



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

Sommario

- Polimorfismi a singolo nucleotide dei geni implicati nel metabolismo della gemcitabina, sopravvivenza nel tumore del pancreas e tossicità legata al trattamento
- Distribuzione del genotipo della mieloperossidasi ed aumentata efficacia del trattamento chemioterapico nel tumore al seno allo stadio iniziale: il trial Southwest Oncology Group SWOG-8897
- Il genotipo *CYP2C19*17* correla con concentrazioni plasmatiche più basse di imipramina in un ampio gruppo di pazienti depressi
- Associazione del gene codificante il trasportatore del glutammato con l'insorgenza *ex novo* di sintomi ossessivo-compulsivi in pazienti schizofrenici in trattamento con antipsicotici atipici

NOTIZIE IN BREVE

- Sperimentata una terapia genica contro l'enfisema polmonare

POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE DEI GENI IMPLICATI NEL METABOLISMO DELLA GEMCITABINA, SOPRAVVIVENZA NEL TUMORE DEL PANCREAS E TOSSICITÀ LEGATA AL TRATTAMENTO

A cura delle Dott.sse Marzia Del Re e Elisa Giovannetti

La gemcitabina è un analogo nucleosidico il cui ingresso all'interno della cellula è mediato dai trasportatori hCNT (*human concentrative nucleotide transporter*) ed hENT (*human equilibrative nucleotide transporter*). Una volta all'interno della cellula, la gemcitabina viene fosforilata nella forma monofosfato dalla deossicitidina chinasi (dCK), reazione limitante ed essenziale per la sua attivazione; il metabolita difosfato inibisce la sintesi del DNA tramite l'inibizione della subunità 1 della ribonucleotide reductasi (RRM1), diminuendo in tal modo la concentrazione intracellulare dei deossinucleotidi trifosfati. La gemcitabina è inattivata dalla deossicitidina deaminasi (CDA) che la trasforma in difluorodeossiuridina; inoltre la deossicitidilato deaminasi (DCTD) converte il metabolita attivo monofosfato in difluorodeossiuridina monofosfato (dFdUMP) inattivo. Questo complesso enzimatico può essere coinvolto nell'attività terapeutica e tossicità legati al trattamento con gemcitabina.

A tal scopo Okazaki et al. hanno analizzato la correlazione tra 17 SNPs di geni coinvolti nell'attività della gemcitabina, tra cui CDA (-76A/C e 111C/T), dCK (-1205C/T e 9846A/G), RRM1 (-27C/A, 33A/G e 42G/A), DCTD -47T/C, hCNT1 (-16A/G e -9C/A), hCNT2 (-38C/A e -17C/T), hCNT3 (-69C/T e 25A/G) e hENT1 (-549T/C, -201A/G e 913C/T), sopravvivenza totale e tossicità dei pazienti con carcinoma del pancreas.

I pazienti sottoposti alle analisi genetiche sono stati arruolati nell'ambito di due studi di fase II condotti presso l'M.D. Anderson Cancer Center (Houston, TX) su 154 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas reclutati dal febbraio 1999 al gennaio 2009, ed osservati fino all'aprile 2009. I soggetti sono stati

trattati con gemcitabina 400 mg/m² una volta ogni 7 giorni per 4 settimane e radioterapia (30 Gy in 10 frazioni) per 2 settimane nel primo studio, mentre nel secondo studio hanno ricevuto un trattamento di chemioterapia di induzione con gemcitabina (750 mg/m²/d) e cisplatino (30 mg/m²/d) ogni due settimane per 4 settimane e radioterapia (30 Gy in 10 frazioni) per 2 settimane. Il DNA genomico è stato estratto dal sangue intero di 127 pazienti e da tessuto normale di 27 pazienti sottoposti a resezione chirurgica. L'analisi dei polimorfismi è stata effettuata con ABI Prism 7900HT *Sequence Detection System* e SDS 2.3 software (Applied Biosystems). La distribuzione dei genotipi è stata calcolata utilizzando il test del χ^2 per l'equilibrio di Hardy-Weinberg. Il rischio di decesso è stato stimato con l'*hazard ratio* (HR) e l'intervallo di confidenza al 95% (CI) con il modello di Cox. I fattori associati alla risposta del tumore o alla tossicità grave (neutropenia di grado 3-4) indotte dal trattamento sono stati analizzati con modelli di regressione logistica.

I risultati dimostrano che nessuno dei 17 SNPs esaminati indipendentemente è correlato con la sopravvivenza totale o la tossicità dei pazienti. I pazienti portatori di 0-1 (n=43), 2-3 (n=77), e 4-6 (n=30) varianti alleliche sfavorevoli (CDA -76AA, dCK -1205TT, DCTD -47CT, hCNT3 -69TT e CT, hENT1 -549TT e CT, hENT1 913CC) avevano un tempo medio di sopravvivenza di 31,5, 21,4 e 17,5 mesi rispettivamente. Gli aplotipi associati a maggiore sopravvivenza totale sono due: AT di CDA -76A/C e 111C/T e CAT di hENT1 -549T/C, -201A/G e 913C/T. Quattro SNPs (dCK -1205CT/CC, dCK 9846AG/AA, hCNT3 -69CT/TT, e hCNT3 25AG/GG) erano significativamente associati con migliore risposta del tumore al trattamento di induzione preoperatorio; al contrario, i soggetti portatori di 3 o più genotipi sfavorevoli (dCK -1205TT e 9846GG, hCNT3 -69CC e 25AA) avevano un rischio di 5.77 volte maggiore di inefficacia del trattamento (95% CI, 2.23-14.9; P<0.001). I genotipi CDA 111CT/TT, dCK -1205CT/TT, dCK 9846 AG/GG e hCNT3 25AA da soli o in combinazione risultano altamente correlati con la neutropenia indotta dal trattamento, ed anche in questo caso, i pazienti con 3 o 4 varianti alleliche avevano un rischio maggiore di sviluppare una neutropenia di grado 3 o 4 rispetto a 0-2 varianti alleliche (OR, 3.57; 95% CI, 1.38-9.22; P = 0.009; OR, 5.88; 95% CI, 2.10-16.5; P = 0.001, rispettivamente).

I dati emersi dallo studio di Okazaki et al. suggeriscono che le combinazioni di genotipi associati a maggior sopravvivenza sono: CC e AC di CDA -76A/C, CC e CT di dCK -1205C/T, CC e TT di DCTD -47T/C, CC di hCNT3 -69C/T, CC di hENT1 -549T/C, CT e TT di hENT1 913C/T, gli aplotipi TA di CDA 111C/T e -76A/C ed ACT del trasportatore hENT1 -201A/G, -549T/C e 913C/T e la presenza della variante C del polimorfismo CDA -76A/C, suggerendo che una ridotta funzione dell'enzima porti ad una maggior disponibilità di farmaco attivo. La presenza dell'allele T e dei genotipi CT e TT del polimorfismo di CDA 111C/T ha mostrato un'associazione con la tossicità indotta da gemcitabina, come anche i polimorfismi di dCK -1205C/T CT e TT e di 9846A/G AG e GG e di hCNT3 25A/G AA. I genotipi CT e TT di hCNT3 -69C/T e AG e GG di hCNT3 25A/G, AG e AA di dCK 9846AG, CT e CC di dCK -1205CT sono stati associati a maggior risposta al trattamento.

Questi dati suggeriscono l'ipotesi che le varianti geniche legate al trasporto ed al metabolismo della gemcitabina interferiscano con la risposta clinica dei pazienti affetti da tumore pancreatico trattati con gemcitabina e radioterapia.

Parole chiave: gemcitabina, tumore del pancreas, hENT, hCNT, dCK, CDA, DCDA, MMR1

Riferimento bibliografico

[Okazaki T](#) et al. *Clin Cancer Res* 2010, 16(1): 320-9.

DISTRIBUZIONE DEL GENOTIPO DELLA MIELOPEROSSIDASI ED AUMENTATA EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO NEL TUMORE AL SENO ALLO STADIO INIZIALE: IL TRIAL SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP SWOG-8897

A cura delle Dott.sse Gloria Ravegnini e Sabrina Angelini

La chemioterapia adiuvante ha sicuramente aumentato la sopravvivenza nei pazienti con cancro al seno, tuttavia i benefici non sono universali. Studi volti a valutare l'influenza di SNPs in enzimi metabolizzanti i

farmaci comunemente impiegati, contemporaneamente, nel trattamento del tumore al seno, hanno dato risultati contraddittori; la contraddittorietà osservata probabilmente è dovuta all'eterogeneità del numero e del tipo di farmaci impiegati.

Lo stress ossidativo è uno dei meccanismi citotossici comunemente sfruttati da gran parte dei farmaci impiegati nel trattamento del tumore al seno, per questo gli autori hanno scelto di concentrarsi su geni coinvolti in questo *pathway*, in particolare la mieloperossidasi (MPO). L'enzima, rilasciato da neutrofilii e macrofagi che invadono ed infiltrano i tumori, può concorrere a determinare la morte delle cellule cancerose ricorrenti o che sopravvivono nel corso della terapia.

MPO sembra interagire con gli ormoni steroidei; i recettori per gli steroidi legano sia estrogeni che il tamoxifene (TMX): il legame con i primi inibisce il gene MPO, mentre è possibile che il legame con TMX favorisca l'attivazione trascrizionale di MPO. Il gene è caratterizzato da uno SNP funzionale -463G > A -, per cui la presenza dell'allele G determina una più alta trascrizione del gene.

In uno studio precedente, su una popolazione femminile eterogenea relativamente piccola, gli autori hanno identificato un rischio di morte circa due volte maggiore nelle donne con genotipo GG (Ambrosone CB et al. *Cancer Res* 2005, 65: 1105-1111).

In questo secondo studio gli autori hanno voluto indagare l'impatto del genotipo MPO -463 AG ed GG (alleli ad alta attività trascrizionale) rispetto al genotipo AA (alleli a ridotta attività trascrizionale) sulla sopravvivenza liberi da malattia (DFS), definita come la data in cui la paziente è stata assegnata ad un protocollo, alla data di recidiva o morte per qualsiasi causa.

Il nuovo studio faceva parte del *trial* clinico SWOG-8897 su chemioterapia adiuvante e TMX in donne con cancro al seno negative per noduli. Le pazienti arruolate nello studio sono state suddivise in due gruppi di rischio: alto [tumore > di 2 cm, o ormone recettore negativo, oppure tumore < di 2 cm, ormone recettore positivo, con una alta frazione di cellule in fase S (determinata mediante citometria a flusso)], e basso [tumore < di 1 cm, oppure tumore < di 2 cm, ormone recettore positivo, con una bassa frazione di cellule in fase S). Le pazienti a basso rischio non hanno ricevuto chemioterapia o terapia adiuvante, mentre quelle ad alto rischio sono state assegnate a sei cicli di ciclofosfamide orale, metotrexate intravenoso e fluorouracile (CMF) o sei cicli di ciclofosfamide orale, doxorubicina intravenosa e fluorouracile (CAF). Un gruppo di pazienti sottoposte a chemioterapia hanno ricevuto TMX, nei cinque anni successivi al trattamento.

La distribuzione allelica è risultata essere simile a quella degli studi precedenti con il genotipo AA presente in circa il 6% della popolazione, e AG nel 30%. L'analisi del genotipo nelle donne che hanno ricevuto chemioterapia (CMF o CAF) ha rivelato una significativa influenza del genotipo MPO sul DFS. In particolare, considerato il genotipo AA come gruppo di riferimento, si osserva una significativa riduzione del rischio di recidiva nelle donne con genotipo AG (HR 0.53, 95% CI 0.27-1.05; $P = 0.07$) e GG (HR 0.41, 95% CI 0.22-0.78; $P = 0.007$). Data la bassa percentuale di pazienti con genotipo AA, gli autori hanno anche analizzato l'influenza del genotipo GG ed AG combinati, come gruppo di riferimento, sulla DFS. L'analisi ha evidenziato che le pazienti con genotipo AA hanno un rischio due volte maggiore di recidiva (HR 2.28, 95% CI 1.22-4.26). non si è osservata alcuna interazione del genotipo MPO sulla DFS ed il tipo di chemioterapia (CMF vs CAF; $P = 0.98$) o nel gruppo delle pazienti a basso rischio (non trattate, $P = 0.44$).

Gli effetti del genotipo sono evidenti anche nel gruppo delle pazienti sottoposte a terapia con TMX. In particolare pazienti con genotipo AG sono caratterizzate da una riduzione del rischio di due terzi del rischio di recidiva (HR 0.31, 95% CI 0.13-0.74; $P < 0.001$), mentre nelle pazienti GG la riduzione del rischio è dell'80% (HR 0.21, 95% CI 0.009-0.49; $P < 0.005$).

I risultati, osservati in due popolazioni indipendenti, indicano che il genotipo che conferisce un'alta attività MPO è associato ad una miglior prognosi nelle pazienti sottoposte a terapia a base di ciclofosfamide, soprattutto quando seguita da trattamento con tamoxifene.

L'influenza del genotipo MPO nella risposta alla terapia, merita ulteriori indagini per l'ottimizzazione terapeutica del trattamento del tumore al seno.

Parole chiave: ciclofosfamide-based therapy, tumore al seno, MPO.

Riferimento bibliografico

[Ambrosone CB](#) et al. *J Clin Oncol* 2009, 27(30): 4973-9.

IL GENOTIPO *CYP2C1917 CORRELA CON CONCENTRAZIONI PLASMATICHE PIÙ BASSE DI IMIPRAMINA IN UN AMPIO GRUPPO DI PAZIENTI DEPRESSI**

A cura delle Dott.sse Cristina Tonello e Greta Milani

La Depressione Maggiore (DM), nota anche come depressione clinica o depressione unipolare, è un grave disturbo che colpisce ogni anno circa il 5 % della popolazione adulta ed è la più frequente causa di invalidità in molti Paesi sviluppati. Tutti i gruppi etnici, razziali o sociali possono essere affetti da DM. Il trattamento farmacologico prevede l'uso di antidepressivi triciclici (ADT) quali imipramina, clomipramina, amitriptilina e nortriptilina che agiscono bloccando la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina e inibendo il sistema colinergico ed istaminergico. Il capostipite di questa classe farmacologica è l'imipramina, che viene metabolizzata dagli enzimi del citocromo P450: inizialmente il *CYP2C19* converte l'imipramina nel suo metabolita attivo, desipramina, che, a sua volta, viene successivamente idrossilato dal *CYP2D6* per creare il metabolita inattivo, 2-idrossi-desipramina. La pratica clinica si serve della somma della concentrazione plasmatica dell'imipramina e della desipramina per determinare e definire la terapia mediante ADT. Esistono differenze interindividuali dell'attività enzimatica di *CYP2C19* e *CYP2D6*, che possono essere assenti, normali o aumentate a causa di polimorfismi presenti a livello dei geni corrispondenti.

Questo articolo presenta uno studio retrospettivo condotto su 178 pazienti psichiatrici, principalmente di etnia caucasica, con età compresa tra i 18 e i 65 anni, con un disordine depressivo e un indice di depressione, secondo la scala di *Hamilton* superiore a 17.

L'imipramina è stata somministrata quotidianamente per via orale alle ore 22, in dose di 25-900 mg/die. La dose di farmaco è stata incrementata progressivamente nel tempo: per i primi due giorni 75mg/die, poi 5 giorni con 150mg/die; in seguito l'aumento della dose è stato valutato in base alle condizioni del soggetto. Ogni mattina, tra le 7.30 e le 9.00, è stato effettuato un prelievo venoso e le concentrazioni plasmatiche di imipramina e desipramina sono state determinate mediante l'uso di HPLC con UV-detection a 220nm. La dose di imipramina da somministrare è stata "aggiustata" per raggiungere il target predefinito di 200-300 µg/l. Noti i valori di emivita per l'imipramina (8-20 ore) e per desipramina (12-76 ore), è stato scelto il trattamento con una dose invariata di imipramina per almeno 12 giorni consecutivi (4 per 3 giorni, o quattro emivite per i composti o per i fenotipi con emivita maggiore) per definire lo stato d'equilibrio (*steady state*). Per ogni paziente è stato calcolato il valore medio delle concentrazioni plasmatiche di imipramina e di imipramina- desipramina e il rapporto molare allo *steady state*.

Il DNA genomico è stato isolato da 200 µl di sangue intero; la genotipizzazione dei polimorfismi -3402C>T e -806C>T a livello del gene *CYP2C19* (allele *17) è stata effettuata utilizzando saggi con sonde TaqMan.

Il polimorfismo *CYP2C19**2 è stato valutato mediante analisi con PCR e digestione enzimatica.

Infine, tutti i dati ottenuti sono stati confermati mediante sequenziamento diretto.

Misurando le concentrazioni plasmatiche di imipramina e desipramina allo *steady-state* dei 178 pazienti, gli autori rilevano che il 30% dei pazienti mostrano un livello di imipramina+desipramina fuori dal *range* terapeutico predefinito. In particolare il 19% mostrano concentrazioni di imipramina+desipramina al di sotto e l'11% al di sopra di questo range. La genotipizzazione ha rivelato che 11 soggetti sono portatori dell'allele *17 in omozigosi, 52 in eterozigosi, 65 sono *wild-type* e i rimanenti 50 sono rispettivamente *2/*2 (5), *1/*2 (32) e *2/*17 (13). I pazienti portatori di uno o due alleli *17 presentano una concentrazione plasmatica di imipramina minore se paragonati a quelli privi di allele *17. In particolare la concentrazione dell'antidepressivo risulta più bassa del 13% e del 28% rispettivamente nei portatori in eterozigosi e in omozigosi dell'allele *17 del *CYP2C19*. Tale differenza aumenta (2 volte minore) se questi soggetti sono confrontati con i portatori dell'allele nullo *2. Interessante è notare che i soggetti con genotipo *2/*17 mostrano una concentrazione superiore del 16% rispetto a quelli *1/*1, mettendo in evidenza che l'effetto degli alleli deficitari o nulli *2 e *3 è maggiore rispetto a *17. Infine viene riportato che le concentrazioni di

imipramina da sola, ma non la concentrazione imipramina+desipramina o il rapporto imipramina/desipramina, differiscono in maniera statisticamente significativa a seconda degli alleli di *CYP2C19*.

Questo dato sottolinea che altri fattori, ad esempio i genotipi di *CYP2D6*, che contribuiscono al metabolismo di desipramina, hanno un peso maggiore nell'influenzare la concentrazione terapeutica del farmaco. L'effetto dell'allele *17, pur causando modificazioni delle concentrazioni di imipramina, è quindi limitato e clinicamente non rilevante.

Il limite principale di questo lavoro è il fatto che non viene determinata l'efficacia terapeutica del trattamento, per cui non si conosce se quel 30% di pazienti, che mostrano un livello di imipramina+desipramina fuori dal *range* terapeutico predefinito, coincidono con i soggetti che rispondono meno alla terapia.

Parole chiave: imipramina, depressione, *CYP2C19*

Riferimento bibliografico

[Schenk PW](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2009 Nov 3. [Epub ahead of print].

ASSOCIAZIONE DEL GENE CODIFICANTE IL TRASPORTATORE DEL GLUTAMMATO CON L'INSORGENZA EX NOVO DI SINTOMI OSSESSIVO-COMPULSIVI IN PAZIENTI SCHIZOFRENICI IN TRATTAMENTO CON ANTIPSICOTICI ATIPICI

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

Durante il trattamento con antipsicotici atipici circa il 10-15% dei pazienti schizofrenici con malattia stabile manifesta la comparsa *ex novo* di sintomi ossessivo-compulsivi. I meccanismi patogenetici che determinano la comparsa di tali sintomi non sono ancora noti, tenuto conto anche della difficoltà di condurre studi di espressione genica su larga scala in adeguati modelli animali. I pochi dati finora a disposizione suggeriscono un coinvolgimento del sistema glutamatergico nello sviluppo di sintomi ossessivo-compulsivi, in pazienti affetti da disturbo ossessivo compulsivo (DOC), come mostrato da studi di risonanza magnetica nucleare. Inoltre, tre differenti studi supportano l'ipotesi che la presenza di determinate varianti del gene *SLC1A1*, codificante il trasportatore del glutammato, predispone allo sviluppo del disturbo ossessivo-compulsivo.

Sulla base di queste evidenze, gli Autori hanno valutato l'associazione di polimorfismi nel gene *SLC1A1* con la comparsa *ex novo* di sintomi ossessivo-compulsivi, in pazienti schizofrenici in trattamento con antipsicotici atipici.

Questo studio caso-controllo comprende in totale 96 pazienti schizofrenici di origine coreana in trattamento con antipsicotici atipici (clozapina, olanzapina, risperidone), dei quali 40 con manifestazione *ex novo* di sintomi ossessivi compulsivi entro i primi 24 mesi di trattamento e 54 pazienti schizofrenici senza manifestazione di tali sintomi. La presenza dei sintomi di natura ossessivo-compulsiva è stata valutata mediante la somministrazione della *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS). Per la genotipizzazione sono stati selezionati 10 polimorfismi localizzati nella regione 3' del gene *SLC1A1*. Alcuni di questi (rs2228622, 3780412, rs301430, rs301434, rs301435, rs3087879) sono stati selezionati in quanto studi precedenti suggerivano una loro associazione con il disturbo ossessivo compulsivo. L'associazione degli SNPs con l'insorgenza dei sintomi ossessivi-compulsivi è stata valutata analizzando i polimorfismi sia singolarmente che in combinazione aplotipica, in un modello di regressione logistica che comprendeva le covariate età, sesso e farmaco antipsicotico. Per ogni analisi condotta è stata eseguita una correzione per test multipli mediante permutazione (10000 repliche). Sono stati presi in considerazione 4 modelli genetici di ereditabilità: additivo, dominante, codominante e recessivo. La verifica dell'equilibrio di *Hardy-Weinberg* e l'identificazione della struttura aplotipica per i *markers* considerati è stata valutata in un gruppo indipendente che comprendeva un centinaio di soggetti controllo.

I risultati della genotipizzazione condotta sul gruppo di controllo mostrano che l'equilibrio di *Hardy-Weinberg* è rispettato per tutti i 10 *markers* analizzati, ed evidenziano l'esistenza di due blocchi aplotipici comprendenti polimorfismi in stretto *linkage disequilibrium*: un primo blocco aplotipico che comprende i polimorfismi rs2228622, rs3780413 e rs3780412, ed un secondo blocco che include i polimorfismi rs301430 e rs301979. Nell'analisi per singoli polimorfismi, il modello di regressione logistica evidenzia un *trend* di associazione del polimorfismo rs2228622 con la comparsa *ex novo* di sintomi ossessivi compulsivi in pazienti schizofrenici in trattamento antipsicotico, nel caso si utilizzi un modello genetico dominante (P nominale= 0.01, P di permutazione= 0.07) oppure codominante (P nominale=0.007, P di permutazione= 0.06). Analogamente, un *trend* di associazione si osserva anche per il polimorfismo rs3780412 nel modello di ereditarietà dominante (P nominale= 0.02, P di permutazione= 0.09) o codominante (P nominale=0.02, P di permutazione= 0.16). Nell'analisi dei polimorfismi in combinazione aplotipica, la regressione logistica evidenzia un'associazione significativa dell'aplotipo A/C/G appartenente al blocco aplotipico comprendente gli sNPs rs2228622, rs3780413, rs3780412, rispettivamente nel modello genetico additivo (P nominale= 0.04; OR= 2.415, 95% CI= 1.054-5.53), codominante (P nominale= 0.006; OR=4.676, 95% CI= 1.542-14.178) e dominante (OR=3.955, 95% CI= 1.366-11.452, P nominale = 0.01). L'associazione di tale aplotipo con l'insorgenza *ex novo* di sintomi ossessivo-compulsivi rimane significativa anche dopo correzione per test multipli, nel caso del modello dominante (P di permutazione= 0.04) e codominante (P di permutazione =0.02). Il test di verifica del Criterio di Informazione di Akaike (AIC) evidenzia un più basso valore di AIC nel modello dominante (AIC= 132,163), rispetto al modello codominante (AIC=133,755). Questo risultato indica che il modello di ereditarietà dominante è quello che meglio fitta i dati. Il secondo blocco aplotipico identificato, comprendente i polimorfismi rs301430 e rs301979, non risulta invece associato all'insorgenza *ex novo* di sintomi ossessivo-compulsivi, in pazienti schizofrenici in trattamento con antipsicotici atipici.

Questo studio farmacogenetico fornisce a supporto dell'ipotesi di un coinvolgimento del sistema glutamatergico nell'insorgenza *ex novo* di sintomi ossessivo-compulsivi, in pazienti schizofrenici in trattamento con antipsicotici atipici. Il suo limite principale, comune per altro a molti studi caso-controllo, è rappresentato dal fatto che non si può escludere un'insorgenza tardiva dei sintomi ossessivo-compulsivi nei pazienti schizofrenici che non hanno manifestato sintomi entro i primi 24 mesi di trattamento antipsicotico. Inoltre, a fronte dell'utilizzo di una metodologia statistica avanzata, gli autori non forniscono i dati riguardanti la potenza statistica dello studio. Dato il numero limitato di pazienti considerati, è necessario pertanto verificare l'associazione dell'aplotipo del gene SLC1A1 in studi più ampi. Infine, gli Autori non hanno valutato l'eventuale associazione di altri possibili geni candidati, quali per esempio quelli appartenenti al sistema dopaminergico e serotonergico, coinvolti anch'essi nel meccanismo di azione degli antipsicotici atipici.

Nonostante alcune limitazioni metodologiche, i risultati di questo studio mostrano che il blocco aplotipico del gene SLC1A1, comprendente i polimorfismi rs2228622, rs3780413 e rs3780412, è associato all'insorgenza *ex novo* di sintomi ossessivo-compulsivi in pazienti schizofrenici in trattamento con antipsicotici atipici.

Parole chiave: antipsicotici atipici, trasportatore del glutammato, effetti avversi, sintomi ossessivo-compulsivi

Riferimento bibliografico

[Kwon JS](#) et al. *Arch Gen Psychiatry* 2009, 66(11):1233-41.

NOTIZIE IN BREVE

SPERIMENTATA UNA TERAPIA GENICA CONTRO L'ENFISEMA POLMONARE

A cura del Prof. Achille Caputi

Individui che hanno una singola mutazione del gene che provoca bassi livelli della proteina alfa-1 antitripsina sono più esposti al rischio di enfisema polmonare.

E' quanto hanno scoperto in laboratorio i ricercatori della *Boston University Medical School* (USA), il cui studio è pubblicato sul *Journal of Clinical Investigation*.

Il *team*, guidato da Darrell Kotton, ha infatti introdotto in modelli sperimentali dei vettori virali capaci di trasportare i geni in cellule definite macrofagi alveolari al fine di verificare l'interazione con la malattia. Quando hanno introdotto un variante normale del gene che esprime la proteina anti-enfisema hanno constatato una riduzione della patologia.

Riferimento bibliografico

[Wilson AA](#) et al. *J Clin Invest* 2010, 120(1): 379–389.

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

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

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Prof. Achille Caputi (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Angelini (Università di Bologna) Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott.ssa Elisa Giovannetti (Università di Pisa - VU University Medical Center, Amsterdam) Dott.ssa Greta Milani (Azienda Ospedaliera – Polo Universitario "Luigi Sacco", Milano) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Cristina Tonello (Azienda Ospedaliera – Polo Universitario "Luigi Sacco", Milano)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAMER – 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. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, 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.
