

RASSEGNA

ESISTE LA PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLA MIOPATIA ED AL DANNO EPATICO DA STATINE?

Does genetic susceptibility to myopathy and liver injury induced by statins exist?

ANNA LICATA¹, ANTONINA GIAMMANCO², SALVATORE PAGANO², MAURIZIO AVERNA²

¹Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia;

²Sezione di Medicina Interna e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Di.Bi.M.I.S., Università degli Studi di Palermo

SUMMARY

Adverse drug reactions represent an important cause of morbidity and mortality worldwide. Statins are a class of drugs which correlate with drug-induced liver injury (DILI) and myopathy. Some of the effects induced by these drugs may be predictable, based on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, while some other effects unfortunately are unpredictable. On the other hand, genetic factors may influence the susceptibility to DILI and myopathy due to statins. In this review, in an attempt to explore the susceptibility of statin-induced adverse events such as myopathy and hepatotoxicity, we will focus on the recent Studies (GWAS) about Cytochrome P450 (CYP), OATP and ABCB1 and ABCC1 genes that seems to play a role in the development of clinically relevant adverse events.

Key words: Statins - liver damage - myopathy - genetic susceptibility.

Introduzione

Gli inibitori del 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi) o *statine* sono farmaci fondamentali nella gestione dell'ipercolesterolemia e nella prevenzione primaria degli eventi

cardiovascolari di natura aterosclerotica (1-3). Le linee guida internazionali per il trattamento dell'ipercolesterolemia (*Adult Treatment Panel III - ATP III*), approvate dall'*American College of Cardiology* e dall'*American Heart Association (ACC/AHA)* e pubblicate dalla *National Cholesterol Education Program (NCEP)* (4) individuano, come obiettivo terapeutico primario, la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C), stabilendo il valore da raggiungere in base alle diverse condizioni di rischio dei pazienti, come diabete,

Indirizzo per la corrispondenza

Anna Licata, M.D.
Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia
Di.Bi.M.I.S., Università degli Studi di Palermo
Piazza delle Cliniche, 2 - 90127 Palermo
E-mail: anna.licata@unipa.it

Tabella 1 - Potenza delle Statine nel ridurre LDL Colesterolo (1-4).

Riduzione percentuale di LDL-C				
	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%
Rosuvastatina	-	-	5 mg	10 mg
Atorvastatina	-	10 mg	20 mg	40 mg
Simvastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Pravastatina	20 mg	40 mg	-	-
Fluvastatina	40 mg	80 mg	-	-
Lovastatina	20 mg	40 mg	80 mg	-

fumo, ipertensione o presenza di malattia aterosclerotica nei distretti coronarico, cerebrale o periferico. Considerando quanto queste ultime tre condizioni patologiche siano diffuse nella popolazione generale e la necessità che si ha in questi pazienti, definiti ad alto rischio, di abbassare i livelli di colesterolo, si può dedurre come le statine siano i farmaci più comunemente prescritti per ridurre le LDL, in relazione anche alla loro ottima tollerabilità e sicurezza. Infatti, è stato dimostrato che possono diminuire (di circa il 30%) il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori ed aumentare l'aspettativa di vita in persone con una storia di cardiopatia e/o di ictus (1-2, 5-6). Tuttavia, sebbene questi farmaci siano di solito ben tollerati e presentino un profilo di sicurezza adeguato, come hanno mostrato i dati provenienti dai trial clinici, sono state descritte, anche per le statine, reazioni avverse imprevedibili a carico di

diversi organi, tra cui il fegato (DILI) (5).

Le statine attualmente disponibili includono lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, ed in alcuni Paesi anche la pitavastatina. Atorvastatina e rosuvastatina sono considerate statine ad elevata potenza, perché sono in grado di abbassare LDL-C più del 50%. Alte dosi di simvastatina possono abbassare LDL-C di oltre il 40%. (Tabella 1). Le statine sono generalmente molto sicure, ben tollerate e la loro efficacia è ben definita, anche se il verificarsi di eventi avversi sia dose dipendenti che indipendenti limita il loro beneficio. Infatti, possono indurre potenzialmente una serie di eventi avversi che variano da una lieve epatotossicità (aumento di enzimi epatici, noto come transaminite), disturbi gastrointestinali, miopatia di diverso grado (crampi muscolari, incremento della creatinasi) fino alla rabdomiolisi (7). L'in-

Tabella 2 - Miopatia, rabdomiolisi e danno epatico da statine, riportati negli studi per 100.000 casi/anno.

Miopatia	Rabdomiolisi	Danno Epatico	Rif.
195	1,6		(9)
	0,7		(15)
11	3,4		(17, 23)
		1-2	(28)

cidenza dell'incremento delle transaminasi (livelli maggiori di 3 volte la norma) è considerato un evento dose-correlato (8). La miopatia, invece, definita come debolezza muscolare o mialgia associata ad un aumento dei livelli sierici di creatinchinasi (CK) fino a 10 volte la norma, rappresenta il principale evento avverso. L'incidenza di rabdmiolisi ed insufficienza renale acuta è molto bassa anche se sono stati segnalati alcuni casi (*Tabella 2*) (7, 9).

Il danno epatico da farmaci

Il danno epatico indotto da farmaci (DEF) è definito come una reazione avversa causata da un farmaco, integratore alimentare o prodotto di erboristeria assunto alla dose convenzionale, determinante epatotossicità (10). Esso rappresenta una delle reazioni avverse a farmaci più frequenti ed è anche un'importante causa di ritiro dei farmaci dal commercio o di mancata approvazione (11).

Può essere indotto da molti farmaci (antibiotici, FANS, farmaci che agiscono sul SNC), è solitamente imprevedibile (12) ed è responsabile di circa l'11% dei casi di insufficienza epatica acuta negli Stati Uniti (13). La sua incidenza stimata nella popolazione generale è di 1-2 casi per 100.000/anno (12). Nel 1989 un gruppo di esperti internazionali ha definito il DEF come l'incremento di almeno due volte il limite superiore di alanino-aminotransferasi (ALT) o bilirubina diretta, oppure la combinazione di incremento di aspartato-aminotransferasi (AST), fosfatasi alcalina (FA) e bilirubina totale con valori maggiori di due volte il limite superiore per almeno uno di questi.

Nel 2011 i criteri del DEF furono rivisitati da un gruppo di esperti alzando il cut-off per l'incremento di AST o ALT a più di 5 volte il limite superiore, oppure FA maggiore di 2 volte o la combinazione di

ALT maggiore di 3 volte e bilirubina totale maggiore di 2 volte il limite superiore (14). IL DEF può essere distinto in due categorie: danno epatico intrinseco o dose-dipendente (da paracetamolo) e danno epatico idiosincrasico o dose-indipendente, che è molto raro e può avvenire per qualsiasi farmaco. Le principali manifestazioni cliniche di danno epatico da statine sono caratterizzate dal danno epatocellulare (rapporto ALT/FA >5), da quello colestatico (rapporto ALT/FA <2) ed infine dalle epatopatie autoimmuni (associazione ad autoanticorpi o sierotipo HLA ad alto rischio) (15). Nei pazienti in terapia con statine, anche se l'incremento delle transaminasi oltre 5 volte la norma è raro (1%), uno stretto monitoraggio delle transaminasi è la regola. Le linee guida infatti consigliano la valutazione di ALT prima di iniziare la terapia, poi dopo 12 settimane ed in seguito periodicamente, secondo la dose di statina assunta (8-10). Comunque, diversi studi hanno dimostrato che non c'è un nesso causale tra uso delle statine ed insufficienza epatica; per questo motivo il monitoraggio degli enzimi epatici potrebbe non essere utile in futuro.

Il valore di incidenza di danno epatico da statine è abbastanza approssimativo a causa della grande eterogeneità degli studi esistenti, della loro dimensione campionaria, del tipo di statine usate, della loro dose, nonché infine per la definizione di epatotossicità (AST >2 o 5 o 10 volte il limite superiore) (15, 16).

Farmacogenetica: GWAS e SNP per valutare la predisposizione genetica alla miopatia e al danno epatico da statine

Recentemente, gli studi di associazione genetica (GWA) hanno permesso di individuare diversi geni che sembrano giocare

Tabella 3 - Studi di farmacogenetica relativi alle statine, al tipo di danno epatico e/o muscolare ed allo SNPs coinvolto.

Organi	Tipo di Danno	Statine	Trasportatori	SNPs
Fegato	Incremento di AST/ALT Danno epatocellulare Danno colestatico	Pravastatina Atorvastatina Rosuvastatina	<i>OATP1B1</i> <i>OATP1B3</i> <i>OATP2B1</i>	c.521T>C
Muscolo	Incremento di CPK Mialgie Miosite	Simvastatina Simvastatina, Pravastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina Pitavastatina	<i>SLCO1B1*5</i> <i>SLCO1B1*15</i> <i>SLCO1B1*16</i> <i>SLCO1B1*17</i> <i>COQ2</i>	rs4149056 (c.521T>C) V174A intron 11 rs6535454 rs4693075
Muscolo	Rabdomiolisi	Cerivastatina	<i>CYP2C8</i>	475delA
		Fluvastatina	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*3,*5</i>
		Simvastatina Atorvastatina	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*4</i>
		Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina, Atorvastatina	<i>CYP3A5</i>	<i>CYP3A5*1,*3,*5</i>
		Atorvastatina	<i>ABCB1</i>	<i>G2677T/A/C</i>
		Simvastatina	<i>ABCC1</i>	<i>G2012T</i>

un ruolo nello sviluppo degli eventi avversi causati dalle statine come miopatia ed epatotossicità.

Nella miopatia da statine (SIM), così come nel danno epatico, potrebbero essere coinvolte varianti genetiche in loci di geni che codificano per enzimi coinvolti nel metabolismo e di geni codificanti per i trasportatori, alterandone così la farmacocinetica (17).

La variazione di sequenza genica più comunemente individuata è rappresentata dagli SNPs (Single Nucleotide Polimorphisms). Uno SNP consiste nella sostituzione di una singola coppia di basi di DNA in grado di ottenere un prodotto genico diverso. Gli SNPs possono essere polimorfismi strutturali del DNA (srSNPs), polimorfismi regolatori (rSNPs) oppure polimorfismi in regioni codificanti (CSNPs). Gli

srSNPs modificano la sintesi e la traduzione di mRNA; gli rSNPs alterano la trascrizione e gli CSNPs modificano la sequenza e la funzione delle proteine.

Gli SNPs possono agire come effettori farmacocinetici (meccanismi di metabolismo dei farmaci), effettori farmacodinamici (meccanismi d'azione del farmaco che influenzano l'organismo) o una combinazione di entrambi gli effetti.

Una varietà di geni scoperti attraverso gli studi GWA hanno contribuito alla conoscenza del meccanismo alla base dello sviluppo della miopatia da statine (Tabella 3).

Trasportatori membri della famiglia del citocromo P450 (CYP)

La superfamiglia del citocromo P450 (CYP) rappresenta il più importante si-

stema di catalizzazione delle reazioni di ossidazione di un gran numero di sostanze endogene ed esogene, inclusi farmaci, sostanze tossiche e cancerogene.

Tutte le statine subiscono un catabolismo microsomiale mediato dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP); l'unica eccezione è rappresentata dalla pravastatina che è trasformata enzimaticamente nel citosol degli epatociti attraverso altre vie metaboliche. L'isoenzima CYP3A4 è responsabile del catabolismo di lovastatina, simvastatina ed atorvastatina. Fluvastatina è catabolizzata principalmente dall'enzima CYP2C9, con un minor contributo di CYP3A4 e CYP2C8. Rosuvastatina non è estesamente metabolizzata ma ha alcune interazioni con l'enzima CYP2C9. Nel corso degli ultimi anni diversi polimorfismi a carico dei geni che codificano per gli enzimi appartenenti alla superfamiglia del citocromo P450 sono stati segnalati in associazione alla miopatia e al danno epatico indotti dalle statine (18). Il gene di gran lunga più studiato tra loro è il CYP2D6, il quale gioca un importante ruolo nel metabolismo della simvastatina, i cui polimorfismi hanno dimostrato influenzare gli effetti ipolipemizzanti così come l'efficacia e la tollerabilità (18). All'incirca il 6% della popolazione caucasica è portatrice di due alleli null nel gene CYP2D6; la conseguenza di ciò è una compromessa capacità di metabolizzare un ampio range di farmaci che sono substrati del CYP2D6, a causa o di una ridotta eliminazione o di una ridotta attivazione dei pro-farmaci. Tutto ciò quindi, favorisce una significativa quantità di reazioni avverse, così come di fallimenti terapeutici. Molti altri geni del CYP 450 sono geneticamente polimorfici (18), alcuni dei quali, come CYP2C19, contengono alleli null o alleli inattivanti i geni, con ovvie conseguenze fenotipiche, mentre altri, come CYP2C9, contengono

solo differenze in singoli aminoacidi generando un fenotipo clinico (19-20). Anche il gene CYP3A4 è stato chiamato in causa in numerosi studi, che hanno evidenziato come l'associazione di statine e calcio antagonisti alteri la farmacocinetica delle statine aumentandone, in alcuni individui, i livelli plasmatici ed il rischio di rabdomiolisi ed epatite (20). Uno dei geni del CYP 450 umani più recentemente isolato, CYP1B1, è anche polimorfico (21), sebbene le conseguenze fenotipiche della variante allelica in questo gene non siano ancora pienamente comprese. Tuttavia, uno studio recente non ha riportato una significativa associazione tra miopatia da statine ed SNPs nei geni CYP (17).

I trasportatori OATP

I polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATPs) sono responsabili dell'assorbimento nelle cellule di un'ampia varietà di composti e la loro espressione in tessuti differenti tra loro ne suggerisce il ruolo cruciale nell'assorbimento, distribuzione ed escrezione (22). Il gruppo di collaborazione SEARCH ha riportato un'analisi GWA con oltre 300.000 marcatori in 85 soggetti che avevano sviluppato miopatia durante la terapia con statine e 90 controlli, tutti in trattamento con simvastatina 80 mg/die e poi replicata in un secondo trial che ha incluso 20000 partecipanti in terapia con 40 mg/die di simvastatina (17). Lo studio GWA ha trovato una forte associazione con un SNP localizzato in SLCO1B1 sul cromosoma 12, che codifica per un polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP1B1), che si trova nel polo sinusoidale degli epatociti, dove è espresso ad alti livelli ed è responsabile del trasporto di statine ed altri farmaci dal torrente ematico all'interno dell'epatocita (22-24). Il polimorfismo non codificante individuato nel gene SLCO1B1, l'rs4363657, era in lin-

kage disequilibrium con un SNP funzionale, l' rs4149056 (c.521T>C) non sinonimo nell'esone 6 del gene, infatti l'allele T wild type codifica per una valina mentre l'allele C mutato codifica per un'alanina (25-27).

Le persone portatrici di tale polimorfismo sia in omozigosi che in eterozigosi e trattate con simvastatina 80 mg/die erano colpite da un'alta prevalenza di miopatia (rispettivamente di 4,5 e 16,9 volte più alta rispetto ai controlli) (23). L'allele C di questo SNP è comune nella popolazione generale, con una prevalenza del 15%. Gli eterozigoti e/o omozigoti per l'allele C rappresentano circa il 25% della popolazione europea occidentale. In questo studio è stato stimato che i sintomi muscolari, in oltre il 60% degli 85 pazienti valutati, erano attribuiti alla perdita della variante C (17).

Questo SNP già in passato è stato associato con il metabolismo delle statine (22). Diversi studi clinici hanno esaminato le associazioni tra polimorfismi del gene SLCO1B1 e la farmacocinetica delle statine (24). L'associazione tra SLCO1B1 e miopatia è stata peraltro confermata in modo indipendente anche in altri studi (26). Anche se non tutti questi studi hanno mostrato risultati significativi, l'evidenza globale indica che il polimorfismo c.521C (rs4149056) in questo gene ha un grande effetto sulla farmacocinetica delle statine (22, 24).

Sebbene l'associazione tra SNPs di SLCO1B1 e l'incidenza di miopatia da simvastatina sia ben supportata da numerose evidenze scientifiche, un evento avverso si può verificare anche senza alcun polimorfismo. Per esempio, i portatori della SNP rs4149056 (c.521T >C) del gene SLCO1B1 mostrano una diminuzione dell'attività di OATP1B1, ovvero una maggiore esposizione plasmatica di metaboliti attivi delle statine sia nei portatori omozigoti

(CC) che negli eterozigoti (CT). I soggetti portatori del genotipo più comune (TT), di conseguenza, mostravano un aumento del rischio di miopatia e rhabdmiolisi quando assumevano simvastatina 80 mg/die (27-28). Nella popolazione europea l'incidenza dell'allele C è di circa il 18% e si presenta nel contesto di quattro diversi aplotipi: SLCO1B1 *5 (solo rs4149056), *15, *16 e *17 (29-30). La frequenza dell'allele C è molto bassa (circa 3%) in alcune popolazioni africane, è del 10-20% in popolazioni del Medio Oriente, del 5-10% in popolazioni asiatiche, e molto alta (oltre il 20%) in alcune popolazioni del Sud-Centro America (30-35). Gli studi che hanno cercato la correlazione tra l'allele C e il rischio di miopatia in pazienti con più di 5 anni di trattamento con simvastatina 80 mg/die, hanno concluso che è difficile stabilire una reale incidenza di tale condizione (36-40). Probabilmente altri fattori, come sesso, razza, tipo e dose di statine, indice di massa corporea (BMI), comorbidità o terapia poli-farmacologica possono influenzare l'incidenza. La miopatia non è ben definita anche perché a volte non c'è una connessione diretta tra sintomi clinici e l'aumento di marcatori biochimici come la creatinichinasi (CK) (41-47).

L'effetto di rs4149056 sulla farmacocinetica delle statine è correlato anche al tipo di statina (48-53). L'analisi GWA non è stata in grado di trovare una correlazione significativa tra gli altri SNPs SLCO1B1 e la miopatia o il danno epatico, anche se è stato dimostrato un minore rischio di danni muscolari in pazienti portatori di rs2306283 (c.388 >G) (22). L'effetto di rs2306283 SNP sulle funzioni OATP1B1 non è coerente in diversi studi (32). Dal momento che il contributo complessivo del trasporto epatico di SLCO1B1 tra diverse statine, può variare, anche il

contributo del polimorfismo identificato SLCO1B1*5 (35) tra le diverse statine potrebbe variare, ma sono necessari ulteriori studi. Infatti, nonostante l'associazione tra variante rs4149056 di SLCO1B1 e la miopatia indotta da simvastatina, la genotipizzazione di SLCO1B1 potrebbe essere usata per guidare la scelta della statina e/o la dose di statina corretta per diminuire il rischio di eventi avversi ed aumentare la tollerabilità e la compliance del paziente al trattamento. Ma finora tutto ciò non è ancora entrato nella pratica clinica quotidiana. Alcune istituzioni negli USA intraprendono la genotipizzazione rs4149056 di SLCO1B1 per l'approccio clinico a pazienti in consulenza che non rispondono alla terapia con statine, con lo scopo di consigliare qualsiasi altro trattamento, quando è presente l'aplotipo *5 SLCO1B1 (rs4149056) (36-41). In sintesi, nonostante numerosi studi abbiano indagato l'associazione tra genotipo SLCO1B1 e fattori di rischio per la miopatia, ad oggi, la maggior parte dei dati clinici ottenuti è insufficiente.

I geni dei trasportatori ABCB1 e ABCC1

Un numero crescente di dati è in corso di pubblicazione su polimorfismi dei geni che influenzano il tempo di dimezzamento o l'area sotto la curva (AUC) di varie statine.

Due geni in particolare che codificano per i trasportatori del sistema di ATP Binding Cassette (ABC), ABCB1 ed ABCC1, sono stati associati al danno muscolare da statine. Il primo codifica per la P-Glicoproteina, nota anche come proteina di resistenza multifarmaco (MDR1), il secondo invece per la proteina di resistenza multifarmaco associata (MPR1). Entrambe sono pompe di efflusso localizzate sulla superficie apicale delle cellule epiteliali e svolgono un ruolo importante nell'omeostasi dei tessuti limitando l'assorbimento intestina-

le, e facilitando l'escrezione epatobiliare e renale, proteggendo i tessuti da xenobiotici tossici e da substrati endogeni (42). La sovra-espressione di ABCB1 nelle cellule tumorali è implicata nella resistenza multifarmacologica agli agenti chemioterapici. Inoltre, il coinvolgimento dei trasportatori ABCB1 e ABCC1 nel trasporto dei farmaci attraverso le membrane cellulari contribuisce probabilmente alla variazione della suscettibilità genetica e della risposta (42). I polimorfismi del gene ABCB1 sono stati associati a differenze di espressione genica nell'attività della proteina, e con la variabilità nella disposizione di molti farmaci (43-45). Variazioni di sequenza nel gene ABCC1 potrebbero rendere conto di differenze nella risposta ai farmaci nei diversi individui. Più di 85 polimorfismi sono stati identificati in ABCC1 (46, 47). In diversi studi inoltre i polimorfismi dei geni ABCB1 e ABCC1 sono stati associati con differenze nella farmacocinetica di simvastatina e atorvastatina (48, 49).

Un recente studio ha investigato gli effetti del genotipo ABCG2 c.421C>A (p.Gln141Lys; rs2231142) sulla farmacocinetica delle statine evidenziando una significativa alterazione della farmacocinetica di simvastatina lattone e fluvastatina ma non di simvastatina attiva e pravastatina (50). Inoltre, uno studio recentemente pubblicato (51) ha mostrato che l'utilizzo concomitante di simvastatina e pazopanib, un inibitore orale dell'angiogenesi, aumenta il rischio di incremento delle transaminasi in pazienti con cancro. L'incidenza di ALT uguale o superiore a 3 volte il limite era del 21% nei pazienti che ricevevano entrambi i farmaci e del 14% nei pazienti che non ricevevano la statina. Simvastatina ed atorvastatina erano le statine più comunemente usate nella popolazione analizzata e l'incidenza di transaminite era più alta nel gruppo simvastatina rispetto a quello

atorvastatina (rispettivamente 27% e 17%). L'analisi farmacogenetica ha dimostrato che il polimorfismo ABCG2 (BCRP) 421 C >A potrebbe essere associato con l'incremento dei valori di ALT in pazienti in duplice terapia con simvastatina e pazopanib. I pazienti con la variante allelica 421C >A avevano una più alta incidenza di incremento di transaminasi rispetto ai pazienti con genotipo wild-type (rispettivamente 71% e 10%) (52). Tale polimorfismo non era associato con l'incremento delle ALT nei pazienti trattati con pazopanib senza concomitante terapia con statine.

Polimorfismi HLA

Come già accennato, gli studi GWA negli ultimi anni hanno evidenziato che una significativa parte delle reazioni avverse a farmaci, così come dei fallimenti terapeutici, è correlata a polimorfismi genetici. Come per la miopatia, anche per il danno epatico da statine si è ipotizzato che determinati polimorfismi possano avere un ruolo predisponente. Nel corso degli ultimi anni alcuni polimorfismi a carico dei geni HLA sono stati associati ad un aumentato rischio di epatotossicità da farmaci ed in particolare da statine (52). Alcuni casi clinici di epatite autoimmune presumibilmente dovuta all'utilizzo di sta-

tine sono stati associati agli allotipi HLA-DR3, DR4 o DR7 (53). L'associazione tra polimorfismi HLA e DEF sembra essere limitata ad alcuni farmaci piuttosto che generale (53); tuttavia, in uno studio, è stata dimostrata un'aumentata frequenza degli alleli DRB1*15 e DQB1*06 negli individui con epatite colestatica o mista rispetto ai controlli (52-53).

Conclusioni

Il danno epatico indotto da farmaci (DEF) e la miopatia rappresentano un problema importante nei pazienti in trattamento con statine. Le scoperte basate su studi di GWA hanno ormai largamente appurato che alcune varianti genetiche sono associate ad effetti collaterali a carico di fegato e muscoli e potrebbero quindi essere utili per predire gli eventi avversi. Questi studi potrebbero essere usati per indirizzare la scelta della statina e/o la dose al fine di incrementare la tollerabilità e la compliance dei pazienti alla terapia. Tuttavia le conoscenze sull'argomento sono ancora insufficienti e abbiamo bisogno di ulteriori studi per valutare la correlazione tra fattori genetici e non che influenzano il rischio di sviluppare danno epatico e miopatia.

Glossario

ABC: ATP-binding cassette - sono trasportatori transmembrana che intervengono nel trasporto di una grande quantità di sostanze attraverso le membrane endo- ed esocellulari, inclusi farmaci, prodotti metabolici, lipidi e steroli. Sono classificate in questo modo in virtù del loro dominio che lega ATP (NBF, Nucleotide Binding Fold), in quanto utilizzano l'energia dell'idrolisi dell'ATP per trasportare varie sostanze attraverso le membrane cellulari. All'interno dei batteri, pompano vari substrati essenziali come glucidi, vitamine e ioni all'interno della cellula. Negli eucarioti, trasportano principalmente molecole all'esterno della membrana plasmatica o all'interno di organuli endoplasmatici come il reticolo endoplasmatico, mitocondri etc. Più recentemente è stata dimostrata la loro presenza all'interno della placenta, col ruolo di rimuovere xenobiotici dalla circolazione fetale e di rifornire quest'ultima di sostanze utili.

AERS: Adverse Events Reporting System - è un database che contiene informazioni relative ad eventi avversi sottoposti alla Food and Drug Administration (FDA). È designato al fine di supportare il programma di sorveglianza sulla sicurezza post-marketing dell'FDA per farmaci e prodotti biologici terapeutici.

Apo-B: apolipoproteina B - è la principale componente proteica delle lipoproteine a bassa densità (LDL o colesterolo "cattivo"), deputate al trasporto di colesterolo ai tessuti. Costituisce inoltre circa il 40% della frazione proteica delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e dei chilomicroni (che veicolano i trigliceridi di origine endogena ed esogena) ed è essenziale per l'assemblaggio, la secrezione e il metabolismo di queste lipoproteine. I dosaggi dell'apolipoproteina B, unitamente a quelli di altri indicatori ematici, permettono di quantificare il rischio di malattia aterosclerotica. Esiste infatti una chiara relazione tra elevati livelli di APOB e aterosclerosi, talmente evidente che il dosaggio dell'Apo-B nel sangue rappresenta un indicatore di rischio cardiovascolare migliore rispetto al colesterolo LDL (che a sua volta è più indicativo del colesterolo totale). Similmente a quest'ultimo, i livelli di apolipoproteina B possono essere elevati a causa di fattori genetici e/o ambientali (dieta ipercalorica ricca di grassi saturi e zuccheri semplici, sovrappeso, sedentarietà ecc).

ALT: alanina-aminotransferasi

AST: aspartato aminotransferasi

AUC: area under the curve - L'area sotto la curva (area sottesa alla curva) è un parametro farmacocinetico dato dall'integrale in un grafico concentrazione/tempo e può essere utilizzata per calcolare la clearance di un farmaco.

BMI: body mass index.

CK: creatin chinasi.

cSNPs: coding single nucleotide polymorphisms - polimorfismi a singolo nucleotide in regioni codificanti.

CYP: citocromo P - Il citocromo P-450 è una superfamiglia di isoenzimi epatici che, trasferendo elettroni, catalizzano l'ossidazione di molti composti di origine endogena oltre ai farmaci eventualmente assunti (metabolismo di fase I). Gli elettroni vengono forniti dalla NADPH-citocromo P-450 reduttasi che trasferisce elettroni dal nicotinamide adenin dinucleotide fosfato ridotto (NADPH) al citocromo P-450. Questo enzima raggruppa 14 famiglie e 17 sottofamiglie. La sigla di ogni singolo citocromo è formulata a partire dal termine comune CYP seguito da un numero arabo che indica la famiglia, una lettera che indica la sottofamiglia e da un altro numero arabo che indica il gene specifico. Gli enzimi delle sottofamiglie 1A, 2B, 2C, 2D e 3A sono fondamentali per il metabolismo dei mammiferi; il CYP1A2, il CYP2C9, il CYP2C19, il CYP2D6 e il CYP3A4 sono importanti per il metabolismo umano. La loro specificità genetica spiega la differente reazione clinica di pazienti diversi che assumono uno stesso farmaco: il soggetto può abbisognare di una dose sensibilmente diversa o addirittura necessitare di un cambiamento di terapia.

DEF: danno epatico da farmaci.

DILI: Drug-induced liver injury.

FA: fosfatasi alcalina.

FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei.

FDA: Food Drug Administration.

GWAS: genome wide association studies - è un'indagine di tutti, o quasi tutti, i geni di diversi individui di una particolare specie per determinare le variazioni geniche tra gli individui in esame. In seguito si tenta di associare le differenze osservate con alcuni tratti particolari, ad esempio una malattia. Questi studi normalmente mettono a confronto il DNA di due gruppi di persone: gli individui che presentano la malattia e individui sani il più possibile simili ai malati. Vengono prelevati dei campioni cellulari e/o ematici, da cui viene estratto il DNA che è poi analizzato tramite un *microarray*, in grado di leggere milioni di sequenze. Questi *chip* vengono studiati al computer con tecniche bioinformatiche. Invece di leggere intere sequenze geniche, questi sistemi individuano di solito SNP marcatori di gruppi di variazioni geniche (aplotipi). Se alcune variazioni genetiche sono significativamente più frequenti negli individui malati, allora le variazioni si dicono "associate" con la malattia. Queste variazioni sono poi considerate come indicative della regione in cui è probabile che si trovi anche la mutazione che causa la malattia.

HLA: human leukocyte antigen.

HMG-CoA reduttasi: 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi - è un enzima appartenente alla classe delle ossidoreduttasi che risiede nel reticolo endoplasmatico liscio degli epatociti e risulta essere la tappa limitante e quindi regolatrice della sintesi del colesterolo. È un bersaglio farmacologico estremamente utilizzato per lo sviluppo di farmaci (come ad esempio le statine). Questi farmaci sono costituiti in sostanza da inibitori competitivi del mevalonato che possono avere un residuo di quest'ultima molecola attaccata a un altro complesso oppure possono stericamente essere simili.

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease - La steatosi epatica non alcolica comprende un ampio gruppo di malattie del fegato, che va dal fegato grasso (steatosi epatica) alla NASH (steatoepatite non alcolica), fino alla cirrosi, lo stadio più avanzato della malattia epatica. Gli esperti la considerano la manifestazione a livello del fegato della sindrome metabolica. La prevalenza di NAFLD è stata stimata intorno al 20-30% della popolazione generale nei paesi occidentali ma questo valore è sicuramente sottostimato nelle persone obese o che hanno diabete. Il fegato grasso può essere presente sin da bambini (10% dei casi) soprattutto in presenza di obesità.

NHLBI: National Heart Lung and Blood Institute.

NLA: National Lipid Association.

OATP: organic anion-transporting polipeptide - è una proteina di trasporto transmembrana, sostanzialmente un *trasportatore*, che media il trasporto principalmente di anioni organici attraverso la membrana cellulare. I trasportatori OATP sono presenti nel doppio strato lipidico della membrana cellulare, ed agiscono come "custodi" della cellula, sovrintendendo al trasporto di numerose molecole. Gli OATP appartengono alla famiglia dei trasportatori di soluti (SLC), più precisamente alla sottofamiglia dei trasportatori di soluti anionici organici (SLCO). Gli OATP giocano un ruolo fondamentale nel trasporto di farmaci attraverso la membrana cellulare, in particolare nel fegato e rene. Nel fegato, gli OATP sono espressi sulla membrana basolaterale degli epatociti e trasportano i composti all'interno dell'epatocita per la biotrasformazione. Un certo numero di interazioni farmacologiche sono state associate con gli OATP e determinate modifiche della farmacocinetica e della farmacodinamica.

Rabdomiolisi: dannogravedelmuscoloscheletrico,conconseguenterilascioneltorrentesanguigno di numerosi composti muscolari, come mioglobina, ma anche creatina, calcio, potassio ed acido urico. La mioglobina è molto tossica per l'apparato renale, perché accumulandosi nei nefroni può causare insufficienza renale. È possibile riconoscere cause fisiche e non fisiche di rabdomiolisi. Tra le cause non fisiche della rabdomiolisi ritroviamo l'impiego di alcuni farmaci, tra cui statine e/o fibrati.

rSNPs: regulatory single nucleotide polymorphisms- polimorfismi in regioni regolatorie.

SIM: statin induced myopathy - miopatia indotta da statina.

SLCO: solut carrier organic anion transporter - Sono una famiglia di trasportatori sia ATTIVI che PASSIVI e sono capaci di trasportare sia composti ionizzati che non ionizzati sfruttando in generale un gradiente di Na. Sono localizzati a livello degli epatociti e comprendono diverse sottofamiglie di trasportatori, tra cui OATP (organic anion transporting protein), trasportatori di ioni organici che però non trasportano soltanto ioni, ma possono anche trasportare sostanze neutre, basiche e acide e sono trasportatori bidirezionali, cioè possono trasportare in INFLUSSO e in EFFLUSSO come ad esempio la chinidina e steroidi. Molte di queste proteine sono trasportatori di ormoni; OAT (organic anion transporters), trasportatori di sostanze acide, come l'acido salicilico e i solfoconjugati; i solfoconjugati sono i prodotti della coniugazione che è la fase 2 del metabolismo che serve per produrre composti escreibili; OCT (organic cation transporter), trasportatori di cationi, trasportano in genere molecole basiche di piccole dimensioni; NCTP (Na⁺-taurocholate co-transporting protein) trasportano fundamentalmente i sali biliari.

SNC: sistema nervoso centrale.

SNPs: single nucleotide polymorphisms - sono polimorfismi a singolo nucleotide, ovvero variazioni di un singolo nucleotide (Adenina, Citosina, Timina, Guanina) presenti in determinati tratti di DNA e costituiscono inoltre strumenti fondamentali per vari studi di genetica. Gli SNPs sono dovuti alla sostituzione di un singolo nucleotide oppure alla sua inserzione. All'interno di una popolazione è possibile determinare il rapporto tra la frequenza della variante più rara e quella più comune di un determinato SNP. Solitamente si guarda con maggiore attenzione a SNPs aventi frequenza allelica minore dell'1%, trascurando dalle analisi la maggior parte degli SNPs che risultano poco maneggevoli (anche per il loro elevatissimo numero). Possono esistere variazioni notevoli tra popolazioni umane, uno SNP molto comune in un determinato gruppo etnico può dunque essere molto raro in un'altra popolazione. Lo studio degli SNPs è molto utile poiché variazioni anche di singoli nucleotidi possono influenzare lo sviluppo delle patologie o la risposta ai patogeni, agli agenti chimici, ai farmaci. Per tale motivo gli SNPs possono avere una grande importanza nello sviluppo di nuovi farmaci e della diagnostica, in quanto, attraverso uno screening degli SNPs presenti nel gene responsabile della metabolizzazione del farmaco stesso, consentono di conoscere l'effetto che può avere un farmaco sull'individuo ancor prima della somministrazione. Dal momento che gli SNPs sono per lo più ereditati da generazione in generazione, essi vengono utilizzati in alcuni studi genetici.

srSNPs: structural RNA single nucleotide polymorphisms - polimorfismi strutturali dell'RNA.

RIASSUNTO

Le reazioni avverse ai farmaci rappresentano un'importante causa di morbidità e mortalità a livello mondiale. Le statine sono una classe di farmaci che si correlano al danno epatico indotto da farmaci e alla miopatia. Alcuni degli effetti indotti da questi farmaci possono essere prevedibili, basati sulle loro proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, mentre altri effetti purtroppo sono imprevedibili. In altre parole, fattori genetici possono influenzare la predisposizione al danno epatico indotto da farmaci e alla miopatia causate da statine. In questo articolo, nel tentativo di approfondire gli eventi avversi indotti da statine, tra cui miopatia ed epatotossicità, ci concentreremo sui recenti studi di Genome-Wide Association (GWAS) riguardanti il Citocromo P450 (CYP), OATP ed i geni ABCB1 e ABCC1, che sembrano essere implicati nello sviluppo di eventi avversi clinicamente rilevanti.

Parole chiave: Statine - danno epatico - miopatia - predisposizione genetica.

Bibliografia

- Gotto AM Jr. Statins, cardiovascular disease, and drug safety. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (Suppl. 8A): 3C-5C.
- Cholesterol Treatment 1. Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet.* 2005; 366: 1267-1278. [Erratum, *Lancet* 2005; 366: 1358].
- David J. Maron, Sergio Fazio, MacRae F. Linton. Current Perspectives on Statin Circulation. 2000; 101: 207-213.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 486-497.
- Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing *J Hepatol.* 2012; 56: 374-380.
- Pasternak RC et al. ACC/AHA/NHLBI. Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins - *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 567-72 e *Circulation.* 2002; 106: 1024-1028.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003; 289: 1681-1690.
- Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 6C-26C.
- Shanahan RL, Kerzee JA, Sandhoff BG, et al. Clinical Pharmacy Cardiac Risk Service (CPCRS) Study Group. Low myopathy rates associated with statins as monotherapy or combination therapy with interacting drugs in a group model health maintenance organization. *Pharmacotherapy.* 2005; 25: 345-351.
- Einar S. Björnsson *Arch Toxicol.* 2015; 89: 327-334.
- Temple RJ. Hepatotoxicity through the years impact on FDA. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm122149.pdf>
- Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2010; 52: 730-742.
- Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multi center, prospective study. *Hepatology.* 2010; 52: 2065-2076.
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 55: 683-691.
- Perdices EV, Medina-Cáliz I, Hernando S, et al. Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014; 106: 246-254.
- Chalasani N, Aljadhey H, Keserson J, et al. Patient with elevated liver enzymes are not higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology.* 2004; 126: 1287-1292.
- The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin induced myopathy: a genome-wide study. *New Engl J Med.* 2008; 359: 789-799.
- Andras Vermes and Istvan Vermes - Genetic polymorphisms in Cytochrome P450 Enzymes Genetic polymorphisms in cytochrome P450 enzymes: effect on efficacy and tolerability of HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004; 4: 247-255.
- Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45: 525-538.
- Stubins MJ, Harries LW, Smith G, et al. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics.* 1996; 6: 429-439.
- Bailey LR, Roodi N, Dupont WD, Parl FF. Association of cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) polymorphism with steroid receptor status in breast cancer. *Cancer Res.* 1998; 58: 5038-5041.
- König J, Seithel A, Gradhand U, Fromm MF. Pharmacogenomics of human OATP transporters. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2006; 372: 432-443.
- Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy - a genome-wide study. *N Engl J Med.* 2008; 359: 789-799.
- Pasanen MK, Fredrikson H, Neuonen PJ, Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82: 726-733.
- Brunham LR, Lansberg PJ, Zhang L, et al. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J.* 2012; 12: 233-237.
- Donnelly LA, Doney AS, Tavendale R, et al. Common non-synonymous/substitutions in SLCO1B1 predispose to statin tolerance in routinely treated individuals with type 2 diabetes: a go-DARTS study. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89: 210-216.
- Carr DF, O'Meara H, Jorgensen AL, et al. SLCO1B1 Genetic Variant Associated With Statin-Induced Myopathy: A Proof-of-Concept Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Clin Pharmacol Ther.* 2013.

28. Stewart. SLCO1B1 Polymorphisms and statin-induced myopathy PLoS Curr. 2013.
29. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92: 112-117.
30. Santos PC, Soares RA, Nascimento RM, et al. SLCO1B1 rs4149056 polymorphism associated with statin-induced myopathy is differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population: Amerindians as a high risk ethnic group. *BMC Med Genet.* 2011; 12: 136.
31. Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med.* 2008; 359: 789-799.
32. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev.* 2011; 63: 157-181.
33. Hopewell JC, Parish S, Offer A, et al. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection Study. *Eur Heart J.* 2013; 34: 982-992.
34. Donnelly LA, et al. Common nonsynonymous substitutions in SLCO1B1 predispose to statin intolerance in routinely treated individuals with type 2 diabetes: a go-DARTS study. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89: 210-216.
35. Kobayashi M, Chisaki I, Narumi K, et al. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: a comparison of all statins. *Life Sci.* 2008; 82: 969-975.
36. Hopewell JC, Parish S, Offer A, et al. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection Study. *Eur Heart J.* 2013; 34: 982-992.
37. Akao H, Polisecki E, Kajinami K, et al. Genetic variation at the SLCO1B1 gene locus and low density lipoprotein cholesterol lowering response to pravastatin in the elderly. *Atherosclerosis.* 2012; 220: 413-417.
38. Bailey KM, Romaine SP, Jackson BM, et al. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3: 276-285.
39. Fu Q, Li YP, Gao Y, et al. Lack of association between SLCO1B1 polymorphism and the lipid-lowering effects of atorvastatin and simvastatin in Chinese individuals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69: 1269-1274.
40. Generaux GT, Bonomo FM, Johnson M, Doan KM. Impact of SLCO1B1 (OATP1B1) and ABCG2 (BCRP) genetic polymorphisms and inhibition on LDL-C lowering and myopathy of statins. *Xenobiotica.* 2011; 41: 639-651.
41. Westbrook MJ, Wright MF, Van Driest SL, et al. Mapping the incidentalome: estimating incidental findings generated through clinical pharmacogenomics testing. *Genet Med.* 2013; 15: 325-331.
42. Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 78: 260-277.
43. Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97: 3473-3478.
44. Kim RB, Leake BL, Choo EF, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 189-199.
45. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim I-W, et al. A 'silent' polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science.* 2007; 315: 525-528.
46. Choudhuri S, Klaassen CD. Structure, function, expression, genomic organization, and single nucleotide polymorphisms of human ABCB1 (MDR1), ABCC (MRP), and ABCG2 (BCRP) efflux transporters. *Int J Toxicol.* 2006; 25: 231-259.
47. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Tohkin M, et al. Genetic variations and haplotype structures of the ABC transporter gene ABCC1 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2007; 22: 48-60.
48. Keskitalo J, Kurkinen K, Neuvonen P, Niemi M. ABCB1 haplotypes differentially affect the pharmacokinetics of the acid and lactone forms of simvastatin and atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84: 457-461.
49. Rebecchi IM, Rodrigues AC, Arazi SS, et al. ABCB1 and ABCC1 expression in peripheral mononuclear cells is influenced by gene polymorphisms and atorvastatin treatment. *Biochem Pharmacol.* 2009; 77: 66-75.
50. Keskitalo JE, Pasanen MK, Neuvonen PJ, Niemi M. Different effects of the ABCG2 c.421C>A SNP on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin and simvastatin. *Pharmacogenomics.* 2009; 10: 1617-1624.
51. Xu CF, Xue Z, Bing N, et al. Concomitant use of pazopanib and simvastatin increases the risk of transaminase elevations in patients with cancer. *Annals of Oncology.* 2012; 23: 2470-2471.
52. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 757-761.
53. Andrade Rj, Lucena MI, Alonso A, et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology.* 2004; 39: 1603-1612.