

**Newsletter Numero 148 – Marzo 2022**

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

SOMMARIO**Gastroenterologia**

- I metabolizzatori intermedi di NUDT15 presentano una minore perdita di risposta in pazienti pediatrici affetti da Morbo di Crohn in terapia con un trattamento combinato di infliximab e azatioprina

Neuropsichiatria

- Status metabolizzatore dell'enzima CYP2C19 nella risposta e negli effetti avversi dei farmaci utilizzati per la depressione: risultati da uno studio naturalistico
- I polimorfismi nei geni GABRA1 and GABRB2 sono associati con la suscettibilità al propofol

La Revisione del Mese

- Analisi dell'associazione tra polimorfismi genetici del citocromo CYP450 e la sopravvivenza in donne affette da tumore alla mammella in terapia endocrina adiuvante: una revisione sistematica e meta-analisi

GASTROENTEROLOGIA**I METABOLIZZATORI INTERMEDI DI NUDT15 PRESENTANO UNA MINORE PERDITA DI RISPOSTA IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA MORBO DI CROHN IN TERAPIA CON UN TRATTAMENTO COMBINATO DI INFLIXIMAB E AZATIOPRINA**

A cura della dott.ssa Antonella Muzzo

La malattia di Crohn (MC) appartiene alla famiglia delle malattie infiammatorie croniche intestinali ed è caratterizzata da fenomeni infiammatori che possono coinvolgere l'intero tratto gastrointestinale. Nel 20-25% dei casi la malattia si manifesta durante l'infanzia o l'adolescenza e il decorso risulta essere più aggressivo rispetto a quello dei pazienti adulti. Per questo motivo, soprattutto nei pazienti pediatrici affetti da MC moderato o severo, si ricorre ad agenti anti-fattore di necrosi tumorale (TNF), come ad esempio l'infliximab (IFX) o l'adalimumab, che risultano essere molto efficaci per l'induzione e il mantenimento della remissione. Inoltre, spesso si ricorre all'impiego di terapie combinate di infliximab e farmaci immunomodulatori come le tiopurine, nello specifico azatioprina (AZA) e mercaptopurina, che contribuiscono ad una ridotta produzione di anticorpi antifarmaco nel siero e la cui associazione risulta

essere migliore rispetto alla monoterapia. Tuttavia, le tiopurine sono caratterizzate da un alto rischio di tossicità, dovuto anche a diversi fattori farmacogenetici, come ad esempio i polimorfismi riguardanti il gene *nudix hydrolase 15* (NUDT15)), il quale codifica per l'enzima NUDT15 coinvolto nel metabolismo delle tiopurine e in particolare nella regolazione della concentrazione dei nucleotidi 6-tioguaninici (6-TGN). È stato infatti osservato come l'attività di tale enzima vari in funzione del polimorfismo a cui è soggetto e che possa portare ad effetti avversi importanti come la leucopenia, soprattutto nella popolazione asiatica. Ad oggi però, i dati relativi all'efficacia del trattamento in funzione dell'attività di NUDT15 sono ancora scarsi. Proprio per questo motivo gli autori hanno deciso di investigare maggiormente questo aspetto in pazienti pediatrici affetti da MC e in co-trattamento con IFX e AZA.

A tal fine, in questo studio retrospettivo, sono stati inclusi tra il 2009 e il 2018 157 pazienti pediatrici affetti da MC, che risultassero *naïve* alla terapia biologica al momento dell'arruolamento e che avessero iniziato la terapia di associazione prima dei 19 anni di età, mantenendola per tutto il periodo di osservazione, della durata mediana di 1,4 anni. Per tutti i pazienti è stata eseguita la genotipizzazione dei geni tiopurina S-metiltransferasi (*TPMT*) e *NUDT15*. Di questi, 10 sono stati esclusi perché portatori di varianti a livello del gene *TPMT* e 4 sono stati esclusi perché omozigoti varianti per il gene *NUDT15*, che comporta una bassa attività dell'enzima e di conseguenza un maggior rischio di sviluppare leucopenia, facendo sì che i pazienti non riescano ad assumere l'AZA per periodi prolungati. Dei 143 pazienti rimanenti (età media 14,5 anni, 72,0% maschi) il 78,3% è stato classificato come metabolizzatore normale di NUDT15 (con il diplotipo *1/*1), mentre il restante 21,7% comprende i metabolizzatori intermedi (con i genotipi *1/*2, *1/*3, *1/*4 e *1/*5), nei quali si osserva una leggera diminuzione dell'attività dell'enzima e di conseguenza una maggior attività biologica delle tiopurine. Sono stati raccolti i dati demografici e i dati clinici di laboratorio alla diagnosi e in seguito al trattamento. I risultati della terapia, che comprendono la remissione clinica (CR, dall'inglese *clinical remission*), la remissione biochimica (BR, dall'inglese *biochemical remission*) e la guarigione della mucosa (MH, dall'inglese *mucosal healing*) sono stati valutati mediante test di laboratorio e colonscopia. Inoltre, sono stati misurati i livelli minimi di IFX nel siero (TLs, dall'inglese *trough levels*), gli anticorpi liberi contro IFX (ATIs, dall'inglese *antibodies to IFX*) e le concentrazioni di 6-TGN e dei nucleotidi 6-metilmercaptapurinici (6-MMPN) nei globuli rossi. Infine, è stata valutata la perdita di risposta (LOR, dall'inglese *loss of response*) e la continuità dell'uso di IFX in funzione dell'attività di NUDT15.

Non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di CR, BR e MH tra metabolizzatori normali e intermedi di NUDT15, a 1 anno dall'inizio della terapia (CR: 90,2% vs 100,0%, $P = 0,121$; BR: 84,8% vs 96,8%, $P = 0,122$; MH: 34,8% vs 38,7%, $P = 0,851$). Inoltre, anche i IFX TLs, la positività ad ATI e i livelli di 6-TGN risultano comparabili fra i due gruppi (IFX TLs: 4,5 vs 5,3, $P = 0,142$; positività ad ATI: 11,6% vs 3,2%, $P = 0,183$; livelli di 6-TGN: 231,1 vs 230,6, $P = 0,880$).

Invece, le percentuali di LOR e di casi in cui è necessaria l'intensificazione del dosaggio risultano essere significativamente più basse nei metabolizzatori intermedi di NUDT15, rispetto ai pazienti con genotipo normale (LOR: 6,5% vs 27,7%, $P = 0,025$; intensificazione del dosaggio: 22,6% vs 45,5%, $P = 0,028$). In aggiunta, la continuità dell'uso di IFX è risultata significativamente più alta nei metabolizzatori intermedi di NUDT15, comparata ai normali (96,8% vs 80,4%, $P = 0,027$).

Andando più nello specifico, utilizzando l'analisi di regressione di rischio proporzionale univariata e multivariata di Cox, è emerso che la positività ad ATI e l'attività di NUDT15 risultano essere fattori associati alla LOR nel tempo (rispettivamente HR: 3,82, 95% CI: 1,79-8.15, $P < 0,001$ e HR: 0,23; 95% CI: 0,05-0,99; $P = 0,048$). Calcolando la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier per valutare la LOR nel tempo tra i due gruppi, considerando la positività ad ATI e l'attività di NUDT15, è emerso che la curva rappresentante la percentuale di pazienti che non hanno sviluppato LOR nel periodo dell'analisi risulta essere significativamente più bassa nel gruppo positivo ad ATI rispetto a quello negativo ($P < 0,001$, *log-rank test*) e che in aggiunta, essa è minore in maniera significativa nei metabolizzatori normali di NUDT15 rispetto agli intermedi ($P = 0,009$, *log-rank test*).

Infine, applicando l'analisi di regressione di rischio proporzionale multivariata di Cox è stato osservato che la positività ad ATI risulta essere l'unico fattore correlato alla continuità nell'uso dell'IFX (HR: 4,28; 95% CI: 1,75-10,50; $P = 0,001$).

Questo studio tuttavia, presenta delle limitazioni, prima fra tutte il fatto che si tratta di uno studio retrospettivo anziché prospettico, anche se va sottolineato che tutti i pazienti coinvolti nello studio sono stati sottoposti a visite regolari durante tutto il periodo considerato, permettendo un buon monitoraggio della terapia. In secondo luogo, il fatto di aver arruolato dei pazienti che poi però sono stati esclusi perché affetti da varianti sul gene *TPMT* o perché omozigoti per varianti di *NUDT15* può aver influito sull'analisi finale, anche se in minima parte dato il numero esiguo di casi. Un'ultima limitazione, infine, è legata alla metodica con cui sono stati rilevati i 6-TGN nei pazienti in trattamento, in quanto la determinazione di questi metaboliti risulterebbe molto più affidabile se effettuata come misurazione dei DNA-TG piuttosto che come 6-TGN nei globuli rossi, non essendo questi ultimi il bersaglio dell'azione delle tiopurine.

Nei pazienti con malattia di Crohn in co-trattamento con azatioprina e infliximab, i pazienti metabolizzatori intermedi di *NUDT15*, rispetto ai normali metabolizzatori, presentano una percentuale di perdita di risposta significativamente più bassa e la continuità d'uso dell'IFX è risultata essere significativamente più alta.

Parole chiave: morbo di Crohn, *NUDT15*, azatioprina, infliximab

Riferimento Bibliografico

[Kim ES](#) et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2022, Jan 14 Online ahead of print

NEUROPSICHIATRIA

STATUS METABOLIZZATORE DELL'ENZIMA CYP2C19 NELLA RISPOSTA E NEGLI EFFETTI AVVERSI DEI FARMACI UTILIZZATI PER LA DEPRESSIONE: RISULTATI DA UNO STUDIO NATURALISTICO

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il citocromo P450 (CYP450) è una famiglia di enzimi di grande rilevanza nel metabolismo dei farmaci. In particolare, gli enzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 sono quelli implicati nel metabolismo della maggior parte dei farmaci. La maggior parte dei geni che codificano per gli enzimi della famiglia CYP450 sono altamente polimorfici. Tuttavia, soltanto alcune delle varianti hanno un impatto sull'attività enzimatica e possono causare differenze significative nelle concentrazioni plasmatiche dei farmaci. È stato dimostrato che alcune varianti modulano gli *outcome* di risposta ai farmaci utilizzati nel trattamento del disturbo depressivo maggiore (DDM). Esiste un'ampia variabilità interindividuale nella risposta a tali farmaci e nello sviluppo di eventi avversi. Tale variabilità può essere spiegata, almeno in parte, da varianti localizzate a livello di geni coinvolti nel metabolismo degli antidepressivi. In particolare, CYP2C19 è uno degli enzimi maggiormente implicati nel metabolismo di tali farmaci e la sua attività enzimatica può essere determinata sulla base di alcuni polimorfismi a singolo nucleotide (SNP). In base alla tipologia di alleli, si distinguono metabolizzatori lenti (PM, *carrier* di due alleli caratterizzati da funzione ridotta o nessuna funzione), intermedi (IM, *carrier* di un allele inattivo e uno normale, o di uno/due alleli con funzionalità ridotta), normali (NM, due alleli con funzionalità normale), rapidi (RM, un allele con funzionalità aumentata) o ultra-rapidi (UM, due alleli con funzionalità aumentata). Le linee guida del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) e del *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) raccomandano l'utilizzo dei genotipi del CYP2C19 per guidare la prescrizione di alcuni antidepressivi quali amitriptilina, citalopram ed escitalopram. Altri farmaci psicotropi sono metabolizzati dal CYP2C19 ma non dispongono attualmente di sufficienti evidenze per supportare l'ipotesi che varianti a livello di questo gene esercitino un impatto sulla risposta al trattamento. Il presente studio ha l'obiettivo di confermare la rilevanza dello status metabolico del CYP2C19 nel miglioramento dei sintomi e nello sviluppo di reazioni avverse in pazienti con DDM trattati in un *setting* naturalistico.

Lo studio ha incluso 1410 pazienti con DDM in accordo con i criteri del DSM-IV-TR, reclutati nel corso di uno studio multicentrico, cross-sezionale, condotto dal *Group for the Study of Resistant Depression* (GSRD). I criteri di esclusione comprendevano: diagnosi di altri disturbi psichiatrici primari o disturbo da uso di sostanze nei precedenti sei mesi. I criteri di inclusione comprendevano: essere stati in trattamento con almeno un farmaco per la depressione, a dosaggio adeguato, per almeno quattro settimane nel corso dell'attuale episodio depressivo e un punteggio alla scala *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) > 22 all'inizio dell'episodio. I sintomi depressivi sono stati valutati all'inizio dell'episodio (MADRS retrospettiva) e all'arruolamento. La presenza e severità di reazioni avverse è stata valutata tramite la scala *Udvalg for Kliniske Undersøgelser* (UKU), che raggruppa le reazioni avverse in psichiche, neurologiche, autonome e altre. La genotipizzazione è stata effettuata mediante Illumina Infinium PsychArray (Illumina). Dopo il controllo di qualità, sono stati disponibili dati per 1239 pazienti. La risposta al trattamento è stata definita come una variazione del punteggio MADRS $\geq 50\%$ e un punteggio MADRS < 22 dopo un periodo di trattamento con un farmaco di durata e dosaggio adeguati. La non risposta è stata definita come mancanza di risposta dopo un trattamento farmacologico. La depressione resistente (TRD) è stata definita come mancanza di risposta ad almeno due trattamenti farmacologici consecutivi, di durata e trattamento adeguati. I pazienti sono stati trattati in un *setting* naturalistico con uno o più farmaci psicotropi. Le analisi primarie hanno riguardato un sottocampione di 540 partecipanti che hanno assunto almeno un farmaco metabolizzato dall'enzima CYP2C19 e per il quale esistano linee guida di evidenza di livello 1 sul database PharmGKB (farmaci T1). Inoltre, sono state effettuate sottoanalisi focalizzate sui farmaci citalopram, escitalopram e sertralina. L'analisi secondaria ha riguardato un campione di 801 pazienti trattati con un *range* più ampio di farmaci che fossero metabolizzati dall'enzima CYP2C19 (non necessariamente sulla base del database PharmGKB ma anche in base ad altre fonti quali Drugbank o pubblicazioni) e per i quali non esistessero necessariamente linee guida di evidenza di livello 1 su PharmGKB (farmaci T2). Le differenze nelle variabili di interesse tra i gruppi metabolizzatori del CYP2C19 sono state testate tramite ANOVA, utilizzando una soglia di *false discovery rate* (FDR) pari a 0.2.

Tra i 1239 partecipanti con fenotipi disponibili, 540 assumevano farmaci definiti come gruppo T1 (citalopram n = 64, escitalopram n = 250, sertralina n = 167) e 801 farmaci definiti come gruppo T2. Nel gruppo di pazienti trattati con farmaci T1, i PM rispetto agli NM hanno mostrato maggiore probabilità di risposta che non di sviluppare TRD (*odds ratio* [OR] = 0,245, p = 0,023). In accordo, i PM hanno mostrato un miglioramento medio dei sintomi del 27,2% rispetto al 16,4% degli NM (p = 0,009). In termini di reazioni avverse, i PM hanno mostrato uno *score* più severo per reazioni avverse autonome e neurologiche (p = 0,022 per entrambe) rispetto ad altri fenotipi del CYP2C19. Le analisi stratificate per singolo farmaco hanno mostrato *trend* simili, non significativi dopo correzione per test multipli. Analogamente, nel gruppo di pazienti trattati con farmaci T2, i PM rispetto agli NM hanno mostrato maggiore probabilità di risposta che non di sviluppare TRD (OR = 0,231, p = 0,009) e un maggiore miglioramento medio dei sintomi (24,1% vs 16,0%, p = 0,023). I PM hanno mostrato anche *score* più severi per reazioni avverse autonome (p = 0,013) e neurologiche (p = 0,020) rispetto agli NM. La maggiore probabilità di risposta osservata nei pazienti PM rispetto agli NM potrebbe essere spiegata dal fatto che una metabolizzazione più lenta dei farmaci potrebbe determinare una maggiore probabilità di raggiungere e mantenere concentrazioni terapeutiche, ma anche di sviluppare reazioni avverse. I limiti dello studio comprendono la genotipizzazione delle varianti del solo gene *CYP2C19*, il disegno cross-sezionale e il numero limitato di pazienti con fenotipi estremi.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra il fenotipo metabolizzatore lento dell'enzima CYP2C19, il miglioramento dei sintomi e lo sviluppo di reazioni avverse nei pazienti con DDM in trattamento con antidepressivi.

Parole chiave: antidepressivi, disturbo depressivo maggiore, *CYP2C19*

Riferimento bibliografico

[Calabrò M](#) et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022, 56:100-11

I POLIMORFISMI NEI GENI GABRA1 AND GABRB2 SONO ASSOCIATI CON LA SUSCETTIBILITÀ AL PROPOFOL

A cura della Dott.ssa Debora Curci

Il propofol è un anestetico endovenoso frequentemente utilizzato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale, per la sedazione degli adulti ventilati meccanicamente e per altre procedure che richiedono sedazione. Viene metabolizzato principalmente nel fegato: il 70% si lega all'uridina difosfato glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9) e si trasforma in propofol glucuronide, mentre il 29% del propofol viene trasformato in 4-idrossipropofol dal CYP2B6 e dal CYP2C9. Il propofol esercita il suo effetto sedativo principalmente attraverso l'attivazione del recettore GABA-A (GABAAR), potenziandone così l'interazione con il suo ligando endogeno. Nonostante gli innumerevoli vantaggi anestetici del propofol, possono presentarsi degli effetti avversi quali ipotensione severa e depressione respiratoria da ricondurre, in parte, ad alterazioni genetiche. L'applicazione della farmacogenomica in questo contesto resta tuttavia limitata, ma è di particolare interesse l'esplorazione di potenziali polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) associati alla suscettibilità al propofol con l'obiettivo di raggiungere una personalizzazione della terapia durante il periodo perioperatorio.

L'obiettivo di questo studio è quindi di esplorare l'associazione tra i polimorfismi dei geni del recettore GABAA (GABRA1, GABRA2, GABRB2, GABRB3 e GABRG2) e degli enzimi implicati nel metabolismo (CYP2B6 e UGT1A9) e nella risposta al propofol sia in termini di efficacia che di eventi avversi.

Questo studio è stato condotto su 294 pazienti donne cinesi adulte (18–55 anni) sottoposte a isteroscopia in anestesia generale. Tra i criteri di esclusione sono stati considerati funzionalità epatica e renale alterata; grave malattia cardiopolmonare o instabilità emodinamica; gravidanza in corso; malattia mentale; allergia al propofol e storia di abuso di droghe. L'anestesia è stata indotta da infusione endovenosa continua di propofol a 40 mg/kg/h.

Il momento in cui la *Modified Observer's Assessment of Awareness/Sedation scale* (MOAA/S) è scesa a 1 (il paziente non risponde a un leggero scuotimento del corpo e risponde solo a stimolazione dolorosa) e il tempo in cui l'indice BIS è sceso a 60 è stato registrato per valutare la suscettibilità alla sedazione. Inoltre è stata registrata la pressione arteriosa media (MAP) di base e la massima diminuzione percentuale della MAP entro 5 minuti dall'infusione per valutare la suscettibilità alla risposta cardiovascolare. Il DNA genomico è stato estratto a partire dal sangue venoso di ciascun paziente ed è stato utilizzato per identificare la presenza di varianti genetiche (22 SNP) nei 7 geni candidati considerati, con la piattaforma *Sequenom MassARRAY*[®].

Dopo aver ricevuto l'infusione di propofol, il tempo necessario per una diminuzione della MOAA/S a 1 variava da 100 secondi a 300 secondi (3,0 volte), la diminuzione dell'indice BIS a 60 variava da 115 secondi a 300 secondi (2,6 volte) e la diminuzione percentuale massima della MAP variava dal 7,51% al 38,98% (5,2 volte), indicando variabilità interindividuale nella suscettibilità al propofol.

Escludendo i due SNP che non seguivano la legge di equilibrio di Hardy-Weinberg (GABRA1 rs77332276 e GABRA1 rs78446575) e lo SNP rs6556547 nel gene GABRB2 (nessuna variante nella coorte), i restanti SNP sono stati analizzati e correlati con la suscettibilità all'effetto sedativo e alla variazione della MAP. Sono state rilevate differenze significative per GABRA1 rs4263535 (gruppo AA vs gruppo AG+GG) e GABRB2 rs3816596 (gruppo CC vs gruppo CT+TT). In particolare, i portatori dell'allele polimorfico GABRA1 rs4263535 G hanno richiesto un tempo significativamente inferiore per la diminuzione della BIS a 60 (180,00 [160,00–200,00] vs 172,50 [150,25–190,75], $p = 0,047$). I risultati indicano quindi che i portatori dell'allele G di GABRA1 rs4263535 sono più suscettibili all'effetto sedativo del propofol. Inoltre, i portatori dell'allele T polimorfico GABRB2 rs3816596 hanno richiesto più tempo per la riduzione del BIS a 60 (170,00[150,00–188,00] vs 180,00[158,00–199,00], $p = 0,027$), indicando una minor suscettibilità all'effetto sedativo del farmaco. Sono inoltre emerse differenze significative nella percentuale di riduzione massima della MAP tra il GABRA1 rs1157122 (gruppo TT vs gruppo CT+CC) e GABRB2 rs76774144 (gruppo CC vs

gruppo CT+TT): i portatori dell'allele polimorfico GABRA1 rs1157122 C hanno avuto una variazione minore nella MAP entro 5 minuti dall'infusione ($24,51\% \pm 5,81$ vs $22,74\% \pm 5,45\%$, $p = 0,011$). Allo stesso modo, i portatori dell'allele polimorfico GABRB2 rs76774144 T hanno avuto una variazione minore della MAP ($23,95\% \pm 5,69$ vs $22,25\% \pm 5,46$, $p = 0,047$). I restanti SNP non hanno mostrato differenze significative nella suscettibilità al propofol e alla MAP.

Varianti nei geni del recettore GABAA possono influenzare il grado di diminuzione della pressione sanguigna dopo l'infusione di propofol e influenzarne l'effetto sedativo. In particolare, i polimorfismi GABRB2 rs3816596 e GABRA1 rs4263535 possono influenzare la suscettibilità all'effetto sedativo del propofol mentre i polimorfismi GABRA1 rs1157122 e GABRB2 rs76774144 sono associati al grado di riduzione della MAP dopo l'infusione dell'anestetico.

Parole chiave: propofol, SNP, MAP, sedazione

Riferimento bibliografico

[Zeng Y et al. *Pharmacogenomics Pers Med* 2022, 15:105-17](#)

LA METANALISI DEL MESE

ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE TRA POLIMORFISMI GENETICI DEL CITOCROMO CYP450 E LA SOPRAVVIVENZA IN DONNE AFFETTE DA TUMORE ALLA MAMMELLA IN TERAPIA ENDOCRINA ADIUVANTE: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

La terapia endocrina adiuvante a base di tamoxifene è nota risultare in una riduzione del rischio di recidiva nonché in un aumento della sopravvivenza nelle donne affette da tumore alla mammella positivo al recettore degli estrogeni. Nonostante la somministrazione di tamoxifene sia stimata aver dimezzato il tasso annuale di mortalità per tale neoplasia, dalla pratica clinica emerge come il 30-50% delle donne in terapia con tale farmaco sperimenti una recidiva della malattia, ridotta sopravvivenza e/o tossicità farmacologiche. Il tamoxifene è un profarmaco che, a livello epatico, viene metabolizzato a endoxifene, suo metabolita attivo. Il metabolismo di tale farmaco risulta essere complesso e sono diverse le isoforme di CYP450 note per essere coinvolte nello stesso. Tra queste si annoverano CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C9. Alla luce del fatto che esista una forte variabilità individuale nella risposta clinica a tamoxifene, in termini sia di efficacia che di sicurezza del farmaco, diversi sforzi sono stati fatti al fine di identificare eventuali variabili cliniche e genetiche predittive della risposta a tale farmaco. Non disponendo in letteratura di una revisione esaustiva riguardo all'impatto di varianti in geni coinvolti nel metabolismo di tamoxifene sulla risposta al farmaco, obiettivo del presente lavoro è stato quello di raccogliere tutte le evidenze disponibili riguardo alla farmacogenetica del metabolismo del tamoxifene e di condurre, ove possibile, meta-analisi finalizzate a produrre delle stime combinate riguardo alla correlazione di polimorfismi genetici a carico delle diverse isoforme di CYP450 con la sopravvivenza o il rischio di recidiva in pazienti affette da tumore alla mammella positivo al recettore degli estrogeni e in terapia con tamoxifene.

La ricerca bibliografica è stata condotta utilizzando i database di PubMed, EMBASE, APA, PsycINFO, OVID MEDLINE e CINAHL. Sono stati definiti eleggibili tutti gli studi pubblicati in lingua inglese in cui venisse valutata l'associazione tra varianti a carico di geni codificanti per le isoforme del citocromo CYP450 e *outcome* di sopravvivenza in donne affette da tumore alla mammella e in terapia endocrina adiuvante. Per ciascuno studio eleggibile sono stati estratti dati relativamente al setting dello studio, caratteristiche dei

partecipanti, *outcome* primario analizzato, geni e varianti investigati, terapia farmacologica e radioterapia somministrata nonché altri fattori associati (ad es. storia familiare di malattia). La qualità degli studi inclusi nella revisione sistematica è stata valutata tramite la scala Effective Public Health Practice Project. Le stime meta-analitiche, espresse come HR e relativo intervallo di confidenza al 95%, sono state prodotte tramite meta-analisi ad effetti fissi o random, rispettivamente, in assenza o presenza di eterogeneità tra gli studi.

La ricerca bibliografica ha prodotto un totale di 800 risultati di cui 58 sono risultati essere includibili nella revisione sistematica narrativa. Di questi, 52 hanno investigato varianti a carico del gene CYP2D6, 7 polimorfismi del gene CYP2C19, in 4 sono stati studiati SNP del gene CYP3A5, in 2 del gene CYP2B6 e CYP2C9 mentre in uno del gene CYP2C8. Gli *outcome* investigati sono stati molteplici ed includevano sopravvivenza specifica per il tumore alla mammella (BCSS), sopravvivenza libera da tumore alla mammella, sopravvivenza libera da recidiva, mortalità specifica per tumore alla mammella, sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia (DFS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS). Dei 58 studi eleggibili, 27 sono stati inclusi nella sintesi quantitativa (meta-analisi). In tutti e questi 27 studi il gene analizzato è stato CYP2D6 ed è stato possibile condurre meta-analisi relative alla correlazione tra il fenotipo di metabolizzatore sulla base del genotipo per tale gene e la sopravvivenza globale (OS) dei pazienti, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza libera da recidiva (RFS). Nello specifico, dalla meta-analisi condotta su 8 studi relativamente all'associazione tra genotipo-fenotipo per CYP2D6 e OS è emersa una ridotta sopravvivenza globale per i metabolizzatori con funzionalità del citocromo ridotta (metabolizzatori intermedi + metabolizzatori lenti + metabolizzatori rapidi eterozigoti) rispetto ai metabolizzatori rapidi (HR 1,30; 95% CI 1.08-1.57; $p=0.006$). Per quanto riguarda, invece, l'associazione con l'*outcome* DFS, sono stati meta-analizzati i dati provenienti da 9 studi e, anche in questo caso, si è evinta una ridotta sopravvivenza espressa come DFS nei metabolizzatori con funzionalità ridotta del citocromo rispetto ai metabolizzatori rapidi (HR 1,52; 95% CI 1.26-1.83; $p<0.001$). Infine, per quanto riguarda l'*outcome* RFS, dalle meta-analisi condotte non è emersa alcuna correlazione tra tale outcome di sopravvivenza e i fenotipi analizzati. Per quanto riguarda tutti gli altri geni emersi essere studiati in relazione alla sopravvivenza o al rischio di recidiva di malattia (CYP2C19, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8) non è stato possibile produrre stime meta-analitiche del loro potenziale valore come fattori genetici predittivi degli *outcome* di sopravvivenza studiati. Tuttavia, dalla revisione qualitativa delle evidenze emerge come i risultati prodotti dai singoli studi primari esistenti siano perlopiù contrastanti tra loro per ciascuno dei geni investigati.

Il presente lavoro costituisce la più esaustiva revisione sistematica e meta-analisi riguardo al ruolo di varianti in geni implicati nel metabolismo del tamoxifene come potenziali predittori della risposta clinica a tale farmaco in pazienti donne affette da tumore alla mammella positivo al recettore per gli estrogeni. Nonostante siano emerse delle correlazioni statisticamente significative tra i diversi fenotipi di metabolizzatori per CYP2D6 e gli *outcome* di sopravvivenza OS/DFS, tali risultati devono essere interpretati alla luce delle seguenti limitazioni: i) la ridotta dimensione campionaria su cui sono state calcolate le stime meta-analitiche; ii) l'impossibilità nello stratificare i risultati ottenuti sulla base di variabili cliniche note per impattare sulla risposta clinica al tamoxifene (età, status menopausale, abitudini di vita, profilo biologico del tumore); iii) essendo nota una forte variabilità per il gene CYP2D6 tra le diverse etnie, sarebbe stato utile stratificare per l'etnia dei pazienti; iv) non è stata valutata la né robustezza delle stime meta-analitiche ottenute né il rischio di bias di pubblicazione.

Gli Autori del lavoro sottolineano come sia ancora controverso il valore di varianti genetiche implicate nel metabolismo del tamoxifene come predittori della risposta clinica al farmaco. Per tale ragione, gli stessi sostengono che si rendono necessari ampi studi in cui la genotipizzazione per polimorfismi a carico delle diverse isoforme di CYP450 debba essere interpretata anche alla luce di fattori come l'aderenza al trattamento con tamoxifene, lo stato menopausale, l'eventuale esposizione a inibitori di CYP450 o ad altri chemioterapici antitumorali che possono avere un impatto sull'*outcome* di sopravvivenza in studio.

I metabolizzatori con funzionalità ridotta del CYP2D6 presentano una sopravvivenza globale e una sopravvivenza libera da malattia inferiore rispetto a quelle dei metabolizzatori rapidi per CYP2D6.

Parole chiave: CYP2D6, tamoxifene

Riferimento bibliografico

Chan CWH et al. *Expert Rev Mol Med* 2022, 24:e1



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

SIF – FARMACOGENETICA

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

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

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

Direttore	Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Caporedattore	Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Debora Curci (Università di Trieste) Dott.ssa Antonella Muzzo (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](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.