Variazioni interindividuali nella risposta ai farmaci broncodilatatori

Data 19 gennaio 2009
Categoria pneumologia

Incerti e deboli i dati a sostegno che le variazioni interindividuali nella risposta ai farmaci broncodilatatori nell'asma sia in rapporto con varianti genetiche del CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE RECEPTOR-2 (CHRH2).

Diversi studi di farmacogenetica sul recettore ß2-adrenergico e sull'adenilato ciclasi 9 evidenziano come variazioni interindividuali nella risposta ai farmaci broncodilatatori includano una componente genetica.
Gli autori formulano l'ipotesi che varianti genetiche di CRHR2 siano associate alla risposta acuta broncodilatatoria a ß2-agonisti in pazienti asmatici. Diversi fattori inducono a guardare al gene CRHR2 come un indicatore della risposta broncodilatatoria ai ß2-agonisti:
- l'agonismo del recettore ß2-adrenergico e le vie di segnale di CRHR2 inducono meccanismi simili di rilassamento della muscolatura liscia; entrambi i recettori sono accoppiati a proteine G, che aumentano l'attività dell'adenilato ciclasi e la produzione di cAMP;
- le interazioni tra ß2 agonisti e dei corticosteroidi, il cui rilascio è modulato da CRHR2: individui asmatici con diverse varianti genetiche di CRHR2 potrebbero avere differenti livelli di corticosterone e quindi differenti gradi di modulazione dei recettori ß2, essendo noto che in vitro i glucocorticoidi si sono dimostrati capaci di aumentare i livelli di mRNA del recettore ß2 adrenergico.
La popolazione in studio è costituita da pazienti asmatici (607) arruolati nel Childhood Asthma Management Program (CAMP), uno studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco sulla sicurezza ed efficacia di steroidi per via inalatoria verso farmaci antinfiammatori non steroidei verso placebo, condotto su bambini di età compresa tra 5 e 12 anni (8,86±2,13 anni, maschi 60%) con asma da lieve a moderata (The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med 2000, 343: 1054-63). Il fenotipo di interesse è stata la risposta broncodilatatoria al baseline (prima della randomizzazione), misurata come variazione percentuale di FEV1 dopo la somministrazione di due puff di salmeterolo in confronto a FEV1 prima della somministrazione del farmaco: in questa popolazione la risposta broncodilatatoria media è stata 10,75%±10,13%.
Per stabilire l' associazione tra varianti genetiche di CRHR2 e la risposta broncodilatatoria in gruppi di differente età, lo studio è stato condotto anche su due coorti di pazienti asmatici adulti, una di 152 pazienti (42,84±14,74 anni, maschi 25%, risposta broncodilatatoria media 9,68%±11,13%) arruolati nel Clinical Trial of Low-Dose Theopylline and Montelukast (LODO trial), condotto dall'American Lung Association Asthma Clinical Research Centers (ALA-ACRC) (The American Lung Associations Asthma Clinical Research Centers. Am J Respir Crit Care Med 2007, 175: 235-42), e una di 427 pazienti (32,55±13,72 anni, maschi 50%, risposta broncodilatatoria media 40,36%±20,98%) arruolati in uno studio completato condotto da Sepracor Inc. (Marlborough, Massachusetts, USA) (Tantisira KG. Hum Mol Genet 2004, 13: 1353-59). Tutti i pazienti erano caucasici.
Sono stati studiati 28 polimorfismi di un singolo nucleotide (SNP) del gene CRHR2, localizzato nella regione 7p21-p15.
Cinque varianti sono state significativamente associate all'effetto broncodilatatore acuto in almeno una coorte:
- nello studio CAMP le varianti rs7793837, rs255100 e rs2267715 ($p <= 0,05$); per gli alleli minori rs7793837T, rs255100A e rs2267715G è stata osservata una minor risposta broncodilatatoria;
- nello studio LODO le varianti rs7793837 e rs2267716 ($p <= 0,05$); una ridotta risposta è stata osservata con gli alleli rs7793837T e rs2267716C;
- nello studio Sepracor la variante rs2284220 ($p = 0,03$); l'allele associato a una minor risposta è stato rs2284220G.

La mancata associazione tra la variante rs7793837 e la risposta broncodilatatoria nella popolazione Sepracor potrebbe essere dovuta a differenze fenotipiche: in particolare in questo studio sono stati arruolati pazienti con risposta broncodilatatoria maggiore di 15%, con conseguente risposta media maggiore che nelle altre due popolazioni.

Lo studio presenta alcuni limiti: primo, il fatto che non sia stato individuato un singolo SNP associato alla risposta in tutte e tre le coorti; secondo, le associazioni significative individuate non raggiungono livelli di significatività se corrette con un testing multiplo.
Gli autori ritengono che questi limiti non interferiscono con la validità dell'osservazione che il gene CRHR2 sia associato con la risposta broncodilatatoria acuta.

Gli autori sottolineano che nessuna singola variante del gene CRHR2 è risultata significativamente associata alla risposta broncodilatatoria acuta in tutte e tre le coorti. Tuttavia, la scoperta che varianti nella porzione 5' terminale del gene (che codifica per il dominio -NH2 extracellulare di CRHR2, dove avviene il legame con i ligandi) siano associate in ciascuna coorte indica fortemente che le varianti responsabili risiedano in questa regione Gli effetti genetici, seppur presenti, sono relativamente deboli.

Ulteriori studi di questa regione sono necessari per identificare le varianti causali che influenzano la risposta ai farmaci, così che test di screening siano sviluppati per predire in anticipo l'efficacia dei ß2-agonisti nella terapia dell'asma.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di

Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]

Dottoressa Valentina Boscaro

Riferimento bibliografico

Poon AH et al. Association of corticotrophin-releasing hormone receptor-2 genetic variants with acute bronchodilator response in asthma. Pharmacogenetics and Genomics 2008, 18: 373-82.