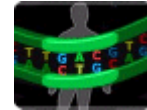


**SIF - FARMACOGENETICA**

Newsletter Numero 18 - Maggio 2010

---

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

---

**Sommario**

- Impatto di CYP4F2 rs2108622 sulla dose stabile di warfarin in una coorte di pazienti mista
- Un polimorfismo a livello della regione 3'-UTR del gene dell'aromatasi identifica un sottogruppo di pazienti in post-menopausa con cancro alla mammella che mostrano scarsa risposta al trattamento neoadiuvante con Letrozolo
- I polimorfismi della proteina di resistenza pleiotropica ai farmaci 4 (MRP4) sono un nuovo fattore responsabile della sensibilità alle tiopurine in pazienti giapponesi con malattia infiammatoria cronica intestinale
- Risposta tumorale e profilo genetico in pazienti con adenocarcinoma del retto sottoposti a chemioradioterapia pre-operatoria
- Associazione di polimorfismi in geni che regolano il sistema di rilascio della corticotropina e la risposta al trattamento con antidepressivi
- Associazione di un polimorfismo a singolo nucleotide vicino al gene *IL-28B* con il responso alla terapia per l'epatite in pazienti coinfezati HIV/HCV

---

**IMPATTO DI CYP4F2 RS2108622 SULLA DOSE STABILE DI WARFARIN IN UNA COORTE DI PAZIENTI MISTA**

A cura del Dott. Vittorio Simeon

Il warfarin ha diverse caratteristiche che ne fanno un perfetto modello di ricerca nella terapia farmacologica personalizzata: (1) è l'anticoagulante orale maggiormente prescritto al mondo, (2) ha un'ampia variabilità interindividuale nel dosaggio richiesto, (3) la sua finestra terapeutica è molto ristretta, ed (4) è disponibile un biomarker molto affidabile, INR (*International Normalized Ratio*), utile nella quantificazione dell'effetto anticoagulante. Nell'analisi farmacogenetica di questi ultimi anni, i polimorfismi in due geni in particolare – CYP2C9 e VKORC1 – sono stati ripetutamente trovati in associazione con la risposta clinica al warfarin, e due recenti studi sull'intero genoma (*genome-wide association study*) hanno confermato il ruolo di CYP2C9 e VKORC1 come principali determinanti della dose di warfarin da somministrare. Ultimamente è stata rivelata un'associazione tra la dose richiesta di warfarin e un polimorfismo, rs2108622 C>T (V433M), nel gene che codifica per l'enzima CYP4F2, un'ossidasi della vitamina K<sub>1</sub>. I portatori dell'allele CYP4F2 V433M hanno elevati livelli epatici di vitamina K<sub>1</sub> richiedendo di conseguenza alte dosi di warfarin. Allo stesso modo, altri gruppi di ricerca hanno evidenziato una significativa associazione di rs2108622 con la dose stabile di warfarin, tale che i pazienti con genotipo TT richiedevano una dose maggiore rispetto ai pazienti omozigoti wild-type CC. Al contrario in un recente studio (Zhang JE et al. *Pharmacogenet. Genomics* 2009, 19:781-789) non è stata osservata alcuna associazione fra rs2108622 e la dose di warfarin. In tutti gli studi su menzionati sono stati arruolati prevalentemente o esclusivamente pazienti bianchi di ceppo europeo. La frequenza allelica di rs2108622 differisce notevolmente fra le varie popolazioni: più bassa negli Africani Sub-Sahariani e Africani d'America (0-9%), più alta nei bianchi Europei e Americani del Nord (17-33%). Analizzando in questo modo la frequenza di questa variante nelle popolazioni, è possibile

anticipare che rs2108622 avrà un ruolo poco significativo negli aggiustamenti posologici del warfarin negli individui di razza nera.

Nel recente studio di Perini JA et al. pubblicato su *Clinical Pharmacology & Therapeutics* è stato analizzato il ruolo del polimorfismo rs2108622 in una coorte mista di pazienti brasiliani. L'enorme eterogeneità della popolazione attuale brasiliana, come risultato di cinque secoli di matrimoni misti tra Europei, Africani sub-Sahariani, e Indiani d'America, ha permesso un'analisi di farmacogenetica in individui con ceppo genetico ancestrale misto sotto le stesse condizioni ambientali.

Il presente studio è stato condotto su 370 pazienti precedentemente arruolati in uno studio retrospettivo disegnato per sviluppare un algoritmo per il dosaggio del warfarin in pazienti brasiliani (Perini JA et al. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008, 84:722-728). I pazienti sono stati reclutati presso l'Istituto Nazionale di Cardiologia di Laranjeiras, Rio de Janeiro, Brasile. I pazienti erano categorizzati e suddivisi, d'accordo con il censimento Brasiliano che ha rilasciato un certificato di *autopercezione* della "razza/colore", in razza bianca (n=184), razza meticcica (n=112) e razza nera (n=74).

La discriminazione dell'allele rs2108622 era eseguita sul sistema Fast 7500 Real-Time, utilizzando un *assay* già validato (C\_16179493\_40; Applied Biosystems). Le frequenze alleliche e genotipiche erano comparate usando il test di  $\chi^2$  o, dove appropriato, il test esatto di Fischer. È stata inoltre utilizzata anche la metodologia EDP (*Extreme Discordant Phenotype*) per esaminare l'effetto del polimorfismo rs2108622 sulla dose stabile di warfarin richiesta. L'EDP mette a confronto la distribuzione dei polimorfismi genetici nei pazienti che rappresentano i fenotipi più resistenti e quelli più sensibili; nel caso di un tratto quantitativo, come la dose di warfarin richiesta, questi pazienti sono rappresentati dalla coda bassa e alta dell'istogramma di distribuzione della dose. La distribuzione genotipica di rs2108622 nei pazienti warfarin-resistenti e warfarin-sensibili era comparata usando il test  $\chi^2$ .

Il polimorfismo rs2108622 era in equilibrio di Hardy-Weinberg nell'intera coorte di pazienti e in ogni gruppo autoidentificato "razza/colore". Tra i 3 gruppi erano osservate differenze significative nella frequenza allelica ( $p=0.0007$ ) e nella distribuzione genotipica ( $p=0.0038$ ), con un trend di diminuzione della variante allelica T dal gruppo di razza bianca al gruppo di razza nera. La dose settimanale di warfarin richiesta per ottenere una anticoagulazione stabile non differiva se associata al genotipo rs2108622, sia in tutta la popolazione in studio che tra i gruppi individuali di razza/colore. Utilizzando l'approccio EDP non era rivelata alcuna differenza tra i fenotipi warfarin-sensibili e i warfarin-resistenti, sia per la frequenza allelica ( $p=0.41$ ) che per la distribuzione genotipica di rs2108622 ( $p=0.13$ ). Successivamente, il genotipo rs2108622 era incluso come variabile in un'analisi di regressione multipla con altri fattori (età, peso, indicazione al trattamento, terapia concomitante con amiodarone o simvastatina, genotipi di VKORC1 e CYP2C9) utilizzati in precedenza per la creazione di un algoritmo per il dosaggio del warfarin nella stessa popolazione, generando così un nuovo algoritmo che aggiungeva il polimorfismo rs2108622 di CYP4F2 come ulteriore variabile. Nell'analisi della regressione multipla, rs2108622 mostrava il valore  $R^2$  più basso (circa 1% su una variabile di circa il 50%). In più, il coefficiente di regressione associato al genotipo TT rs2108622 era 6 volte maggiore rispetto al genotipo CT (**rs2108622**: CT=0.060891, TT=0.414532), in contrasto con i dati registrati per i genotipi di VKORC1 e CYP2C9, in cui il coefficiente di regressione associato ad una o due varianti alleliche suggeriva un effetto gene-dose circa 2 volte maggiore (**VKORC1**: 3673GA= -0.998489, 3673AA= -1.883283; **CYP2C9**: 1 variante= -0.621912, 2 varianti= -1.323429). Il coefficiente di correlazione ( $r^2$ ) tra la dose di warfarin settimanale predetta dal nuovo algoritmo con rs2108622 e la dose prescritta era di 0.56, con una differenza media assoluta (MAE) tra le due dosi di 6.6 mg/week e un errore di stima di 3.6%. Per comparazione, i valori corrispondenti dell'algoritmo precedente (senza rs2108622) erano,  $r^2=0.55$ , MAE=6.7mg/wk, e bias=2.0%. Questa ultima comparazione suggerisce, insieme alle altre analisi, che l'inclusione del genotipo di CYP4F2 nell'algoritmo ha un impatto trascurabile sulla forza predittiva della dose stabile di warfarin richiesta nella popolazione in studio.

Studi precedenti sull'influenza di rs2108622 sulla dose stabile di warfarin avevano evidenziato risultati contrastanti: il primo studio in cui rs2108622 era stato associato alla dose di warfarin in due coorti di pazienti bianchi provenienti da differenti regioni degli USA (Caldwell MD et al. *Blood* 2008, 11:4106-4112) venne successivamente confermato in uno studio su una popolazione italiana (Borgiani et al. *Pharmacogenomics* 2009, 10:261-266; [newsletter Farmacogenetica n° 5](#)) e su una popolazione francese (Pautas E. et al. *Clin.*

*Pharmacol. Ther.* 2010, 87:57-64). Al contrario, nessuna associazione tra rs2108622 e la dose stabile di warfarin era stata osservata in uno dei gruppi di pazienti dello studio di Caldwell e in una coorte di razza a predominanza bianca (97%) in Inghilterra (Zhang JE et al.). Il lavoro di Perini JA et al. è quindi in accordo con queste ultime osservazioni, in quanto rs2108622 non ha evidenziato nessuna associazione con la dose stabile di warfarin nel gruppo di razza bianca (il ceppo ancestrale di origine europea è di circa l'86%). Questo studio è inoltre il primo ad esaminare l'influenza di rs2108622 sulla dose stabile di warfarin in pazienti di razza/colore nero o meticcio: rs2108622 non influenza la dose di warfarin in questa popolazione. Questi risultati, quindi, suggeriscono che una genotipizzazione prospettica del polimorfismo rs2108622 potrebbe essere non giustificata nei pazienti brasiliani candidati alla terapia con warfarin, tenendo conto anche della bassissima frequenza (0.01) del genotipo TT nella popolazione nera brasiliana. Inoltre, gli algoritmi comunemente utilizzati per il dosaggio del warfarin hanno una bassa efficacia nella popolazione nera rispetto alla popolazione bianca, dovuto in larga parte alla presenza delle varianti per VKORC1 e CYP2C9 che nella popolazione Africana e Afro-Americana sono rare se non addirittura assenti. L'inclusione di polimorfismi addizionali che abbiano un'elevata frequenza nella popolazione nera (CYP2C9\*5, CYP2C9\*8, e VKORC1 Asp36Tyr) potrebbero incrementare il potere predittivo dell'algoritmo su tutte le popolazioni in analisi.

Il lavoro di Perini JA et al. pubblicato su *Clinical Pharmacology & Therapeutics* aggiunge quindi un ulteriore ed utilissimo tassello alla discussione sul valore predittivo di rs2108622 richiamando l'attenzione della comunità scientifica sull'importanza di studiare la variabilità farmacogenetica in tutte le varie e diverse popolazioni mondiali, in modo da migliorare la predittività degli algoritmi e rafforzare il ruolo della farmacogenetica in una moderna terapia farmacologica.

Il polimorfismo rs2108622 di CYP4F2 non influenza la dose stabile di warfarin in una coorte mista di pazienti Brasiliani.

**Parole chiave:** CYP4F2, Warfarin, Popolazione mista

#### Riferimento bibliografico

[Perini JA](#) et al. *Clin Pharmacol Ther* 2010, 87:417-20

---

## UN POLIMORFISMO A LIVELLO DELLA REGIONE 3'-UTR DEL GENE DELL'AROMATASI IDENTIFICA UN SOTTOGRUPPO DI PAZIENTI IN POST-MENOPAUSA CON CANCRO ALLA MAMMELLA CHE MOSTRANO SCARSA RISPOSTA AL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE CON LETROZOLO

A cura della Dott.ssa Greta Milani

La maggior parte dei carcinomi mammari (BC) necessita della presenza di estrogeni per accrescersi e proliferare. Nelle donne che si trovano in età post-menopausale, la principale fonte di estrogeno deriva dalla conversione degli androgeni in estrogeni da parte dell'enzima aromatasi, prevalentemente nel tessuto adiposo dell'organismo.

L'aromatasi è codificata dal gene *CYP19A1*, localizzato sul cromosoma 15, ed è caratterizzato da una regione a monte con 10 esoni non codificanti, tessuto specifici, e con promotori che regolano la trascrizione nei differenti tessuti. Alcuni studi hanno dimostrato che polimorfismi genetici a livello di questo gene sono stati associati ad alterazioni dei livelli plasmatici e urinari degli ormoni sessuali; spiegando la correlazione tra l'alto rischio di BC ed esposizione ad estrogeni.

Gli inibitori dell'aromatasi (AI) inibiscono o inattivano questo enzima, determinando una soppressione totale della sintesi di estrogeni nelle donne in post-menopausa. Gli AI attualmente utilizzati per la terapia ormonale neoadiuvante in pazienti con carcinoma mammario sono suddivisi in due classi: gli AI steroidei di tipo I (exemestano) e gli AI non steroidei di tipo II (anastrozolo e letrozolo).

In questo studio, gli autori hanno analizzato alcuni polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) a livello del *CYP19A1* in una popolazione di donne con BC in post-menopausa, in trattamento neoadiuvante con

letrozolo, per descriverne eventuali associazioni con la risposta radiologica a quattro mesi di trattamento e con la sopravvivenza libera da malattia (PFS). La PFS è stata definita come intervallo di tempo dall'inizio del trattamento fino a una progressione della malattia, locale o metastatica.

Sono state selezionate 95 donne in post-menopausa con BC, di stadio II o III, in trattamento di prima linea con letrozolo, con tumori esprimenti i recettori ormonali (HR positivi) e con documentazione radiologica adeguata a 4 mesi dall'inizio della terapia.

Le pazienti incluse nello studio (età media 78,3 anni) presentano carcinomi della mammella principalmente duttali infiltranti (IDC, n°67); ma sono anche presenti carcinomi lobulari infiltranti (ILC, n°16), carcinomi mucinosi (n°9), carcinomi tubulari (n°2) e un solo carcinoma midollare.

Le pazienti sono state suddivise in due gruppi: nel primo sono state incluse donne – circa il 10% della popolazione studiata- con HR espressi in meno del 40% delle cellule tumorali, nel secondo le pazienti con un'elevata presenza di HR (superiore al 40%).

In questo studio, il tempo medio di trattamento con letrozolo è stato di 10 mesi; la risposta alla terapia è stata valutata attraverso una mammografia o un'ecografia a 4 mesi dall'inizio dell'assunzione del farmaco, secondo i seguenti criteri:

- la risposta completa (CR) corrisponde alla scomparsa di tutti i sintomi e della malattia;
- la risposta parziale (PR) intende una riduzione superiore al 50% della massa tumorale;
- la stabilità della malattia (SD) corrisponde ad una riduzione del tumore inferiore al 50%.

In particolare, sono stati analizzati gli SNP del gene *CYP19A1* rs10046 (A/G) e rs4646 (C/A), localizzati a livello della regione 3'-non tradotta del gene, già precedentemente associati in letteratura con l'efficacia del trattamento con letrozolo in BC di stadio avanzato; e lo SNP rs700519 (C/T) sul codone 264 dell'esone 7, già correlato con diminuita attività del gene.

Quest'ultimo polimorfismo è stato analizzato mediante amplificazione con PCR e sequenziamento diretto; mentre il genotipo degli SNP sulla regione 3' è stato effettuato tramite saggio TaqMan SNP Genotyping Assays e analizzato con apposito software (*Applied Biosystem*).

Le analisi statistiche sono state condotte servendosi dei programmi "*SPSS statistical*"; si sono utilizzate le variabili binarie che riflettono la positività della misurazione e lo stato di ogni singolo polimorfismo (omozigote di riferimento versus eterozigote/omozigote recessivo). Le possibili associazioni con i parametri istopatologici sono state valutate utilizzando il test del  $\chi^2$  per determinare l'omogeneità o la linearità di variabili ordinarie (Livello di significatività: 5%). Le deviazioni delle frequenze genotipiche, per i dati che rispettassero l'equilibrio di Hardy Weinberg, sono state valutate mediante test del  $\chi^2$ . Utilizzando il test della proporzionalità del rischio di Kaplan-Meier, gli autori hanno studiato l'impatto dei fattori biologici sulla PFS. Per cercare di identificare quali fattori fossero predittivi di una scarsa risposta al trattamento farmacologico, si è applicato un modello dei rischi secondo la proporzionalità di Cox, con un intervallo di confidenza del 95%.

Le ecografie e le mammografie, condotte a 4 mesi dall'inizio del trattamento con letrozolo, hanno mostrato che una paziente ha risposto completamente alla terapia (CR) e che 34 donne hanno avuto una risposta parziale (PR); mentre la malattia è rimasta stazionaria (SD) per 55 donne e i tumori di 5 pazienti sono progrediti (PD). Non sono state individuate associazioni significative tra i dati radiologici e i parametri clinici/patologici. Tuttavia si è riscontrata una sovra rappresentazione delle varianti genetiche (AC/AA) del polimorfismo rs4646 s nel gruppo delle pazienti che hanno avuto una progressione dei carcinomi rispetto alle donne che hanno risposto alla terapia.

Il 68% delle pazienti ha subito un intervento chirurgico dopo il trattamento con AI; non sono state osservate associazioni tra chirurgia e stato di progressione: la progressione della malattia si è avuta sia in pazienti sottoposte ad intervento (18,5% dei casi) sia in donne non operate (20% dei casi). Inoltre, non ci sono differenze significative in termini di PFS tra i due gruppi.

Invece, quando si comparano i dati clinici, patologici e genetici tra questi due gruppi di donne, gli autori riscontrano che il 77% delle pazienti non operate ha un'età superiore ai 78 anni mentre solo il 38% delle pazienti operate è ultrasessantenne.

In aggiunta, l'analisi univariata per la PFS ha rivelato che i dati radiologici e il polimorfismo rs4646 sono associati ad una peggiore prognosi nel gruppo di donne non sottoposte ad intervento chirurgico: le 6 pazienti

che hanno avuto una progressione della malattia sono portatrici, almeno in eterozigosi, della variante allelica "A" per lo SNP rs4646.

Inoltre solo quest'ultimo polimorfismo è emerso come un fattore prognostico indipendente nell'analisi multivariata, ma non ha raggiunto la significatività statistica.

In questo lavoro gli autori hanno descritto una correlazione tra le varianti genetiche AC/AA del polimorfismo rs4646 del gene *CYP19A1* e una minore risposta al trattamento neoadiuvante con letrozolo in donne in post menopausa, con HR positivo. La presenza di queste varianti comporta una prognosi sfavorevole soprattutto per le donne più anziane che non vengono sottoposte ad intervento chirurgico.

Per confermare questi dati e favorire una terapia personalizzata, sarebbe opportuno condurre ulteriori studi sugli AI, con casistiche più ampie, eventualmente valutando il genotipo dei tessuti tumorali e non solo della linea germinale. Infatti, in letteratura è noto che il braccio lungo del cromosoma 15, sul quale si trova il gene *CYP19A1*, sia una regione di squilibrio allelico in BC di stadio avanzato: questo fatto potrebbe influenzare la frequenza di distribuzione delle varianti alleliche dei polimorfismi associati alla patologia.

Gli autori hanno anche analizzato il marker di proliferazione Ki67: l'espressione di questo marcatore comporta una prognosi peggiore nel gruppo di pazienti sottoposte ad intervento chirurgico post terapia farmacologica. Indagini supplementari potrebbero confermare che questo marker identifichi tumori con un comportamento più aggressivo.

**Parole chiave:** inibitori aromatasi, letrozolo, *CYP19A1*, tumore alla mammella

#### **Riferimento bibliografico**

[Garcia-Casado Z](#) et al. *BMC Cancer* 2010, 10:36

---

## **I POLIMORFISMI DELLA PROTEINA DI RESISTENZA PLEIOTROPICA AI FARMACI 4 (MRP4) SONO UN NUOVO FATTORE RESPONSABILE DELLA SENSIBILITÀ ALLE TIOPURINE IN PAZIENTI GIAPPONESI CON MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE**

A cura delle Dott.sse Marzia Del Re e Rocchina Colucci e del Dott. Matteo Fornai

La 6-mercaptopurina (6-MP) e l'azatioprina (AZA) sono i farmaci più comunemente utilizzati per il mantenimento della remissione clinica del morbo di Crohn e della colite ulcerosa e sono molto importanti come terapia alternativa agli steroidi nel trattamento della malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD) in fase di attività. Rimangono comunque molte preoccupazioni sulle reazioni avverse indotte da questi farmaci, che si manifestano come tossicità midollare, epatotossicità, pancreatite, febbre, rash cutaneo ed intolleranza gastrointestinale. La terapia con questi farmaci viene infatti interrotta nel 15-30% dei pazienti. Di notevole interesse è il metabolismo delle tiopurine, come mezzo per la personalizzazione della terapia, che dovrebbe permettere la riduzione delle tossicità del farmaco e l'aumento della risposta clinica. All'interno della cellula 6-MP ed AZA vengono metabolizzate a 6-tioguanina nucleotide (6-TGN) che, incorporato nel DNA, esplica la sua azione citotossica ed immunosoppressiva attraverso il blocco della sintesi del DNA e l'inibizione della proliferazione delle cellule del sistema immunitario. La tiopurina metiltransferasi (TPMT) contrasta il meccanismo di attivazione poiché è responsabile del catabolismo delle tiopurine a metilmercaptopurine inattive. La TPMT svolge un ruolo importante nello sviluppo della tossicità midollare delle tiopurine, poiché esistono polimorfismi genici della TPMT associati a bassa attività enzimatica. Tuttavia, le cause della tossicità delle tiopurine sono verosimilmente multifattoriali, in quanto potrebbero svolgere un ruolo altrettanto importante altri enzimi, come la inosina trifosfato pirofosfatasi (ITPasi), responsabile della trasformazione della tiomosina trifosfato a tiomosina monofosfato, e la proteina della resistenza pleiotropica ai farmaci 4 (MRP4), responsabile del trasporto attivo di molti substrati tra cui i nucleotidi guanilici. Per questo motivo è molto importante approfondire le conoscenze sul ruolo funzionale e le varianti genetiche degli enzimi e delle proteine trasportatrici implicati nelle reazioni di tossicità per poter in futuro stratificare i pazienti sulla base del loro profilo genetico.

A questo scopo Ban et al. hanno studiato i polimorfismi a bassa attività G2269A di MRP4, A719G di TPMT e C94A di ITPasi su 44 volontari sani e 235 pazienti affetti da IBD. Tutti i soggetti arruolati nello studio erano giapponesi ed i 235 pazienti affetti da IBD erano seguiti presso lo *Shiga University Medical Science Hospital*. Tutti i pazienti erano trattati con acido 5-aminosalicilico e 130 ricevevano AZA/6-MP. L'analisi del polimorfismo G2269A di MRP4 è stata condotta con sequenziamento automatico, mentre l'analisi dei polimorfismi dei geni TPMT ed ITPasi è stata eseguita tramite PCR-RFLP.

Tra i 279 pazienti analizzati, 68 risultavano eterozigoti 2269GA e 7 erano omozigoti 2269AA, con una frequenza dell'allele A del 14,7%. Solo 5 pazienti erano eterozigoti per il polimorfismo 719AG di TPMT con frequenza dell'allele G dello 0,9%. Per quanto riguarda ITPasi, 61 soggetti erano eterozigoti 94CA e 6 pazienti erano omozigoti 94AA e la frequenza allelica di A era del 13,1%. L'associazione tra la variante di MRP4 e il conteggio dei leucociti nel sangue è stata valutata sui 130 pazienti trattati con AZA/6-MP. Di questi pazienti, 74 erano *wild type* per MRP4, TPMT ed ITPasi; 26 avevano l'allele variante A di MRP4, 22 solo la variante A di ITPasi ed 8 presentavano le varianti alleliche A sia per MRP4 che per ITPasi. Il conteggio dei leucociti nei pazienti che presentavano solo la variante A di MRP4 era significativamente più basso rispetto a quelli con genotipo GG *wild type* e a quelli con la variante A di ITPasi, mentre il numero di leucociti nel sangue dei pazienti con genotipo variante A sia per MRP4 che per ITPasi era paragonabile a quello dei pazienti che presentavano la variante di ITPasi, suggerendo che il genotipo variante di ITPasi antagonizza l'effetto negativo della variante di MRP4 sul conteggio dei leucociti circolanti. I livelli di 6-TGN erano significativamente più alti nei pazienti con la variante A di MRP4 e significativamente più bassi nei pazienti portatori della variante A di ITPasi o in quelli con la sola variante A di MRP4. E' stata osservata inoltre una significativa correlazione inversa tra il conteggio dei globuli bianchi e le concentrazioni di 6-TGN. La dose giornaliera di farmaco era significativamente più elevata nei pazienti con la sola variante di ITPasi o in quelli con entrambe le varianti ITPasi e MRP4. Tra i pazienti trattati con AZA/6-MP, 15 hanno sviluppato leucopenia e di questi 7 erano portatori del genotipo variante di MRP4 (6 eterozigoti ed 1 omozigote) ed 8 erano *wild type*, facendo supporre che la presenza del polimorfismo nel gene di MRP4 determini una ridotta attività della proteina e quindi un accumulo del metabolita attivo 6-TGN all'interno della cellula.

Questo studio dimostra che i pazienti che presentano il polimorfismo G2269A di MRP4 hanno un numero di leucociti nel sangue inferiore rispetto ai pazienti con genotipo *wild type*. La leucopenia ha mostrato una frequenza del 20,6% nei pazienti con allele variante A di MRP4 e del 8,3% in quelli *wild type*. Questi dati sono avvalorati anche dal fatto che i pazienti con la variante di MRP4 sono risultati molto più sensibili alle tiopurine rispetto a quelli con genotipo *wild type*.

In conclusione, la variante 2269A di MRP4 sembra associata ad un aumento della sensibilità dei pazienti alla tossicità delle tiopurine, anche in assenza della variante 719G di TPMT. Anche se le associazioni tra MRP4 ed ITPasi con la tossicità devono essere approfondite con studi più ampi, potrebbe essere considerata l'utilità di una genotipizzazione routinaria per la variante G2269A di MRP4 per valutare la sensibilità alle tiopurine nella pratica clinica.

**Parole chiave:** tiopurine, polimorfismi, tossicità, MRP4, TPMT, ITPasi

#### Riferimento bibliografico

[Ban H](#) et al. *J. Gastroenterol.* 2010 Apr 15. [Epub ahead of print]

---

## RISPOSTA TUMORALE E PROFILO GENETICO IN PAZIENTI CON ADENOCARCINOMA DEL RETTO SOTTOPOSTI A CHEMIORADIOTERAPIA PRE-OPERATORIA

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

La radioterapia pre-operatoria combinata alla chemioterapia con 5 fluoro-uracile (5-FU) è attualmente considerata la procedura standard per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma del basso-medio retto. Utilizzando tale approccio, il tasso di regressione completa del tumore, valutata come assenza di cellule

cancerose su preparati istologici, varia secondo gli autori dal 4% al 44%. A fronte di numerose evidenze scientifiche che mostrano il coinvolgimento di comuni polimorfismi genici nel modulare l'efficacia di diversi farmaci antitumorali, non è stato sinora sufficientemente studiato il ruolo di varianti polimorfiche come fattori predittivi della risposta tumorale alla chemioradioterapia pre-operatoria. L'obiettivo di questo studio è stato quello di identificare un profilo farmacogenetico in grado di predire la regressione tumorale in pazienti con adenocarcinoma del retto sottoposti a chemioradioterapia pre-operatoria.

Tra il dicembre 1993 e giugno 2006, presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) e l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, 277 pazienti con adenocarcinoma del basso-medio retto sono stati sottoposti a radioterapia pre-operatoria (fotoni ad energia >10 MV) in combinazione con chemioterapia a base di 5-FU. Il 5-FU è stato somministrato in bolo o in infusione continua, come singolo agente oppure in combinazione con altri farmaci (derivati del platino, irinotecan o gefitinib). La chirurgia è stata eseguita entro le 6-8 settimane successive al trattamento chemioradioterapico. Dopo esclusione di 39 pazienti che non avevano ricevuto una chirurgia radicale o che presentavano malattia metastatica, 238 pazienti sono rimasti disponibili per l'analisi. La regressione tumorale è stata valutata, dopo osservazione istologica della biopsia, utilizzando i criteri precedentemente proposti per il carcinoma dell'esofago. Secondo questa classificazione il grado di regressione tumorale (TRG) è suddiviso in 5 livelli compresi tra TRG 1 (regressione tumorale completa) e TRG 5 (assenza di regressione tumorale). In base a questa classificazione, i pazienti sono stati suddivisi in *responders* (TRG 1-2, n=122) e *non-responders* (TRG 4-5, n=65). I pazienti con TRG 3, considerato un fenotipo con caratteristiche intermedie dal punto di vista istologico e prognostico, sono stati esclusi dall'analisi. A partire da campioni di sangue periferico o da biopsie tumorali sono stati analizzati complessivamente 25 polimorfismi in 16 geni candidati: XRCC1, XRCC3, ERCC1, ERCC2, RAD51, hMLH1, hMSH2, hOGG1, GSTP1, GSTT1 e GSTA1 (geni coinvolti nei processi di riparazione del DNA e di detossificazione da radicali liberi in seguito a radiazioni ionizzanti), TYMS e MTHFR (geni coinvolti nella via metabolica delle fluoropirimidine) e ABCB1, ABCC2 (geni associati alla multi-resistenza ai farmaci). L'associazione dei singoli polimorfismi con la regressione tumorale è stata valutata mediante analisi di regressione logistica. Data la natura esplorativa dello studio non è stata eseguita la correzione per test multipli e la significatività statistica è stata posta a  $P < 0.05$ .

I risultati dell'analisi multivariata mostrano che i polimorfismi hOGG1 1245C>G e MTHFR 677C>T risultano gli unici fattori predittivi del TRG. In particolare, i pazienti portatori di almeno una copia dell'allele a frequenza minore presentano una probabilità inferiore di sviluppare un  $TRG \leq 2$ , rispetto ai pazienti omozigoti per la variante maggiore (hOGG1 1245C>G: OR=0.46; 95% CI: 0.23-0.90;  $P=0.024$ ; MTHFR 677C>T: OR=0.48; 95% CI: 0.24-0.96;  $P=0.034$ ). Per il polimorfismo ABCB1 3435C>T si osserva un trend di associazione che, tuttavia, non raggiunge la significatività statistica (OR: 1.96, 95% CI: 0.98-3.95;  $P=0.057$ ). Un modello di classificazione ad albero (analisi CART) ha inoltre suggerito l'esistenza di 10 sottogruppi di pazienti con differente probabilità di sviluppare un  $TRG \leq 2$ . Attraverso l'utilizzo di questo approccio, il polimorfismo hOGG1 1245C>G viene evidenziato come il primo "nodo" dell'albero in grado di discriminare i due gruppi di pazienti ( $TRG \leq 2$  vs  $TRG \geq 4$ ). Per i pazienti con genotipo hOGG1 1245CC, le ulteriori variabili discriminanti risultano i polimorfismi MTHFR 677C>T, ABCB1 3435 C>T, ERCC1 8092C>A, XRCC1 28152 G>A, ABCC2 1249G>A, XRCC3 4541 A>G ed il sesso. I pazienti con genotipo hOGG1 1245CG o 1245GG vengono suddivisi ulteriormente in base al polimorfismo ERCC1 8092C>A. All'interno di ciascun nodo, sulla base del rapporto esistente tra il numero di pazienti con  $TRG \leq 2$  rispetto al totale dei pazienti, i 10 nodi terminali vengono distinti in tre gruppi a differente probabilità: "basso rischio" di sviluppare  $TRG \leq 2$  (inferiore al 40%), "rischio intermedio" (compreso tra il 40% e 70%) ed "alto rischio" ( $\geq 70\%$ ). Tre dei 10 nodi individuati comprendono pazienti a bassa probabilità di  $TRG \leq 2$ , due nodi comprendono pazienti a probabilità intermedia, mentre 5 nodi comprendono pazienti ad alta probabilità di sviluppare un  $TRG \leq 2$ . Sulla base di questa classificazione, i pazienti con rischio intermedio (OR=4.12, 95% CI: 1.46-11.65,  $P < 0.001$ ) e ad alto rischio (OR=12.44, 95% CI: 5.52-28.04,  $P < 0.0001$ ) hanno una probabilità maggiore di sviluppare un  $TRG \leq 2$ , rispetto ai pazienti con bassa probabilità.

I risultati di questo studio mostrano che il polimorfismo 1245C>G del gene per la riparazione del DNA hOGG1 è il fattore più importante tra quelli considerati in grado di discriminare i pazienti responders alla chemioradioterapia pre-operatoria dai pazienti non-responders, inoltre confermano i risultati

precedentemente pubblicati dallo stesso gruppo su una più limitata casistica in cui si dimostrava un'associazione del polimorfismo MTHFR 677C>T con la risposta tumorale (*Pharmacogenetics and Genomics* 2006;16; 817-824). L'utilizzo di un approccio farmacogenetico multigenico, all'interno di diversi pathways candidati, e lo studio delle possibili interazioni gene-gene mediante analisi di classificazione ad albero ha la potenzialità di identificare i pazienti in grado di trarre maggiormente beneficio dalla chemioradioterapia pre-operatoria e quindi di indirizzare i non-responders verso terapie chemioterapiche o radioterapiche alternative.

In conclusione, i risultati di questo studio evidenziano un ruolo maggiore dei polimorfismi hOGG1 1245C>G e MTHFR 677C>T nella risposta tumorale in pazienti con adenocarcinoma del retto sottoposti a chemioradioterapia pre-operatoria e sottolineano la necessità di considerare le interazioni gene-gene e gene-ambiente nella valutazione di fenotipi complessi quali la risposta tumorale.

**Parole chiave:** adenocarcinoma del retto, chemioradioterapia pre-operatoria, regressione tumorale, OGG1, MTHFR.

#### Riferimento bibliografico

[Cecchin E](#) et al. *Pharmacogenomics J.* 2010 Apr 6. [Epub ahead of print]

## ASSOCIAZIONE DI POLIMORFISMI IN GENI CHE REGOLANO IL SISTEMA DI RILASCIO DELLA CORTICOTROPINA E LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON ANTIDEPRESSIVI

A cura delle Dott.sse Eleonora Turrini e Sabrina Angelini

Il fattore di rilascio della corticotropina (CRF), anche chiamato ormone del rilascio della corticotropina (CRH), ed il sistema arginina-vasopressina (AVP) sembrano svolgere un ruolo importante nella patologia dell'ansia e dei disordini depressivi oltre che nella risposta al trattamento con antidepressivi. Iperattività del sistema ipotalamo-pituitario-adrenocorticale (HPA) è stato associato ai maggiori disordini depressivi (MDD). La normalizzazione del sistema HPA potrebbe essere il passaggio finale e necessario per la remissione completa da MDD.

Scopo di questo lavoro è stato quello di analizzare l'associazione dei polimorfismi in 10 geni che regolano CRF ed il sistema AVP con la risposta al trattamento con citalopram in campioni di soggetti arruolati nello studio *Sequenced Treatment Alternative to Relieve Depression (STAR\*D)*. La severità del disturbo depressivo dei pazienti è stata valutata secondo la scala di valutazione *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rated (QIDS-C)*. Gli SNPs analizzati sono collocati in geni che codificano per ligandi (UCN, UCN2, UCN3 e CRH), recettori (CRHR1 e CRHR2) e proteine di binding (CRHBP) del sistema CRH, così come il ligando e i due recettori di maggiore interesse (AVPR1B e AVPR1A) del sistema AVP. L'iniziale strategia di analisi è stata quella di valutare le associazioni genetiche additive ed alleliche dei 73 SNPs con la remissione e la risposta osservata all'ultima visita ed il cambiamento dello *score* QIDS-C riportando i *P* value empirici e quelli corretti secondo Bonferroni *multiple testing*, che considera il numero degli SNPs testati ed i differenti fenotipi di risposta.

**Associazione con la remissione** - 7 dei 73 SNPs analizzati (rs10473984 e rs10055255 in CRHBP; rs12942300 in CRHR1; rs10474485 in CRHBP; rs2267716 in CRHR2; rs6472258 in CRH; rs7307997 in AVPR1A) mostrano associazioni significative con la remissione alla patologia dopo la visita e 6 SNPs (rs10473984, rs10474485 e rs10055255 in CRHBP; rs2267716 in CRHR2; rs12942300 in CRHR1; rs255105 in CRHR2) mostrano associazione significativa con la risposta (*P* empirici < 0.05 per tutti). In entrambi i fenotipi remissione e risposta, lo SNP di maggiore interesse è l' rs10473984 collocato su CRHBP, tuttavia la significatività non resiste alla correzione per il Bonferroni (*P*= 0.00044 e *P* > 0.05 rispettivamente). La perdita di significatività dopo correzione secondo Bonferroni vale per tutti gli SNPs che hanno restituito dato significativo.

**CRHBP e fenotipo quantitativo** - Gli autori hanno valutato mediante una regressione lineare corretta per età e sesso la differenza tra la situazione alla prima visita ed il punteggio QIDS alla visita dopo il trattamento ed i 73 SNPs analizzati. 4 SNPs su CRHBP (rs10473984, rs10055255, rs28365143, rs10062367) sono risultati



avere i  $P$  più significativi ( $P < 0.05$  per tutti). Tra questi, i primi due sono associati anche con la remissione. Tuttavia una volta corretti secondo Bonferroni solo rs10473984 rimane significativo ( $P = 0.028$ ).

*Tollerabilità* - Nessuno dei 73 SNPs analizzati mostra una associazione significativa con la tollerabilità a citalopram dopo correzione con *multiple testing*.

Gli autori hanno genotipizzato nuovamente con TaqMan assay i 5 SNPs di maggiore interesse in CRHBP per escludere falsi positivi dovuti ad errori nella genotipizzazione. Aumentando il numero dei campioni nell'analisi, aumenta anche la significatività delle associazioni. Nell'associazione tra remissione e rs10473984 si ha  $P = 0.0043$  (modello additivo) e  $P = 0.00043$  (modello allelico); se consideriamo l'associazione con la risposta alla terapia si ha  $P = 0.0043$  (modello additivo); infine se si considera la differenza nel QIDS si ha  $P = 0.0043$  (modello additivo) e  $P = 0.00031$  (modello allelico). In particolare la variante T dello SNP rs10473984 è associata con una minore risposta al trattamento in termine di remissione (OR 1.88; 95% CI 1.43-2.46) e risposta (OR 1.29; 95% CI, 1.05-1.59).

Le altre associazioni alleliche con altri SNPs in CRHBP sono nominalmente significative, ma non passano la correzione per Bonferroni.

*Analisi con split-sample design* - L'analisi per associazione degli SNPs con remissione, risposta e differente *QIDS-C score* è stata ripetuta secondo lo *split-sample design*, descritto in un articolo di McMahon e coll per cui la popolazione dello studio STAR\*D è stata casualmente divisa in due sottogruppi: *discovery* (587) e *test* (1132). Dei 5 SNPs in CRHBP solo rs10473984 mostra associazioni in entrambi i raggruppamenti con  $P = 0.0091$  e  $P = 0.00006$ , rispettivamente, nel modello additivo per la remissione all'ultima visita;  $P = 0.0003$  e  $P = 0.0077$  per la risposta; infine  $P = 0.0007$  e  $P = 0.0002$  per cambiamento nello *score QIDS*. In entrambi i sottogruppi l'allele T era associato con una peggiore risposta (OR, 2.00; 95% CI, 1.22-3.29 nel gruppo *discovery* e OR, 1.30; 95% CI, 1.01-1.68 per il gruppo *test*).

*Analisi stratificata per razza* - I 5 SNPs di interesse in CRHBP mostrano differenze significative nella frequenza allelica nei tre differenti gruppi etnici euro-americani, afro-americani ed ispanici. La peggior risposta al trattamento con citalopram è riportata per afro-americani ed ispanici. Quando l'analisi è stata ripetuta includendo l'etnia come covariante, l'associazione di rs10473984 con la riduzione dei sintomi depressivi rimane significativa dopo correzione con Bonferroni *multiple testing* ( $P = 0.0087$ ). Per lo SNP d'interesse nessuna delle associazioni è risultata significativa nella popolazione euro-americana, ma nelle altre due popolazioni sono risultate significative secondo il modello additivo sia l'associazione con la remissione (afro-americani  $P = 0.0076$ ; ispanici  $P = 0.012$ ), che quella con la risposta ( $P = 0.0073$  e  $P = 0.0097$  rispettivamente) che nel cambiamento dello *score QIDS-C* ( $P = 0.0065$  e  $P = 0.002$ , rispettivamente). L'rs10473984 è più comune nelle popolazioni di discendenza africana per cui l'associazione degli SNPs in CRHBP con la risposta è stata analizzata nuovamente usando la discendenza africana come covariante, insieme ad età e sesso. L'associazione rimane significativa per l'rs10473984 per tutti e tre i diversi gruppi etnici. Lo SNP d'interesse è stato valutato anche in associazione allo stato di depressione ansiosa che caratterizzava il 43% della popolazione in studio. L'associazione dell'allele raro T con la peggior risposta è risultato essere maggiormente pronunciato in pazienti affetti da depressione ansiosa.

In una coorte indipendente di 157 individui, prevalentemente afro-americani, gli autori hanno indagato gli effetti di rs10473984 carriers dell'allele T sui sintomi depressivi nella soppressione di basse dosi di desametasone sui livelli nel siero di corticotropina e cortisolo. L'analisi della variabilità è stata fatta con analisi ripetute ai giorni 1 e 2. Riguardo al cortisolo si osservano significativi cambiamenti nei livelli dal giorno 1 al giorno 2, inoltre si osserva una interessante interazione del cambiamento del livello del cortisolo con i sintomi depressivi ( $P = 0.045$ ); un effetto del sesso ( $P < 0.001$ ) ed infine un'interazione significativa tra sintomi depressivi e presenza dell'allele T ( $P = 0.012$ ). Gli autori descrivono inoltre un cambiamento significativo nel livello di corticotropina legato a rs10473984-T ( $P = 0.031$ ) ed una significativa tripla interazione tra il livello di corticotropina, rs10473984-T, e sindrome depressiva ( $P = 0.040$ ). I carriers dell'allele T mostrano livelli di corticotropina sempre più alti ed una soppressione più pronunciata seguita dal trattamento con desametasone.

In conclusione l'effetto significativo dello SNP rs10473984 in CRHBP si osserva sia con la remissione che con la riduzione dei sintomi nella risposta a citalopram. In particolare, l'allele raro T è stato associato con peggior outcome nell'etnia afro-americana ed ispanica, malgrado la grande differenza nella frequenza dell'allele minore. Inoltre, questa associazione era maggiore nei pazienti con caratteristiche di depressione ansiosa. Tuttavia, l'allele T non è stato associato ad una maggiore concentrazione plasmatica della corticotropina né ad una più marcata soppressione del desametasone sulla corticotropina.

**Parole chiave:** citalopram, antidepressivi, CRHBP

#### Riferimento bibliografico

[Binder EB](#) et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2010, 67(4): 369-379

## ASSOCIAZIONE DI UN POLIMORFISMO A SINGOLO NUCLEOTIDE VICINO AL GENE *IL-28B* CON IL RESPONSO ALLA TERAPIA PER L'EPATITE IN PAZIENTI COINFETTI HIV/HCV

A cura delle Dott.sse Gloria Ravegnini e Sabrina Angelini

Nei paesi industrializzati l'infezione da epatite C (HCV) è la principale responsabile di malattie epatiche. Tratti comuni di HCV e HIV-1 sono le modalità di trasmissione e la tendenza a stabilire infezioni croniche, di conseguenza la coinfezione è relativamente comune (15-40% dei casi). Inoltre il decorso delle malattie epatiche è solitamente accelerato nei casi di coinfezione.

La terapia attuale per l'epatite C cronica è basata sulla combinazione di peginterferone  $\alpha$  (pegIFN) e ribavirina (RBV) somministrata per 6-18 mesi sulla base del genotipo virale; sfortunatamente tali farmaci sono scarsamente tollerati e risultano avere bassi tassi di risposta. Dunque, la farmacogenetica, con l'identificazione di predittori generici di risposta alla terapia, sta assumendo un ruolo sempre più importante nella cura di questa malattia.

Tre studi indipendenti di *genome-wide association* hanno recentemente identificato diversi SNPs, situati in prossimità del gene *IL-28B* (codificante per IFN- $\lambda$ -3), come fortemente associati con la risposta a trattamento per l'HCV in pazienti monoinfetti. Successivamente un ulteriore studio di *Rauch e coll.*, discusso nella newsletter n. 16, ha evidenziato un ruolo di varianti genetiche nell'*IL-28B* in individui infetti soggetti a guarigione spontanea. Da tutte le ricerche condotte è emerso che lo SNP rs12979860, localizzato sul cromosoma 19 a monte di *IL-28B*, è risultato essere quello maggiormente associato con il responso virologico sostenuto (SVR); in particolare, pazienti con genotipo CC e con genotipo HCV-1 hanno mostrato un SVR due volte maggiore rispetto agli eterozigoti CT e agli omozigoti TT. Questi studi sono stati condotti su pazienti monoinfetti, mentre ad oggi non si hanno informazioni sull'impatto di questo SNP sulla risposta a trattamento con pegIFN-RBV in pazienti coinfetti con HIV/HCV, portatori di diversi genotipi virali.

In questo studio sono stati inizialmente arruolati 650 pazienti coinfetti con HIV/HCV; da questi ne sono stati selezionati 198 che avevano completato un ciclo di terapia con pegIFN-RBV ed è stato valutato l'outcome. Il regime di trattamento ha previsto la somministrazione di pegIFN alpha 2a o 2b in concomitanza ad una dose di RBV in base al peso del paziente (1000 mg/day per peso inferiore a 75 kg o 1200 mg/day per peso maggiore). Seguendo le linee guida internazionali, pazienti con genotipo virale 1 o 4 hanno ricevuto trattamenti di 48 o 72 ore, mentre quelli con genotipo virale 3, trattamenti di 24 o 48 ore a seconda della risposta virologica alla quarta settimana. La SVR è stata definita come RNA virale non rilevabile a 24 settimane dalla fine del trattamento; in caso contrario i pazienti sono stati definiti *relapser*. Dei 198 pazienti coinfetti e trattati per l'HCV che rientravano nei criteri dello studio, 34 sono stati esclusi per inadeguata conservazione del DNA per lo studio genetico; la popolazione finale è stata quindi di 164 pazienti.

La popolazione in studio è risultata essere in HWE ( $P = 0.77$ ) e la frequenza dell'allele C (*wild-type*) del 68%; in particolare la distribuzione ottenuta per CC, CT e TT è stata rispettivamente di 46%, 44%, e 10%. I pazienti CC, CT, TT erano paragonabili in termini di età, RNA virale HCV rilevato nel siero, RNA-HIV nel plasma, stadio di fibrosi del fegato e conta delle cellule CD4+. La proporzione di pazienti infetti con HCV con genotipo 3 era invece significativamente più alta negli individui wild-type (CC), rispetto a eterozigoti (CT)

e omozigoti polimorfici (TT), mentre HCV con genotipo 1 e 4 era maggiormente rappresentata negli individui genotipo TT e CT rispetto a CC.

La frequenza del genotipo rs12979860 CC è risultata essere significativamente più alta nei pazienti con guarigione spontanea rispetto a pazienti cronicamente infetti con HCV\HIV (75 vs 46% rispettivamente;  $P = 0.007$ ).

In questa coorte di pazienti, in accordo con i dati precedentemente pubblicati, è stato osservato un tasso di SVR significativamente più alto in pazienti con genotipo CC rispetto a quelli con genotipo CT o TT (75 vs 37 e 44% rispettivamente,  $P < 0.0001$ ), con differenze non significative tra i genotipi CT e TT; per questo nelle analisi successive, si è adottato il modello recessivo (CC vs CT\TT) rispetto al modello additivo (CC, CT, TT). Da questi studi è emerso che pazienti con genotipo CC mostrano un tasso di SVR significativamente più alto rispetto a CT\TT indipendentemente dal genotipo virale; tuttavia è stata raggiunta la significatività solo nel gruppo con genotipo virale 1 (65 vs 30%;  $P = 0.001$ ) mentre si ha un dato borderline in quello con genotipo 4 (67 vs 25%,  $P = 0.087$ ) ma nessuna significatività con il genotipo virale 3.

Considerando come le diverse variabili quali età, sesso, RNA-HCV nel siero, presenza di RNA-HIV, genotipo di HCV, presenza di fibrosi nel fegato, influenzano la risposta al trattamento, è stata eseguita un'analisi univariata per verificare l'associazione di ciascuno di questi fattori con la SVR nella popolazione di pazienti coinfecti HCV\HIV. In aggiunta al genotipo virale 3 di HCV, solo il pretrattamento del siero in presenza di RNA-HCV e la mancanza di fibrosi nel fegato sono risultati essere significativamente associati con SVR.

In un'analisi di regressione logistica multivariata sono state considerate tutte queste variabili in aggiunta all'rs12979860, come variabili per l'outcome al trattamento. I dati ottenuti mostrano che l'rs12979860 CC rimane un forte predittore della SVR (OR 3.7; 95% CI 1.6-8.4;  $P = 0.002$ ), indipendente dal genotipo 3 di HCV (OR 8.0; 95% CI 3.1-21.0;  $P < 0.001$ ). Risultati simili sono stati ottenuti quando questo tipo di analisi è stata limitata a pazienti infetti con HCV a genotipo virale 1 (OR 5.6; 95% CI 1.8-17.4;  $P = 0.003$ ).

Successivamente i pazienti sono stati stratificati secondo il numero di fattori predittivi (rs12979860 CC, HCV a genotipo virale 3, siero con RNA-HCV  $< 600000$  IU/ml e fibrosi epatiche in stadio F0-F2). Dall'analisi è emerso che il tasso di SVR in pazienti con meno di 2 fattori protettivi è risultato essere molto basso, mentre aumentava significativamente in soggetti con 2 o più fattori. Tale profilo era riprodotto quando erano considerati esclusivamente sottogruppi di pazienti infetti con HCV a genotipo virale 1 e 4 (tasso di SVR = 12, 22, 68 e 100% per pazienti con 0, 1, 2, 3 fattori rispettivamente,  $P < 0.0001$ ). Inoltre in pazienti infetti con HCV a genotipo 3, la SVR osservata era del 50% in assenza di fattori protettivi, ma aumentava all'80% con uno o più fattori.

In conclusione, questo studio ha messo in luce che lo SNP rs12979860 localizzato in prossimità del gene *IL28B* è associato con la risposta al trattamento di HCV in pazienti coinfecti con HIV con epatite C cronica dovuta a genotipo virale 1 e 4.

**Parole chiave:** coinfezione HCV/HIV, pegIFN, RBV, *IL-28B near-region*

#### Riferimento bibliografico

[Rallón NJ](#) et al. *AIDS*. 2010, 24(8): F23-9

---

### 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](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

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

[http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif\\_gruppo\\_farmacogen.php](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:	Dott.ssa Sabrina Angelini (Università di Bologna) Dott.ssa Rocchina Colucci (Università di Pisa) Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott. Matteo Fornai (Università di Pisa) Dott.ssa Greta Milani (Azienda Ospedaliera – Polo Universitario “Luigi Sacco”, Milano) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott. Vittorio Simeon (Seconda Università di Napoli) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Eleonora Turrini (Università di Bologna)
Supervisione	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano) Prof. Armando Genazzani (Università del Piemonte Orientale)

Contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso.

Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, 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>, sulle relative newsletters, 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.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF-Informa" 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@sagr.it](mailto:sif.farmacologia@sagr.it) con oggetto: CANCELLA.