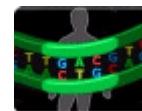


**SIF - FARMACOGENETICA**

Newsletter Numero 19 - Giugno 2010

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

Sommario

- Analisi *genome-wide* e risposta a farmaci antidepressivi: il progetto GENDEP (*Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression*)
- Il genotipo CYP2C19*17 è associato ad una bassa concentrazione plasmatica di imipramina nei pazienti depressi
- Ottimizzazione della dose iniziale di Tacrolimus attraverso un test farmaco genetico
- L'impatto del polimorfismo CYP2C8*3 sulla *clearance* del paclitaxel: studio di farmacocinetica e di farmacogenomica in 93 pazienti con tumore ovarico
- Effetto singolo e combinato delle varianti genetiche comuni di CYP2C19 sull'effetto antiplastrinico della terapia cronica con clopidogrel
- Polimorfismi dei geni del *pathway* dei folati e efficacia e tossicità del metotrexate nell'artrite psoriasica

ANALISI GENOME-WIDE E RISPOSTA A FARMACI ANTIDEPRESSIVI: IL PROGETTO GENDEP (GENOME-BASED THERAPEUTIC DRUGS FOR DEPRESSION)

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

Malgrado circa 50 anni di esperienza clinica riguardante l'utilizzo dei farmaci antidepressivi, le basi genetiche dell'ampia variabilità individuale nella risposta clinica rimangono ancora poco conosciute. Diversi studi suggeriscono un'associazione di polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) con l'efficacia di farmaci antidepressivi, ma poche di queste associazioni sono state finora replicate. L'utilizzo di un approccio farmacogenetico su larga scala, condotto idealmente sull'intero genoma, avrebbe il potenziale di identificare nuovi geni polimorfici che potrebbero aiutare ad ampliare la conoscenza dei meccanismi neurobiologici coinvolti nei meccanismi d'azione dei farmaci antidepressivi.

In questo studio, gli Autori hanno condotto un'analisi farmacogenetica *genome-wide* al fine di identificare i marcatori genetici associati all'efficacia terapeutica dei farmaci antidepressivi escitalopram e nortriptilina.

Il progetto integrato GENDEP è uno studio prospettivo multicentrico randomizzato di farmacogenomica clinica, espressamente disegnato per studiare la base genetica e genomica della risposta al trattamento con antidepressivi. Il progetto ha visto il coinvolgimento di diciotto centri europei, di cui nove addetti al reclutamento dei pazienti. I paesi che hanno partecipato allo studio sono stati: Regno Unito, Belgio, Germania, Italia, Polonia, Danimarca, Slovenia e Croazia. In totale sono stati reclutati 811 pazienti adulti di origine Caucasicca (maschi: 297; femmine: 514, range di età: 19-72) affetti da depressione maggiore di grado moderato o severo. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con nortriptilina (50-150 mg/day) o escitalopram (10-30 mg/day) per 12 settimane. La risposta al trattamento antidepressivo, valutata mediante la

scala a 10-items *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), è stata espressa come percentuale della variazione dello score MADRS dopo 12 settimane di trattamento antidepressivo. L'analisi genetica è stata condotta mediante l'utilizzo di una piattaforma con tecnologia Illumina in grado di valutare in un unico chip più di 610000 SNPs. Dopo esclusione dei pazienti per mancata disponibilità a fornire un campione di DNA (n=16), quantità insufficiente di DNA (n=68), origine non europea (n=5), incompleta genotipizzazione (n=4) o eterozigotia anormale (n=3), sono rimasti disponibili per l'analisi statistica 706 pazienti, dei quali 394 trattati con escitalopram e 312 con nortriptilina.

In una prima analisi è stata valutata l'associazione tra i 539391 SNPs analizzati con la variazione dello score MADRS, ottenuto dopo 12 settimane di trattamento antidepressivo, nella globalità dei pazienti (n=706). Dall'analisi di regressione lineare, aggiustata per i fattori età e centro di reclutamento, nessuna variante emerge significativa dopo correzione per test multipli (correzione secondo Bonferroni, $p < 5 \times 10^{-8}$). Sei SNPs situati in regioni intergeniche sul cromosoma 1 (rs2136093T>C, rs6701608A>C e rs2136094A>C) e sul cromosoma 10 (rs16920624G>T, rs11598854T>C e rs7081156C>T) risultano i polimorfismi maggiormente correlati con la risposta al trattamento antidepressivo ($p < 5 \times 10^{-6}$). I portatori dell'allele minore di tali varianti presentano una peggiore risposta al trattamento antidepressivo con escitalopram o nortriptilina, rispetto ai pazienti omozigoti per la variante maggiore. In una seconda analisi è stata valutata l'associazione con la risposta dei pazienti sottoposti al solo trattamento con escitalopram (n=394). Nuovamente, nessuna associazione raggiunge una significatività statistica *genome-wide* ($p < 5 \times 10^{-8}$). Il polimorfismo rs1126757T>C del gene IL-11, la cui variante correla con una migliore risposta, risulta il marker genetico maggiormente correlato con l'efficacia del trattamento con escitalopram ($p < 5 \times 10^{-6}$). Nella terza analisi è stata valutata l'associazione con la risposta dei soli pazienti sottoposti al trattamento con nortriptilina (n=312). I portatori della variante intronica rs2500535G>A del gene uronil 2-sulfotranferasi (UST) hanno un miglioramento inferiore dei sintomi dopo trattamento antidepressivo con nortriptilina rispetto agli omozigoti GG. Tale associazione rimane significativa anche dopo correzione per test multipli ($p < 3.56 \times 10^{-8}$). I polimorfismi rs9425322A>G e rs4651156A>G del gene RGL1, codificante per una proteina coinvolta nel signaling delle proteine G, malgrado non rimangano significativi dopo correzione di Bonferroni, costituiscono gli altri due polimorfismi maggiormente correlati con la risposta al trattamento con nortriptilina ($p < 5 \times 10^{-6}$).

Sulla base della letteratura disponibile, gli Autori hanno infine selezionato 2801 SNPs localizzati nella regione codificante di 72 geni potenzialmente coinvolti nel meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi o che in studi *genome-wide* erano emersi associati alla risposta clinica di trattamenti con farmaci antidepressivi o all'insorgenza di malattie mentali. Dall'analisi effettuata su questo distinto set di geni candidati non emerge nessuna associazione significativa dopo correzione per test multipli. Le seguenti associazioni risultano quelle maggiormente significative: 1) polimorfismo rs36023A>G del gene SLC6A2 codificante il trasportatore per la noradrenalina e risposta clinica nella totalità dei pazienti ($p = 5.3 \times 10^{-4}$); 2) rs7801617A>G del gene IL6 ($p < 0.002$) e rs609665C>T del gene codificante il recettore glutamatergico GRIA4 ($p < 5 \times 10^{-4}$) e risposta al trattamento con escitalopram; 3) polimorfismo rs10487506A>G del gene della leptina LEP ($p < 0.002$) e rs363512A>G del gene codificante il recettore glutamatergico GRIK1 ($p > 2 \times 10^{-4}$) e risposta al trattamento con nortriptilina.

I risultati dello studio GENDEP mostrano che il polimorfismo intronico rs2500535G>A del gene uronil 2-sulfotranferasi (UST) è associato all'efficacia del trattamento antidepressivo con nortriptilina, mentre la risposta al trattamento con escitalopram è meglio predetta dal polimorfismo rs1126757T>C del gene IL-11.

L'avvento degli studi di associazione *genome-wide*, che consentono di studiare l'associazione di loci genetici lungo l'intero genoma e la loro ampia diffusione ed applicazione, ha il potenziale di identificare nuove varianti geniche che possono contribuire a comprendere meglio il meccanismo d'azione di specifici trattamenti farmacologici. Tuttavia, analogamente agli studi che utilizzano l'approccio dei geni candidati, gli esperimenti di replica degli studi *genome-wide* hanno spesso portato a risultati contrastanti. Ciò potrebbe dipendere, almeno in parte, da differenze di potenza statistica e di metodologia di correzione per test multipli, due aspetti cruciali nella fase di progettazione di tutti gli studi di farmacogenetica ed in particolare degli studi che utilizzano un approccio *genome-wide*. Ulteriori studi clinici, sia retrospettivi che prospettici, dotati di potere statistico adeguato, sono dunque necessari al fine di esplorare i nuovi scenari suggeriti dal progetto GENDEP. Lo sviluppo di adeguate metodologie statistiche e bioinformatiche consentirà inoltre di

valutare la complessità delle interazioni tra i fattori genetici e ambientali in grado di spiegare l'ampia variabilità individuale che si osserva nelle risposte ai farmaci.

Parole chiave: progetto GENDEP, risposta a farmaci antidepressivi, escitalopram, nortriptilina, studio *genome-wide*

Riferimento bibliografico

[Uher R](#) et al. *Am J Psychiatry* 2010, 167(5): 555-64

IL GENOTIPO CYP2C19*17 È ASSOCIATO AD UNA BASSA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI IMIPRAMINA NEI PAZIENTI DEPRESSI

A cura del Dott. Vittorio Simeon

La depressione maggiore è un problema clinico di grande rilevanza che riguarda più di 340 milioni di persone nel mondo. La farmacoterapia con antidepressivi triciclici, inclusi imipramina, clomipramina, amitriptilina e nortriptilina, è stata un essenziale costituente del trattamento antidepressivo per più di 30 anni. L'imipramina, un antidepressivo triciclico tipico, è metabolizzato dall'enzima citocromo P450. CYP2C19 è l'enzima più importante per la conversione dell'imipramina nel suo metabolita attivo desipramina, che è successivamente idrossilato dal CYP2D6, generando 2-idrossi-desipramina, inattiva. Nella pratica clinica quotidiana, la somma della concentrazione plasmatica di imipramina e del metabolita attivo desipramina è spesso utilizzato per guidare la terapia con imipramina. Ci sono enormi differenze interindividuali nell'attività di CYP2C19 e CYP2D6 (da completamente assente a normale ad aumentata) principalmente a causa di polimorfismi nei geni corrispondenti. I portatori di due alleli *wild-type* di CYP2C19 sono stati definiti come metabolizzatori estensivi, i portatori eterozigoti metabolizzatori intermedi e i portatori di due alleli nulli di CYP2C19 metabolizzatori lenti (1-6% della popolazione caucasica). L'allele nullo CYP2C19*2 è presente nella maggior parte dei fenotipi metabolizzatori lenti nella popolazione caucasica, mentre l'allele inattivo CYP2C19*3 lo è prevalentemente negli asiatici. Questi polimorfismi genetici possono influenzare la concentrazione plasmatica di imipramina e il rapporto molare imipramina/desipramina. Difatti, utilizzando un dosaggio farmaceutico standard, sono state precedentemente trovate concentrazioni plasmatiche medie di imipramina e rapporto imipramina/desipramina alti in pazienti portatori di due alleli nulli di CYP2C19 se paragonati ai portatori dell'allele *wild-type* (Morinobu S et al. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;51:253-7). Questo potrebbe risultare in una terapia più efficace, ma anche nel verificarsi di eventi avversi indotti da inaspettati livelli alti di farmaco nei pazienti metabolizzatori lenti. Recentemente, in uno studio pubblicato su *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (Sim et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:103-13), è stata descritta la nuova variante genetica CYP2C19*17, che ha una frequenza allelica tra 18 e 27% in differenti popolazioni Europee. È associata ad un'aumentata trascrizione del gene e conseguentemente ad un metabolismo più rapido dei metaboliti di CYP2C19 (mefenitoina, omeprazolo, voriconazolo e clopidogrel - [SIF-Farmacogenetica n°16](#)).

In questo recente studio, lo scopo principale degli autori è stato di investigare se CYP2C19*17 possa essere anche correlato ad un'alterata farmacocinetica dell'imipramina. Per far ciò, gli autori hanno studiato il polimorfismo CYP2C19*17 e misurato la concentrazione plasmatica allo stadio stazionario di imipramina e desipramina in un ampio gruppo di pazienti depressi in terapia con imipramina, valutando anche il genotipo CYP2C19*2 e CYP2D6 (*3,*4,*5,*6,*9,*10,*41 e la duplicazione del gene). Sono stati reclutati, da uno studio retrospettivo a singolo centro condotto presso il Dipartimento di Psichiatria del Centro Medico Universitario di Rotterdam in Olanda, 178 pazienti psichiatrici di età compresa tra i 18 e i 65 anni, con una diagnosi di disordine depressivo e un livello maggiore di 17 sulla *Hamilton Rating Scale for Depression*. L'etnia non è stata esplicitamente registrata, ma l'ampia maggioranza (>95%) dei pazienti era caucasico. L'imipramina era somministrata per via orale una volta al giorno. Il trattamento iniziale era di 75mg di imipramina per 2 giorni, seguiti da 150 mg per 5 giorni e successivamente un incremento della dose nei casi necessari (fino a 900 mg). La concentrazione plasmatica di imipramina e desipramina era misurata presso il Dipartimento di Farmacia Ospedaliera attraverso procedura di *routine* utilizzando un HPLC con detector UV a 220nm. La dose di imipramina veniva corretta in base ad un target definito di 200-300 µg^l di

concentrazione plasmatica imipramina+desipramina. L'analisi genetica era effettuata presso il Dipartimento di Chimica Clinica. Il DNA era isolato da 200µL di sangue intero usando un MagNA Pure LC. La genotipizzazione degli SNPs di CYP2C19, -3402C>T e -806C>T, corrispondenti all'allele *17, era effettuata utilizzando un saggio di discriminazione allelica TaqMan su ABI Prism 7000. La presenza dei polimorfismi CYP2C19*2 e CYP2D6*1-*6, *9, *10, *41 e della duplicazione di CYP2D6 era testata attraverso analisi convenzionale di PCR e restrizione enzimatica. Gli alleli di CYP2D6 erano nominati in accordo con il sito *Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee*.

Gli individui con due alleli nulli di CYP2D6 (*3, *4, *5 o *6; n=9, corrispondenti al 5% del gruppo di pazienti) e i soggetti che mostravano duplicazione genica in 3 o più alleli (n=11, 6%) sono stati classificati rispettivamente come CYP2D6 metabolizzatori lenti o ultrarapidi. Per ogni paziente, in cieco dal genotipo, era determinato un valore medio di tutti i livelli plasmatici di imipramina, di tutte le concentrazioni plasmatiche imipramina+desipramina e tutti i rapporti molari imipramina/desipramina. Nonostante il dosaggio di imipramina fosse guidato e corretto da monitoraggio terapeutico, ben 53 pazienti (30%) mostravano livelli di *steady-state* imipramina+desipramina al di fuori del range predefinito 200-300 µg l⁻¹. 34 pazienti (19%) mostravano valori di concentrazione plasmatica imipramina+desipramina più bassi, e 19 pazienti (11%) mostravano valori più alti.

La distribuzione genotipa della popolazione era la seguente: 11 pazienti (6%) erano CYP2C19*17/*17; 52 pazienti (29%) erano CYP2C19*1/*17; 5 pazienti (3%) portatori di due alleli nulli CYP2C19*2/*2 (metabolizzatori lenti); 32 pazienti (18%) portatori di un solo allele nullo CYP2C19*1/*2 (metabolizzatori intermedi); 13 pazienti (7%) erano CYP2C19*2/*17; 65 pazienti (37%) caratterizzati come *wild-type* CYP2C19*1/*1 (metabolizzatori estensivi).

I sottogruppi genotipici di CYP2C19 (*1/*1, *1/*17, *17/*17, *2/*2, *1/*2, *2/*17) mostravano differenze significative tra le medie delle concentrazioni plasmatiche di imipramina (Kruskal-Wallis test, P=0.01). I pazienti portatori di uno o più alleli CYP2C19*17 mostravano livelli plasmatici più bassi di imipramina se paragonati ai pazienti senza la variante *17 (13% più bassa per gli eterozigoti *17 e 28% più bassa per gli omozigoti *17, rispetto al gruppo WT). Per poter saggiare l'effetto della sola variante CYP2C19*17 senza l'influenza degli alleli nulli di CYP2C19 o aberranti di CYP2D6, i pazienti portatori di queste varianti venivano esclusi dall'analisi. Nuovamente, i sottogruppi genotipici (*1/*1, *1/*17, *17/*17) mostravano differenze significative nella concentrazione plasmatica di imipramina (18% più bassa per gli eterozigoti *17 e 30% più bassa per gli omozigoti *17, rispetto al WT). Al contrario invece, nè la concentrazione plasmatica imipramina+desipramina nè il rapporto molare imipramina/desipramina differivano tra i sottogruppi genotipici di CYP2C19 (rispettivamente P=0.29 e P>0.12, Kruskal-Wallis test). I risultati di questo studio hanno quindi dimostrato che l'allele CYP2C19*17 è significativamente associato ad una diminuzione dei livelli plasmatici di imipramina; in linea con questi risultati una successiva analisi di regressione lineare multipla ha dimostrato che il numero degli alleli CYP2C19*17 contribuisce significativamente alla predizione della concentrazione plasmatica di imipramina. Il fatto che la concentrazione plasmatica imipramina+desipramina e il rapporto molare imipramina/desipramina non siano differenti in modo significativo tra i sottogruppi genotipici, suggerisce un ruolo di rilievo alla conversione della desipramina. In aggiunta al CYP2D6, altri fattori non noti potrebbero essere coinvolti nel metabolismo della desipramina, influenzando i livelli plasmatici di imipramina+desipramina e il rapporto molare imipramina/desipramina in modo maggiore rispetto alla sola concentrazione di imipramina. In questo studio non è stata valutata l'efficacia del trattamento con imipramina, in quanto un valore difficile da valutare in questi pazienti e perchè correlata principalmente alla concentrazione plasmatica imipramina+desipramina.

In conclusione gli autori affermano che l'effetto dell'allele CYP2C19*17 è limitato e non sembra poter avere un ruolo significativo nella valutazione dei livelli imipramina+desipramina, suggerendo che effettuare la genotipizzazione di questo allele nella pratica clinica non sia necessario.

Il genotipo CYP2C19*17 contribuisce significativamente alla predizione della concentrazione plasmatica di imipramina ma non alla predizione della concentrazione plasmatica imipramina+desipramina e del rapporto molare imipramina/desipramina.

Parole chiave: CYP2C19, Imipramina, Desipramina, concentrazione plasmatica

Riferimento bibliografico

Schenk PW et al. *Pharmacogenomics J* 2010, 10:219-25

OTTIMIZZAZIONE DELLA DOSE INIZIALE DI TACROLIMUS ATTRAVERSO UN TEST FARMACOGENETICO

A cura della dott.ssa Greta Milani

Il tacrolimus è un farmaco immunosoppressore, alternativo alla ciclosporina, che viene somministrato ai riceventi di trapianto; è un inibitore della calcineurina (proteina fosfatasi 3, PPP3CA), una proteina coinvolta nel meccanismo di *signalling* che porta all'attivazione dei linfociti T.

L'inibizione farmacologica di PPP3CA causa uno stato di immunosoppressione che previene le reazioni di rigetto nei pazienti trapiantati, impedendo l'attivazione delle cellule linfocitarie.

Il monitoraggio giornaliero del tacrolimus mostra una grande variabilità interindividuale nella farmacocinetica del farmaco, in particolar modo riguardo alla dose necessaria a raggiungere i valori target di concentrazione ematica basale (C_0). I motivi di questa variabilità sono sia di natura cinetica che genetica; in particolare i polimorfismi a livello dei geni che codificano per le isoforme 3A4 e 3A5 del citocromo C450 (CYP3A4 e CYP3A5) sono ritenuti responsabili delle differenze interindividuali.

Nello specifico, l'allele "mutato" CYP3A5*3 è il più frequente nella popolazione: provoca difetti di splicing e conseguente assenza dell'attività della proteina; per questo motivo, solo gli individui portatori dell'allele wild type CYP3A5*1, in eterozigosi o in omozigosi, sono definiti come "espressori" del CYP3A5. In letteratura sono presenti studi retrospettivi che dimostrano che il valore C_0 e la dose appropriata di tacrolimus sono strettamente correlati con il polimorfismo a livello del CYP3A5: pazienti con trapianto di rene, fegato, polmone e cuore portatori dell'allele wild type (*1) hanno un rapporto concentrazione/dose di tacrolimus più basso rispetto a quello dei portatori dell'allele mutato (*3) (Goto, M. *et al.* 2004; Thervet, E. *et al.* 2003; Zheng, H. *et al.* 2003; Zheng, H. *et al.* 2004).

In un'altra coorte di pazienti con trapianto di rene è stata riscontrata una differenza di 2,3 volte sulla dose giornaliera di tacrolimus necessaria per mantenere il C_0 prestabilito tra i portatori dell'una o dell'altra variante allelica (CYP3A5*3/*3 e CYP3A5*1/*1) (Haufrond, V. *et al.* 2004).

Un recente studio retrospettivo ha descritto l'importanza della personalizzazione della terapia con tacrolimus, in base al genotipo del CYP3A5: si suggerisce che gli individui portatori dell'allele wild type abbiano un dosaggio più elevato del farmaco (0,15 mg/kg b.i.d.), mentre la presenza dell'allele mutato comporti una diminuzione della dose (0,075 mg/kg b.i.d) (Haufrond, V. *et al.* 2006).

Per la realizzazione dello studio prospettico qui presentato, nel periodo compreso tra Aprile 2006 e Ottobre 2007, sono stati arruolati 280 pazienti da 12 centri differenti con l'obiettivo di comparare le caratteristiche farmacocinetiche del tacrolimus di soggetti che ricevevano una dose standard (1° gruppo) o personalizzata (2° gruppo) di farmaco in base al genotipo del CYP3A5.

I pazienti coinvolti sono stati suddivisi in due gruppi, bilanciati per etnia, storia clinica e caratteristiche: nel primo gruppo, i soggetti hanno ricevuto 0,20 mg/kg di tacrolimus al giorno; nel secondo gruppo, il dosaggio giornaliero di tacrolimus è stato di 0,30 mg/kg per i portatori dell'allele *1, mentre di 0,15 mg/kg per i portatori dell'allele *3. Sono stati esclusi i soggetti in trattamento con altri farmaci (principalmente il fluconazolo) che interagiscono con il CYP3A5; inoltre alcuni pazienti (7 per gruppo) hanno avuto reazioni avverse alla terapia e sono stati esclusi dallo studio, poiché costretti ad interrompere il trattamento.

Il DNA per le analisi di farmacogenetica è stato ottenuto da sangue intero; la genotipizzazione è stata eseguita tramite discriminazione allelica con sonde TaqMan (*Applied Biosystem*).

La dose giornaliera iniziale di Tacrolimus era 0,16 mg/kg per il gruppo con dose genotipo-dipendente e di 0,20 mg/kg per il gruppo di controllo a dose fissa; gli autori hanno scelto di effettuare una somministrazione ritardata del farmaco (7 giorni dopo il trapianto) per la difficoltà nell'ottenere i genotipi di tutti i pazienti, provenienti da centri differenti di sperimentazione.

Le distribuzioni dei genotipi osservate non si discostano dall'equilibrio di Hardy-Weinberg e corrispondono a quelli già noti in letteratura per la popolazione bianca; inoltre le frequenze alleliche del CYP3A5 non sono significativamente differenti nei due gruppi.

È importante notare che a 10 giorni dal trapianto è maggiore il numero dei soggetti del gruppo a dose variabile che sono nel range C_0 del farmaco rispetto ai pazienti dell'altro gruppo; il valore medio di C_0 è nei due gruppi di 15,4 ng/ml (dose genotipo-dipendente) e di 12,1 ng/ml (dose fissa).

Quando si analizzano i valori di C_0 del tacrolimus rispetto ai risultati dei genotipi, il valore medio di C_0 è al di fuori del range previsto per tutte le frequenze alleliche nel gruppo a dose variabile; mentre tra i pazienti a dose fissa i portatori della variante *3/*3 hanno valori superiori e gli individui *1/*1 hanno valori inferiori.

Si deve notare che il valore target di C_0 è stato raggiunto a 25 giorni nel gruppo di controllo, mentre il 75% dei pazienti con dose variabile ha raggiunto il range di C_0 entro 8 giorni dall'inizio della terapia. Inoltre, le modifiche della dose giornaliera sono state complessivamente 420 nel gruppo a dose standard e 281 nell'altro gruppo; l'incidenza della ritardata ripresa della funzionalità del trapianto renale (*Delayed Graft Function*, DGF) è analoga nell'intera popolazione studiata. A due settimane e a tre mesi dal trapianto, la funzionalità renale era simile in tutti i soggetti arruolati, sia complessivamente, sia suddividendo per genotipo del CYP3A5; anche il numero di rigetti acuti è paragonabile tra le due popolazioni, senza alcuna correlazione con le varianti alleliche e con il tempo trascorso dal trapianto.

Sono stati riportati 361 eventi avversi (disturbi gastrointestinali, infezioni, disturbi alimentari e metabolici...) nel gruppo a dose variabile e 389 reazioni nel gruppo di controllo. Non sono state descritte differenze tra le due popolazioni per l'insorgenza di diabete mellito, per il peggioramento di situazioni diabetiche preesistenti o per l'incidenza di infezioni.

L'ottimizzazione della dose iniziale di tacrolimus in base al genotipo del CYP3A5, dopo trapianto di rene, fornisce una miglior previsione del valore di C_0 del farmaco rispetto ad un approccio con dose standard.

La differenza maggiore nella prima misurazione della concentrazione di tacrolimus è stata osservata tra i pazienti con una bassa espressione di CYP3A5, portatori della variante *3/*3 (78,8% della popolazione studiata) e quelli con una alta espressione per i portatori della variante *1/*1 (4,2% della popolazione studiata). Senza l'ottimizzazione della dose, il primo C_0 del tacrolimus era troppo alto (pazienti con genotipo a bassa espressione, *3/*3) o troppo basso (*1/*1).

L'importanza e la correttezza della terapia basata sul genotipo viene dimostrata da un minor numero di modificazioni della dose e un intervallo di tempo minore tra l'inizio del trattamento e raggiungimento del valore di C_0 del tacrolimus nel gruppo a dose variabile rispetto al gruppo di controllo.

È stato segnalato dagli stessi autori che questo studio non è riuscito a dimostrare che l'ottimizzazione della dose abbia un effetto su:

- ritardata ripresa della funzionalità del trapianto renale (DGF). Posticipare l'inizio della terapia con tacrolimus a 7 giorni dopo il trapianto ne spiega la mancanza di effetto: per definizione, DGF si verifica entro la prima settimana dal trapianto.
- incidenza di rigetti acuti. Si sottolinea che la somministrazione ritardata del farmaco ha permesso di introdurre l'induzione biologica durante la prima settimana dal trapianto, insieme ad un trattamento con alte dosi di mofetil micofenolato. Questa combinazione farmacologica è stata associata in precedenza ad una bassissima incidenza di episodi di rigetto acuto: è quindi improbabile che la differenza potesse essere rilevata.

Tuttavia, si deve sottolineare che nello studio sopracitato la somministrazione del tacrolimus è partita al giorno 0; un precedente studio retrospettivo, invece, ha dimostrato un maggiore rischio di rigetto acuto precoce nei pazienti con variante allelica del CYP3A5 *1/*1. In tale studio, l'incidenza complessiva di rigetto acuto è stata del 42,7%, in assenza di induzione biologica: quindi l'ottimizzazione della terapia con tacrolimus potrebbe essere clinicamente più rilevante quando non si utilizza l'induzione biologica.

Un'altra importante considerazione fatta dagli autori del lavoro riguarda la frequenza genetica del polimorfismo del CYP3A5 tra popolazioni di diversa origine etnica: l'allele CYP3A5*3 si presenta in omozigosi nell'80% dei caucasici e soltanto nel 30% degli afro-americani: queste differenze nella frequenza possono spiegare, almeno in parte, la variabilità riscontrata dei parametri farmacocinetici del tacrolimus tra le due etnie.

Attraverso questo studio prospettico, gli autori del lavoro dimostrano che la modificazione del dosaggio, basato sulla farmacogenetica del CYP3A5, consente di individuare la dose di tacrolimus da somministrare dopo trapianto di rene. Questa ottimizzazione è associata ad una percentuale maggiore di pazienti che raggiungono il valore prestabilito di C_0 del tacrolimus in meno giorni dal trapianto; si hanno meno modifiche nel dosaggio del farmaco e un ritardo minore nel raggiungere il target di C_0 . La personalizzazione della terapia in base al genotipo è particolarmente importante nei soggetti di origine africana al fine di migliorare l'esposizione sistemica subito dopo il trapianto.

I limiti dello studio, dichiarati dagli stessi autori, sono: i) l'impossibilità di dimostrare la rilevanza clinica dell'ottimizzazione della terapia, a causa delle caratteristiche della popolazione (a basso rischio di rigetto o di altri eventi clinici); ii) l'esclusione dalle analisi dei fattori ambientali e di altri trattamenti concomitanti che potessero interferire con l'attività dell'enzima CYP3A5; iii) la mancanza di analisi genetiche per altri polimorfismi noti (es: ABCB1).

Perciò sarebbe opportuno condurre altri studi, che coinvolgano popolazioni ad alto rischio come soggetti di origine africana, pazienti con rischio immunologico o in trattamento senza induzione biologica, per dimostrare la rilevanza clinica di questo nuovo approccio terapeutico.

Parole chiave: tacrolimus, trapianto di rene, CYP3A5

Riferimento bibliografico:

Thervet E et al. *Clin Pharmacol Ther* 2010, 87(6):721-6

L'IMPATTO DEL POLIMORFISMO CYP2C8*3 SULLA CLEARANCE DEL PACLITAXEL: STUDIO DI FARMACOCINETICA E DI FARMACOGENOMICA IN 93 PAZIENTI CON TUMORE OVARICO

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

Nel carcinoma ovarico, il paclitaxel rappresenta il trattamento di scelta in associazione al carboplatino. Anche se la percentuale di risposta iniziale è elevata (70-85%), la maggior parte dei pazienti in stadi avanzati può andare incontro a recidive.

Il piano terapeutico del paclitaxel, nella maggior parte dei pazienti, prevede l'utilizzo di diversi regimi di infusione: 1, 3 o 24 h. I principali effetti tossici dose-limitanti sono rappresentati da neutropenia e neuropatia. Inoltre, è stata riscontrata nel trattamento del cancro ovarico una grande variabilità individuale in termini di efficacia e di tollerabilità del paclitaxel. Tale variabilità costituisce un rilevante problema clinico, con implicazioni su sopravvivenza e qualità della vita dei pazienti, nonché una difficoltà rilevante nella gestione pratica del farmaco per quanto riguarda l'intervallo tra le dosi, la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Alcuni polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) sono stati implicati in questa variabilità inter-individuale. Il paclitaxel è metabolizzato in composti inattivi dai citocromi CYP2C8 e CYP3A4, ed è anche un substrato per la P-glicoproteina, una pompa protonica ATP-dipendente codificata dal gene ABCB1. Molti altri geni (CYP3A5, ABCC1, ABCC2, ABCG2, ABCC10, CYP1B1 e SLCO1B3) sono stati presi in esame perché considerati importanti nell'influenzare la farmacodinamica e la farmacocinetica del paclitaxel.

Lo scopo di questo studio era da una parte confermare la presenza dell'associazione tra gli SNPs, in particolare tra le varianti CYP2C8*3, C1236T, G2677T/A e C3435T per l'ABCB1, e la *clearance* dei pazienti e dall'altra condurre un'analisi esplorativa sui polimorfismi a carico di altri geni. In effetti, lo studio era iniziato per confermare a) la semplice associazione tra il CYP2C8*3 ed il ridotto metabolismo del paclitaxel e b) il significato funzionale degli SNPs di ABCB1, con particolare riferimento per queste varianti C1236T, G2677T/A e C3435T. Solo successivamente sono stati presi in esame gli altri SNPs.

La popolazione in studio era costituita da 93 donne scandinave arruolate presso Dipartimenti di oncologia in Danimarca e Svezia con i seguenti criteri di eleggibilità: pazienti con diagnosi clinica o istopatologica di ovarico epiteliale, cancro peritoneale o alle tube di Falloppio, candidate per il protocollo chemioterapico con

paclitaxel/carboplatino, età ≥ 18 anni, razza caucasica, WHO/ECOG Performance Status ≤ 2 , contraccezione adeguata per le donne in potenziale età fertile e senza concomitanti altre forme tumorali maligne. Tutte le pazienti hanno fornito un consenso informato verbale e scritto prima di partecipare allo studio. Per tutte le pazienti sono stati previsti da sei a nove cicli di paclitaxel ($\text{mg } 175/\text{m}^2$), somministrati in regimi di infusione endovenosa della durata di 3h seguiti dalla somministrazione di carboplatino ogni tre settimane. Il paclitaxel è stato somministrato in formulazione con 5mg di CrEL (poliossetilenglicerolo triricinoleato 35) a 5 ml per 30 mg di farmaco. Per ogni paziente sono stati raccolti tre campioni di sangue in tempi consecutivi: a 3 h, a 5-8 h ed a 18-24 h dall'inizio dell'infusione. La concentrazione totale di paclitaxel nel plasma è stata stimata mediante HPLC. La *clearance* del paclitaxel non legato è stata stimata, seguendo il metodo di Henningsson A et al. (*Eur J Cancer* 2003, 39:1105–1114), per mezzo delle concentrazioni totali di paclitaxel. Per le analisi farmacogenetiche, il DNA genomico è stato estratto da sangue intero e gli SNPs sono stati analizzati mediante sequenza diretta o mediante TaqMan.

Per quanto riguarda i risultati nessuna correlazione significativa è stata trovata tra i genotipi e area di superficie corporea (BSA), età, bilirubina e performance status. Il modello dello studio prevedeva che: un aumento di BSA di 0.1 m^2 aumentava il valore di *clearance* del 6,2%, un aumento dell'età di 10 anni diminuiva il valore di *clearance* del 6% e che il valore di *clearance* per i pazienti con WHO/ECOG performance status tra 0 ed 1 era di 396 l/h rispetto al 304 l/h per il WHO/ECOG performance status di 2. La concentrazione media misurata di CrEL ed il range sono stati 4,10 vol/vol% (2.63-6,67%), 3,32 vol/vol% (2,25-5,81%) e 2,07 vol/vol% (1,10-3,39%) per il primo, secondo e terzo campionamento. Ventidue SNPs sono stati analizzati in 10 geni. I candidati SNPs sono stati suddivisi, a priori, in due gruppi, uno per l'analisi confermativa e uno per quella esplorativa. Le frequenze alleliche erano tutte simili alle frequenze indicate nella banca dati NCBI SNPs. Le distribuzioni del genotipo erano tutte in equilibrio di Hardy-Weinberg, tranne CYP2C8 * 1B, ABCG2 (c.421CA) rs2231142 e CYP1B1*3 in cui i valori di P erano 0.03, 0.05 e 0.01, rispettivamente. L'inferenza di aplotipi in ABCB1 risulta in 13 aplotipi con frequenze 0,5-27,4%. Le frequenze erano comparabili con quelle osservate da Kroetz DL et al. (*Pharmacogenetics* 2003, 13:481–494).

Il genotipo CYP2C8*3 è stato associato ad una diminuzione dell' 11% di *clearance* del paclitaxel non legato, che era statisticamente significativo con un valore di $P=0,03$. Nessuna correlazione significativa è stata trovata tra *clearance* e ABCB1 C1236T, G2677T/A e genotipi C3435T. L'analisi degli aplotipi ABCB1 non ha mostrato associazioni con la *clearance* per ogni singolo SNP o due o tre combinazioni di SNP. Nessuna associazione significativa è stata trovata tra il gruppo diplotipo 1-3 e la *clearance* ($P=0,12$). Risultati dell'analisi esplorativa: sette pazienti con la variante CYP2C8*4 (c.792C>G) avevano una diminuzione del 18% della *clearance* media di paclitaxel non legato rispetto a singoli individui wild-type, $P=0,04$. L'unico paziente con varianti CYP2C8*3*4 aveva una *clearance* di 270 l/h. Lo SNP intronico in ABCC1 (rs504348), da cui si ottengono uno o due varianti alleliche, è stato associato ad una diminuzione del 7% di *clearance* di paclitaxel non legato, $P=0,04$.

Questo studio, testando l'ipotesi che varianti genetiche in CYP2C8 e ABCB1 contribuiscono alla variabilità individuale della *clearance* di paclitaxel, ha evidenziato una riduzione della *clearance* nei pazienti sia con CYP2C8*3 che con la variante *4. Questi risultati confermano uno studio pilota precedente su 33 pazienti condotto in Svezia. I risultati, tuttavia, sono parzialmente in contrasto con quelli di Henningsson A et al. (*Clin Cancer Res* 2005, 11:8097–8104), che non hanno trovato in 97 pazienti (maschi e femmine) trattati con paclitaxel ($80\text{-}225\text{mg}/\text{m}^2$) alcuna correlazione tra *clearance* e CYP2C8*3, CYP2C8*4 e ABCB1 C3435T, e di Marsh S et al. (*Pharmacogenomics J* 2007, 7:362–365), che non hanno evidenziato in 93 pazienti con tumore trattati con infusione di paclitaxel h-24 ($575\text{-}775\text{mg}/\text{m}^2$) alcuna correlazione tra *clearance* e CYP2C8*3, CYP2C8*4, ABCB1 C1236T e ABCB1 G2677T. In uno studio pilota di 33 pazienti il raro genotipo 2677GA era associato con aumentata *clearance* di paclitaxel rispetto al genotipo 2677TT e 2677GG, tuttavia, nonostante nei cinque pazienti che presentavano l'allele 2677A fosse incluso anche il paziente con la più alta *clearance* nello studio (726 l/h), l'associazione non era statisticamente significativa. Nello studio per docetaxel di Baker SD et al. (*Clin Pharmacol Ther* 2009, 85:155–163) in 92 pazienti non è stata trovata correlazione tra *clearance* di docetaxel e le varianti ABCB1, ABCC2 e SLCO1B3, ma è stato riportato un aumento del 64% della *clearance* per la presenza simultanea di CYP3A4*1B e CYP3A5*1A. Questo risultato non è stato confermato in questo studio mentre nell'analisi esplorativa è confermata una

possibile associazione tra SNP intronico in ABCC1 (rs504348) e aumentata *clearance*. Questo non è mai stato riportato prima in letteratura.

In conclusione, lo studio sostiene che la variante CYP2C8*3 e possibilmente anche CYP2C8*4 e le varianti di ABCC1 (rs504348) possono contribuire alla variabilità di *clearance* di paclitaxel. In studi futuri con paclitaxel potrebbe essere utile prendere in considerazione un unico pool di pazienti con le varianti CYP2C8*3*4.

In generale, questo studio può essere considerato rilevante perché dà un contributo alla comprensione della variabilità inter-individuale della farmacocinetica del paclitaxel e concorre allo sviluppo di studi di farmacogenomica dei taxani.

Le varianti CYP2C8*3 e ABCC1 (rs504348), e probabilmente anche CYP2C8*4, possono contribuire alla variabilità di *clearance* di paclitaxel non legato.

Parole chiave: Paclitaxel, Carcinoma Ovarico, CYP2C8, ABCB1

Riferimento bibliografico

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

EFFETTO SINGOLO E COMBINATO DELLE VARIANTI GENETICHE COMUNI DI CYP2C19 SULL'EFFETTO ANTIPIASTRINICO DELLA TERAPIA CRONICA CON CLOPIDOGREL

A cura della Dott.ssa Marzia Del Re, del Prof. Stefano Taddei e del Prof. Romano Danesi

Gli antiaggreganti piastrinici come l'aspirina ed il clopidogrel sono somministrati ai pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea transluminale coronarica (PTCA) al fine di evitare episodi trombotici durante e dopo l'intervento. La risposta al trattamento con clopidogrel non è però uniforme nella popolazione ed i pazienti che presentano una bassa risposta sono a rischio di sviluppare ischemie e trombosi dello stent, mentre i pazienti che mostrano un effetto antiaggregante spiccato sono a rischio di emorragie. Il clopidogrel è un profarmaco somministrato per via orale, e la cui attivazione avviene per mezzo del citocromo P450 che genera un metabolita attivo tiolico che si lega al recettore piastrinico dell'adenosina difosfato P2Y12. Nella bioattivazione del clopidogrel sono coinvolte diverse isoforme del citocromo P450, tra cui CYP2C19, 3A4/5, 1A2, 12B6, 2C9; tra queste, l'isoforma CYP2C19 è quella nota contribuire in misura maggiore al metabolismo ossidativo richiesto per l'attivazione del clopidogrel. Si conoscono due polimorfismi funzionali nel gene del CYP2C19: il CYP2C19*2, che comporta una perdita di funzione dell'enzima poichè produce un sito di splicing errato, ed il CYP2C19*17, che risulta in un incremento dell'attività trascrizionale genica a causa di un polimorfismo della regione promoter con aumento dell'attività enzimatica.

A questo scopo Sibbing et al. hanno valutato, in 986 pazienti in terapia cronica con clopidogrel dopo il posizionamento dello stent coronarico, l'influenza delle varianti CYP2C19*2 681G>A e CYP2C19*17 - 808C>T sulla risposta al trattamento. I pazienti, di origine caucasica, sono stati arruolati presso il centro Deutsches Herzzentrum München (Technische Universität München, Deutschland) tra il 2007 ed il 2008. Tutti i pazienti arruolati nello studio erano stati sottoposti a PTCA e il criterio di esclusione era la presenza di sindrome coronarica acuta o trattamento con inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa. È stato esaminato il DNA estratto da sangue periferico e la presenza dei polimorfismi è stata valutata tramite sequenziamento automatico. Per valutare la funzionalità piastrinica è stato utilizzato un aggregometro piastrinico ad elettrodo multiplo (MEA) e l'aggregazione piastrinica ADP-indotta è stata determinata con *Multiplate analyzer* (Dynabyte München, Deutschland).

L'analisi della variante allelica *2 ha mostrato che 738 pazienti (74,8%) erano omozigoti *wild type* wt/wt (GG), 229 (23,2%) erano eterozigoti wt/*2 (GA) e 19 pazienti (1,9%) erano omozigoti per l'allele mutato *2/*2 (AA). Per la variante *17, 608 pazienti (61,7%) erano omozigoti *wild type* wt/wt (CC), 335 (34%) erano eterozigoti wt/*17 (CT) e 43 (4,4%) presentavano l'allele variante *17 in omozigosi (TT). I valori dell'aggregazione piastrinica correlati con il genotipo per CYP2C19*2 erano: 212 [141-351] AU*min per

wt/wt GG, 305 [162-482] AU*min per wt/*2 GA, 475 [387-575] AU*min per *2/*2 AA. Stabilendo un valore soglia di 468 AU*min, 188 pazienti su 986 (19,4%) sono stati classificati come pazienti a bassa risposta al trattamento con clopidogrel ed il rischio di avere uno scarso effetto antiplastrinico aumentava significativamente per i pazienti portatori dell'allele *2. I valori in associazione al CYP2C19*17 erano: 243 [151-416] AU*min per il genotipo omozigote wild type wt/wt (CC), 217 [141-375] AU*min per il genotipo eterozigote wt/*17 (CT), 164 [120-273] AU*min per il genotipo omozigote variante *17/*17 (TT). Stabilendo, anche in questo caso, un cut-off di 188 AU*min, 396 pazienti su 986 (40%) sono stati classificati come pazienti ad alta risposta al clopidogrel; si è osservato infine che il rischio di avere una risposta eccessiva aumentava con la presenza dell'allele *17.

I portatori della variante allelica CYP2C19*2 mostrano una maggiore aggregazione piastrinica indotta da ADP, mentre in presenza dell'allele *17 si ha una minore efficacia del trattamento; inoltre esiste una sostanziale correlazione tra gene/dose del farmaco/risposta per entrambe le varianti alleliche con un pronunciato effetto dell'allele variante in omozigosi sia per *2 che per *17; infine, l'aumento dell'effetto antiaggregante della variante CYP2C19*2 è parzialmente diminuita dalla presenza concomitante della variante CYP2C19*17.

I risultati ottenuti in questo studio confermano la presenza di una correlazione tra polimorfismo/dose di clopidogrel/risposta per le varianti CYP2C19*2 e CYP2C19*17, fattori predittivi indipendenti per gli effetti antiaggreganti piastrinici del trattamento con clopidogrel.

Parole chiave: clopidogrel, CYP2C19, polimorfismi, aggregazione piastrinica

Riferimento bibliografico

[Sibbing D](#) et al. *J Thromb Haemost* 2010 May 21 [Epub ahead of print]

POLIMORFISMI DEI GENI DEL PATHWAY DEI FOLATI E EFFICACIA E TOSSICITÀ DEL METOTREXATE NELL'ARTRITE PSORIASICA

A cura delle Dott.sse Gloria Ravegnini e Sabrina Angelini

L'artrite psoriasica (PsA) è un'artrite infiammatoria associata a psoriasi cutanea, normalmente negativa per il fattore reumatoide. Il metotrexate (MTX) è uno dei farmaci solitamente impiegato nel trattamento della PsA moderata o severa. Gli stessi autori in un precedente studio hanno dimostrato che nel 68% dei casi di pazienti trattati con MTX si assiste ad un netto miglioramento dopo 24 mesi di trattamento (Chandran V et al. *J Rheumatol* 2008, 35:469-71); tuttavia è necessario riuscire ad identificare *markers* genetici che possano aiutare a predire efficacia e tossicità del farmaco. Ad oggi sono stati condotti vari studi di farmacogenetica sul MTX nella cura dell'artrite reumatoide e della psoriasi, mentre non ci sono dati riguardo la PsA.

Alla luce di questo, gli autori hanno voluto indagare il ruolo di polimorfismi dei geni che influenzano il trasporto attraverso la membrana cellulare e il *pathway* cellulare del MTX in un gruppo di 119 pazienti affetti da PsA in relazione ad efficacia, tossicità e *survival*. In particolare l'attenzione è stata rivolta a geni che intervengono nel *pathway* dei folati quali la metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), la diidrofollato reduttasi (DHFR) ed il trasportatore dei folati (RFC).

Gli *endpoints* tossicità e *survival* sono stati valutati su 281 pazienti, mentre l'efficacia è stata valutata solo su 119 pazienti causa il criterio di inclusione di almeno 3 articolazioni con versamenti. Gli SNPs [MTHFR C677T (rs1801133), MTHFR A1298C (rs1801131), DHFR C-473T (rs1650697), DHFR A35289G (rs1232027), RFC G80A (rs1051266)] sono stati analizzati mediante piattaforma Sequenom.

I risultati ottenuti hanno evidenziato una correlazione tra lo SNP su DHFR (rs1232027) e la risposta a MTX; in particolare l'allele minore A è correlato ad un aumento della risposta, definita come il 50% di riduzione nell'attività infiammatoria dopo 6 mesi di terapia (OR 2.99, 95% CI 1.20-7.55; $P = 0.02$ *logistic regression*

analysis). Riguardo la tossicità, l'analisi non ha mostrato alcuna chiara associazione tra effetti collaterali classificati nelle categoria 1 (nessun effetto, 44.5%), 2 (presenza di effetti tossici, 55.5%) e le sottocategorie 3 (effetti tossici che portano a trattamento discontinuo, 36.7%) e 4 (alterata funzionalità epatica, 16%) e gli SNPs presi in considerazione (analisi univariata). Un'analisi successiva, non limitata al genotipo, ha evidenziato che pazienti omozigoti per l'allele minore T nel gene MTHFR rs1801133, sviluppano più frequentemente tossicità epatica (9\30 pazienti MTHFR 677TT vs 36\249 pazienti non MTHFR 677TT con tossicità epatica, OR 2,53, 95% CI 1,08, 5,98; $P = 0,04$, *Fischer's test*). La presenza di effetti tossici (categoria 2) è inoltre risultata associata con il sesso femminile (83\165 maschi (50%) vs 73\116 femmine (63%), $P = 0.04$), mentre l'età di insorgenza della PsA è associata con la comparsa di tossicità epatica indotta da MTX (categoria 4; $P = 0.03$). Nessuno dei cinque SNPs è risultato associato con il *survival*, associato invece all'età ($P = 0.01$, *Cox proportional hazard model*).

I risultati ottenuti mostrano che lo SNPs rs1232027 nella DHFR potrebbe essere associato con l'efficacia del MTX nel trattamento dell'artrite psoriasica; mentre MTHFR 677TT potrebbe avere un ruolo nella tossicità epatica indotta da MTX.

Gli autori sottolineano che la principale limitazione dello studio è la selezione della popolazione non basata su un *trial* clinico, quindi meno rigoroso nel definire i parametri di protocollo d'impiego del MTX e risposta alla terapia. Per questo lo studio deve essere considerato preliminare e richiede la conferma in ulteriori studi di farmacogenetica.

Parole chiave: Artrite psoriasica, Metotrexate, DHFR, MTHFR

Riferimento bibliografico

[Chandran V](#) et al. *J Rheumatol* 2010 May 15 [Epub ahead of print]

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:	Dott.ssa Sabrina Angelini (Università di Bologna) Prof. Romano Danesi (Università di Pisa) Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott.ssa Greta Milani (Azienda Ospedaliera – Polo Universitario “Luigi Sacco”, Milano) Dott.ssa Virginia Paribello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott. Vittorio Simeon (Seconda Università di Napoli) Prof. Stefano Taddei (Università di Pisa) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Supervisione	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano) Prof. Armando Genazzani (Università del Piemonte Orientale)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet 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-Infirma" 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.
