



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

Sommario

- Farmacogenetica della reazione di glucuronizzazione nel trattamento e prevenzione del cancro: *focus on tamoxifene*
- Il polimorfismo recettoriale DRD4 48bp VNTR ma non 5-HT2C Cys23Ser e' correlato all'aumento di peso indotto dalla terapia antipsicotica
- Mutazioni di *PIK3CA* sono associate con resistenza clinica a anticorpi monoclonali anti-EGFR nel carcinoma colo rettale
- Un aplotipo comprensivo di 4 diverse varianti alleliche di *UGT* aumenta il rischio di iperbilirubinemia in pazienti HIV-positivi trattati con indinavir
- Influenza di un polimorfismo del gene *CYP3A5* sulla dose giornaliera richiesta di tacrolimus e sulla comparsa di rigetto acuto d'organo in pazienti portatori di trapianto renale
- Un polimorfismo a livello del gene che codifica per *PPAR-alpha* contribuisce alla differenza di attivazione della trascrizione in seguito a trattamento con acidi grassi omega-3

FARMACOGENETICA DELLA REAZIONE DI GLUCURONAZIONE NEL TRATTAMENTO E PREVENZIONE DEL CANCRO: FOCUS SUL TAMOXIFENE

A cura della Dott.ssa Sabrina Angelini

Il Tamoxifene (TAM) è ampiamente impiegato nella prevenzione e trattamento del tumore alla mammella, positivo al recettore per gli estrogeni, indipendentemente da fattori quali menopausa o età del paziente. L'impiego di TAM ha sicuramente contribuito a ridurre l'incidenza di mortalità per tale tumore; ciò nonostante tra i pazienti trattati c'è una sostanziale variabilità interindividuale nello sviluppo di resistenza al trattamento ed incidenza di eventi avversi, per i quali è plausibile ipotizzare un ruolo basato sul genotipo degli enzimi del metabolismo.

Il TAM è metabolizzato a 4-idrossi-TAM (4-OH-TAM) e *N*-desmetil-TAM (DMT) principalmente ad opera del Cyp3A4 ed in misura minore da altre isoforme come i Cyps 2D6, 1A1, 1A2, 1B1, 2C9 e 2C19. Il Cyp2D6 è responsabile della idrossilazione del DMT a endoxifene. Quest'ultimo e il 4-OH-TAM presentano attività antiestrogenica 100 volte superiore a quella del TAM e altri suoi metaboliti, per questo si ipotizza che a loro si debba il principale contributo all'attività terapeutica. A tal proposito, di recente, una delezione del Cyp2D6 (*4) è stata associata ad una riduzione dell'intervallo di tempo prima di recidiva e della sopravvivenza sia complessiva che liberi da malattia. L'eliminazione avviene per escrezione di TAM e/o suoi metaboliti glucuronati, nei quali solo recentemente si è visto che l'attività antiestrogenica è completamente abolita. La reazione di glucuronizzazione avviene ad opera della famiglia delle UDP-glucuroniltransferasi (UGTs). La principale UGT coinvolta nella reazione di glucuronizzazione è la UGT1A4, mentre intervengono in misura minore le isoforme UGTs 1A10, 1A8 e 2B7. Per quest'ultime, alcuni studi hanno ipotizzato la possibilità di un ruolo significativo nella glucuronizzazione dei metaboliti 4-OH-TAM ed endoxifene.

Le UGTs sono altamente polimorfiche e per questo gli Autori hanno voluto indagare la possibilità che la presenza di SNPs nelle UGTs possa portare ad una diversa attività nei confronti di TAM e suoi metaboliti [isomeri *trans* (*t*)]. A tal scopo hanno innanzitutto condotto uno studio di cinetica *in vitro*, utilizzando cellule

HEK293 trasfettate che esprimono differenti UGTs, *wild-type* o loro principali varianti alleliche (1A4 Pro24Thr e Leu48Val; 1A8 Ala173Gly e Cys277Tyr; 1A10 Glu139Lys; 2B7 His268Tyr). La UGT1A4^{24Thr} non mostra differenze nella cinetica di glucuronazione rispetto al *wild-type* (1A4^{24Pro}). Al contrario la variante 1A4^{48Val} è caratterizzata da una più alta attività di glucuronazione nei confronti di TAM e *t*-4-OH-TAM. Per quest'ultimo, in particolare la K_m è significativamente più bassa ($P < 0.02$). La variante UGT1A8^{173Gly} non mostra differenze nell'attività di glucuronazione del *t*-4-OH-TAM, mentre si osserva una riduzione significativa (principalmente dovuta ad una K_m più alta; $P < 0.05$) nella reazione di glucuronazione del *t*-endoxifene, rispetto al *wild-type* 1A8^{173Ala}. La variante UGT1A8^{277Tyr} invece non mostra apprezzabile attività di glucuronazione nei confronti di alcuno dei due metaboliti del TAM. La presenza della variante UGT1A10^{139Lys}, rispetto al *wild-type*, non determina alcuna differenza nella reazione di glucuronazione di entrambe i metaboliti. Infine, la UGT2B7 *wild-type* mostra una cinetica di glucuronazione significativamente maggiore rispetto alla variante (2B7^{268Tyr}) nei confronti sia del *t*-4-OH-TAM (K_m 2.4 volte più alta e V_{max}/K_m 2.4 volte più bassa; $P < 0.05$) che del *t*-endoxifene (V_{max} 5.5 volte più bassa e V_{max}/K_m 5.0 volte più bassa; $P < 0.01$).

Successivamente tramite *ultra-pressure liquid chromatography* gli Autori hanno determinato il *rate* di O- ed N- glucuronazione dei due metaboliti *t*-4-OH-TAM e *t*-endoxifene in 111 campioni microsomiali epatici. Il *rate* medio di formazione dei derivati O- ed N- glucuronati del *t*-4-OH-TAM ed O- glucuronato del *t*-endoxifene sono risultati rispettivamente di 141 ± 44.9 ; 175 ± 51.5 e 168 ± 65.5 pmol min⁻¹ mg⁻¹, con una variabilità nel range dei valori di 4.5- 10- e 17 volte rispettivamente. Da questa analisi emerge chiaramente una significativa variabilità inter-individuale nella reazione di glucuronazione. Dopo avere stratificato i campioni secondo il genotipo UGT2B7^{Cys268Tyr} si osserva una riduzione del 13% (al limite della significatività, $P = 0.059$) nella formazione del derivato *t*-4-O-glucuronato-TAM, per il genotipo eterozigote (His/Tyr), ed una riduzione del 28% ($P < 0.001$) per il genotipo omozigote polimorfo (Tyr/Tyr) rispetto al *wild-type* (His/His). Inoltre, si osserva una significativa riduzione ($P = 0.01$) del 17% nella formazione del derivato *t*-4-O-glucuronato-TAM in presenza del genotipo 2B7 eterozigote, rispetto all'omozigote polimorfo. In altre parole, gli Autori mettono in luce un trend significativo ($P < 0.001$) di diminuzione della formazione del derivato *t*-4-O-glucuronato-TAM all'aumentare del numero di alleli polimorfi. Un simile trend significativo ($P < 0.009$) si osserva anche nella reazione di O- glucuronazione del *t*-endoxifene. Per quest'ultima reazione in particolare, la formazione del derivato glucuronato diminuisce di un significativo ($P < 0.002$) 27% in presenza del genotipo polimorfo rispetto al *wild-type*.

La prima conclusione che traggono gli Autori è che la UGT2B7 sembra essere la forma più attiva a livello epatico, ma è anche espressa in altre sedi come il tratto gastrointestinale e il seno, per cui variazioni nella sua funzione od espressione hanno la potenzialità di influenzare la risposta a farmaci o agenti chemioterapici. Nel caso specifico del tamoxifene, la O- glucuronazione dei metaboliti *t*-endoxifene e *t*-4-OH-TAM è associata al genotipo UGT2B7^{His268Tyr}, la cui attività diminuisce all'aumentare del numero di alleli ²⁶⁸Tyr. Questo dato concorda con i risultati ottenuti *in vitro* in cui le cellule HEK293 che sovraesprimono la variante ²⁶⁸Tyr sono caratterizzate da una scarsa attività di glucuronazione ed è coerente con il ruolo funzionale attribuito a questo SNP nei confronti anche di altri substrati, che includono i metaboliti del tabacco.

Tra le UGTs extraepatiche, in diversi studi le isoforme 1A10 ed 1A8 hanno esibito la più alta attività *in vitro* nei confronti dei metaboliti del TAM. Degli SNPs analizzati in questo studio, l'1A8^{277Tyr} non ha evidenziato alcuna attività di glucuronazione nei confronti di entrambe i metaboliti del TAM. Il risultato è coerente con altri studi che attribuiscono alla presenza del polimorfismo una drammatica riduzione dell'attività di glucuronazione di altri substrati. Nonostante la frequenza del polimorfismo 1A8^{Cys277Tyr} nei Caucasicci sia piuttosto bassa (~ 2%), gli Autori sottolineano come questo SNP nell'UGT1A8, considerato la forte attività di glucuronazione osservata nei confronti dei metaboliti del TAM, unitamente al fatto che è altamente espressa nella mammella, potrebbe essere importante per predire la risposta individuale al TAM.

In conclusione, analogamente a quanto descritto per il Cyp2D6, gli SNPs nelle UGTs 1A8^{Cys277Tyr} e 2B7^{His268Tyr} nel complesso hanno la potenzialità di predire la risposta individuale al trattamento con TAM.

In tal senso, naturalmente, sono necessari ulteriori studi volti ad approfondire il ruolo di SNPs nelle UGT sull'efficacia terapeutica del TAM.

Parole chiave: Tamoxifene, tumore alla mammella, UGT1A8, UGT2B7

Riferimento bibliografico

[Lazarus P](#) et al. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009, 1155: 99–111.

IL POLIMORFISMO RECETTORIALE DRD4 48bp VNTR MA NON 5-HT_{2C} Cys23Ser E' CORRELATO ALL'AUMENTO DI PESO INDOTTO DALLA TERAPIA ANTIPSICOTICA

A cura della Dott.ssa Maria Elisa Bersia

L'aumento ponderale rappresenta uno dei maggiori effetti collaterali del trattamento antipsicotico; le conseguenze a lungo termine includono un maggior rischio ipertensivo, diabete mellito, coronaropatie, ictus, nonché la compromissione della terapia antipsicotica stessa per una minor compliance del paziente.

Le monoamine hanno mostrato una loro interazione a livello centrale nei sistemi regolatori di fame/sazietà.

In particolare, un aumento di trasmissione dopaminergica (creato per esempio da cocaina o amfetamine) porta a calo ponderale, mentre alcuni studi correlano l'inappetenza ad un aumentato tono serotoninergico (Tecott LH et al. *Nature* 1995; **374**: 542-546).

Poiché gli antipsicotici sono antagonisti dopaminergici e serotoninergici, si può ipotizzare che questo meccanismo abbia un ruolo determinante nell'aumento del senso di fame.

In questo studio gli Autori hanno concentrato la loro attenzione sui recettori D4 (*dopamine 4 receptor*) e HT_{2C} (*5-hydroxytryptamine 2C receptor*), analizzando rispettivamente i polimorfismi DRD4 48bp VNTR e 5-HT_{2C} Cys23Ser.

- Il polimorfismo del gene del recettore D4 contiene un VNTR (*variable number of tandem repeat*) di 48 paia di basi (bp, *base pair*) nell'esone 3, a livello del terzo loop citoplasmatico del recettore. Questa porzione intracellulare è collegata al sistema effettore attraverso l'interazione con proteina G e la ripetizione (VNTR) della sequenza di 48bp sembrerebbe influenzare l'attività farmacologica del recettore.
- Il polimorfismo del recettore serotoninergico 5-HT_{2C} consiste invece nella sostituzione di Cys con Ser in posizione 23, causata da una trasversione G-to-C in posizione 68 sul gene corrispondente. Poiché la sostituzione dell'amminoacido avviene nella regione extracellulare N-terminale, il polimorfismo potrebbe modificare l'interazione con il ligando.

E' importante notare che il gene del recettore 5-HT_{2C} si trova sul cromosoma X, per questo motivo sono stati separati i dati tra maschi e femmine.

Questo studio si è proposto l'obiettivo di valutare l'associazione tra i polimorfismi DRD4 48bp VNTR e 5-HT_{2C} Cys23Ser e l'aumento ponderale indotto dalla terapia con antipsicotici.

E' stata monitorata una popolazione di 102 pazienti psicotici ricoverati di origine caucasica (56 donne, età media = 37.54 anni, 54,9% fumatori) con un'altezza media di 171.93 cm ed un peso medio di 73.83 Kg; la gravità della malattia è stata valutata secondo un punteggio CGI (*Clinical Global Impression*).

Gli antipsicotici somministrati, in ordine decrescente di utilizzo, sono stati olanzapina, risperidone, amisulpride, quetiapina, clozapina, flupentixolo, ziprasidone, aloperidolo, perazina, pipamperone, clorprotixen, zuclopentixolo, prometazina, levomepromazina, protipentyl, sertindolo e fluspirilene*.

Lo studio clinico prospettico monocentrico a doppio cieco ha avuto una durata di 4 settimane, la variazione ponderale è stata espressa in termini di BMI (*Body Mass Index, Kg m⁻²*).

Per alcuni pazienti la terapia ha previsto un'integrazione con antidepressivi (33 pazienti), sedativi (68 pazienti) e stabilizzatori dell'umore (17 pazienti).

Per il polimorfismo DRD4 48bp VNTR, i risultati sono stati organizzati in base alla lunghezza degli alleli (gruppo S *short* < 7 ripetizioni, gruppo L *long* >= 7), suddividendo la popolazione in omozigoti per gli alleli corti (GRUPPO 1) ed eterozigoti/omozigoti per gli alleli lunghi (GRUPPO 2).

Per il polimorfismo 5-HT_{2C} Cys23Ser sono stati separati i risultati tra maschi e femmine (gene presente solo sul cromosoma X): i pazienti di sesso maschile sono stati raggruppati per emizigosi G(Cys) o C(Ser), mentre le donne potevano essere GG, GC, CC.

I risultati ottenuti sono i seguenti:

DRD4 48bp VNTR

L'allele più frequente è stato quello con 4 ripiegamenti ripetuti (69.6%), seguito da 7, 2 e 3 ripetizioni.

Per quanto riguarda la distribuzione del genotipo, il 72.5% dei pazienti sono risultati essere omozigoti per gli alleli S, 25.5% eterozigoti e solo 2 omozigoti L; 74 soggetti appartenevano al GRUPPO 1, 28 al GRUPPO 2.

Al 28° giorno è stato osservato un aumento ponderale (Δ BMI medio = 0.53 Kg m^{-2}) significativamente minore nel GRUPPO 1, rispetto al GRUPPO 2.

Infatti nei pazienti omozigoti per gli alleli più corti, l'incremento di BMI è stato di 0.38 Kg m^{-2} versus 0.89 Kg m^{-2} per gli eterozigoti/omozigoti degli alleli più lunghi.

Tuttavia la differenza di aumento di BMI tra i 2 gruppi è risultata statisticamente significativa solamente nei pazienti di sesso maschile ($P = 0.005$).

E' interessante notare che i fumatori hanno mostrato un aumento di peso molto più marcato degli altri pazienti.

5-HT_{2C} Cys23Ser

Per quanto riguarda il secondo polimorfismo analizzato, l'82.6% dei maschi era emizigote G(Cys) ed il 69.6% delle femmine omozigote GG.

Non sono state evidenziate particolari differenze in termini di incremento di BMI in entrambi i sessi.

RISPOSTA AL TRATTAMENTO

Nell'intera popolazione la riduzione della gravità della malattia è stata statisticamente significativa ($P < 0.0001$), non è emersa alcuna relazione tra i 2 polimorfismi e la risposta terapeutica.

Anche se i risultati di questo studio non incoraggiano la possibilità di associare il polimorfismo 5-HT_{2C} Cys23Ser con un aumento ponderale indotto da antipsicotici, ci sono dati che supportano un suo ruolo importante nella perdita di peso di giovani ragazze e nella diagnosi di anoressia nervosa. Lo stesso recettore 5-HT_{2C} sembra essere una struttura implicata nell'aumento di peso dovuto ad antipsicotici, specialmente per un polimorfismo localizzato a livello del promotore, che potrebbe alterare l'espressione del recettore.

Per il polimorfismo DRD4 48bp VNTR, l'ipotesi di correlazione con aumento di peso farmaco-indotto è stata soddisfatta ed è anche emerso per gli uomini un maggior rischio di incremento ponderale, che può essere in parte spiegato da differenze ormonali.

Per i fumatori, l'incremento marcato di peso si spiega attraverso una probabile diminuzione del numero di sigarette fumate durante l'ospedalizzazione, con conseguente diminuzione di attività del CYP1A2 (citocromo metabolizzante vari antipsicotici, che può subire un'induzione enzimatica causata dal fumo di sigaretta).

I limiti dello studio sono rappresentati dalla dimensione ridotta del campione e dalla sua eterogeneità: criteri di inclusione ampi, vari antipsicotici utilizzati in associazioni differenti, altre terapie concomitanti.

Tuttavia è da sottolineare il fatto che l'ospedalizzazione abbia permesso non solo un'osservazione puntuale dell'aumento di peso, ma anche una standardizzazione dello stile di vita dei pazienti.

In conclusione, solo il polimorfismo DRD4 48bp VNTR influenza l'aumento ponderale indotto dalla terapia antipsicotica; questa associazione è statisticamente significativa nella popolazione maschile, dove l'aumento di BMI si verifica con minor frequenza negli omozigoti per gli alleli brevi.

* **Nota:** i principi attivi riportati in corsivo non sono disponibili in Italia.

Parole chiave: antipsicotici, D4, 5-HT_{2C}.

Riferimento bibliografico:

[Popp J](#) et al. *Pharmacogenomics J.* 2009, 9: 71-77.

MUTAZIONI DI *PIK3CA* SONO ASSOCIATE CON RESISTENZA CLINICA A ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-EGFR NEL CARCINOMA COLORETTALE

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

Le opzioni terapeutiche oggi disponibili per il trattamento del carcinoma metastatico del colon retto (mCRC) includono due anticorpi monoclonali (moAb): il cetuximab, moAb IgG1 chimerico, e il panitumumab, moAb IgG2 umanizzato; entrambi legano il dominio extracellulare del recettore per l'*epidermal growth factor* (EGFR), inibendo il *pathway* di segnale a valle e portando a un significativo miglioramento clinico, limitato però a meno del 20% dei pazienti trattati. E' stato dimostrato come mutazioni a carico di *KRAS* possano modificare la risposta a questi due farmaci: la maggior parte dei pazienti con mCRC resistente agli moAb presenta infatti mutazioni attivanti di *KRAS* (vedi *SIF-Farmacogenetica* n° 1); solo una frazione dei pazienti con *KRAS wild-type* risponde al trattamento, evidenziando meccanismi di resistenza addizionali.

Circa il 20% dei carcinoma colorettaali presenta mutazioni a carico del gene *PIK3CA*, che codifica per una chinasi lipidica, la fosfatidilinositol-3-chinasi (PI3K), che regola il segnale a valle di EGFR, localizzate a livello dell'esone 9 (E542K, E545K) e dell'esone 20 (H1047R). Il segnale iniziato da PI3K è normalmente inibito dalla *phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten* (PTEN).

Scopo di questo studio è valutare come mutazioni a carico di *PIK3CA* e l'espressione di PTEN possano influenzare la risposta clinica ai farmaci anti-EGFR.

Sono stati analizzati 110 pazienti (71 maschi, età media 64 anni) con mCRC, trattati con regimi terapeutici a base di cetuximab o panitumumab all'Ospedale Niguarda Ca' Granda (Milano) o all' *Oncology Institute of Southern Switzerland* (Bellinzona, Svizzera). Fatta eccezione per 13 pazienti che hanno ricevuto il cetuximab come terapia di prima linea, gli altri pazienti avevano seguito precedentemente almeno una terapia, poi fallita. Complessivamente 22 pazienti (20%) sono stati trattati con panitumumab, 14 (13%) con cetuximab e 74 (67%) con cetuximab più irinotecan. Il trattamento è stato sospeso in caso di progressione della malattia (PD) o per tossicità.

La risposta clinica è stata valutata ogni 6-8 settimane attraverso un esame radiologico; per la valutazione sono stati adottati i *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* e la risposta è stata classificata in risposta parziale (PR), malattia stabile (SD) e PD; pazienti con SD o PD sono stati definiti come *nonresponder*. La risposta alla terapia è stata valutata retrospettivamente anche da 2 radiologi indipendenti. Sono state inoltre valutate la sopravvivenza libera da progressione della malattia (PFS) e la sopravvivenza totale (OS).

Sono state identificate 15 (13,6%) mutazioni di *PIK3CA* (4 casi sull'esone 9 e 11 casi sull'esone 20) e 32 (29,0%) di *KRAS* (23 casi sul codone 12, 8 casi sul codone 13 e 1 caso con doppia mutazione a carico di entrambi i codoni); mutazioni a carico di *KRAS* e *PIK3CA* sono state osservate contemporaneamente in due campioni. In 32 di 81 campioni analizzati (39,5%) è stata evidenziata una perdita della proteina PTEN.

Sia le mutazioni di *PIK3CA* che quelle di *KRAS* sono negativamente associate alla risposta con i due farmaci: nessun paziente con mutazioni a carico *PIK3CA* e due con mutazioni su *KRAS* hanno risposto alla terapia ($p=0,038$ e $p=0,019$ rispettivamente). Considerando solo i tumori con *KRAS wild-type*, è stata confermata l'associazione negativa tra mutazioni di *PIK3CA* e risposta ai farmaci ($p=0,016$). E' stata osservata una riduzione di PFS in pazienti con perdita di PTEN, mutazioni di *KRAS* e *PIK3CA*, significativa solo in quest'ultimo caso ($p=0,0035$).

La perdita di PTEN, da sola o in associazione con mutazioni di *PIK3CA*, determina un peggioramento di OS ($p=0,0048$ e $p=0,00161$ rispettivamente); le mutazioni di *PIK3CA* non influenzano OS nei pazienti con *KRAS wild-type* ($p=0,2921$).

Questi dati dimostrano come le mutazioni di *PIK3CA* possano indipendentemente ridurre la risposta terapeutica a panitumumab e cetuximab in pazienti con mCRC. La contemporanea determinazione dello stato mutazionale dei *pathway* di *KRAS* e *PIK3CA/PTEN* permette di identificare fino al 70% dei pazienti con mCRC resistenti agli moAb verso EGFR.

La decisione dell'EMA di restringere le indicazioni terapeutiche di panitumumab e cetuximab a pazienti con mCRC con *KRAS wild-type* dovrebbe migliorare l'indice terapeutico di questi farmaci. Tuttavia nei pazienti con *KRAS wild-type* la risposta è del 17% (*versus* 0% per *KRAS* mutata) per la monoterapia con panitumumab e del 59-61% (*versus* 43-33%) per il cetuximab in associazione a irinotecan o oxaliplatino rispettivamente.

Una volta validato in *trial* clinici prospettici, il fatto che la deregolazione del *pathway* di PI3K sia associata alla resistenza clinica a panitumumab e cetuximab potrebbe trovare un'applicazione clinica immediata.

Parole chiave: anticorpi monoclonali anti-EGFR, *PIK3CA*, mCRC

Riferimento bibliografico:

[Sartore-Bianchi A](#) et al. *Cancer Res.* 2009, 69: 1851-57.

UN APLOTIPO COMPRENSIVO DI 4 DIVERSE VARIANTI ALLELICHE DI UGT AUMENTA IL RISCHIO DI IPERBILIRUBINEMIA IN PAZIENTI HIV-POSITIVI TRATTATI CON INDINAVIR

A cura del Dott. Dario Cattaneo

La Sindrome di Gilbert rappresenta una delle cause più comuni di iperbilirubinemia nei soggetti Caucasici. Questa sindrome è causata da una ridotta trascrizione del gene che codifica per UDP-glucuronosil transferasi 1A1 (*UGT1A1*), l'enzima responsabile del catabolismo della bilirubina. Nei soggetti portatori della variante allelica *UGT1A1**28 – caratterizzata dalla presenza di una sequenza nel sito promotore A(TA)₇TAA al posto di A(TA)₆TAA – l'attività enzimatica risulta infatti ridotta del 70%. Studi più recenti hanno inoltre documentato la presenza di altre varianti alleliche di *UGT*, oltre ad *UGT1A1**28, associate ad una ridotta attività enzimatica. Sebbene questi difetti enzimatici non portino ad un danno epatico clinicamente rilevante, essi sono stati oggetto di uno studio intensivo negli ultimi anni in quanto sembrano giocare un ruolo rilevante nel regolare il metabolismo anche di alcuni xenobiotici, tra cui irinotecan, statine, buprenorfina e estrogeni. Questo scenario diventa ancora più complesso se si considera che alcuni farmaci, come gli inibitori delle proteasi, pur non essendo substrati per questo enzima, sono in grado di inibire in modo rilevante l'attività di *UGT1A1*. La somministrazione di tali farmaci in soggetti portatori di polimorfismi di *UGT1A1* potrebbe portare ad una eccessiva riduzione di attività enzimatica, con effetti clinicamente rilevanti. È quindi possibile ipotizzare che la presenza di particolari aplotipi di *UGT* – che combinano insieme più varianti alleliche dello stesso gene tra cui quella responsabile della sindrome di Gilbert – possano predire la comparsa di iperbilirubinemia in pazienti HIV positivi trattati con inibitori delle proteasi.

Nel presente studio sono stati coinvolti 125 pazienti HIV-positivi in trattamento con indinavir da almeno un mese e 400 volontari sani. Pazienti e controlli sono stati genotipizzati per la presenza delle seguenti varianti alleliche di *UGT*: *UGT1A1**28, *UGT1A3*-66T/C, *UGT1A7*-57T/G e *UGT1A7*^{N129K/R131K} mediante tecniche TaqMan e real-time PCR. I livelli sierici di bilirubina sono stati misurati nei pazienti prima di iniziare la terapia con indinavir e periodicamente per i 6 mesi successivi al trattamento. La presenza di iperbilirubinemia di grado clinico è stata diagnosticata utilizzando gli score dell'OMS (da grado 1 "lieve" a grado 4 "severa" in base ai valori di bilirubina). La diagnosi di ittero è stata posta in presenza di bilirubina totale > 43 µmol/L.

L'88% dei pazienti inclusi nel presente studio era rappresentato da Caucasici, con età compresa tra 23 e 69 anni. Durante le valutazioni basali i pazienti presentavano parametri epatici (bilirubina e transaminasi) nella norma. A 6-24 settimane dall'inizio del trattamento con indinavir si è osservato un significativo aumento nei livelli di bilirubina in 53 pazienti (42%), 11 dei quali con diagnosi di ittero.

Le analisi di genotipizzazione hanno evidenziato una frequenza allelica di *UGT1A1**28 (quella associata alla sindrome di Gilbert) pari al 34% sia nei pazienti che nei controlli sani. Analogamente non sono state riscontrate differenze significative nelle frequenze delle altre varianti alleliche di *UGT* tra casi e controlli. Successivamente gli autori hanno stratificato i pazienti in base ai livelli di bilirubina sierica misurati al follow-up, confrontando la distribuzione dei genotipi di *UGT* tra i diversi gradi di iperbilirubinemia. Da tali analisi è risultato che negli 11 pazienti con diagnosi di ittero la frequenza dei polimorfismi considerati era compresa tra il 77% e l'86%, una distribuzione significativamente maggiore rispetto a quanto osservato nei controlli sani e nei 125 pazienti HIV considerati nel loro insieme (in cui la frequenza delle varianti alleliche era compresa tra il 30-60%). In seguito sono stati presi in considerazione i soggetti che erano simultaneamente omozigoti per tutte le varianti alleliche di *UGT* studiate (presenti nel 9.6% dei pazienti HIV positivi inclusi nello studio). Queste analisi hanno evidenziato una relazione diretta tra il grado di iperbilirubinemia e la percentuale di soggetti omozigoti per l'aplotipo con i 4 SNPs. È importante

sottolineare che il 100% dei pazienti con iperbilirubinemia di grado 4 era omozigote per tutte le varianti considerate.

Il problema affrontato nel presente lavoro riguarda i diversi aspetti della variabilità genetica/farmacologica della glucuronidazione e la comparsa di effetti collaterali in presenza di terapia con inibitori delle proteasi. Studi precedenti avevano dimostrato che indinavir era in grado di inibire significativamente l'attività di questo enzima. Era stato inoltre documentato che la presenza del genotipo *UGT1A1**28 era un fattore di rischio importante per la comparsa di ittero in pazienti HIV in terapia con indinavir. Lo studio di Lankisch e collaboratori ha confermato le osservazioni precedenti, dimostrando inoltre che il rischio di iperbilirubinemia in pazienti trattati con indinavir aumentava anche in presenza di altri varianti alleliche di *UGT*, tra cui *UGT1A3-66T/C*, *UGT1A7-57T/G* e *UGT1A7^{N129K/R131K}*, raggiungendo il 100% della predittività di iperbilirubinemia di grado severo (grado 4) nei soggetti che erano omozigoti per tutte le varianti alleliche considerate.

In conclusione questo studio ha identificato un aplotipo basato su 4 varianti alleliche presenti nei geni *UGT1A1*, *UGT1A3* e *UGT1A7*, presente in circa il 10% dei pazienti HIV, e che rappresenta un importante fattore di rischio per la comparsa di iperbilirubinemia nei soggetti trattati cronicamente con indinavir. Tali osservazioni, che confermano quanto osservato precedentemente con altri inibitori delle proteasi, hanno la potenzialità di favorire un migliore utilizzo di questa classe di farmaci nel campo dell'epatologia.

In pazienti HIV trattati con indinavir il rischio di sviluppare iperbilirubinemia di grado severo è correlabile con la contemporanea presenza di 3 varianti alleliche di *UGT1A1*, *UGT1A3*, *UGT1A7* oltre al noto polimorfismo *UGT1A1**28 responsabile della sindrome di Gilbert. L'aplotipo derivante, presente nei soggetti omozigoti per tutte le 4 varianti genetiche considerate, è quindi un predittore sensibile della comparsa di tossicità nei pazienti trattati con inibitori delle proteasi.

Parole chiave: Inibitori della proteasi, HIV, Sindrome di Gilbert, iperbilirubinemia, uridin-difosfatoglucuronosil-transferasi

Riferimento bibliografico

[Lankisch TO](#) et al. *J Hepatol.* 2009 [e-pub ahead of print].

INFLUENZA DI UN POLIMORFISMO DEL GENE CYP3A5 SULLA DOSE GIORNALIERA RICHIESTA DI TACROLIMUS E SULLA COMPARSA DI RIGETTO ACUTO D'ORGANO IN PAZIENTI PORTATORI DI TRAPIANTO RENALE

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

Il successo del trapianto d'organo dipende principalmente da un utilizzo appropriato dei farmaci immunosoppressori. Questo aspetto è particolarmente rilevante per l'inibitore della calcineurina tacrolimus, caratterizzato da un indice terapeutico ristretto ed da un'ampia variabilità farmacocinetica interindividuale. Idealmente, si dovrebbe riuscire a somministrare a ciascun paziente una quantità di tacrolimus capace di garantire un livello adeguato di soppressione del sistema immunitario, limitando al tempo stesso la comparsa di effetti collaterali. Nella pratica clinica, la terapia con tacrolimus richiede un attento monitoraggio dei livelli ematici del farmaco, soprattutto nelle prime fasi del trapianto, per verificare che i livelli ematici di valle (C_0) di tacrolimus rientrino nei limiti raccomandati. La biodisponibilità orale e la *clearance* sistemica di tacrolimus sono principalmente controllati dall'enzima CYP3A5 e dalla glicoproteina P (P-gp), entrambi espressi sia a livello del tratto gastrointestinale che a livello epatico. La differente espressione interindividuale di CYP3A5 e P-gp rappresenta uno dei fattori responsabili della variabilità farmacocinetica di tacrolimus. Questa differente espressione sembra, almeno in parte, il risultato dell'effetto di polimorfismi a singolo nucleotide nel gene CYP3A5, e nel gene ABCB1 che codifica la glicoproteina P. L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di determinare l'influenza del polimorfismo CYP3A5*1/*3 e di due polimorfismi del gene ABCB1 (3435C>T e 2677G>T/A) sulla dose di tacrolimus necessaria per raggiungere la concentrazione ematica di valle nei limiti raccomandati e sull'*outcome* clinico in pazienti portatori di trapianto renale.

In questo studio retrospettivo sono stati reclutati 136 pazienti con trapianto di rene in terapia antirigetto con tacrolimus, afferenti al Dipartimento di Nefrologia dell'Ospedale Universitario di *Kremlin Bicêtre* di Parigi tra settembre 2004 e marzo 2007. Lo studio includeva 77 uomini e 59 donne portatori di trapianto di rene, con età media di 45 ± 11 anni, 121 dei quali caucasici, 12 africani e 3 asiatici. Oltre al tacrolimus, il trattamento antirigetto includeva steroidi e micofenolato mofetil ($n=104$), steroidi e azatioprina ($n=16$), steroidi ($n=9$), micofenolato mofetil ($n=7$). La dose iniziale di tacrolimus è stata di 0.15 mg/kg/day, somministrata due volte al giorno; successivamente il dosaggio è stato aggiustato individualmente in modo che la concentrazione ematica di valle (C_0) di tacrolimus fosse compresa tra 10 e 15 ng/ml nel primo mese e tra 5-10 ng/ml nei mesi successivi. I prelievi di sangue sono stati eseguiti alle 8 di mattina, ovvero 12 ore dopo la somministrazione serale e immediatamente prima della dose mattutina. Le concentrazioni ematiche di tacrolimus sono state determinate mediante tecnica ELISA. Il polimorfismo CYP3A5*1/*3 e due polimorfismi del gene ABCB1 (3435C>T e 2677G>T/A) sono stati correlati rispettivamente con la dose giornaliera di tacrolimus richiesta 7 giorni, e 1-6-12 mesi dopo il trapianto e con la comparsa di rigetto acuto d'organo e di nefrotossicità.

Dall'analisi retrospettiva risulta che la dose di tacrolimus richiesta 1 mese dopo il trapianto era maggiore nei pazienti CYP3A5*1/*1, rispetto ai pazienti con genotipo CYP3A5*3/*3 (rispettivamente 0.26 ± 0.03 vs 0.16 ± 0.01 mg/kg/day, $P < 0.0001$). Lo stesso trend è stato osservato 6 e 12 mesi dopo il trapianto, malgrado le differenze tra i due gruppi di pazienti non fossero statisticamente significative. Dall'analisi statistica per misure ripetute emerge che nell'intervallo di tempo considerato i pazienti con genotipo CYP3A5*3/*3 richiedevano circa la metà della dose di tacrolimus ($\times 0.54$, 95% CI: 0.46-0.66), rispetto ai pazienti con genotipo CYP3A5*1/*1 ($P < 0.0001$). Questo si traduceva in un rapporto concentrazione di tacrolimus/dose circa due volte maggiore nei pazienti con genotipo CYP3A5*3/*3, rispetto ai pazienti con genotipo CYP3A5*1/*1 ($\times 2.2$, 95% CI: 1.7-2.8, $P < 0.0001$).

Inoltre, i pazienti con genotipo CYP3A5*1/*1 avevano un rischio maggiore di episodi di rigetto acuto nel primo mese dopo il trapianto, rispetto ai pazienti CYP3A5*1/*3 e CYP3A5*3/*3 (rispettivamente 38% vs 10% e 9%, $P < 0.01$). Risultati simili sono stati ottenuti quando si valutava il rischio di rigetto acuto nel primo anno dal trapianto. In un modello di regressione proporzionale di Cox, il genotipo CYP3A5*1/*1 risultava l'unico fattore predittivo di rigetto acuto d'organo (HR=10.1, 95%CI: 1.21-83.3, $P=0.032$). Nei 69 pazienti di cui era disponibile la biopsia renale è stata valutata l'associazione tra il polimorfismo CYP3A5 e la comparsa di nefrotossicità. Malgrado l'associazione non risultasse statisticamente significativa, i pazienti CYP3A5*3/*3 presentavano un trend per un maggior rischio di nefrotossicità, rispetto ai pazienti con genotipo CYP3A5*1/*1 e CYP3A5*1/*3 (rispettivamente 33% vs 9% e 10%, $P=0.1$). A differenza del polimorfismo CYP3A5*1/*3, i polimorfismi 3435C>T e 2677G>T/A del gene ABCB1 non erano associati né alla dose giornaliera di tacrolimus richiesta, né alla comparsa di rigetto acuto e di nefrotossicità.

I risultati di questo studio confermano che il polimorfismo CYP3A5 è un fattore predittivo della dose di tacrolimus necessaria per raggiungere i livelli di valle (C_0) di farmaco nei limiti raccomandati. In particolare, i pazienti con genotipo CYP3A5*1/*1 richiedono una dose doppia di tacrolimus rispetto ai pazienti con genotipo CYP3A5*3/*3. Inoltre i pazienti con genotipo CYP3A5*1/*1 hanno un rischio maggiore di rigetto acuto d'organo rispetto ai portatori dell'allele CYP3A5*3.

Questi risultati supportano l'ipotesi che un alto livello di espressione di CYP3A5, come quello osservato nei pazienti CYP3A5*1/*1, sia responsabile di una maggiore *clearance* sistemica di tacrolimus, e di un livello non adeguato di soppressione del sistema immunitario che si traduce in un rischio maggiore di rigetto acuto d'organo. Il principale limite di questo studio è rappresentato da un possibile bias di selezione dei pazienti, poiché non viene rispettato l'equilibrio di *Hardy-Weinberg* nei pazienti di origine Caucasica, dovuto ad un eccesso di omozigoti CYP3A5*1/*1. D'altra parte, la popolazione studiata è eterogenea dal punto di vista del background genetico ed è noto che l'allele CYP3A5*1 è maggiormente diffuso negli Africani ed Asiatici, rispetto ai Caucasici. Malgrado queste limitazioni, lo studio suggerisce che lo screening del polimorfismo CYP3A5*1/*3 possa essere utile in pazienti in attesa di trapianto renale per individuare la dose iniziale di tacrolimus necessaria per raggiungere una concentrazione ematica di valle nei limiti raccomandati. Studi prospettici sono tuttavia necessari per valutare se l'individuazione del dosaggio di tacrolimus mediante screening genetico possa permettere di ridurre l'insorgenza di rigetto acuto nei pazienti con genotipo CYP3A5*1/*1 senza causare un maggiore comparsa di tossicità.

Parole chiave: tacrolimus, livelli ematici di valle, CYP3A5, rigetto acuto di rene, nefrotossicità

Riferimento bibliografico

[Quteineh L](#) et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008, 103(6):546-52

UN POLIMORFISMO A LIVELLO DEL GENE CHE CODIFICA PER PPAR-ALFA CONTRIBUISCE ALLA DIFFERENZA DI ATTIVAZIONE DELLA TRASCRIZIONE IN SEGUITO A TRATTAMENTO CON ACIDI GRASSI OMEGA-3

A cura della dott.ssa Cristina Tonello

Gli Omega-3 (o PUFA n-3) sono una categoria di acidi grassi essenziali, indispensabili per il corretto funzionamento dell'organismo. Sono noti soprattutto per la loro importanza nel mantenimento dell'integrità delle membrane cellulari. Talvolta sono raggruppati come vitamina F (dall'inglese *Fatty acids*). Il nome di questi composti deriva dalla posizione del primo doppio legame iniziando il conteggio dal carbonio terminale (Carbonio ω ovvero Carbonio n). Contando dal carbonio ω , il primo doppio legame che si incontra occupa il terzo rango, da cui il termine Omega-3. Gli omega-3 sono presenti in diverse varietà di pesci, negli oli di origine vegetale, nelle noci e nei legumi. L'assunzione di EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico), derivati metabolici degli AGE (acidi grassi essenziali) e in particolare dell'acido linolenico (omega-3), è stata raccomandata per abbassare il livelli di trigliceridi nel plasma. Si è recentemente enfatizzata l'azione degli omega-3 nel controllo della regolazione della trascrizione; in particolare occorre sottolineare che tali composti sono ligandi fisiologici di PPAR-alfa (*peroxisome proliferator activated receptor-alpha*). I PPAR sono membri della superfamiglia dei recettori nucleari ormonali, richiesti per numerose funzioni cellulari. Sono note almeno tre classi di PPAR (PPAR-alfa, beta e gamma). Il PPAR-alfa è espresso principalmente nel fegato, nel muscolo scheletrico, nel cuore, nelle cellule endoteliali e nel muscolo liscio della parete vascolare. Regola geni che influenzano il metabolismo delle lipoproteine e la captazione e l'ossidazione degli acidi grassi così come la produzione di marcatori infiammatori. Il PPAR-alfa regola l'espressione genica formando eterodimeri con il recettore retinoide X (RXR). Il legame dell'eterodimero attivato alla regione promotrice (*peroxisome proliferator response elements*, PPRE) di specifici target genetici risulta nell'attivazione o soppressione del target genetico stesso. La formazione dell'eterodimero PPAR-RXR ha luogo quando almeno uno dei due recettori è attivato. Quando entrambi i siti di legame sono occupati, in seguito alla somministrazione contemporanea di agonisti di entrambi i recettori, si osservano risposte sinergiche. Infatti, l'attività trascrizionale dell'eterodimero PPAR-RXR è massima in presenza degli agonisti di entrambi i recettori. Tra i geni regolati da PPAR-alfa c'è anche la lipasi delle lipoproteine (LPL) coinvolta nella *clearance* dei trigliceridi. Sono stati descritti parecchi polimorfismi a livello del gene del PPAR-alfa, in particolare i più comuni sono L162V e V227A. In numerosi studi L162V è stato associato con obesità ed elevati livelli di lipidi nel plasma; inoltre una maggiore assunzione di acidi grassi poli-insaturi abbassa maggiormente i trigliceridi nei portatori dell'allele WT (V162).

Lo scopo di questo studio funzionale era determinare se l'attività trascrizionale di PPAR-alfa WT, L162 PPAR-alfa, in presenza dei suoi ligandi naturali, gli omega-3, era aumentata comparativamente alla variante V162 PPAR-alfa. Cellule di carcinoma epatocellulare HepG2 sono state transfettate con 50 ng di plasmide di controllo (DR1x6-PPRE) e con 10 ng di plasmide di espressione RXR-PPAR alfa, *wild-type* o mutato alla posizione 162, per 6 ore a 37°C. Dopo 24h di crescita, le cellule sono state attivate per un giorno con concentrazioni di acido eicosapentaenoico e di acido docosaesaenoico tra 1 e 15 μ M, concentrazioni che rispecchiano la concentrazione degli omega-3 nel plasma o nei globuli rossi. È stata poi dosata l'attività della luciferasi, mediante un luminometro, su tutti i campioni in doppio. L'attività della luciferasi è stata normalizzata con l'attività del controllo interno. Il fondo è stato calcolato utilizzando il DMSO come *baseline*. L'esperimento di transfezione delle cellule di carcinoma epatocellulare è stato fatto per comparare l'attività trascrizionale dei plasmidi L162-PPAR alfa (WT) e V162-PPAR alfa (mutato). La variante V162-PPAR alfa e quella WT hanno mostrato un'attività trascrizionale simile al basale nel trattamento con DMSO; mentre la presenza del ligando sintetico di PPAR alfa, il citofibrato, ha promosso una maggiore attività trascrizionale nelle cellule transfettate con L162-PPAR alfa rispetto a quelle transfettate con V162-PPAR alfa.

Con lo stesso metodo è mostrato che l'aumento dell'attività trascrizionale nella variante V162-PPAR alfa non raggiunge lo stesso livello della variante WT in tutte le repliche e a tutte le dosi di acidi grassi omega-3. In particolare, l'aggiunta di EPA 1-15 μM ha portato ad un aumento di attività rispetto al livello basale nella variante L162-PPAR alfa, ma solo EPA 15 μM è risultato provocare un leggero aumento rispetto al livello di trascrizione con DMSO. Infine, l'attività trascrizionale della variante L162-PPAR alfa rispetto alla variante V162-PPAR alfa è stata maggiore del 9%, 11%, 4% e del 6% con l'aggiunta di EPA 1, 5, 10, e 15 μM , evidenziando così le differenze funzionali fra le due varianti. Allo stesso modo, l'aggiunta di DHA promuove l'attività trascrizionale a concentrazioni più elevate in entrambe le varianti rispetto al livello basale. Tuttavia, solo DHA 10 o 15 μM nella variante L162-PPAR alfa porta ad un aumento dell'attività rispetto al DMSO. Allo stesso modo, l'aggiunta di DHA 1, 5, 10, o 15 μM ha causato un maggiore aumento dell'attività di trascrizione da parte della variante L162 PPAR alfa rispetto alla V162-PPAR alfa. Inoltre, le miscele di EPA-DHA testate hanno mostrato un notevole aumento della trascrizione rispetto al basale. La disparità nell'attività trascrizionale tra le varianti L162-PPAR alfa e V162-PPAR alfa è stata ancora maggiore: il 24%, 28% e 17% per le miscele EPA: DHA rispettivamente 5:5, 5:15 e 15:5 μM . Nel complesso l'attività trascrizionale di PPAR alfa è costantemente inferiore nel V162-PPAR alfa rispetto a L162-PPAR alfa. Questa informazione è supportata anche dai risultati delle miscele EPA:DHA, in cui vi è chiaramente un aumento di attività trascrizionale nei due tipi di cellule transfettate, ma questo effetto è di minore entità in V162-PPAR alfa rispetto a L162-PPAR alfa.

I risultati di questo studio rivelano chiaramente che V162-PPAR alfa presenta un più basso livello di attività trascrizionale rispetto a L162-PPAR alfa. Gli individui portatori dell'allele mutato probabilmente presentano più elevati livelli di trigliceridi a causa di una minore trascrizione di geni target di PPAR alfa, come ad esempio LPL.

I portatori di V162-PPAR alfa potrebbero raggiungere livelli comparabili di trascrizione rispetto ai portatori di L162-PPAR alfa attraverso una dieta contenente maggiori concentrazioni di omega-3. Queste conclusioni supportano altri studi che hanno esaminato l'effetto di questo polimorfismo di PPAR alfa in relazione alla dieta.

Parole chiave: acidi grassi omega-3, PPAR- alfa, attività trascrizionale

Riferimento bibliografico

[Rudkowska I](#) et al. *PPAR Research* 2009, 2009: 369602.

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, Ospedale di Savigliano - CN) Dott. Dario Cattaneo (Azienda Ospedaliera – Polo Universitario “Luigi Sacco”, Milano) 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.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311
sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.
