stati fatti diversi sforzi finalizzati all'identificazione di fattori genetici predittivi della risposta a PEG-IFN- α . Tra i vari geni analizzati nell'ambito, emerge IL-28B che codifica per l'interferone lambda 3, una citochina nota per essere implicata nella regolazione della replicazione virale di HBV. In diversi studi è stata valutata la correlazione tra 3 polimorfismi di tale gene (rs12979860, rs12980275, rs8099917) e l'efficacia terapeutica degli interferoni in pazienti con epatite B cronica. Alla luce di risultati contrastanti tra loro prodotti da tali studi, obiettivo del presente lavoro è stato quello di produrre delle stime meta-analitiche della correlazione tra tali polimorfismi genetici di IL-28B e la prognosi di pazienti affetti da epatite B cronica in trattamento con PEG-IFN- α .

La ricerca bibliografica è avvenuta a febbraio 2021 utilizzando i database di PubMed, Embase e Scopus. Sono stati definiti eleggibili tutti gli studi in cui: i) i pazienti arruolati fossero affetti da HBV cronica e trattati con PEG-IFN- α ; ii) venissero riportate in maniera esplicita le distribuzioni genotipiche per le 3 varianti in studio; iii) l'*outcome* primario fosse la risposta al trattamento, valutata come risposta virologica (HBV DNA < 2000 IU/ml), risposta sierologica (sieroconversione HBeAg), risposta biochimica (ALT o AST < 40 IU/L) o risposta combinata; iv) il disegno di studio fosse interventistico o osservazionale. Per ciascuno studio includibile sono stati estratti i dati relativamente a: primo autore, anno di pubblicazione, dimensione campionaria, etnia e caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati, SNP analizzati e definizione dell'*outcome*. La qualità delle evidenze è stata valutata tramite Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Le stime meta-analitiche sono state calcolate come OR e relativi intervalli di confidenza al 95%. L'eterogeneità tra gli studi è stata stimata

tramite Higgins test e, in caso di forte eterogeneità la stima meta-analitica è stata stimata mediante una meta-analisi ad effetti random. Sono state condotte poi meta-analisi per sottogruppi sulla base dell'etnia e della positività o negatività dell'HBeAg. Il rischio di bias di pubblicazione è stato valutato mediante Egger test e funnel plot.

La ricerca bibliografica ha prodotto 171 risultati, di cui 13 sono risultati essere includibili nella presente meta-analisi. La qualità degli studi eleggibili è risultata essere alta per 10 di questi lavori. Nel complesso, i pazienti arruolati in questi studi erano 2510 e, per tutti, la risposta a PEG-IFN- α è stata definita come HBVA DNA <2000 IU/ml. In 9 studi la risposta è stata anche valutata come combinazione della risposta virologica con quella sierologica o biochimica. Per quanto riguarda, invece, gli SNP analizzati, in 10 studi è stata valutata la correlazione tra la risposta a PEG-IFN- α e rs12979860 (CC vs CT+TT), in 9 è stata studiata la variante rs8099917 (TT vs TG+GG) mentre in 4 studi è stato analizzato lo SNP rs12980275 (AA vs AG+GG). Dalla meta-analisi non è emersa alcuna correlazione statisticamente significativa tra le 3 varianti analizzate e la risposta clinica a PEG-IFN- α . Stratificando però per positività o negatività dell'HBeAg, nei soggetti HBeAg negativi è emersa una correlazione statisticamente significativa tra una migliore risposta clinica a PEG-IFN- α e l'avere il genotipo CC per la variante rs12979860 (OR 2.78, 95% CI 1.00-7.76, $I^2=83\%$) o il genotipo TT per lo SNP rs8099917 (OR 2.16, 95% CI 1.35-3.48, $I^2=0\%$). Stratificando, invece, per etnia è emersa un'associazione statisticamente significativa tra il genotipo CC per la variante rs12979860 e una migliore risposta a PEG-IFN- α unicamente nel sottogruppo dei pazienti asiatici.

Il presente lavoro rappresenta la più aggiornata meta-analisi disponibile nell'ambito. Nel complesso, i risultati qui riportati escludono un ruolo per le varianti rs12979860, rs12980275 e rs8099917 come fattori predittivi della risposta al trattamento con PEG-IFN- α in pazienti affetti da HBV cronica. Tuttavia, in alcuni sottogruppi di pazienti, rs12979860 e rs8099917 sono emerse correlare con la risposta clinica a PEG-IFN- α . I risultati qui riportati devono, tuttavia, essere interpretati alla luce di alcune limitazioni metodologiche del lavoro, che includono: i) la moderata dimensione campionaria su cui sono state calcolate le stime meta-analitiche, soprattutto nell'ambito dei risultati positivi emersi nelle meta-analisi per sottogruppi; ii) la grande eterogeneità osservata tra gli studi. A questo riguardo, gli Autori ipotizzano che le diverse modalità nel definire l'*outcome* primario piuttosto che differenze sostanziali al *baseline* tra i pazienti arruolati nei singoli studi possano aver fortemente impattato sull'eterogeneità riscontrata. Alla luce di ciò, le evidenze qui riportate non possono essere considerate conclusive.

Le varianti rs12979860, rs12980275, rs8099917 del gene IL-28B non sono associate alla risposta clinica al trattamento con peginterferone- α in pazienti affetti da epatite B cronica.

Parole chiave: epatite B cronica, peginterferone- α , IL-28B

Riferimento bibliografico

[Ying SY](#) et al. *Front Med (Lausanne)* 2021, 8:691365



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 Stefania Braidotti (Università di Trieste) Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Raffaella Franca (Università di Trieste) Dott.ssa Sofia Pagarin (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Archivio SIF-Farmacogenetica
Edicola Virtuale SIF**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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