**Riduzione dell’attività del CYP2D6, misurato come rapporto metabolico O/N-desmetilvenlafaxina, nei pazienti portatori della variante *CYP2D6*\*41 - Studio sul monitoraggio terapeutico dei farmaci in una corte di 1.003 pazienti scandinavi**

*A cura della Dott.ssa Sarah Allegra*

Il CYP2D6 è l'enzima polimorfico più rilevante coinvolto nel metabolismo dei farmaci e il suo fenotipo si traduce in una sostanziale variabilità interindividuale nell'esposizione e nella risposta terapeutica a dosaggi simili degli agenti interessati. Sono stati descritti oltre 100 diversi alleli varianti del gene *CYP2D6*, che possono causare attività enzimatica ridotta, assente, aumentata o invariata e le loro frequenze dipendono spesso dall'etnia. Lo stato del metabolizzatore del CYP2D6 è suddiviso in quattro sottogruppi di fenotipi: metabolizzatori poveri (PM; portatori omozigoti di varianti alleliche non codificanti), intermedi (IM; portatori di due alleli a funzione ridotta o un allele a funzione ridotta e uno nullo), normali (NM; portatori di almeno un allele funzionale) e ultrarapidi (UM; portatori di 2 copie geniche completamente funzionali).

Nelle popolazioni caucasiche, *CYP2D6*\*9, \*10 e \*41 sono i più comuni alleli varianti a funzione ridotta. Questi sono classificati collettivamente con punteggio di attività di 0,5. In particolare, l'allele *CYP2D6*\*41 è di particolare interesse per i caucasici, a causa delle sue alte frequenze alleliche in molti paesi europei.

La genotipizzazione del *CYP2D6* è sempre più implementata nella routine clinica come strumento per la valutazione del fallimento terapeutico o delle stime della dose di inizio del trattamento dei farmaci metabolizzati dal CYP2D6. Recentemente gli Autori hanno dimostrato che il rapporto tra i metaboliti O- e N-desmetilati della venlafaxina è un biomarcatore dell’attività del CYP2D6.

La venlafaxina è sottoposta a desmetilazione O-2 mediata dal CYP2D6 come principale via metabolica; il CYP2D6 regola anche indirettamente la formazione dei metaboliti del farmaco attraverso la via secondaria di N-desmetilazione.

Poiché la venlafaxina è un antidepressivo comunemente usato e con frequenti controlli della concentrazione sierica del farmaco e dei metaboliti, il rapporto metabolico O/N-desmetilvenlafaxina offre la possibilità di valutare l'impatto delle varianti alleliche del *CYP2D6* sul fenotipo dell’enzima, associando i dati sul genotipo e sui biomarcatori al monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM). Pertanto, lo scopo del presente studio è quello di confrontare l'impatto funzionale delle varianti alleliche con ridotta attività, *CYP2D6*\*9, \*10 e \*41 sul fenotipo del CYP2D6, in una grande coorte Scandinava di pazienti trattati con venlafaxina.

I pazienti sono stati retrospettivamente inclusi da un servizio di TDM presso il Center for Psychopharmacology, Ospedale Diakonhjemmet, Oslo, Norvegia. I criteri di inclusione erano: genotipizzazione CYP2D6, valutazione concentrazione sierica della venlafaxina e dei due metaboliti con metodica UPLC-MS/MS, dopo 10 e dopo 26 ore dall’ultima assunzione. La ricerca storica nel database TDM (Swisslab II, Roche Diagnostics, Berlino, Germania) è stata eseguita per identificare i pazienti che soddisfano i criteri di inclusione durante il periodo da settembre 2007 a ottobre 2017.

Le analisi degli alleli varianti del *CYP2D6* sono state eseguite utilizzando saggi PCR real-time basati su sonde Taqman. Il pannello farmacogenetico *CYP2D6* includeva gli alleli nulli *CYP2D6*\*3 (rs35742686), *CYP2D6*\*4 (rs3892097), *CYP2D6*\*5 (eliminazione del gene intero) e *CYP2D6*\*6 (rs5030655), le varianti a funzione ridotta *CYP2D6*\*9 (rs5030656), *CYP2D6*\*10 (rs1065852) e *CYP2D6*\*41 (rs28371725), così come l'analisi del numero di copie da identificare e la moltiplicazione degli alleli funzionali che danno origine al metabolismo ultrarapido. Il pannello di genotipizzazione copriva almeno il 95% della variante di alleli *CYP2D6* di rilevanza per il fenotipo CYP2D6 nella popolazione in esame.

Il rapporto metabolico O-desmetil-N-desmetilvenlafaxina (O/N-desmetilvenlafaxina) è stato utilizzato come biomarcatore del fenotipo CYP2D6 per confrontare l'impatto funzionale di *CYP2D6*\*9-10 e *CYP2D6*\*41.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando la versione 22.0 del software IBM SPSS (IBM Corp. NY), considerando il livello di significatività statistica *p* <0,05.

Un totale il numero di 1003 pazienti sono stati inclusi dalla ricerca storica del database TDM. Tra questi, in 18 pazienti sono state rilevate più di 2 copie del gene e la presenza simultanea di alleli nulli (CYP2D6 \* 4) o a funzione ridotta (CYP2D6 \* 41) ed esclusi prima dell'analisi statistica.

La proporzione di portatori *CYP2D6* null/null nella popolazione era del 9,3% (IC 95%, 7,7-11,3%). Tra gli alleli a variante ridotta, il *CYP2D6*\*41 è stato rilevato più comunemente nella popolazione dello studio (frequenza allelica: 6,6%) e si è trovato in combinazione con gli alleli *CYP2D6* null nel 2,9% dei pazienti (IC 95%; 2,1 - 4,2%).

Le proporzioni dei portatori omozigoti degli alleli *CYP2D6* null e degli alleli *CYP2D6*\*10 erano entrambe superiori a quelle indicate dalle loro rispettive frequenze alleliche, e quindi non all'equilibrio di Hardy-Weinberg (P <0,05). Per tutte le altre varianti, non è stata rilevata alcuna deviazione dall'equilibrio di Hardy-Weinberg (P> 0,1).

I pazienti con *CYP2D6*\*1/\*41 avevano una MR (estimated metabolic ratios) mediana significativamente più bassa rispetto ai portatori di *CYP2D6*\*1/\*9 o *CYP2D6* \*1/\*10 (P <0,001), e la stessa differenza è stata osservata per *CYP2D6*\*41/null rispetto ai *CYP2D6* \*9-10/null (P = 0,002). Nei portatori *CYP2D6*\*41/null (n = 31), l’MR di 26 pazienti (86,7%) era nell'intervallo dei portatori *CYP2D6* null/null rispetto a solo 3 su 17 portatori di *CYP2D6*\*9-10/null (17,4%).

In linea con le analisi statistiche univariate iniziali, i risultati dell'analisi di regressione lineare multipla hanno mostrato stime di MR aggiustate per covariata inferiori nei portatori di *CYP2D6*\*41 rispetto ai *CYP2D6*\*9-10. L’MR aggiustata per la covariata del sottogruppo *CYP2D6* \*41/null (MR 1.33) era più vicina al sottogruppo *CYP2D6* null/null (MR 0.47) rispetto a tutti gli altri genotipi; l’MR nei portatori di *CYP2D6*\*41/\*41 era simile ai *CYP2D6*\*9-10/null. Inoltre, le MR aggiustate per la covariata erano simili nei pazienti con i genotipi *CYP2D6*\* 9-10/\*41, *CYP2D6*\*9-10/\* 9-10 o *CYP2D6*\*1/null.

Nell'analisi di regressione lineare multipla, il solo genotipo *CYP2D6* ha spiegato il 60,7% della variabilità nell’MR, sottolineando l'idoneità della O-N-desmetilvenlafaxina come biomarcatore del fenotipo CYP2D6. Includendo le covariate nel modello multivariato (sesso, età, dose di venlafaxina), la variabilità spiegata dall’MR è aumentata solo marginalmente.

Nel calcolare i punteggi di attività dell'enzima CYP2D6\*41 e CYP2D6\*9-10, le MR aggiustate per la covariata in CYP2D6\*41/null (n = 30; MR 1.33) e CYP2D6\*9-10/null (n = 17 ; I sottogruppi MR 3.55), rispettivamente, erano correlati a quelli dei portatori CYP2D6 null/null (n = 95; MR 0.47) e CYP2D6\*1/null (n = 269; MR 9.54). Su una scala lineare che definisce l’ MR in CYP2D6\*1/null come '1' e l’MR nei CYP2D6 null/null come '0', il punteggio di attività di CYP2D6\*41 era 0,095 (attività enzimatica residua del 9,5%) rispetto a 0,34 (attività enzimatica residua del 34%) di CYP2D6\*9-10.

Questo studio è il primo a confrontare l'impatto funzionale di *CYP2D6*\*9, \*10 e \*41 sul metabolismo in vivo del CYP2D6 e mostra che i portatori di *CYP2D6*\*41 (rs28371725 c.985 + 39G> A) presentano un metabolismo CYP2D6 sostanzialmente inferiore, misurato dal rapporto metabolico O/N-desmetilvenlafaxina, rispetto a portatori di *CYP2D6*\*9 o \*10; è quindi fondamentale distinguere tra questi alleli quando si interpreta il fenotipo CYP2D6 a partire dal genotipo. Le linee guida attuali uniscono i genotipi omozigoti per tutti gli alleli a funzione ridotta, così come i genotipi comprendenti un allele a funzione ridotta e uno nullo, in un gruppo comune di IM. Tuttavia, questo studio indica che i portatori di *CYP2D6*\*41/null possono rappresentare un fenotipo metabolizzatore intermedio-povero (I-PM), mentre i portatori di *CYP2D6*\*9-10/null o *CYP2D6*\*41/\*41 generalmente mostrano un metabolismo inferiore rispetto ai portatori di *CYP2D6*\*9-10/\*41, *CYP2D6*\*9-10/\*9-10 o *CYP2D6*\*1/null. Pertanto, gli studi futuri sull’effetto della genetica del *CYP2D6* sulla farmacocinetica o sugli esiti clinici dei farmaci candidati, dovrebbero considerare delle più raffinate classificazioni dei sottogruppi IM basati sul genotipo.

Le mutazioni descritte da Raimundo et al. (Raimundo S et al. *Clin Pharmacol Ther* 2004, 76:128-38) hanno portato all'identificazione dell'allele variante *CYP2D6*\*41, che si ritiene determini un'espressione enzimatica ridotta a causa di un difetto di splicing.

Gli Autori hanno inoltre osservato una considerevole variabilità intra-sottogruppo nei fenotipi, che probabilmente riflette una combinazione di ulteriori fattori genetici e non genetici che influenzano il metabolismo della venlafaxina. Parte della variabilità era probabilmente dovuta alla presenza di varianti di *CYP2D6* non incluse nel pannello di genotipizzazione dello studio, ad es. *CYP2D6*\*35 e *CYP2D6*\*2. Inoltre, mentre l'O-desmetilazione della venlafaxina è specifica per CYP2D6, il CYP3A4 e il CYP2C19 sono coinvolti nella via della N-desmetilazione.

Il presente studio presenta alcune limitazioni relative alla progettazione naturalistica e alla natura eterogenea dei pazienti inclusi. Sebbene i moduli di richiesta TDM siano stati accuratamente rivisti per identificare ed escludere i pazienti che assumevano potenti inibitori del CYP2D6 o induttori del CYP3A4, i profili scritti sui moduli potrebbero essere incompleti, il che implica che alcuni pazienti stavano usando farmaci (o agenti a base di erbe) che influenzano l’MR. Un altro problema è che l'etnia dei pazienti non era disponibile dai registri del TDM.

Il metabolismo del CYP2D6, misurato come il rapporto O/N-desmetilvenlafaxina, è significativamente più basso nei portatori scandinavi di *CYP2D6*\*41 rispetto a *CYP2D6*\*9-10. Pertanto, questi alleli dovrebbero essere differenziati quando si classifica il fenotipo CYP2D6 a partire dal genotipo.

**Parole chiave:** Depressione, venlafaxina, *CYP2D6*.

**Riferimento bibliografico**

[Haslemo T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312494) et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2019, Jan 85(1):194-201.