

**Newsletter Numero 147 – Febbraio 2022**

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

SOMMARIO**Oncologia**

- MiR-499a-5p promuove la resistenza a 5-FU, la proliferazione e la migrazione cellulare nel tumore del pancreas mediante attivazione della via di segnalazione PTEN/PI3K/AKT
- Polimorfismo in 3'UTR del gene TYMS: una nuova associazione con la neurotossicità indotta da FOLFIRINOX in pazienti con tumore al pancreas
- Effetto dei polimorfismi di ABCB1 e MTHFR nello sviluppo di tossicità da metotressato in pazienti adulti con neoplasie ematologiche

Neuropsichiatria

- Impatto dello status di metabolizzatore dell'enzima CYP2C19 sulla risposta agli SSRI: uno studio retrospettivo su 9500 partecipanti inclusi nella coorte Australian Genetics of Depression Study

ONCOLOGIA**MiR-499a-5p PROMUOVE LA RESISTENZA A 5-FU, LA PROLIFERAZIONE E LA MIGRAZIONE CELLULARE NEL TUMORE DEL PANCREAS MEDIANTE ATTIVAZIONE DELLA VIA DI SEGNALAZIONE PTEN/PI3K/AKT**

A cura della Dott.ssa Francesca Gorini

La formazione di metastasi in seguito a diagnosi di cancro al pancreas (PC) è la principale causa di morte nei soggetti affetti da questa patologia. Il trattamento standard per il PC prevede un trattamento di tipo chirurgico che si dimostra efficace quando la diagnosi avviene allo stadio iniziale della patologia mentre tale efficacia risulta limitata nei pazienti con tumore in stadio avanzato.

Il trattamento farmacologico standard per il PC è costituito dal 5-fluoro uracile (5-FU); tuttavia, la variabilità di risposta dei pazienti al farmaco è elevata, nonostante i meccanismi implicati nello sviluppo di resistenza al 5-FU siano complessi e non ancora del tutto chiari.

I microRNA (miRNA) sono piccoli frammenti di RNA non codificante, capaci di regolare la sintesi proteica e, di conseguenza, di modulare importanti processi biologici. In particolare, studi hanno dimostrato che il miR-499a-5p agisce facilitando i processi di invasione cellulare e metastatizzazione del PC. Tuttavia, la relazione tra l'espressione del miR-499a-5p e lo sviluppo di resistenza al 5-FU nel PC non è stata ancora chiarita.

In questo contesto si inserisce il presente studio, che si pone come obiettivo quello di individuare il ruolo del miR-499a-5p nello sviluppo di resistenza al 5-FU nel PC.

Nel presente studio sono stati analizzati il tessuto tumorale e il tessuto sano adiacente provenienti da 45 pazienti affetti da PC e sottoposti a trattamento chirurgico senza precedente trattamento chemioterapico o radioterapico.

L'analisi ha mostrato una maggiore espressione del miR-499a-5p nel tessuto tumorale rispetto al tessuto sano adiacente ($p < 0.001$); inoltre, suddividendo la popolazione in pazienti resistenti a 5-FU ($n=18$) e pazienti sensibili ($n=27$), il miRNA in esame si è dimostrato essere maggiormente espresso nei pazienti resistenti rispetto a quelli sensibili al farmaco ($p < 0.05$). Successivamente, i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi secondo il livello di espressione del miR-499a-5p, utilizzando il valore medio come cut off: livelli più elevati di miR-499a-5p sono stati correlati ad una maggiore dimensione del tumore ($p=0.047$) e ad una maggiore frequenza di metastasi linfonodali ($p=0.048$), nonché ad uno stadio TNM avanzato ($p=0.003$). Analogamente a quanto osservato nei pazienti, il miR-499a-5p è risultato maggiormente espresso in linee cellulari di PC resistenti al 5-FU rispetto alle linee cellulari sensibili.

Per cercare di comprendere il ruolo del miR-499a-5p nella proliferazione cellulare, è stata eseguita su due linee cellulari di PC una trasfezione con miR-499a-5p *mimic*: l'aumento dell'espressione del miRNA in esame ha provocato un aumento della proliferazione e della migrazione cellulare. Al contrario, la trasfezione con miR-499a-5p *inhibitor* ha comportato una diminuzione della proliferazione e della migrazione cellulare. Inoltre, la trasfezione con miR-499a-5p *mimic* e *inhibitor* nelle cellule di PC ha comportato rispettivamente una diminuzione e un aumento dei livelli di PTEN (gene target del miRNA in esame) rispetto al controllo. Siccome PTEN è responsabile della regolazione negativa del *pathway* PI3K/Akt che favorisce la progressione del tumore, l'effetto della trasfezione sul *pathway* PI3K/Akt è stato analizzato mediante western blotting: miRNA *mimic* e *inhibitor* per il miR-499a-5p su linee cellulari di PC hanno rispettivamente aumentato e diminuito l'espressione di pAKT, implicato nella crescita e sopravvivenza tumorale.

In conclusione, i livelli di espressione del miR-499a-5p possono essere correlati alla resistenza al 5-FU mediante attivazione del *pathway* PTEN/PI3K/Akt. Ulteriori studi saranno necessari per comprendere se il miR-499a-5p possa essere utilizzato come biomarcatore predittivo della resistenza al 5-FU e per la stratificazione del rischio dei pazienti con PC.

Parole chiave: cancro del pancreas (PC), 5-fluorouracile (5-FU), miR-499a-5p, proliferazione cellulare, PI3K/Akt

Riferimento bibliografico

[Ouyang L et al. Ann Transl Med 2021, 9\(24\):1798](#)

POLIMORFISMO IN 3'UTR DEL GENE TYMS: UNA NUOVA ASSOCIAZIONE CON LA NEUROTOSSICITÀ INDOTTA DA FOLFIRINOX IN PAZIENTI CON TUMORE AL PANCREAS

A cura della Dott.ssa Martina Franzin

L'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDA) è un tumore maligno altamente fatale che ha il peggior tasso di sopravvivenza a 5 anni tra tutti i comuni tumori maligni. La maggior parte dei pazienti con PDA sono asintomatici fino a quando la malattia non raggiunge uno stadio avanzato e spesso non si può intervenire con la resezione chirurgica. Inoltre, il tasso di recidiva dopo resezione chirurgica supera il 60% e perciò, in questo caso, la chemioterapia risulta la scelta più valida.

La chemioterapia adiuvante per PDA, significativamente capace di migliorare la sopravvivenza dei pazienti, dura 6 mesi e consiste in una terapia combinata di 5-fluorouracile, leucovorina, irinotecano ed oxaliplatino (FOLFIRINOX).

L'efficacia della chemioterapia è spesso compromessa dal notevole rischio di sviluppare effetti avversi. In particolare, gli effetti avversi indotti da FOLFIRINOX sono neutropenia, diarrea e neuropatia periferica (grado di tossicità 3-4).

Sebbene la maggior parte dei casi di tossicità grave rimanga inspiegabile, un ampio sottoinsieme di effetti avversi è associato a polimorfismi in geni del metabolismo, della replicazione e della riparazione del DNA, responsabili delle differenze interindividuali nella risposta e nella tossicità ai farmaci.

Di conseguenza, questo studio si pone l'obiettivo di identificare dei polimorfismi nei geni, coinvolti nel metabolismo dei farmaci d'interesse e nella replicazione e riparazione del DNA, associati a un sostanziale grado di tossicità. I polimorfismi che sono stati genotipizzati in una coorte di pazienti affetti da PDA in trattamento con FOLFIRINOX sono:

- rs3918290, rs75017182, rs55886062, rs67376798, rs2297595 del gene *DPYD*;
- rs2228001 del gene *XPC*;
- rs1695 del gene *GSTP1*;
- rs1801133 del gene *MTHFR*;
- rs3212986, rs11615 del gene *ERCC1*;
- rs3064744 del gene *UGT1A1*;
- rs11280056 del gene *TYMS*.

L'identificazione di biomarcatori genetici predittivi o prognostici in riferimento alla tossicità indotta da farmaci può aiutare i clinici nella selezione del trattamento e nel miglioramento della prognosi del paziente.

Sono stati arruolati in questo studio 78 pazienti affetti da PDA e trattati con FOLFIRINOX al N.N. Blokhin Cancer Research Center di Mosca tra il 2019 ed il 2020. I criteri di inclusione erano: diagnosi di PDA in seguito ad esame istologico, trattamento con FOLFIRINOX, disponibilità di campione ematico e di dati sulla tossicità. Tutti i pazienti hanno ricevuto il dosaggio standard e riduzioni della dose sono state realizzate in seguito secondo la normale pratica clinica. Qualsiasi effetto avverso che consisteva in neurotossicità di grado 1-2 o 3-4, che abbia causato un ritardo del ciclo successivo di chemioterapia, ha determinato una riduzione della dose di circa il 20% nei cicli successivi. Numerose tossicità ematologiche (anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia) e tossicità non ematologiche (astenia, diarrea, mucosite, nausea, stomatite, vomito, tossicità epatica e cutanea, neurotossicità) sono state accertate all'inizio di ciascun ciclo chemioterapico e nel corso del trattamento utilizzando il *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*. Per ciascun paziente, sono stati raccolti campioni di sangue venoso in provette contenenti EDTA, il DNA è stato isolato con il kit DNA QIAamp Micro Kit (Qiagen, Hilden, Germania). In seguito, la genotipizzazione è stata eseguita tramite *microarray*. Le sonde oligonucleotidiche da immobilizzare sul supporto del *microarray* ed i primer usati per l'amplificazione sono stati sintetizzati usando il sintetizzatore 394 DNA/RNA (Applied Biosystems). Gli oligonucleotidi sono stati progettati con i software Oligo v. 6.32 (Molecular Biology Insights, Cascade, CO, USA) e BioEdit v. 7.09 (Ibis Biosciences, Carlsbad, CA, USA). I campioni di DNA per l'ibridazione sul *microarray* sono stati preparati utilizzando due stadi di PCR multiplex asimmetrico. Le immagini di ibridazione sono state acquisite ed elaborate utilizzando un analizzatore di fluorescenza settato con software specializzato "ImaGel Studio" (Biochip-IMB, Mosca, Russia). La specificità della genotipizzazione con *microarray* è stata verificata mediante analisi comparativa con Sanger *sequencing*. Il sequenziamento è stato eseguito con il sistema Applied Biosystems 3730 DNA Analyzer (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA), utilizzando il kit ABI PRISM® BigDye™ Terminator v. 3.1 (Applied Biosystems).

Per l'analisi statistica, i pazienti arruolati nello studio sono stati classificati in tre gruppi di genotipi: individui omozigoti con il più frequente genotipo (AA), genotipo eterozigote (Aa) ed il genotipo omozigote presente con frequenza minore (aa). L'influenza di ciascun genotipo sugli endpoint è stata stimata secondo tre modelli genetici: il modello codominante, il modello dominante ed il modello recessivo. Il test per l'equilibrio di Hardy-Weinberg è stato applicato per rilevare eventuali errori di genotipizzazione. *Two-sided Pearson_2 χ test* e *Cochran-Armitage trend test* sono stati usati per determinare le correlazioni tra le caratteristiche qualitative. Il software IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, USA) è stato utilizzato per eseguire le analisi statistiche.

Nella coorte dello studio, 25 pazienti (32%) affetti da PDA in chemioterapia con FOLFIRINOX hanno sviluppato neurotossicità, in particolare neuropatia periferica. È stato riscontrato che la delezione di 6 paia di basi del 3'UTR del gene timidilato sintasi (*TYMS*) (rs11280056) era associata a tossicità neurologica di grado 1-2 nei pazienti con PDA avanzato ($p = 0,0072$ e $p = 0,0019$, rispettivamente secondo il modello codominante e recessivo). In particolare, il genotipo omozigote con la variante (rs11280056) e quello eterozigote sono stati osservati rispettivamente nel 24% e nel 40% dei pazienti con tossicità neurologica. Il genotipo eterozigote è stato anche identificato nel 45% dei pazienti che non hanno avuto eventi avversi inclusa neurotossicità. Un paziente portatore della variante rs11280056 in omozigosi non ha riportato neurotossicità indotta dal trattamento ma, da un'analisi retrospettiva, è stato evidenziato che aveva ricevuto solo tre cicli di chemioterapia data la progressione del tumore. Di conseguenza, solo la variante rs11280056 del gene *TYMS*, contrariamente alle altre analizzate, è stata associata a neurotossicità di grado 1-2.

Inoltre, tossicità ematologica di grado 3-4 è stata riportata nel 40% dei pazienti con PDA in trattamento con FOLFIRINOX. In particolare, in seguito alle analisi di genotipizzazione, è stata evidenziata un'associazione tra la variante in *GSTP1* (rs1695) e la tossicità ematologica: i portatori della variante in omozigosi ed in eterozigosi presentavano l'effetto avverso rispettivamente nel 42% e nel 52% della popolazione. Quindi, secondo i modelli codominante e recessivo, il genotipo omozigote senza la variante in *GSTP1* è stato associato ad un rischio inferiore di sviluppare tossicità ematologica di grado 3-4 in pazienti affetti da PDA in terapia con FOLFIRINOX ($p = 0,032$ e $p = 0,014$, rispettivamente). Nessun'altra variante è stata associata a questo tipo di tossicità.

Da un confronto con i dati rilevanti del 1000 Genomes Project (<http://www.internationalgenome.org/data>), le frequenze alleliche ottenute sono risultate paragonabili.

Il polimorfismo rs11280056 nella regione 3'UTR del gene *TYMS* è significativamente associato a neurotossicità di grado 1-2 in pazienti affetti da PDA ed in chemioterapia con FOLFIRINOX.

Il genotipo omozigote *wild-type* della variante rs1695 nel gene *GSTP1* è stato associato ad un rischio di tossicità ematologica di grado 3-4 ridotto.

Parole chiave: FOLFIRINOX, neurotossicità, genotipizzazione, adenocarcinoma duttale pancreatico

Riferimento bibliografico

[Emelyanova M](#) et al. *Pharmaceutics* 2021, 14(1):77

EFFETTO DEI POLIMORFISMI DI *ABCB1* E *MTHFR* NELLO SVILUPPO DI TOSSICITÀ DA METOTRESSATO IN PAZIENTI ADULTI CON NEOPLASIE EMATOLOGICHE

A cura delle dott. Giulia Zudeh e Raffaella Franca

Il metotressato (MTX), un antagonista della sintesi dell'acido folico, è un antimetabolita impiegato nel trattamento di tumori e malattie autoimmuni. Il protocollo di trattamento delle neoplasie ematologiche prevede l'impiego di MTX ad alte dosi, le quali, però, possono portare a tossicità severe come la mucosite, l'epatotossicità, la nefrotossicità e la tossicità ematopoietica. Lo sviluppo di questi effetti avversi può essere in parte spiegato dalla presenza di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei geni coinvolti nella farmacodinamica e farmacocinetica del farmaco, tra cui i geni codificanti la metilene-tetraidrofolato reductasi (*MTHFR*) e la ATP-binding cassette sotto-famiglia B membro 1 (*ABCB1*). *MTHFR* è un importante enzima coinvolto nel metabolismo dei folati, nella sintesi nucleotidica e nella metilazione del DNA; *ABCB1* è un trasportatore di membrana, importante nell'eliminazione del MTX dalle cellule. Studi precedenti riguardo al possibile ruolo di varianti in questi geni nello sviluppo di effetti avversi legati al MTX hanno dato risultati discordanti, probabilmente a causa della numerosità delle popolazioni di studio, delle diverse patologie e dei diversi regimi chemioterapici considerati. Lo studio di Han e collaboratori si pone come obiettivo quello di valutare l'influenza di varianti a carico di *ABCB1* e *MTHFR* sul rischio di sviluppare

tossicità correlata al MTX in pazienti cinesi adulti con diagnosi di neoplasie ematologiche, al fine di ottimizzare la terapia ad alte dosi di MTX e ridurre la tossicità.

Tra marzo 2017 e maggio 2019, sono stati reclutati 157 pazienti cinesi adulti (di cui il 63,1% era composto da maschi e il 36,9% da femmine) presso il Dipartimento di Ematologia dell'Ospedale Tongji affiliato alla *Huazhong University of Science and Technology* di Wuhan (Cina). Il 50,1% di loro era affetto da una forma leucemica (leucemia linfoblastica acuta (LLA), leucemia mieloide cronica con crisi blastica (CML-LBC) e linfoma linfoblastico a cellule T (TLBL)) e per il 49% da linfomi non-Hodgkin (NHL) classificati secondo il sistema di classificazione dell'OMS 2016 (linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma a cellule NK / T, linfoma a cellule del mantello (MCL), linfoma follicolare (FL), leucemia aggressiva a cellule NK (ANKL) o linfoma di Burkitt). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a polichemioterapia seguendo i protocolli standard previsti per le specifiche neoplasie ematologiche, che includevano il MTX ad alte dosi tramite infusione endovenosa continua per 24 ore a dosi variabili (da 1 g/m² a 5g/m²) in base alla neoplasia. L'eliminazione del farmaco è stata monitorata quotidianamente dal termine dell'infusione fino al raggiungimento di una concentrazione plasmatica di MTX inferiore a 0,1 µmol/L; la tossicità indotta da MTX è stata valutata per il periodo compreso tra la somministrazione di MTX e il successivo ciclo di chemioterapia. La tossicità è stata valutata secondo i criteri CTC-AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versione 5 del *National Cancer Institute* statunitense. La genotipizzazione dei pazienti è stata fatta sui DNA dei pazienti estratto dal sangue e genotipizzato tramite ibridazione fluorescente *in situ*. In particolare, sono stati analizzati tre SNP: le varianti missense rs1801133 (677 C>T, p.Ala222Val) e rs1801131 (1298 A>C, p.Glu429Ala) in *MTHFR* e la variante sinonima rs1045642 (3435 C>T, p.Ile1145) in *ABCB1*. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software SPSS versione 25 (SPSS, IBM Corp., IL, USA). Le analisi sono state condotte sia sull'intera popolazione di studio che su dei sottogruppi di pazienti raggruppati sulla base del tipo di malattia e della dose di MTX somministrata. Il primo sottogruppo comprendeva i pazienti affetti da TLBL, ALL e CML-LBC, il secondo sottogruppo includeva i soggetti con linfomi delle cellule B, includendo DLBCL, linfoma di Burkitt, MCL e FL, mentre il terzo sottogruppo comprendeva i pazienti affetti da linfoma delle cellule NK/T e l'ANKL. Inoltre, i pazienti sono stati divisi in due classi a seconda del dosaggio di MTX ricevuto (maggiore/uguale a 2.5 g/m² oppure minore di 2 g/m²)

La tossicità ematopoietica è stato l'effetto avverso registrato con maggiore frequenza (91,1% dei pazienti) seguita da mucosite (58,6% dei casi) ed epatotossicità (31,9% dei casi). La nefrotossicità è stato l'effetto avverso meno comune, osservato nel 15,9% dei pazienti. Non sono state riscontrate associazioni pienamente significative tra SNP e tossicità nell'intera coorte e neanche tra SNP e mucosite, epatotossicità o nefrotossicità nei vari sottogruppi di pazienti considerati. Tuttavia, nei pazienti con TLBL, LLA e LMC-LBC si notava una tendenza ad una maggiore incidenza di tossicità ematologica nei portatori dell'allele variante rs1801133T (RC (95% CI): 0.52 (-0.003-1.043), P = 0.051); in coloro che seguivano una terapia di MTX con dosi più alte (2,5-5 g/m²), la tossicità ematopoietica si è verificata più frequentemente nei portatori dell'allele variante rs1801133T rispetto ai pazienti con genotipo CC (RC (95% CI): 1,388 (0,506 - 2,269), P = 0,003). Una tendenza simile, è stata riscontrata nei pazienti con DLBCL, linfoma di Burkitt, MCL e FL (RC (95% CI): 1,038 (-0,03 - 2,106), P = 0,056) ma, in questo caso, l'analisi per sottogruppi sulla base del dosaggio somministrato non ha evidenziato contributi significativi forse a causa del numero più ristretto di pazienti presi in considerazione. Infine, i pazienti con linfoma delle cellule NK/T e ANKL sottoposti alla dose 2,5-5 g/m² di MTX e aventi genotipo CC e AC per lo SNP rs1801131, presentavano un rischio significativamente più basso di sviluppare tossicità ematopoietica rispetto ai pazienti con genotipo AA (RC (95% CI): -3,62 (-7.123—0.116), P = 0,044). Pertanto, se la dose di MTX è superiore a 2,5 g/m², nei pazienti con forme leucemiche sembra essere utile andare a valutare il genotipo rs1801133 per aggiustare la dose e la durata del trattamento con MTX al fine di ridurre il rischio di sviluppare tossicità ematopoietica, mentre nei pazienti con linfoma a cellule NK/T e ANKL sembra essere più opportuno tener conto del genotipo di rs1801131 per ottimizzare la terapia farmacologica con MTX e ridurre il rischio di sviluppare tossicità ematopoietica.

Questo studio di associazione riguardante i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei geni della via del metotressato, svolto su pazienti cinesi adulti con neoplasie ematologiche, ha dimostrato che la variante rs1801133 in *MTHFR* è associata ad un maggior rischio di sviluppare tossicità ematopoietica nei pazienti leucemici, mentre i pazienti con altre neoplasie presentanti l'allele mutato per la variante rs1801131 in *MTHFR* presentavano una frequenza significativamente inferiore di sviluppare tossicità ematopoietica.

Parole chiave: tossicità da metotressato, metotressato ad alto dosaggio, polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), neoplasie ematologiche nell'adulto, *MTHFR*, *ABCB1*

Riferimento bibliografico

[Han J](#) et al. *Front Oncol* 2021, 11:759805.

NEUROPSICHIATRIA

IMPATTO DELLO STATUS DI METABOLIZZATORE DELL'ENZIMA CYP2C19 SULLA RISPOSTA AGLI SSRI: UNO STUDIO RETROSPETTIVO SU 9500 PARTECIPANTI INCLUSI NELLA COORTE AUSTRALIAN GENETICS OF DEPRESSION STUDY

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) rappresenta una delle principali cause di disabilità e il trattamento con farmaci antidepressivi rappresenta uno dei cardini della sua gestione. Tuttavia, esiste un'ampia variabilità interindividuale nella risposta a tali farmaci e nello sviluppo di effetti avversi, i quali possono influenzare l'aderenza al trattamento. I fattori genetici potrebbero spiegare, almeno in parte, le differenze nella risposta al trattamento con antidepressivi. Il gene *cytochrome* P450 2C19 (*CYP2C19*) codifica per un enzima che metabolizza svariati farmaci, tra i quali gli antidepressivi sertralina, citalopram ed escitalopram, appartenenti alla classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Le linee guida del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) suggeriscono che i metabolizzatori lenti per il *CYP2C19* siano esposti ad un rischio più alto di eventi avversi, per via delle concentrazioni ematiche più elevate. Al contrario, i metabolizzatori ultrarapidi potrebbero essere esposti ad un rischio più alto di mancata risposta alla terapia, per via di un'esposizione ridotta al farmaco. Mentre le varianti del gene *CYP2C19* che conferiscono una diversa attività dell'enzima sono state associate da diversi studi ad una variazione delle concentrazioni ematiche degli antidepressivi da esso metabolizzati, i dati sull'associazione tra tali varianti e una differenza nella risposta al trattamento sono contrastanti.

Gli autori hanno valutato l'associazione tra il fenotipo metabolizzatore del *CYP2C19* e l'efficacia (riportata dal paziente) del trattamento con sertralina, citalopram o escitalopram nel campione reclutato nel contesto dell'*Australian Genetics of Depression Study* (AGDS). Il campione dello studio AGDS è stato reclutato tramite due strategie: 1) invio di una e-mail da parte dell'*Australian Department of Human Services* a persone alle quali era stato prescritto un antidepressivo nei precedenti 4 anni e; 2) una campagna pubblicitaria sui media nazionali rivolta a persone che avessero ricevuto una diagnosi di depressione da parte di uno psichiatra o psicologo. Ai partecipanti è stato chiesto di confermare se avevano assunto uno tra i dieci antidepressivi prescritti più frequentemente in Australia (sertralina, escitalopram, venlafaxina, fluoxetina, citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina, amitriptilina e paroxetina). Per ogni antidepressivo, ai partecipanti è stato chiesto di valutare se la sua efficacia è risultata "non molto alta", "moderata" o "molto alta". Inoltre, ai partecipanti è stato chiesto se avessero dovuto o meno interrompere il trattamento per via di effetti avversi. Lo studio attuale ha analizzato i dati relativi ai tre antidepressivi sertralina, escitalopram e citalopram, i quali sono metabolizzati estesamente dall'enzima *CYP2C19*. Sono

stati esclusi i partecipanti che hanno dichiarato di non avere ricevuto una diagnosi di DDM (5%). Il fenotipo metabolizzatore è stato stimato in base alle linee guida CPIC in metabolizzatore lento, intermedio, normale, rapido o ultrarapido. La genotipizzazione è stata effettuata tramite *Illumina Global Screening Array* su DNA genomico estratto da un campione di saliva fornito da ogni partecipante. L'associazione tra il fenotipo metabolizzatore del CYP2C19 e l'efficacia dei farmaci SSRI o lo sviluppo di effetti avversi è stata analizzata tramite la costruzione di modelli di regressione. Tutte le analisi sono state corrette per età al reclutamento e genere. Le analisi effettuate su tutti i farmaci antidepressivi nel complesso (che hanno incluso i partecipanti che hanno assunto più di un SSRI) sono state condotte tramite *mixed effect model*, per tenere conto delle misure ripetute. Le analisi sono state corrette per test multipli secondo Bonferroni.

Lo studio ha incluso 9531 partecipanti non imparentati, di origine Europea, con una diagnosi di DDM. Un totale di 3869 partecipanti (40,6%) aveva un fenotipo di metabolizzatore normale per il CYP2C19. Sono stati individuati 199 metabolizzatori lenti (2,1%), 2460 metabolizzatori intermedi (25,8%), 2555 metabolizzatori rapidi (26,8%) e 448 metabolizzatori ultrarapidi (4,7%). Dopo avere rimosso i partecipanti con dati mancanti in merito alla risposta al trattamento, le analisi sono state condotte su 9168 partecipanti. L'antidepressivo più frequentemente assunto dai partecipanti è risultata la sertralina, seguita da citalopram ed escitalopram. Circa il 25% dei partecipanti ha dichiarato di avere assunto più di un antidepressivo e il 6% di averli assunti tutti e tre.

I metabolizzatori lenti hanno mostrato una maggiore probabilità di risposta al trattamento con significatività nominale (*odds ratio* [OR] = 1,41, $p = 0,037$). Lo stesso risultato è stato ottenuto nei partecipanti trattati con sertralina (OR = 1,40, $p = 0,045$) ma non in quelli trattati con escitalopram o citalopram. Questi risultati non sono risultati significativi in seguito alla correzione per test multipli.

Tra i partecipanti con dati disponibili in merito alla tollerabilità del trattamento, 1885 partecipanti (45%), 1188 (37%) e 764 (44%) hanno dichiarato di avere interrotto il trattamento con sertralina, escitalopram e citalopram, rispettivamente, per via dello sviluppo di effetti avversi. È stato osservato un trend di associazione tra il fenotipo di metabolizzatore rapido rispetto al metabolizzatore normale e una probabilità minore di interrompere il trattamento per via dello sviluppo di effetti avversi (OR = 0,83, $p < 0,05$). Inoltre, è stata osservata un'associazione nominale tra il fenotipo di metabolizzatore rapido e una minore probabilità di interrompere il trattamento in seguito allo sviluppo di effetti avversi in pazienti trattati con escitalopram (OR = 0,83, $p < 0,05$) o sertralina (OR = 0,60, $p < 0,05$). Infine, i metabolizzatori intermedi in trattamento con sertralina hanno mostrato maggiori probabilità di sviluppare un qualunque effetto avverso (OR = 1,23, $p = 0,009$) o di sviluppare più di un effetto avverso ($p = 0,002$), rispetto ai metabolizzatori normali. Le analisi condotte su specifici effetti avversi non hanno mostrato risultati significativi in seguito alla correzione per test multipli. Tuttavia, i risultati più significativi sono stati osservati per l'associazione tra fenotipo di metabolizzatore intermedio e l'aumento di peso (OR = 2), astenia (OR = 1,36) o sonnolenza (OR = 1,3) nei partecipanti in trattamento con sertralina.

I risultati suggeriscono l'esistenza di una possibile relazione tra la risposta al trattamento con antidepressivi e il fenotipo metabolizzatore dell'enzima CYP2C19. Tra i motivi che potrebbero spiegare il fatto che molte delle associazioni non sono risultate significative in seguito alla correzione per test multipli vi sono: il numero ridotto di partecipanti con i fenotipi metabolizzatori estremi, l'esistenza di ulteriori enzimi coinvolti nel metabolismo degli antidepressivi e la possibilità che lo studio non disponesse di un potere statistico sufficiente per individuare associazioni con *effect size* modesti.

Tra i limiti dello studio vi sono il disegno retrospettivo, la valutazione dell'efficacia degli antidepressivi e dello sviluppo di effetti avversi sulla base di dati riportati dal paziente e la mancanza di informazioni relative al dosaggio dei farmaci antidepressivi, ai livelli ematici dei farmaci assunti e all'eventuale assunzione di altri farmaci in grado di indurre o essere metabolizzati dall'enzima CYP2C19.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra il fenotipo metabolizzatore intermedio dell'enzima CYP2C19 e lo sviluppo di effetti avversi in partecipanti con DDM in trattamento con antidepressivi e, in particolare, con sertralina.

Parole chiave: antidepressivi, disturbo depressivo maggiore, CYP2C19

Riferimento bibliografico

[Campos AI](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2022 Jan 29 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; 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 Raffaella Franca (Università di Trieste) Dott.ssa Martina Franzin (Università di Trieste) Dott.ssa Francesca Gorini (Università di Bologna) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Giulia Zudeh (Università di Trieste)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Archivio SIF-Farmacogenetica [Edicola Virtuale SIF](#)

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono

essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentativo 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.