

**Newsletter Numero 5 - Marzo 2009**

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

Sommario

- Un genotipo di UGT correla con la comparsa di eventi avversi in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene e in trattamento con micofenolato mofetile
- Farmacogenetica degli antipsicotici e lo studio CATIE - *clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness*
- Un polimorfismo a livello del gene *CYP4F2* contribuisce in maniera significativa alla variabilità della risposta al Warfarin in una popolazione italiana
- Mutazioni a carico del 12S rRNA mitocondriale associate a vestibulopatia bilaterale idiopatica o indotta da aminoglicosidi
- Varianti geniche del *pathway* PI3K/PTEN/AKT e mTOR sono associate agli *outcome* clinici in pazienti con carcinoma esofageo trattati con chemio radioterapia
- Il polimorfismo Val(108/158)Met del gene catecol-O-metiltransferasi influenza la risposta al trattamento antidepressivo con paroxetina in uno studio naturalistico
- I polimorfismi dei geni SLC6A4 e HTR2A influenzano la risposta alla terapia antidepressiva

UN GENOTIPO DI UGT CORRELA CON LA COMPARSA DI EVENTI AVVERSI IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI RENE E IN TRATTAMENTO CON MICOFENOLATO MOFETILE

A cura del Dott. Dario Cattaneo

Il micofenolato mofetile (MMF) è un immunosoppressore di comune utilizzo nella medicina del trapianto d'organo. Dopo somministrazione orale MMF viene rapidamente idrolizzato ad acido micofenolico (MPA), che rappresenta il metabolita attivo del profarmaco MMF. MPA svolge la propria azione immunosoppressiva inibendo l'inosina monofosfato deidrogenasi (IMP-DH), un enzima chiave nella sintesi *de-novo* di nucleotidi essenziali nella fasi di replicazione cellulare delle cellule immunocompetenti. MPA viene metabolizzato prevalentemente da parte della famiglia delle uridine-difosfato glucuronil transferasi (UGT), in particolare da UGT1A9, UGT1A8 e UGT2B7. Alcuni studi retrospettivi hanno documentato che la presenza di un alterato metabolismo di MPA correlava con la comparsa di effetti collaterali – prevalentemente leucopenia e disturbi gastrointestinali – in pazienti sottoposti a trapianto di rene e in trattamento con dosi fisse di MMF. Tali evidenze hanno portato ad ipotizzare che la presenza di polimorfismi nei geni *UGT* potesse essere responsabile di un ridotto metabolismo di MPA, con conseguente accumulo di farmaco e aumento dell'incidenza di effetti collaterali.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare la frequenza di diversi genotipi di *UGT* in un gruppo di 16 bambini che avevano sviluppato tossicità (episodi di leucopenia e/o di diarrea) dopo trattamento con MMF (*casi*), confrontandola con quanto osservato in 22 bambini simili per terapia e caratteristiche cliniche ma che avevano tollerato la terapia con MMF (*controlli*). Tutti i pazienti sono stati genotipizzati per

UGT1A8 (polimorfismo in posizione 830G>A), *UGT1A9* (-2152C>T, -331T>C, -275T>A) e *UGT2B7* (-900G>A) utilizzando il sequenziamento diretto. Le frequenze dei diversi polimorfismi tra i *casi* e i *controlli* sono state confrontate utilizzando il test del χ^2 .

Le analisi statistiche hanno evidenziato una frequenza significativamente più elevata della variante allelica -331C del gene *UGT1A9* nel gruppo di bambini che hanno sviluppato tossicità ematologica (episodi di leucopenia) rispetto ai controlli ($p=0.04$). In particolare nei *casi* la frequenza è risultata essere: 37%T/T, 44% T/C e 19%C/C, mentre nei *controlli* la frequenza era: 64% T/T, 36%T/C e 0% C/C. E' interessante sottolineare che tutti i soggetti che erano omozigoti per il polimorfismo in posizione -331 hanno sviluppato episodi di leucopenia. Per contro non sono state evidenziate associazioni significative tra questo SNP e la comparsa di episodi di diarrea. Una tendenza non significativa ($p=0.08$) è stata documentata tra la presenza del polimorfismo in posizione -900 sul gene *UGT2B7* e il rischio di eventi avversi da MMF. Tuttavia non può essere escluso che la mancata significatività possa essere dipesa dalla bassa frequenza del polimorfismo e/o dal ridotto numero di pazienti considerati.

Questo studio ha documentato per la prima volta una differenza nella distribuzione delle varianti polimorfiche in posizione -331 del gene *UGT1A9* tra pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene che hanno manifestato eventi avversi secondari a trattamento con MMF e quelli che invece hanno tollerato il farmaco. Considerato che la presenza del polimorfismo -331C era stata precedentemente associata a livelli più elevati MPA rispetto a quanto osservato in soggetti wild-type, gli Autori hanno ipotizzato che l'aumentata esposizione ad MPA potesse essere la causa principale della comparsa di tossicità ematologica da MMF nei soggetti portatori della variante allelica -331C. Il fatto che non sia stata trovata una correlazione con gli episodi di diarrea potrebbe dipendere dal fatto che i meccanismi alla base della tossicità gastrointestinale di MMF potrebbero: a) essere di tipo locale; b) coinvolgere la produzione di metaboliti secondari di MPA (come quelli acetilati), oppure c) essere dipendenti dalla presenza di polimorfismi non necessariamente correlabili con l'attività di UGT.

In conclusione questo studio pilota ha identificato pazienti pediatrici sottoposti a trapianto renale portatori di SNPs in posizione -331 e -900 dei geni *UGT1A9* e *UGT2B7*, rispettivamente, che presentano un rischio elevato di sviluppare eventi avversi se trattati con dosaggi standard di MMF. Se confermate in una casistica più ampia, queste informazioni potrebbero essere estremamente importanti nella scelta del dosaggio ottimale di farmaco, considerato che, attualmente, nella pratica clinica MMF viene somministrato ad un dosaggio fisso (2 g/die nell'adulto e 600 mg/m² nel paziente pediatrico) senza l'applicazione di strategie di *therapeutic drug monitoring*.

Questo studio ha dimostrato che la presenza di un dato polimorfismo (-331T>C) nel gene *UGT1A9* si associa ad una maggiore frequenza di episodi di leucopenia in soggetti sottoposti a trapianto di rene e in trattamento cronico con micofenolato mofetile. Tali soggetti dovrebbero essere trattati con dosaggi

Conflitto di interesse: gli autori non dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da industrie farmaceutiche. Lo studio è stato supportato da un grant del *National Institute of Health*.

Parole chiave: trapianto di rene, micofenolato mofetil, leucopenia, uridin-difosfato-glucuronosil-transferasi

Riferimento bibliografico

[Prausa SE](#) et al. *Clin Pharmacol Ther* 2009 (e-pub ahead of print).

FARMACOGENETICA DEGLI ANTIPSICOTICI E LO STUDIO CATIE - CLINICAL ANTIPSYCHOTIC TRIALS OF INTERVENTION EFFECTIVENESS

A cura della Dott.ssa Sabrina Angelini

CATIE è un ampio studio statunitense in cui è stata valutata l'efficacia clinica degli antipsicotici di seconda generazione. Lo studio ha visto l'arruolamento di circa 1500 pazienti di cui 756 hanno dato il consenso

informato per studi che prevedono analisi genetiche (Lieberman et al. *N Engl J Med.* 2005; 353(12):1209-23 & Sullivan et al. *Biol Psychiatry* 2007; 6:902-910). Per questo motivo la casistica, soprattutto in virtù della completezza e della ricchezza dei dati clinici, rappresenta una grande opportunità per gli studi di farmacogenetica. Di recente è stato pubblicato uno studio che ha valutato l'influenza di 25 varianti nei principali geni del farmaco-metabolismo, già discusso sulla Newsletter n°2 di [SIF - Farmacogenetica](#) (Grossman et al. *Genet Med.* 2008; 10:720-9).

Qui di seguito viene riportato un ulteriore studio di farmacogenetica che sfrutta la casistica CATIE, recentemente pubblicato su *Eur J Hum Genet*.

Farmacogenetica degli antipsicotici nello studio CATIE: un approccio gene-candidate.

In questo studio sono stati analizzati 2769 SNPs (*Illumina GoldenGate technology*) in 118 geni candidati, in relazione a 21 fenotipi di risposta al trattamento, tutti definiti prima dell'esecuzione dell'analisi genetica. I fenotipi analizzati comprendono tratti neurocognitivi fino alla sospensione della terapia per un qualsiasi motivo (es. aumento del peso, inefficacia). Lo scopo è identificare marcatori genetici predittivi di cambiamenti cognitivi, che riflettono misure di apprendimento e memoria verbale, memoria, funzioni motorie e attenzione.

Dalle analisi sono emerse, tra tutte, due associazioni significative, una relativa ai tratti neurocognitivi l'altra alla sospensione della terapia.

Il polimorfismo rs778604 [C>T] nel gene GRM8 (*Metabotropic Glutamate Receptor 8*), è significativamente associato a cambiamenti nella memoria verbale indotti dalla terapia con antipsicotici ($P = 0.00001$ e $P = 0.02$ dopo correzione per tutti gli SNPs studiati). In media, pazienti che presentano almeno un allele raro mostrano significativi miglioramenti dopo 8 settimane di trattamento, rispetto agli individui che presentano l'allele comune. Nessuna delle funzioni cognitive analizzate, inclusa la memoria verbale, differiva tra i gruppi di trattamento, così come il miglioramento osservato è indipendente dall'antipsicotico impiegato. In altre parole la variante rs502046 nel gene GRM8 sembra associata ad un generale miglioramento della funzione cognitiva a seguito del trattamento con antipsicotici.

Chiarire i meccanismi che stanno alla base degli effetti della variante rs502046 sul miglioramento delle funzioni cognitive è importante per lo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento della schizofrenia. Inoltre potrebbe avere grande rilevanza per lo studio del deficit cognitivo nella schizofrenia.

Lo SNP non ha una evidente funzione, è infatti localizzato nell'introne 2 di un gene che presenta numerosi siti di *splicing* alternativi. Tuttavia, gli Autori sottolineano che questo SNP è in forte *linkage disequilibrium* con molti altri SNP, tra cui l'rs17863182, localizzato in una regione altamente conservata.

La seconda associazione osservata riguarda il polimorfismo rs502046 nel gene RIMS1 (RAB3A-interacting molecule 1). Il polimorfismo [C>T] è significativamente associato alla sospensione della terapia con quetiapina ($P = 0.00009$ e $P = 0.021$ dopo correzione per tutti gli SNPs studiati). In particolare, il trattamento con quetiapina è risultato più efficace in pazienti che presentano la variante allelica rara.

Se il ruolo dello SNP rs502046 nel gene RIMS1 fosse confermato, la quetiapina rappresenterebbe il trattamento di elezione per quel 22% di individui che presentano genotipo favorevole.

I risultati osservati nel complesso rimangono equivoci, infatti nessuna delle associazioni evidenziate è rimasta significativa dopo correzione per tutti gli SNPs e tutti i fenotipi analizzati. Gli Autori comunque ottengono come tale risultato non fosse del tutto inatteso data l'ampiezza relativamente piccola della popolazione rispetto alle interrogazioni farmacogenetiche che si erano poste. Per questo gli Autori hanno ritenuto importante fornire i *P*-value delle analisi non corrette, stimolando così altri ricercatori e far sì che le associazioni osservate possano essere oggetto di replicazione. Attualmente non è possibile definire con certezza quali delle correlazioni evidenziate siano reali e quali siano invece dei falsi positivi, tuttavia, nel complesso rappresentano una importante risorsa per la comunità scientifica. Lo studio infatti ha evidenziato importanti associazioni che, se confermate, potrebbero avere rilevanti implicazioni in campo clinico.

Parole chiave: Antipsicotici, Schizofrenia, RIMS1, GRM8.

Riferimento bibliografico

[Need AC](#) et al. *Eur J Hum Genet.* 2009 (e-pub ahead of print)

UN POLIMORFISMO A LIVELLO DEL GENE *CYP4F2* CONTRIBUISCE IN MANIERA SIGNIFICATIVA ALLA VARIABILITÀ DELLA RIPOSTA AL WARFARIN IN UNA POPOLAZIONE ITALIANA

A cura della Dott.ssa Cristina Tonello

Il Warfarin è l'agente anticoagulante maggiormente utilizzato nel mondo. I *trial* clinici condotti negli ultimi decenni ne hanno costantemente dimostrato l'efficacia nella prevenzione primaria e secondaria del tromboembolismo arterioso e venoso. Nonostante il suo diffuso utilizzo, il Warfarin presenta svariate difficoltà di applicazione terapeutica. L'anticoagulazione con Warfarin necessita infatti di un costante follow-up clinico a causa della ristretta finestra terapeutica, dell'ampia variabilità del rapporto dose-risposta e delle numerose interazioni farmacologiche e alimentari. Alcuni pazienti richiedono dosi giornaliere pari o inferiori a 2 mg, mentre altri necessitano di 10 mg o più per ottenere effetti anticoagulanti comparabili. Analisi approfondite hanno rivelato che caratteristiche del paziente come l'età, la presenza di stati patologici concomitanti e la terapia con altri farmaci sono solo parzialmente responsabili di questa variabilità. La disparità dei requisiti di dosaggio del Warfarin fra pazienti potrebbe essere teoricamente dovuta a differenze nella *clearance* del farmaco, oltre che a variazioni nella sua capacità di impedire l'attività pro-coagulante nei diversi individui. Il Warfarin viene metabolizzato tramite passaggi complessi mediati dal sistema epatico del citocromo P450 (CYP). Eventuali alterazioni della funzionalità enzimatica potrebbero influenzare la *clearance* del Warfarin, portando all'accumulo del farmaco e quindi a una risposta variabile alla terapia. Un altro possibile meccanismo alla base della variabilità dose-risposta potrebbe essere riconducibile a differenze di attività della vitamina K epossido reduttasi (VKOR). La VKOR ricicla la vitamina K nella sua forma ossidata, la vitamina KH₂. La vitamina KH₂ è necessaria per la gamma-carbossilazione dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X. Il trattamento con Warfarin interferisce nel riciclaggio della vitamina K, impedendo la carbossilazione e determinando quindi una ridotta attività procoagulante di questi fattori. Di conseguenza, si è andati alla ricerca di una potenziale spiegazione genetica della variabilità osservata nel metabolismo del Warfarin e della sua capacità di inibire la gamma-carbossilazione, in modo da ottenere una comprensione più chiara e completa della variabilità individuale del rapporto dose-risposta. Da sempre il monitoraggio della terapia con Warfarin viene fatto eseguendo periodicamente il dosaggio dell'INR aggiustando la dose terapeutica di volta in volta. L'enantiomero S del Warfarin viene convertito a 6- e 7-idrossi-Warfarin dal citocromo P450 isoforma 2C9 (CYP2C9) ed escreto nella bile, mentre l'enantiomero R viene metabolizzato da CYP1A1, CYP1A2 e CYP3A4 ai corrispondenti alcoli inattivi che vengono escreti a livello renale. In pazienti recanti l'allele *wild type* (CYP2C9*1), l'S-Warfarin viene metabolizzato normalmente, con un modesto incremento dell'INR. Al contrario, pazienti portatori del polimorfismo CYP2C9*2 (CGT>TGT nell'esone 3 del gene corrispondente) e/o CYP2C9*3 (ATT>CTT nell'esone 7 del gene corrispondente) presentano un metabolismo alterato del farmaco. In particolare, pazienti che presentino uno o entrambi questi polimorfismi richiedono un dosaggio ridotto di Warfarin e presentano un rischio da 2 a 3 volte più elevato degli altri di sviluppare un evento avverso quando intraprendano un trattamento con Warfarin. L'effetto dei polimorfismi diventa meno rilevante nel prosieguo della terapia, una volta che la dose terapeutica sia conosciuta. Sono stati pubblicati negli ultimi anni numerosi studi clinici che hanno messo in evidenza il ruolo di questi due polimorfismi sulla sensibilità individuale al trattamento con Warfarin. In particolare, Aithal et al (2008) hanno confrontato pazienti che hanno richiesto un trattamento con dosaggio normale di Warfarin, con pazienti la cui dose terapeutica era ≤10.5 mg/settimana. È emerso da questo studio che nel gruppo dei pazienti richiedenti più basse dosi terapeutiche, oltre ad esserci una maggior predisposizione (rischio aumentato di 3-4 volte) allo sviluppo di emorragia nel periodo iniziale del trattamento, era presente una frequenza dei polimorfismi CYP2C9*3 e CYP2C9*2 di 6 volte maggiore rispetto al gruppo di controllo.

Il Warfarin inibisce inoltre l'azione della vitamina K-epossido reduttasi, il cui gene codificante (VKORC1) è stato scoperto recentemente (2004). Sono stati descritti vari polimorfismi caratterizzanti questo gene, in

particolare il polimorfismo 1639G>A (anche indicato come VKOR 3673), in relazione di significativo linkage disequilibrium con il polimorfismo 1173C>T, è stato associato ad una diminuita espressione di VKORC1 in vitro. Il polimorfismo è risultato inoltre predittivo della variabilità di risposta riscontrata nei pazienti che assumono Warfarin in pazienti di diverse etnie. Sono stati sviluppati dai ricercatori degli algoritmi per il calcolo a priori del dosaggio terapeutico del Warfarin sulla base di fattori sia clinici (etnia, tabagismo, utilizzo di amiodarone, INR target) che farmacogenetici (CYP2C9*2, CYP2C9*3 e VKORC1-1639G>A).

In un recente lavoro Caldwell *et al* (*Blood*, 2008), attraverso metodologia microarray Affimetrix, hanno evidenziato una nuova variante di DNA (rs2108622) associata con il dosaggio del Warfarin. Tale variante si trova nel gene *CYP4F2* che codifica per il citocromo P450 4F2. Questo polimorfismo in *CYP4F2* influenza l'attività enzimatica del citocromo che diminuisce di circa il 60% rispetto all'enzima *wild-type*.

Lo scopo del lavoro è stato quello di confermare l'associazione di questa variante con il dosaggio richiesto di Warfarin in una popolazione italiana e di stabilire il suo contributo relativo nello spiegare la variabilità inter-individuale al fine di valutare la sua utilità clinica come nuovo biomarker genomico.

I pazienti (141, tutti caucasici) sono stati reclutati presso il Policlinico di Roma (Università Tor Vergata) e gli autori hanno considerato la dose media settimanale di Warfarin (*mean weekly Warfarin doses*, MWWD, mg) necessaria per raggiungere e stabilizzare l'INR target (2-3 per fibrillazione atriale e trombosi venosa profonda, 2,5-3,5 per protesi valvola aortica e 3-4 per protesi valvola mitralica). Lo snip rs 2108622 (C>T) era valutato attraverso *real-time* PCR utilizzando sonde Taqman. La MWWD aumenta linearmente (20.54, 24.19 e 38.44 mg rispettivamente per i genotipi CC, CT e TT) con un evidente effetto additivo dell'allele T.

I risultati di questo lavoro mostrano che i pazienti TT necessitano per raggiungere l'INR target di 5,49 mg/die contro i 2,93 mg/die dei pazienti CC. Inoltre gli autori mostrano i risultati di un'analisi di regressione lineare multipla dove hanno considerato la MWWD come variabile dipendente e VKORC1-1173C>T, VKORC13730G>A, CYP2C9*2 e CYP2C9*3 (finora considerati i più importanti fattori genetici nel determinare il dosaggio del Warfarin) e infine CYP4F2 C>T come variabili indipendenti. Il più grande contributo genetico alla MWWD è dato dalla variante allelica VKORC1-1173C>T (R^2 parziale 20%), mentre la presenza di CYP4F2 sembra contribuire maggiormente rispetto alla variante CYP2C9*3 (R^2 parziale 6,3% rispetto a 3,8%). Al contrario di CYP2C9*2 e CYP2C9*3 che sono associati a bassi dosaggi di Warfarin, CYP4F2 C>T è associata ad alti valori della MWWD. Con questa nuova variante allelica la variabilità interindividuale di risposta al Warfarin spiegabile con i soli fattori genetici (5 snips) raggiunge il 45%. Tenendo conto anche del peso e dell'età è possibile arrivare a spiegare più del 60% della variabilità di risposta al trattamento con Warfarin predicendo in modo più esatto la dose necessaria del farmaco senza incorrere in eventi avversi gravi o nella mancanza di efficacia.

I risultati di questo lavoro mostrano che la variante rs2108622 del gene *CYP4F2* contribuisce per circa il 7% alla variabilità interindividuale osservata nella dose di Warfarin necessaria per raggiungere l'INR terapeutico.

Parole chiave: CYP4F2, Warfarin.

Riferimento bibliografico

[Borgiani P](#) et al. *Pharmacogenomics* 2009, 10 (2):261-6

MUTAZIONI A CARICO DEL 12S rRNA MITOCONDRIALE ASSOCIATE A VESTIBULOPATIA BILATERALE IDIOPATICA O INDOTTA DA AMINOGLICOSIDI

A cura della Dott.ssa Emanuela Marras e del Dott. Gianpaolo Perletti

La vestibulopatia bilaterale (BV) si presenta clinicamente con un quadro di instabilità al buio, oscillopsia e ridotta memoria spaziale dovuti ad atrofia secondaria ippocampale. I fattori predisponenti alla vestibulopatia periferica sono ancora poco conosciuti. Sulla base dei rari casi familiari di BV, è stato dimostrato che alcuni fattori genetici sono in linkage con tale patologia, a livello di un locus in 6q. Un recente studio inoltre indica che soggetti portatori di specifici alleli di geni implicati nello stress ossidativo possono mostrare un'incrementata suscettibilità a BV indotta da aminoglicosidi.

Diverse mutazioni a carico del DNA mitocondriale (mtDNA) sono state identificate come potenziali fattori di predisposizione a ipoacusie. Mutazioni predisponenti a sordità non-sindromica (NSHL) o indotta da aminoglicosidi (AIHL) sono state identificate soprattutto a livello del 12S rRNA sia in casi sporadici che familiari. A tale proposito l'rRNA ribosomiale mitocondriale 12S (12SrRNA) è considerato uno "hot spot" per mutazioni associate a NSHL e a AIHL. Sebbene l'ototossicità causata da aminoglicosidi sia la causa più comune di disfunzione vestibolare bilaterale, il ruolo delle mutazioni a carico del 12S rRNA non è mai stato studiato in modo sistematico.

Nei soggetti affetti da sindrome di Ménière con vertigini resistenti al trattamento standard vengono somministrati aminoglicosidi sotto forma di gocce da instillare direttamente nell'orecchio; in tale contesto gli aminoglicosidi producono effetti tossici di entità maggiore a livello vestibolare rispetto che a livello cocleare. Tuttavia anche la somministrazione sistemica di aminoglicosidi causa BV anche non accompagnata da ipoacusia.

Elstner e collaboratori hanno valutato la frequenza di mutazioni in 12S rRNA in pazienti con BV, esposti o no ad aminoglicosidi. Sono inoltre state analizzate la prevalenza di alcune mutazioni in un gruppo di volontari sani in cui sono state escluse disfunzioni vestibolari, e la conservazione filogenetica delle mutazioni in questione. A tale proposito sono stati sequenziati i 12S rRNA di 66 pazienti con BV con precedente esposizione a aminoglicosidi (n=15) o senza esposizione ad aminoglicosidi (n=51), e di 155 volontari sani con funzione vestibolare intatta. I risultati dei sequenziamenti sono stati confrontati con 2704 sequenze pubblicate (*Human Mitochondrial Genome Database*). L'analisi ha mostrato, nella popolazione esaminata, l'assenza di mutazioni patogeniche quali la A1555G e la C1494T, ma ha identificato quattro mutazioni (T669C, C960del, C960ins, T961G) che potrebbero essere associate a BV. Le mutazioni sono prevalenti nei pazienti senza precedente esposizione ad aminoglicosidi; la presenza di tali polimorfismi nei controlli e la debole conservazione evolutiva delle stesse mutazioni fa sì che il loro ruolo patogenico nello sviluppo di BV e nelle disfunzioni cocleari sia, tuttavia, ancora da approfondire.

La patogenicità delle mutazioni mitocondriali è notoriamente difficile da determinare. La storia evolutiva del DNA mitocondriale è infatti caratterizzata da modificazioni provenienti da popolazioni distanti tra loro e da aplogruppi individuati da set di polimorfismi ben definiti. Pertanto, anche nel caso di caratteri trasmessi per via materna, la caratterizzazione di mutazioni patogeniche è difficile, e diventa ancora più complessa quando la mutazione rappresenta solo una parte di un processo multifattoriale. Per quanto riguarda i polimorfismi dell'rRNA mitocondriale, il ruolo di una singola mutazione puntiforme è ulteriormente complicato dal fatto che essa non genera una sostituzione aminoacidica ma induce solo una modifica della struttura secondaria e terziaria dell'rRNA, che ne può alterare o meno il corretto funzionamento dello stesso, o la sua attivazione quale recettore "patologico" di un farmaco.

Nello studio di Elstner non sono stati individuati pazienti portatori delle mutazioni A1555G e la C1494T né in casi storici, precedentemente trattati con aminoglicosidi, né nei casi di BV idiopatica analizzati. Nello stesso studio tuttavia sono state individuate le mutazioni T699C, C960del, C960ins e T961G, che sono state quindi proposte quali mutazioni coinvolte nella suscettibilità a BV, NSHL e AIHL. La mutazione T699C è stata identificata in una delle 29 famiglie con NSHL ma non nei 130 controlli ed è ritenuta dagli autori potenzialmente patogenica, data la sua relativa buona conservazione a livello filogenetico e la scarsa prevalenza nei controlli. In letteratura tuttavia non ci sono prove della sua patogenicità: data la scarsa numerosità del campione analizzato, gli autori concludono che la mutazione T699C dovrà essere studiata ulteriormente.

Delezioni, inserzioni e sostituzioni nucleotidiche nella regione compresa tra 956 e 965, scarsamente conservata, sono state ripetutamente associate alla genesi di disfunzioni mitocondriali in NSHL e AIHL. La mutazione T961G è stata individuata in 5 pazienti pediatriche con ipoacusie, senza storia di esposizione ad aminoglicosidi, ma non è stata identificata in 226 controlli caucasici e 324 controlli cinesi. Questa mutazione è stata associata a NSHL. La mutazione C960ins è stata riportata co-segregare con la mutazione A1555G in un esteso pedigree cinese con 136 familiari affetti da sordità. La mutazione C1494T è stata individuata in un pedigree con 20 soggetti affetti da ipoacusie, anche farmaco-indotte. Questi studi sembrano implicare la natura "patogenica" delle mutazioni attorno alla posizione 961 in NSHL e AIHL, e un possibile ruolo nello sviluppo di BV. Tre dei 65 pazienti analizzati nel presente lavoro presentavano polimorfismi attorno al nucleotide 961. Il fatto che un paziente con T961G sia un familiare di un altro paziente T960del+G951A con BV associata ad aminoglicoside e sordità, supporta ulteriormente l'ipotesi di una natura patogenica di tali mutazioni.

A commento di questi dati, va detto che, benché queste mutazioni siano piuttosto rare, esse possono essere individuate con frequenze paragonabili anche in gruppi di controllo, come anche nella popolazione normale. Recenti studi filogenetici hanno identificato le variazioni attorno al np961 come potenziali marker di aplogruppi.

Dallo studio emerge che non è stata dimostrata patogenicità per le mutazioni mitocondriali prese in considerazione nel gruppo di pazienti portatori di BV confrontati al gruppo di controllo. La potenziale patogenicità delle mutazioni identificate per lo sviluppo di NSHL e AIHL dovrà quindi essere ulteriormente indagata.

In conclusione, gli autori affermano che il ruolo patogenico di tali mutazioni nello sviluppo di vestibulopatie bilaterali resta ancora ancora indefinito.

Parole chiave: vestibulopatia bilaterale, sordità, tossicità da aminoglicosidi, mtDNA

Riferimento Bibliografico

[Elstner M](#) et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008, 377:379-83

VARIANTI GENICHE DEL *PATHWAY* PI3K/PTEN/AKT E mTOR SONO ASSOCIATE AGLI *OUTCOME* CLINICI IN PAZIENTI CON CARCINOMA ESOFAGEO TRATTATI CON CHEMIORADIOTERAPIA

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

L' *American Cancer Society* stima che nel 2008 siano stati diagnosticati 16400 nuovi casi di cancro esofageo (EC): sia per l'adenocarcinoma che per il carcinoma a cellule squamose, il trattamento standard prevede l'intervento chirurgico, preceduto da radio e chemioterapia (tra cui fluoropirimidine, tassani e composti del platino), ma, nonostante l'approccio multimodale, la sopravvivenza a 5 anni è solamente del 25-28%. La risposta alla radio e alla chemioterapia è influenzata da diversi fattori, tra cui età, sesso, etnia, interazione tra farmaci, ma anche da variazioni genetiche che, influenzando farmacocinetica e dinamica, possono modificare la sensibilità e la resistenza al trattamento.

In questo studio è stato analizzato se varianti geniche a carico del *pathway* PI3K (fosfoinositide 3 chinasi)/PTEN (*phosphatase and tensin homolog*)/AKT (*v-akt murine thymoma viral oncogenic homolog*)/mTOR (*mammalian target of rapamycin*), responsabile dell'equilibrio tra apoptosi e sopravvivenza cellulare e spesso attivato nei tumori, incluso EC, potessero influenzare gli *outcome* clinici in pazienti trattati con chemioradioterapia.

Tra il 1985 e il 2003 presso il *M.D. Anderson Cancer Center* dell'Università del Texas, sono stati arruolati 210 pazienti, di cui 174 con adenocarcinoma operabile e 36 con carcinoma a cellule squamose, sottoposti a chemioradioterapia prima dell'intervento chirurgico o a chemioterapia induttiva seguita da chemioradioterapia e chirurgia. *End-point* dello studio sono stati la risposta alla terapia, definita come nessun carcinoma residuo nel sito primario del tumore, la sopravvivenza e la comparsa di recidive.

E' stata analizzata l'associazione tra questi *end-point* e 16 polimorfismi di singolo nucleotide (SNP) a carico di *PI3KCA*, *PTEN*, *AKT1*, *AKT2* e *FRAP1*, codificante per mTOR.

Il campione di DNA era disponibile da 207, di cui 186 (90%) di razza bianca; visto quindi il basso numero di pazienti degli altri gruppi etnici, l'attenzione è stata focalizzata solo su questi. Il 95% dei pazienti erano fumatori e il 33,1% faceva uso quotidiano di alcol. Il 97% dei pazienti aveva un carcinoma di grado IIA, 177 (95%) hanno ricevuto fluoropirimidine, 132 (71%) un composto del platino e 94 (51%) un tassano. Il *follow-up* è durato in media 18,8 mesi, l'*overall survival* è stato di 34,5 mesi e si sono osservati 59 casi di recidiva e 97 morti.

Due SNP di *AKT*, *AKT1:rs2498804* e *AKT2:rs892119*, sono associati significativamente ad un aumento del rischio di recidiva [*hazard ratio* (HR) 2,21 (95% CI 1,06-4,60) e 3,30 (95% CI 1,64-6,66 rispettivamente)], anche quando il campione è stratificato in base al trattamento chemioterapico. Inoltre la sopravvivenza libera

da malattia è drasticamente diversa nei pazienti *wild-type* per AKT2:rs892119 (42 mesi) rispetto ai pazienti con una o due varianti alleliche (12 mesi). PTEN:rs12357281 è invece associato a una riduzione del rischio di recidiva (HR=0,34, 95% CI 0,13-0,87), con quadro simile per i gruppi trattati con fluoropirimidine e tassani.

Due SNP di *FRAP1*, rs11121704 e rs2295080, incrementano il rischio di morte (HR=3,53, 95% CI 1,48-8,39 e HR=4,19, 95% CI 1,83-9,61 rispettivamente), anche nei gruppi trattati con fluoropirimidine e tassani, mentre due SNP di *AKT1* e *AKT2* (AKT1:rs1130214 e AKT2:rs892119) lo aumentano solo per i pazienti trattati con i tassani, rispettivamente di circa 9 (95% CI 1,56-51,17) e 3,5 volte (95% CI 1,43-8,78). Queste varianti genetiche sembrano quindi correlate solo alla terapia con tassani, anche se le piccole dimensioni del campione potrebbero influenzare il risultato.

Pazienti eterozigoti per AKT1:rs3803304 hanno avuto una migliore risposta alla chemioterapia rispetto a pazienti *wild-type* (OR=0,50, 95% CI 0,25-0,99), mentre due polimorfismi correlati ad una scarsa sopravvivenza, AKT2:rs892119 e FRAP1:rs11121704, sono anche associati ad una minor risposta al trattamento rispettivamente con fluoropirimidine (OR=2,98, 95% CI 1,33-6,68) e tassani (OR=4,12, 95% CI 1,18-14,37) e solo con tassani (OR=2,76, 95% CI 1,04-7,37).

In conclusione, lo studio ha evidenziato associazioni significative tra comuni varianti genetiche del *pathway* PI3K/PTEN/AKT/mTOR e *outcome* clinici in pazienti con EC.

Sebbene lo studio sia limitato a pazienti trattati con chemioterapici, gli autori non sono in grado di stabilire se questi marker siano predittivi della risposta ai farmaci o fattori prognostici, sottolineando l'importanza di condurre uno studio per analizzare l'impatto di questi polimorfismi in un gruppo controllo costituito da pazienti sottoposti esclusivamente a intervento chirurgico.

Se validati come marker predittivi della risposta a chemioterapici, questi risultati, integrati con dati clinici, epidemiologici e genetici, potrebbero diventare la base per una terapia personalizzata per i pazienti con EC, consentendo la selezione di una terapia ottimale in grado di fornire i massimi benefici e di ridurre la tossicità.

Parole chiave: PI3K/PTEN/AKT/mTOR, carcinoma esofageo, risposta ai farmaci

Riferimento bibliografico:

[Hildebrandt MAT](#) et al. *J Clin Oncol* 2009, 27(6): 857-71

IL POLIMORFISMO VAL(108/158)MET DEL GENE CATECOL-O-METILTRANSFERASI INFLUENZA LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO ANTIDEPRESSIVO CON PAROXETINA IN UNO STUDIO NATURALISTICO

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

Malgrado che gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) abbiano come bersaglio selettivo il trasportatore della serotonina, l'opinione comune è che sia virtualmente impossibile modificare il sistema serotoninergico senza alterare la neurotrasmissione catecolaminergica. In altre parole, è stato postulato da vari Autori che gli SSRI possano aumentare la trasmissione dopaminergica e noradrenergica, e che questo possa contribuire alla risposta clinica. Nel contesto della farmacogenetica, questo indurrebbe a ipotizzare che polimorfismi funzionali di geni implicati nell'inattivazione della dopamina e noradrenalina possano influenzare la risposta clinica al trattamento con SSRI. Il polimorfismo rs4680 del gene catecol-O-metiltransferasi (COMT), responsabile della degradazione metabolica della dopamina e noradrenalina, è caratterizzato da una sostituzione di valina (Val) con metionina (Met) nella posizione 108(COMT solubile)/158(COMT trans-membrana) della catena aminoacidica, ed è noto influenzare l'attività dell'enzima COMT secondo un pattern trimodale: alta attività enzimatica negli individui omozigoti Val/Val, attività intermedia negli eterozigoti Val/Met e bassa attività enzimatica negli omozigoti Met/Met. Gli Autori in questo studio hanno valutato l'effetto del polimorfismo rs4680 sulla risposta al trattamento antidepressivo con paroxetina, in un campione omogeneo di pazienti affetti da depressione maggiore.

In questo studio sono stati arruolati 55 pazienti non ospedalizzati con episodi di depressione maggiore non accompagnata da sintomi psicotici. Dopo 5 giorni di *washout* da farmaci, i pazienti sono stati sottoposti al trattamento per 4 settimane con paroxetina. Il dosaggio individuale (compreso tra 20-40 mg/day) è stato ottimizzato nella prima settimana, e mantenuto invariato nelle tre settimane successive. La benzodiazepina flurazepam (15 mg) è stato l'unico altro psicotropo concesso ai pazienti. Per valutare la severità della patologia e la risposta clinica al trattamento con paroxetina è stata utilizzata la *Hamilton depression rating scale* (HDRS) al tempo $t=0$ e successivamente ad intervalli di una settimana ($t=1$, $t=2$, $t=3$, $t=4$ settimane). Le variazioni dei punteggi HDRS nel corso delle 4 settimane sono state analizzate mediante il test ANOVA per misure ripetute.

La distribuzione genotipica osservata del polimorfismo rs4680 rispetta l'equilibrio di Hardy-Weinberg (Val/Val $n=14$, Val/Met $n=28$, Met/Met $n=13$, $\chi^2=0.019$, $p=0.891$). Il polimorfismo rs4680 non risulta associato alle caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti considerati (sexo, età, età di insorgenza della malattia, numero dei precedenti episodi di malattia, durata dell'episodio in corso, severità della depressione a $t=0$ e dose giornaliera di paroxetina). Il trattamento antidepressivo con paroxetina, indipendentemente dal polimorfismo rs4680, diminuisce in maniera significativa il punteggio HDRS nel corso delle 4 settimane ($F=4.55$; df 4.180; 0.0016). Dall'analisi statistica risulta che il polimorfismo rs4680 e la durata dell'episodio di malattia in corso, ma non l'età o la dose giornaliera di paroxetina, sono gli unici fattori in grado di influenzare in maniera significativa la diminuzione del punteggio HDRS. Infatti, se si stratificano i pazienti in base al polimorfismo rs4680, la diminuzione nel tempo dei punteggi HDRS differisce in maniera significativa nei 3 gruppi di pazienti (interazione genotipo rs4680 x tempo: $F=2.83$; df 8.180; $p=0.0055$). La migliore risposta clinica si osserva nei pazienti Met/Met, la peggiore nei pazienti Val/Val. In particolare, i pazienti Val/Val hanno un rischio maggiore di avere uno score HDRS peggiore alla terza e quarta settimana di trattamento (rispettivamente, $\beta=0.396$, $t=2.19$, $p=0.0336$ e $\beta=0.402$, $t=2.22$, $p=0.0317$). Infine, in un modello di regressione logistica viene confermato l'effetto significativo del polimorfismo rs4680 sulla riduzione del 50% del punteggio HDRS a 4 settimane ($\chi^2=8.916$, df 2, $p=0.0116$). In particolare, i pazienti Met/Met hanno al termine del trattamento una diminuzione del punteggio HDRS maggiore del 31.4% rispetto ai pazienti omozigoti Val/Val (-18.53 vs -12.71).

Gli studi clinici che hanno indagato l'effetto del polimorfismo rs4680 sulla risposta al trattamento con antidepressivi hanno finora fornito risultati contrastanti. Questo lavoro mostra per la prima volta un'associazione del polimorfismo rs4680 con una migliore risposta al trattamento con SSRI in pazienti di origine caucasica. I punti di forza dello studio, rispetto ai lavori precedenti, sono l'uniformità del trattamento farmacologico utilizzato (monoterapia) e la maggior robustezza dell'analisi statistica utilizzata. Esistono tuttavia alcuni aspetti che limitano lo studio. In primo luogo, il ridotto numero di pazienti rende necessaria la conferma dell'associazione del polimorfismo rs4680 in un maggior numero di pazienti. In secondo luogo, sebbene la scelta dello studio naturalistico abbrevia la distanza esistente tra ricerca e pratica clinica, non permette un controllo adeguato di potenziali fattori confondenti (per esempio la compliance del paziente, fattori ambientali, etc). Inoltre, nell'analisi della covarianza sono stati presi in considerazione unicamente il numero dei precedenti episodi di malattia e la durata dell'episodio in corso, ma non altri fattori che possono influenzare l'efficacia del trattamento, come per esempio l'utilizzo precedente di altri farmaci. Infine, ulteriori studi sono necessari al fine di valutare la possibile interazione di rs4680 con altri polimorfismi tra cui l'inserzione/delezione del promotore del gene del trasportatore della serotonina (5HTT), che studi precedenti hanno mostrato influenzare la risposta agli antidepressivi ed interagire con rs4680 nel modulare lo stato d'ansia ed alcuni tratti di personalità.

Il polimorfismo Val(108/158)Met del gene COMT influenza la risposta clinica al trattamento antidepressivo con paroxetina in maniera inversamente proporzionale all'attività dell'enzima COMT: la migliore risposta clinica si osserva nei pazienti Met/Met, la peggiore nei pazienti Val/Val.

Parole chiave: COMT, polimorfismo rs4680, paroxetina, risposta antidepressiva

Riferimento bibliografico

[Benedetti F](#) et al. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009; 203(1):155-60

I POLIMORFISMI DEI GENI SLC6A4 E HTR2A INFLUENZANO LA RISPOSTA ALLA TERAPIA ANTIDEPRESSIVA

A cura della Dott.ssa Maria Elisa Bersia

La maggior parte dei farmaci antidepressivi agisce aumentando i livelli sinaptici di serotonina, per questo motivo la variazione genetica nei geni serotonina-correlati è in grado di influenzare l'efficacia della terapia antidepressiva.

La maggior parte degli studi che cercano la correlazione tra variazioni genetiche nei geni della serotonina e risposta antidepressiva, si sono concentrati sui polimorfismi nel gene del trasportatore della serotonina (SLC6A4), che è il bersaglio degli SSRI e della maggior parte dei TCAs. I due polimorfismi che hanno dimostrato di modificare l'espressione di SLC6A4 sono l'allele breve 5-HTTLPR e SLC6A4 introne 2.

Scopo di questo studio è stato verificare se 9 polimorfismi di 4 geni del recettore della serotonina (HTR1B, HTR2A, HTR5A e HTR6) e del gene del trasportatore della serotonina (SLC6A4) potessero esercitare una loro possibile influenza sulla risposta antidepressiva in una popolazione con depressione unipolare.

E' stata monitorata una popolazione di 166 soggetti (52 uomini, età media 43.42 ± 11.34 anni) con depressione unipolare, provenienti dalla ADC (*Affective Disorder Clinic*), Dipartimento di Psichiatria del *Ninewells Hospital*, Dundee, UK (dati rilevati per 163 pazienti).

Tra i criteri di inclusione vi sono: età compresa tra 18 e 65 anni con depressione unipolare con un punteggio di Hamilton minimo di 18, origine caucasica, trattamento antidepressivo secondo un regime protocollato che prevedeva, in una prima fase, l'aggiustamento posologico nelle terapie in corso in cui il farmaco era somministrato in dose inadeguata; se la terapia in atto era un SSRI, come secondo trattamento è stato scelto un TCA e viceversa.

Il protocollo prevedeva la somministrazione di un primo antidepressivo per un periodo di almeno 6 settimane, prima di iniziare l'accertamento clinico (valutazione HAMD, *Hamilton Depression Rating Scale*) e di proseguire poi la terapia con un secondo farmaco per almeno 18 settimane.

La risposta è stata definita come riduzione minima del 50% del punteggio iniziale di HAMD; la remissione completa è stata fissata ad un punteggio HAMD minore o uguale a 7.

La popolazione depressa di prima diagnosi (dati rilevati per 70 pazienti) è risultata provenire dal Dipartimento di Psichiatria del *Royal Edimburgh Hospital*: età massima 22 anni, disturbo depressivo unipolare. L'accertamento clinico è avvenuto dopo 12 settimane dall'inizio della terapia.

I risultati sono stati organizzati distinguendo tra terapia iniziale, secondo trattamento, trattamento con paroxetina, pazienti con depressione unipolare di prima diagnosi.

Questa indagine ha portato ai seguenti risultati:

Allele breve 5-HTTLPR: polimorfismo di delezione/inserzione di 44bp nella regione regolatoria adiacente all'estremità 5' del gene SLC6A4.

Gli omozigoti sono associati a remissione (OR=4.00, P=0.04) e risposta (OR=5.06, P=0.02) in seguito al secondo trattamento, mentre un'alta frequenza di eterozigoti si ritrovano nei gruppi di *non-remission* e *non-response*. Questi risultati suggeriscono che l'allele breve sia recessivo. Un andamento simile a quello osservato si riscontra nella terapia iniziale e con paroxetina, sebbene non ci sia significatività. Nel gruppo dei pazienti depressi di prima diagnosi il genotipo omozigote è più frequente nei *responders* alla terapia antidepressiva (28%R *responder* vs 14%NR *non-responder*, $\chi^2=5.88$, P=0.05).

Il genotipo 5-HTTLPR non influenza l'incidenza di ADR ($\chi^2=0.39$, P=0.82).

SLC6A4 introne 2: polimorfismo VNTR (variable number of tandem repeats) formato da 9, 10 o 12 copie di un elemento ripetuto (16-17 paia di basi) a livello dell'introne 2 del gene SLC6A4.

Dopo il trattamento iniziale, i pazienti unipolari omozigoti sono significativamente associati alla mancanza di remissione (OR=0.38, P=0.02) e di risposta (OR=0.42, P=0.01).

Dopo la seconda terapia e nel trattamento con paroxetina gli omozigoti sono stati più frequentemente *non-remitters* e *non-responders*, ma senza rilevanza statistica.

Non sono state osservate associazioni significative tra incidenza di reazioni avverse (ADR) e questo genotipo ($\chi^2=3.08$, P=0.55).

HTR2A T₁₀₂C e C₁₃₅₄T (SNP, cambio di His con Tyr in posizione 452)

Il polimorfismo HTR2A C₁₃₅₄T mostra un'associazione significativa con remissione (OR=7.50, P=0.002) e risposta (OR=5.25, P=0.01) dopo il trattamento con paroxetina.

Nella terapia con paroxetina gli eterozigoti per il polimorfismo C₁₃₅₄T sono significativamente associati con una maggior efficacia del farmaco: è riscontrabile infatti un'alta frequenza di eterozigoti nei *remitters* e nei *responders*, rispetto ai *non-remitters* (OR= 7.50, P=0.002) ed ai *non-responders* (OR= 5.25, P=0.01). Il genotipo T₁₀₂C non influenza remissione ($\chi^2=0.65$, P=0.72) e risposta ($\chi^2=1.36$, P=0.51), ma è associato all'incidenza di ADR ($\chi^2=9.73$, P=0.008).

Sia dopo terapia iniziale che in seguito allo *switch* terapeutico i due polimorfismi non influenzano né la remissione, né la risposta, né l'incidenza di ADR.

HTR1B A₁₆₁T, HTR1BC₈₁₆G, HTR5AG₁₉C, HTR5A A₁₂T e HTR6 C₂₆₇T

Nei rimanenti geni dei recettori della serotonina, per ogni polimorfismo studiato non si riscontra una frequenza significativa di un genotipo in un gruppo specifico.

In disaccordo con la scoperta, alcuni studi correlano la presenza del polimorfismo 5-HTTLPR con una ridotta efficacia dei trattamenti antidepressivi.

Questo può essere spiegato da una serie di variabili che diversificano tra loro gli studi: l'utilizzo di criteri diversi per misurare la risposta (che portano a considerare lo stesso individuo *responder* in uno studio e *non-responder* in un altro); l'inclusione nei vari studi di pazienti depressi diversi (unipolari, bipolari, entrambi); la variazione del periodo dopo il quale è avvenuta la valutazione del punteggio HAMD.

Gli Autori sottolineano alcuni punti di forza di questo studio:

- sono state prese in considerazione sia la risposta che la remissione, per trovare una maggior frequenza di omozigoti in entrambi i gruppi (*responder* e *remitter*);
- la popolazione studiata soffriva unicamente di depressione unipolare, dividendo all'interno dello studio i pazienti di prima diagnosi e quelli unipolari conclamati, confermando che il polimorfismo porta alle stesse conseguenze in entrambe le tipologie;
- lo studio ha distinto la terapia iniziale da quella a lungo termine.

Per quanto riguarda il polimorfismo SLC6A4 introne 2 sono stati pubblicati solamente due studi in passato, che confermano quanto emerso dallo studio e cioè: associazione favorevole tra omozigosi dell'allele breve 5-HTTLPR e risposta terapeutica, omozigosi SLC6A4 introne 2 12-copy e risposta scarsa.

I dati riguardanti la terapia a base di paroxetina, che correlano i 2 polimorfismi situati nel gene HTR2A all'esito terapeutico, suggeriscono un'azione paroxetina-specifica. Sembra che questo recettore sia sovraespresso nei pazienti depressi e che in seguito al trattamento con paroxetina, tale recettore venga down-regolato.

Il polimorfismo HTR2A C₁₀₂T ha mostrato una possibile correlazione con la suscettibilità agli effetti collaterali dopo trattamento con paroxetina, anche se gli Autori ammettono che l'esiguo numero di pazienti che ne hanno sofferto presuppone la massima cautela nell'interpretazione del dato.

Nello studio è stata dimostrata una significativa associazione tra l'omozigosi per il polimorfismo 5-HTTLPR del gene SLC6A4 e la remissione/risposta alla terapia dopo il secondo trattamento antidepressivo; l'omozigosi SLC6A4 introne 2 è associata invece a minor risposta terapeutica.

Il genotipo HTR2A C₁₃₅₄T è significativamente associato ad una maggior efficacia della paroxetina.

Conflitti d'interesse: nessuno dichiarato, lo studio è stato finanziato dal Medical Research Council.

Parole chiave: serotonina, depressione, antidepressivi, polimorfismo, farmacogenetica

Riferimento bibliografico

[Wilkie MJV et al. *The Pharmacogenomics Journal* 2009, 9: 61–70](#)

**GRUPPO DI LAVORO SULLA FARMACOGENETICA
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php

Direttore	Prof. Carlo Riccardi (Presidente eletto SIF, Università di Perugia)
Coordinatori	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Sabrina Angelini (Università di Bologna) Dott.ssa Maria Elisa Bersia (ASL CN1, Savigliano) Dott. Dario Cattaneo (Azienda Ospedaliera – Polo Universitario “Luigi Sacco”, Milano) Dott. Emanuela Marras (Università dell’Insubria) Dott. Gianpaolo Perletti (Università dell’Insubria) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Cristina Tonello (Università di Milano) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Supervisione	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano) Prof. Diego Fornasari (Università di Milano) Prof. Armando Genazzani (Università del Piemonte Orientale)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAIMER – Leggere attentamente

Gli autori e redattori del Gruppo di Lavoro sulla Farmacogenetica sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, 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/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php, sulle relative newsletter, 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.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter “SIF – Farmacogenetica” senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.