



Newsletter Numero 138 – Aprile 2021

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

SOMMARIO

Oncologia

- Sindrome da ostruzione dei sinusoidi epatici e breve esposizione alla tioguanina nella leucemia linfoblastica acuta pediatrica

Gastroenterologia

- Analisi pre-trattamento con azatioprina della variante HLADQA1-HLADRB1*07:01A>C in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali: uno studio prospettico

Neuropsichiatria

- Associazione farmacogenetica dei polimorfismi del gene NRG1 con la performance neurocognitiva e la risposta clinica al risperidone in pazienti con schizofrenia precedentemente non in trattamento

Pneumologia

- Uno studio di associazione genome-wide sulla risposta clinica ai beta-2-agonisti a lunga durata d'azione in pazienti pediatrici

ONCOLOGIA

SINDROME DA OSTRUZIONE DEI SINUSOIDI EPATICI E BREVE ESPOSIZIONE ALLA TIOGUANINA NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA

A cura delle Dott.sse Stefania Braidotti e Raffaella Franca

Nonostante il 90% dei pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta pediatrica (LLA) riesca a sopravvivere nel lungo termine grazie al trattamento con i moderni protocolli terapeutici, la percentuale di pazienti con ricadute e tossicità terapia-correlate rimane ancora significativa. Ad oggi, infatti, la sfida verso un ulteriore miglioramento del trattamento della LLA riguarda anche la possibilità di ridurre le tossicità a breve e lungo termine. La sindrome da ostruzione dei sinusoidi epatici (SOS), nota anche come malattia veno-occlusiva (VOD), si manifesta quasi esclusivamente dopo esposizione a farmaci o a stimoli tossici, con ostruzione centrale dei sinusoidi epatici, necrosi cellulare ed emorragia, che determinano dolore e gonfiore addominale, ipertensione portale con aumento di enzimi epatici ed ittero. Nei protocolli di cura per la LLA,

un ruolo essenziale viene svolto dalle tiopurine (mercaptopurina e tioguanina), per la loro conclamata azione anti-leucemica. Il trattamento a lungo termine con tioguanina è stato però associato alla SOS. Tale sindrome può insorgere anche dopo una breve esposizione a tioguanina: a tale riguardo sono presenti evidenze in letteratura, ma rimane un evento avverso grave piuttosto raro e non ben caratterizzato.

Lo studio eseguito da Stanulla e collaboratori pone l'attenzione sull'incidenza e le caratteristiche della SOS epatica all'interno dell'ampio trial multicentrico randomizzato controllato AIEOP-BFM (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica - Berlino Francoforte Münster) ALL 2000 (clinical Trial: NCT00430118) per il trattamento della LLA pediatrica. Il protocollo AIEOP-BFM ALL 2000 prevede quattro fasi terapeutiche: l'induzione della remissione (Protocollo I), il consolidamento, la reinduzione (Protocollo II o Protocollo III) ed il mantenimento. Attualmente la maggior parte dei protocolli clinici per la terapia della LLA limita l'impiego della tioguanina a brevi periodi nella fase di reinduzione della remissione. In questo studio viene inoltre definito il ruolo del genotipo di *TPMT*, enzima chiave nel metabolismo delle tiopurine, nell'associazione tra somministrazione di tioguanina e SOS epatica.

La coorte di studio è costituita da 3983 pazienti affetti da LLA, di età inclusa tra i 1 e 18 anni, arruolati dal 1 agosto 2000 al 31 maggio 2010 in un singolo centro ospedaliero in Germania nell'ambito del trial clinico AIEOP-BFM LLA 2000. A questi pazienti, la tioguanina è stata somministrata per due settimane (60 mg/m²/giorno) nell'ambito della terapia di reinduzione Protocollo II o Protocollo III. Entrambi questi protocolli sono regimi polichemioterapici che prevedono l'impiego degli stessi farmaci agli stessi dosaggi (ad eccezione della ciclofosfamide: 1000 mg/m²/dose nel Protocollo II versus 500 mg/m²/dose nel Protocollo III); differiscono bensì per la durata complessiva del trattamento (~2 mesi Protocollo II versus ~1 mese Protocollo III) e quindi per le dosi cumulative somministrate. Solo per 813 su 3983 pazienti (20,4%) si avevano informazioni sul genotipo *TPMT*. La coorte di validazione invece comprende 1566 pazienti tra gli 1 e 18 anni di età, con diagnosi di LLA pediatrica tra il 1 giugno 2010 al 31 dicembre 2016, con genotipo *TPMT* noto e trattati nei bracci non sperimentali del successivo trial clinico AIEOP-BFM LLA 2009 (clinical Trial: NCT01117441), comprensivo del Protocollo II nella fase di reinduzione. I casi di SOS epatica osservati in seguito a trattamento farmacologico sono stati identificati attraverso la ricerca nei database centralizzati degli eventi avversi gravi dei trial AIEOP-BFM LLA 2000 e 2009, intendendo come eventi severi quelli che portano a morte, ospedalizzazione (nuova o prolungata), disabilità importanti e permanenti. La SOS epatica è stata classificata secondo i criteri diagnostici di Ponte di Legno (PdL) per la SOS nei bambini affetti da LLA e secondo i criteri diagnostici della Società Europea per il Trapianto di Sangue e Midollo per SOS/VOD epatica in pazienti pediatrici. I pazienti che hanno sviluppato SOS epatica in associazione a TCSE non sono stati inclusi in questo studio. La genotipizzazione per *TPMT* è stata eseguita mediante genotipizzazione standard basata su RQ-PCR per gli alleli varianti *TPMT*2* e *TPMT*3*, associati ad una bassa attività enzimatica. Le differenze nella distribuzione delle variabili categoriche sono state analizzate dal test del chi-quadrato o dal test esatto di Fisher. Il test di McNemar è stato utilizzato su dati dicotomici accoppiati. Sono stati stimati gli odds ratio (coorte di studio) o i rischi relativi (coorte di validazione) e calcolato i loro intervalli di confidenza del 95%.

Gli autori hanno identificato nella coorte di studio 17 pazienti (0,43%) con SOS epatica. Questo gruppo di 17 pazienti non presentava caratteristiche cliniche differenti rispetto agli altri bambini arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2000. Dei 17 pazienti, 13 hanno sviluppato SOS di grado moderato (criteri PdL) in concomitanza con la somministrazione di tioguanina (differenza rispetto alle altre fasi senza tioguanina, $P < 0,0001$; differenza nell'incidenza tra pazienti sottoposti a protocollo II o III, non significativa). Tutti i pazienti con SOS epatica dopo somministrazione di tioguanina sono stati trattati con defibrotide (con un'unica eccezione), si sono ripresi senza conseguenze e sono andati in remissione continua. Di questi 13 pazienti, 8 (61,5%) erano eterozigoti per le varianti *TPMT*2* e *TPMT*3* rispetto a 54 (6,6%) tra coloro che non hanno sperimentato la SOS, con un conseguente aumento del rischio di SOS epatico per gli eterozigoti di 22,4 volte (intervallo di confidenza 95% 7,1-70,7; $P \leq 0,0001$) rispetto ai pazienti *TPMT wild-type*. Solamente uno dei quattro pazienti che è andato incontro a SOS epatica, in seguito alla fase di induzione, presentava un allele *TPMT* a bassa attività. I risultati ottenuti sono stati replicati sulla coorte indipendente: 9 pazienti (0,57%) hanno sviluppato SOS, di cui 3 erano eterozigoti per *TPMT* (*TPMT*1/*3A*) con

conseguente aumento del rischio relativo di SOS epatica di 6,73 volte (intervallo di confidenza al 95%: 1,71-26,53, P = 0,007) rispetto ai pazienti *TPMT wild-type*.

Pertanto, dall'analisi eseguita in questo studio si evince che una breve esposizione alla tioguanina durante il trattamento per la LLA pediatrica è associata a comparsa di SOS epatica e che il rischio di SOS è aumentato per i pazienti con genotipi *TPMT* a bassa attività enzimatica. A sostegno dell'associazione tra SOS epatica ed esposizione alla tioguanina, va sottolineato che nessun paziente ha sviluppato SOS durante il Protocollo I, un regime polichemioterapico identico a quello del Protocollo II/Protocollo III tranne per il fatto che viene somministrata mercaptopurina anziché tioguanina. Pertanto, per gli individui eterozigoti per *TPMT*, la sostituzione di tioguanina con mercaptopurina potrebbe essere una misura efficace per ridurre l'incidenza di SOS epatica durante il trattamento per la LLA pediatrica.

Sono necessari però ulteriori studi per poter confermare che la sostituzione della tioguanina con la mercaptopurina nei pazienti eterozigoti per *TPMT* nei Protocolli II e III porti ad un *outcome* favorevole nel lungo termine. Pertanto, in seguito a questo studio, non sono ancora state introdotte modifiche nella selezione dei farmaci dei Protocolli II e III; tuttavia, i medici sono stati messi al corrente dell'aumentato rischio di SOS epatica dopo esposizione a tioguanina per i pazienti con una ridotta attività di *TPMT*. I dati riportati da Stanulla e collaboratori forniscono un ulteriore esempio sull'importanza di sottoporre i pazienti pediatrici, affetti da LLA e trattati con tiopurine, alla genotipizzazione di *TPMT*.

Pazienti con varianti di *TPMT* in trattamento con tioguanina nell'ambito dei protocolli polichemioterapici per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta pediatria AIEOP-BFM 2000 e 2009 sono risultati a rischio aumentato di sindrome da ostruzione dei sinusoidi epatici / malattia venocclusiva del fegato.

Parole chiave: SOS, VOD, tossicità, *TPMT*, AIEOP-BFM LLA, tioguanina

Riferimento bibliografico

Stanulla M et al. *Leukemia* 2021 Mar 13 Online ahead of print

GASTROENTEROLOGIA

ANALISI PRE-TRATTAMENTO CON AZATIOPRINA DELLA VARIANTE HLADQA1-HLADRB1*07:01A>C IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE INFAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: UNO STUDIO PROSPETTICO

A cura della Dott.ssa Elena Genova

La pancreatite indotta da azatioprina è una reazione avversa di tipo idiosincratico non prevedibile che colpisce circa il 7% dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) trattati con azatioprina. Le conseguenze principali di questa reazione avversa possono essere l'ospedalizzazione del paziente, ritardo nel trattamento della malattia e di conseguenza costi aggiuntivi per il sistema sanitario. Sfortunatamente, non sono disponibili metodi per predire nella pratica clinica la predisposizione allo sviluppo di questa reazione avversa. Studi precedenti hanno dimostrato una forte correlazione tra il polimorfismo a singolo nucleotide (rs2647087) nella regione HLA di classe II e la predisposizione allo sviluppo di pancreatite da azatioprina in pazienti affetti da MICI. Tuttavia, l'utilità di analizzare l'aplotipo HLADQA1-HLADRB1*07:01A>C al fine di escludere i pazienti affetti da MICI con alto rischio di sviluppare la reazione avversa successivamente al trattamento con questo farmaco non è ancora stata valutato in modo prospettico.

Dunque, in questo studio gli autori propongono uno screening della variante HLADQA1-HLADRB1*07:01A>C in una coorte prospettica di pazienti affetti da MICI al fine di ridurre il rischio di sviluppare questa reazione avversa.

Il genotipo dei pazienti affetti da MICI arruolati nello studio (colite ulcerosa, n = 210; malattia di Crohn, n = 389) è stato analizzato per la variante in questione (rs2647087) e quelli risultati varianti (A/C e C/C) sono stati esclusi dal trattamento con azatioprina. I pazienti *wild-type* hanno iniziato il trattamento con azatioprina che è continuato nei tre mesi successivi. L'incidenza della pancreatite è stata confrontata con i pazienti non sottoposti a screening per la variante, chiamata "coorte storica".

Dallo studio è emerso che lo screening della variante HLADQA1-HLADRB1*07:01A>C precedente al trattamento con azatioprina ha portato ad una riduzione di 11 volte dell'incidenza di sviluppo di pancreatite (n = 1/328 o 0.30% vs n = 13/373 o 3.4%). La riduzione osservata è stata identificata essere indipendente dal peso dei pazienti, dall'esposizione ai glucocorticoidi e dal fumo (odds ratio aggiustato 0.075, intervallo di confidenza 95% = 0.01–0.58, P = 0.01). Fino al 45% dei pazienti (n = 271/599) sono stati esclusi dalla terapia con azatioprina basandosi sull'aplotipo HLADQA1-HLADRB1*07:01A>C nella coorte analizzata. Dunque, dallo studio emerge che l'analisi dell'aplotipo HLADQA1-HLADRB1*07:01A>C precedente al trattamento con l'azatioprina riduce il rischio di pancreatite da azatioprina nei pazienti analizzati. Tuttavia, utilizzando questa strategia l'utilizzo dell'azatioprina nelle MICI potrebbe essere estremamente limitato eliminando una grande parte di pazienti che potrebbero essere trattati con questo farmaco. Una soluzione proposta dagli autori potrebbe essere l'evitare il trattamento con azatioprina solo nei pazienti maggiormente a rischio con genotipo C/C accettando il rischio minore nei pazienti con genotipo A/C (circa 4%). Dunque, quando risulta possibile l'accesso ad altre terapie per le MICI, tenendo conto delle tossicità causate dall'azatioprina sia a breve che a lungo termine, lo screening dell' HLADQA1-HLADRB1*07:01A>C potrebbe essere una strategia clinica rilevante per aumentare la sicurezza d'uso di questo farmaco nelle MICI.

Inoltre gli autori, nonostante indichino come molto convenienti le analisi di genotipizzazione (43.75 \$ canadesi) per paziente rispetto alla loro ospedalizzazione (13,134 \$ canadesi) dopo sviluppo di pancreatite, concludono dicendo che analisi costo-efficacia sono necessarie per aumentare la solidità dell'utilità dello screening HLADQA1-HLADRB1*07:01A>C pre-trattamento nella popolazione affetta da MICI anche sotto questo punto di vista.

La variante HLADQA1-HLADRB1*07:01A>C è associata al rischio di sviluppare pancreatite in una coorte prospettica di pazienti affetti da MICI.

Parole chiave: MICI, HLADQA1-HLADRB1*07:01A>C, azatioprina, rs2647087

Riferimento bibliografico

[Wilson A et al. Clin Transl Gastroenterol 2021, 12\(4\):e00332](#)

NEUROPSICHIATRIA

ASSOCIAZIONE FARMACOGENETICA DEI POLIMORFISMI DEL GENE NRG1 CON LA PERFORMANCE NEUROCOGNITIVA E LA RISPOSTA CLINICA AL RISPERIDONE IN PAZIENTI CON SCHIZOFRENIA PRECEDENTEMENTE NON IN TRATTAMENTO

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il gene Neuregulina 1 (*NRG1*) codifica un fattore neurotrofico che gioca un ruolo importante nello sviluppo del sistema nervoso. Le funzioni nelle quali la via di trasmissione che comprende *NRG1* e il suo recettore ErbB4 è implicata comprendono l'apprendimento e la memoria, incluso l'apprendimento spaziale dipendente dall'ippocampo, la *working memory* spaziale e la memoria relativa al riconoscimento di oggetti nuovi. Sono stati condotti diversi studi che hanno valutato l'associazione tra varianti localizzate nel gene *NRG1*, la funzione cognitiva nei pazienti con schizofrenia e la risposta agli antipsicotici. Gli autori del presente studio hanno valutato l'associazione tra alcuni polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) del gene *NRG1* e la risposta ad un trattamento di 12 settimane con risperidone in relazione ai sintomi cognitivi in un campione di pazienti di origine Cinese Han con diagnosi di schizofrenia.

Lo studio ha incluso 114 pazienti di origine Cinese Han con diagnosi di schizofrenia, che non ricevevano nessun trattamento da almeno un mese, trattati in monoterapia con risperidone e seguiti con un *follow-up* di almeno 12 settimane. La severità dei sintomi è stata valutata tramite Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) all'arruolamento e alla fine della settimana 12. Le abilità cognitive sono state valutate tramite Raven's Standard Progressive Matrices (RSPM), Digit Vigilance Test (DVT) e Digit Span (DS) all'arruolamento e alla settimana 12. Sono stati genotipizzati su DNA genomico sei SNP localizzati nel gene *NRG1* (rs72634860, rs3924999, rs2954041, rs35753505, rs34778538 e rs6994992) tramite metodo TaqMan.

Dopo 12 settimane di trattamento, si è osservata una riduzione significativa degli score PANSS totale ($t = 22,41, P < 0,001$) e delle sottoscale positiva, negativa e generale ($t = 15,03, P < 0,001; t = 11,81, P < 0,001; t = 17,15, P < 0,001$, rispettivamente) rispetto alla baseline. Gli score RSPM, DVT e DS sono aumentati significativamente rispetto alla settimana 12 rispetto alla baseline ($t = -10,60, P < 0,001; t = -6,53, P < 0,001; t = -4,65, P < 0,001$, rispettivamente). Nessuno degli SNP è risultato associato con gli score PANSS o la loro variazione rispetto alla baseline, o con gli score DVT, DS o RSPM alla baseline. Lo SNP rs3924999 ha mostrato un'associazione significativa con la variazione degli score DVT ($F = 7,84, P = 0,001$) e RSPM ($F = 8,25, P < 0,001$). Un modello di regressione lineare non ha mostrato un effetto significativo degli score PANSS, o di età, genere, livello di educazione o dosaggio di risperidone sulla variazione dello score RSPM, ma ha mostrato un effetto significativo del dosaggio di risperidone sulla variazione dello score DVT ($t = 2,28, p = 0,026$). Dopo aver incluso il dosaggio di risperidone come covariata, l'effetto dello SNP sulla variazione dello score DVT è rimasto significativo ($F = 12,02, p < 0,001$). Nello specifico, i *carrier* del genotipo GG hanno mostrato una variazione minore rispetto ai *carrier* dell'allele A.

Lo SNP rs35753505 ha mostrato un'associazione significativa con la variazione nello score DVT ($F = 9,07, p < 0,001$). Nello specifico, i *carrier* del genotipo AG hanno mostrato una variazione maggiore rispetto ai *carrier* dell'allele G ($F = 7,02 p = 0,009$). L'analisi di regressione lineare non ha mostrato effetti significativi degli score PANSS, o di età, genere, livello di educazione o dosaggio del risperidone sulla variazione degli score DVT.

Lo studio ha mostrato un'associazione dello SNP rs3924999 con la variazione degli score DVT e RSPM, suggerendo che questo polimorfismo possa esercitare un effetto su attenzione e capacità di ragionamento dopo trattamento con risperidone. In particolare, i *carrier* del genotipo GG hanno mostrato una performance peggiore. Questo SNP è una variante missenso: la sostituzione dell'allele A con l'allele G provoca un cambiamento dell'amminoacido codificato, da arginina a glicina. Tuttavia, non è chiaro come questo cambiamento strutturale potrebbe modificare la funzionalità della proteina *NRG1*. L'altra variante associata alla variazione dello score DVT dopo trattamento con risperidone (rs35753505) sembra essere in grado di modificare l'espressione genica di *NRG1*. Gli autori suggeriscono l'utilità di ulteriori studi che valutino un eventuale effetto del risperidone sulla up-regolazione della via di segnalazione *NRG1/ErbB* tramite aumento dell'espressione del gene *NRG1* a livello cerebrale.

I limiti dello studio comprendono la dimensione limitata del campione, il disegno di studio su geni candidati e la scelta di genotipizzare soltanto sei varianti del gene *NRG1*.

In conclusione, lo studio ha mostrato un'associazione tra le varianti rs3924999 e rs35753505 del gene NRG1 e la variazione di score che misurano le funzioni cognitive in pazienti con diagnosi di schizofrenia dopo 12 settimane di trattamento in monoterapia con risperidone.

Parole chiave: risperidone, schizofrenia, NRG1

Riferimento bibliografico

Yang Z et al. *Schizophr Res* 2021, 231:67-9

PNEMOLOGIA

UNO STUDIO DI ASSOCIAZIONE *GENOME-WIDE* SULLA RISPOSTA CLINICA AI BETA-2-AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE IN PAZIENTI PEDIATRICI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnini

I farmaci corticosteroidi per via inalatoria (ICS, dall'inglese *inhaled corticosteroids*) rappresentano la principale terapia farmacologica di fondo dell'asma. Nei pazienti in cui basse dosi di corticosteroidi non risultano essere efficaci nel controllare la malattia, le attuali linee guida suggeriscono di aumentare i dosaggi di tali farmaci o di associare agli stessi dei beta-2-agonisti a lunga durata (LABA, dall'inglese *long-acting beta agonist*). Entrambe tali classi di farmaci sono efficaci nel controllare la malattia, migliorare la funzionalità polmonare e/o ridurre le esacerbazioni della stessa. Tuttavia, dalla pratica clinica emerge una forte variabilità individuale in termini di responsività all'aggiunta di LABA agli ICS. Diversi fattori sembrano contribuire a tale variabilità, tra cui una sub-ottimale tecnica di inalazione dei farmaci, una scarsa aderenza ai trattamenti, la presenza di comorbidità, fattori psicosociali e/o l'esposizione continua ad allergeni o all'inquinamento ambientale. In aggiunta a questi, è stato ipotizzato che anche la variabilità genetica individuale possa avere un ruolo nel modulare la risposta clinica ai LABA. Dalla letteratura emerge come la genetica appaia contribuire per il 28.5% nello spiegare le differenze individuali nella risposta clinica ai beta agonisti a breve durata d'azione (SABA, dall'inglese *short-acting beta agonist*) e il suo contributo sembra ancor maggiore quando riferito ai LABA. Diversi geni candidati sono stati investigati come potenziali fattori genetici predittivi della risposta ai LABA. Tra questi spicca il gene ADRB2, codificante per il recettore beta-2-adrenergico, a livello del quale diverse varianti sono state investigate come fattori farmacogenetici predittivi della risposta clinica ai LABA. A fronte del fatto che, ad oggi, nessuno studio di associazione *genome-wide* (GWAS) su larga scala sia stato condotto nell'ambito, obiettivo del presente studio è stato quello di condurre uno studio GWAS in un ampio campione di pazienti pediatrici affetti da asma e in trattamento con LABA e ICS.

Le coorti di pazienti pediatrici trattati con LABA in cui sono state condotte le analisi di associazione genetica *genome-wide* sono state 6, ciascuna delle quali costituita e caratterizzata nell'ambito della conduzione di 6 diversi studi clinici indipendenti (GALA II, SAGE, PACMAN, PAGES, BREATHE e SCSGES). La risposta al trattamento con LABA è stata definita come il manifestarsi o meno di esacerbazioni della malattia durante i 6-12 mesi di trattamento con tali farmaci. Nello specifico, è stata definita esacerbazione della malattia il verificarsi di almeno uno di questi 3 eventi: i) ospedalizzazione, ii) utilizzo di corticosteroidi per via orale, iii) visita di emergenza. Le piattaforme utilizzate per la genotipizzazione dei pazienti arruolati nelle 6 coorti sono state differenti a seconda dello studio clinico di appartenenza degli stessi e sono state: Illumina Infinium CoreExome-24 BeadChip (Illumina), Axiom LATI array (Affymetrix Inc), Illumina HumanHap 550 k BeadChip version 3 (Illumina), Illumina Human OmniExpress ed Exome-8v1 BeadChip (Illumina). L'imputazione dei genotipi è stata effettuata tramite Michigan Imputation Server usando come pannello

reference quello dell'Haplotype Reference Consortium. Le analisi di associazione farmacogenetica sono state condotte separatamente nelle diverse coorti mediante regressione logistica multivariata. I risultati ottenuti nelle singole coorti sono stati poi combinati mediante meta-analisi ad effetti random. L'eterogeneità è stata stimata tramite l'indice I^2 e test Q di Cochrane. Il threshold di significatività statistica GWAS è stato posto essere pari o inferiore a 5×10^{-8} , mentre sono state considerate come suggestive di un'associazione con l'outcome le varianti con un P value di correlazione pari o inferiore a 5×10^{-6} . Per le varianti genetiche con un P value perlomeno suggestivo di correlazione con la risposta ai LABA, è stata condotta un'analisi eQTL. Per valutare la correlazione tra varianti genetiche ed espressione genica è stato utilizzato il Portal for Genotype-Tissue Expression (GTEx) v8.0. Sulla base dei dati prodotti da questo studio è stata verificata la correlazione tra l'outcome in studio e le varianti ADBR2 rs1042713, rs1042714 e rs1800888, riportate da studi precedenti come associate alla risposta ai LABA. Infine, gli SNPs emersi essere i più rilevanti in termini di correlazione con la risposta ai LABA sono stati ulteriormente testati come fattori genetici predittivi della risposta a tali farmaci in una coorte indipendente di 359 pazienti pediatrici (studio PASS).

Le analisi di associazione farmacogenetica sono state condotte su un totale di 1425 pazienti pediatrici affetti da asma e in trattamento con ICS e LABA. Dalla meta-analisi GWAS, nessuna delle 82996 varianti analizzate ($MAF \geq 1\%$) è risultata essere correlata con una significatività statistica *genome-wide* (5×10^{-8}) alla risposta clinica ai LABA. Al contrario, 22 SNPs sono risultati essere suggestivi del rischio di esacerbazione dell'asma ($P \leq 5 \times 10^{-6}$). Tra questi, lo SNP con il segnale di associazione più forte è stato rs7958534, localizzato sul gene TBX3, per il quale l'allele G è emerso risultare in un aumentato rischio di esacerbazione della malattia ($OR = 1.86$, 95% CI $1.47-2.35$, $P = 1.15 \times 10^{-7}$). Dei 22 SNP emersi come suggestivi fattori predittivi della risposta ai LABA, 8 sono stati identificati come segnali indipendenti. Nessuno di questi è risultato essere associato all'outcome in studio nella coorte PASS di replicazione. Tramite l'analisi GTEx, la variante rs4700987 è stata descritta come una *zinc finger protein 62* (ZFP62) del polmone. Infine, nessuna delle tre varianti genetiche emerse da studi precedenti come correlate alla risposta ai LABA è ivi stata confermata essere tale.

Il presente lavoro costituisce il primo studio di associazione GWAS sulla risposta clinica ai LABA in pazienti pediatrici affetti da asma. La natura multicentrica dello studio ha consentito la conduzione delle analisi su un ampio campione di pazienti relativamente ai quali nessun dato farmacogenetico è stato mai pubblicato in precedenza. Sebbene nessuna variante è emersa essere correlata ad un livello di significatività statistica *genome-wide* all'outcome in studio, alcuni SNPs sono risultati essere suggestivi di una correlazione con lo stesso. Tra questi spicca lo SNP rs7958534 localizzato sul gene TBX3, che codifica per il fattore 3 di trascrizione T-box. Esso funge da repressore trascrizionale nella differenziazione, progressione nel ciclo e destino cellulare. È possibile che tale gene svolga un ruolo nell'asma in quanto varianti a carico di questo gene sono state identificate come rilevanti in studi sulla genetica ed epigenetica di tale malattia. Nello specifico, TBX3 è emerso essere correlato alla risposta a SABA in pazienti adulti europei e afro-americani affetti da asma. Inoltre, TBX3 è risultato essere predittivo del volume espiratorio massimo nel 1° secondo (VEMS) in uno studio GWAS in cui sono stati arruolati 38199 pazienti adulti europei affetti da asma e tale evidenza è stata confermata in una successiva meta-analisi di studi GWAS in cui sono stati combinati i dati relativi a 54550 pazienti adulti asmatici. Nonostante tali evidenze supportino, quantomeno potenzialmente, la rilevanza del risultato ottenuto, è importante sottolineare alcune limitazioni dello studio ivi condotto, tra cui: i) i pazienti pediatrici arruolati sono risultati essere eterogenei tra loro in termini di trattamenti antiasmatici somministrati oltre ai LABA e ICS: infatti, in una proporzione di soggetti variabile nelle 6 diverse coorti, è stato riscontrato l'uso anche di antileucotrienici; ii) i bambini e i giovani adulti inclusi nel presente studio erano di etnie differenti: è possibile che esistano differenze tra le diverse etnie in termini di risposta clinica a tali farmaci, aspetto che non è stato ivi investigato per evitare di ridurre ulteriormente la potenza statistica dello studio; iii) i dati sull'esacerbazione della malattia sono stati ottenuti in maniera retrospettiva: nonostante ciò avvenga di consueto negli studi di genetica sull'asma, è possibile che tale modalità di raccolta dei dati clinici possa essere risultata in una misclassificazione non differenziale dell'outcome.

Nessuna delle varianti analizzate è risultata essere predittiva, ad un livello di significatività statistica *genome-wide*, della risposta clinica ai beta-2-agonisti a lunga durata d'azione.

Parole chiave: asma, GWAS, beta-2-agonisti

Riferimento bibliografico

Slob EMA et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2021 Mar 11 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 Dott.ssa Stefania Braidotti (Università di Trieste)
questo numero: Dott.ssa Sarah Cargnini (Università del Piemonte Orientale)
Dott.ssa Raffaella Franca (Università di Trieste)
Dott.ssa Elena Genova (Università di Trieste)
Dott.ssa Claudia Pisani (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 redazione 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://sifwebsite.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.