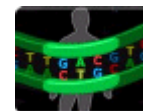


**SIF - FARMACOGENETICA**

Newsletter Numero 20 - Luglio 2010

---

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

---

**Sommario**

- Polimorfismi nei geni MDR1 e MRP1 sono associati con l'outcome in pazienti affetti da Mieloma Multiplo avanzato, in terapia con Bortezomib e Doxorubicina liposomale peghilata
- Fattori che influenzano la risposta a lungo termine a tacrolimus in pazienti sottoposti a trapianto renale: approccio farmacocinetico e farmaco genetico
- L'allele *loss of function* CYP2C9\*3 è associato a sanguinamento acuto del tratto gastrointestinale superiore in relazione all'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) eccetto l'aspirina
- Utilizzo del polimorfismo a singolo nucleotide HCP5 per predire eventuali reazioni di ipersensibilità ad Abacavir: correlazione con HLA-B\*5701
- Ruolo farmacogenetico delle varianti di CYP2D6 and ABCB1 in pazienti naïve trattati con risperidone per il primo episodio di schizofrenia
- Gefitinib o chemioterapia per il carcinoma del polmone non a piccole cellule con EGFR mutato
- L'uso della farmaco-metabolomica per la diagnosi precoce di epatotossicità indotta da paracetamolo nell'uomo

---

**POLIMORFISMI NEI GENI MDR1 E MRP1 SONO ASSOCIATI CON L'OUTCOME IN PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO AVANZATO, IN TERAPIA CON BORTEZOMIB E DOXORUBICINA LIPOSOMALE PEGHILATA**

A cura delle dott.sse Gloria Ravegnini e Sabrina Angelini

Il mieloma multiplo (MM) è una malattia neoplastica caratterizzata dalla proliferazione ed accumulo di linfociti B e di plasmacellule sintetizzanti immunoglobuline monoclonali. Benché il MM rimanga a tutt'oggi una malattia incurabile, recentemente, l'introduzione di nuovi regimi terapeutici che comprendono inibitori del proteasoma e agenti immunomodulatori, ha significativamente incrementato la sopravvivenza media dei pazienti in fase avanzata. Per raggiungere ulteriori miglioramenti nella cura di questo gruppo di pazienti sono state testate diverse combinazioni di farmaci, tra le quali la migliore si è dimostrata essere l'associazione tra Bortezomib (VEL, VELCADE®) e Doxorubicina liposomale peghilata (PLD; DOXIL®). In un *trial* internazionale di fase 3, la combinazione PLD/VEL si è rivelata notevolmente superiore, rispetto alla monoterapia con VEL nell'incrementare il tempo medio alla progressione (TTP), la durata del responso (PFS) e la sopravvivenza a 15 mesi in pazienti con MM refrattario.

Nonostante i molteplici lati positivi raggiunti nel trattamento di questa patologia, si assiste tuttavia ad una diminuzione del tempo di risposta alla cura e a continue ricadute, comportamento in parte associato

all'acquisizione del fenotipo di farmaco-resistenza. Uno dei meccanismi principali per tale fenotipo è stato attribuito alle pompe di efflusso, tra le quali MDR1 e MRP1, che possono ridurre la concentrazione intracellulare dell'agente chemioterapico usato. Questo ha spinto gli autori ad investigare la possibilità che SNPs, localizzati sui geni che codificano per tali proteine, possano influire sull'outcome di pazienti affetti da mieloma trattati con PLD/VEL.

Il corrente studio ha previsto la comparazione del trattamento combinato PLD/VEL con la monoterapia VEL in 646 pazienti VEL-naive che dopo un'iniziale risposta ad almeno una linea di trattamento, sono andati incontro a progressione.

L'analisi farmacogenetica è stata volta ad indagare se i polimorfismi dei geni codificanti MDR1 [C3435T rs1045642, G2677W (W = T o A) rs2032582, C1236T rs1128503] e MRP1 (G2168A, rs4148356) siano associati con i differenti tassi di risposta [responsivi: responso completo + parziale; non responsivi: responso minore + malattia in progressione o stabile] e al TTP, al PFS, e all'*overall survival* (OS).

I dati clinici e genetici erano disponibili solamente per 301 soggetti, di cui 279 caucasici e 22 non caucasici, appartenenti ad almeno tre etnie (afro-americana, asiatica-americana e altre). Considerato che il pattern di trasmissione genetica differisce tra i diversi gruppi etnici, i 22 soggetti sono stati esclusi dallo studio poiché un gruppo così piccolo non avrebbe raggiunto sufficiente potenza statistica, ad evidenziare effetti significativi.

Nel presente studio lo SNP rs4148356 di MRP1 è risultato essere significativamente associato con TTP ( $P = 0.0008$ ), il PFS ( $P = 0.0006$ ) e l'OS ( $P = 0.0045$ ) nei soggetti che avevano ricevuto il trattamento combinato PLD/VEL. Per quanto riguarda MDR1, lo SNP rs1045642 è risultato significativamente associato al PFS ( $P = 0.00578$ ), inoltre sembra associato, anche se non si raggiunge la significatività, con il tasso di risposta ( $P = 0.0782$ ) e il TTP ( $P = 0.0601$ ).

Successivamente, per investigare l'eventuale influenza genetica degli SNPs sul responso, è stata condotta l'analisi degli aplotipi per MDR1. Da questa è emerso un trend di associazione non significativo, con il tasso di risposta in soggetti trattati con la combinazione PLD/VEL ( $P = 0.0775$ ).

In conclusione, questo studio indica che i polimorfismi di MDR1 e MRP1 potrebbero influenzare l'outcome di pazienti con MM refrattario trattati con la combinazione PLD/VEL.

È interessante notare come non sia stata riscontrata nessuna associazione tra l'outcome e i polimorfismi di MDR1 e MRP1 nella coorte di pazienti in monoterapia con VEL, supportando la probabilità che gli inibitori del proteasoma non siano substrato di MDR1.

Questi dati, se confermati da ulteriori ricerche, suggeriscono la possibilità che l'analisi di questi SNPs possa essere impiegata per identificare pazienti con aumentata probabilità di trarre benefici da questo regime farmacologico.

**Parole chiave:** Bortezomib, Doxorubicina liposomale peghilata, Mieloma Multiplo, MDR1, MRP1.

#### Riferimento bibliografico

[Buda G](#) et al. *Ann Hematol* 2010 Jun 8 [Epub ahead of print].

---

## FATTORI CHE INFLUENZANO LA RISPOSTA A LUNGO TERMINE A TACROLIMUS IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO RENALE: APPROCCIO FARMACOCINETICO E FARMACOGENETICO

A cura di Eleonora Turrini e Sabrina Angelini

Tacrolimus (TAC), un inibitore della calcineurina, rimane il trattamento di elezione per pazienti sottoposti a trapianto renale. Lo stretto indice terapeutico e l'elevata variabilità farmacocinetica di questo farmaco possono causare tossicità, dovuta a sovradosaggio, o al fallimento terapeutico con conseguente rigetto

dell'organo trapiantato. A causa di queste evidenze, la dose ottimale di TAC dovrebbe essere raggiunta con la maggior precisione possibile subito dopo il trapianto e conservata nelle fasi successive della terapia. Ad oggi, i fattori biologici più significativi nell'influenzare la farmacocinetica sono i trasportatori e gli enzimi responsabili del metabolismo. TAC è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e CYP3A5 ed i polimorfismi del CYP3A5, più di quelli del CYP3A4, sembrano influenzare la cinetica del farmaco e potrebbero essere per questo i migliori candidati per l'applicazione della farmacogenetica nell'immunosoppressione. CYP3A5 è espresso in un numero limitato di individui, tuttavia quando espresso rappresenta il 50% del totale della proteina epatica CYP3A. Il CYP3A5\*3 (G6986A rs776746), localizzato nell'introne 3, è stato riconosciuto come il più importante tra i polimorfismi del CYP3A5. Individui portatori di almeno un allele CYP3A5\*1 (A; wt) esprimono la proteina CYP3A5, mentre individui omozigoti per CYP3A5\*3 (G; SNP) ne risultano privi. Lo scopo del presente studio è stato di determinare l'impatto del genotipo CYP3A5\*3 nella cinetica del TAC in pazienti sottoposti a trapianto renale.

Lo studio è stato condotto su una popolazione di 40 pazienti trapiantati (età media: 41anni) che hanno ricevuto TAC come primo immunosoppressore. La terapia di mantenimento consiste in una combinazione di TAC con un inibitore delle purine ed uno steroide. TAC è stato somministrato due volte al giorno ed il livello controllato a 12 ore dalla somministrazione. Le cinetiche del farmaco sono state valutate considerando la dose giornaliera di TAC, la concentrazione, la concentrazione dopo correzione della dose ed il volume di distribuzione. Il peso dei soggetti trapiantati (kg) e la dose giornaliera di TAC (mg/die) a 14 giorni e 1, 3, 6, 12, 24 mesi sono stati registrati in modo da poter calcolare la dose per peso (mg/kg/die). Sono stati calcolati anche la concentrazione di TAC dopo correzione della dose ed il volume di distribuzione. I parametri farmacocinetici sono stati prima analizzati con regressione lineare (LR) ed i risultati poi confrontati con quelli generati dal modello lineare generale (GLM) con misure ripetute. Nell'analisi LR i parametri cinetici sono stati modellati su sesso, presenza dell'allele CYP3A5\*1, età al trapianto (<40 vs ≥ 40 anni), funzione epatica e renale. Nell'analisi secondo GLM con misure ripetute è stato sviluppato un modello multivariato in cui sesso e genotipo sono stati usati per definire i sottogruppi della popolazione di pazienti, mentre l'età al trapianto è stata utilizzata come covariata.

Nella popolazione in studio la frequenza di CYP3A5\*3/\*3 è risultata del 87.5% (35/40), mentre la frequenza del CYP3A5\*1/\*3 è del 12.5% (5/40). Nessun soggetto coinvolto nello studio è risultato omozigote per l'isoforma CYP3A5\*1. Secondo l'analisi effettuata mediante LR, la presenza della variante allelica CYP3A5\*1 è stata associata con una più bassa concentrazione di TAC dopo correzione della dose a 3, 6, 12 e 36 mesi successivi al trapianto. Funzionalità renale ed epatica mostravano un effetto statisticamente significativo sulla concentrazione di TAC dopo correzione della dose a 3 mesi dal trapianto ( $P < 0.001$  e  $P = 0.028$ , rispettivamente). Non c'è nessuna evidenza che il sesso dei pazienti abbia avuto un impatto significativo sui parametri cinetici di TAC. Tali evidenze sono state confermate usando il modello GLM. Infatti, carriers dell'allele CYP3A5\*1 mostrano misure stimate più basse per concentrazioni di TAC corrette per la dose e misure stimate maggiori per il volume di distribuzione del farmaco. Nell'analisi GLM anche l'effetto ai vari time-point dal trapianto sui parametri cinetici di TAC è risultato statisticamente significativo ( $P < 0.001$ ).

In conclusione, gli autori hanno dimostrato che il genotipo di CYP3A5 influenza la risposta individuale a TAC nel trattamento immunosoppressivo subito dopo il trapianto renale e nella fase di mantenimento. In particolare, i portatori della variante CYP3A5\*1 necessitano di una dose di TAC maggiore per mantenere la concentrazione plasmatica ottimale rispetto a individui omozigoti per CYP3A5\*3.

Tuttavia gli autori sottolineano la necessità di studi farmacocinetici/farmacodinamici e farmacogenomici nella stessa popolazione in virtù del fatto che la maggior parte degli effetti legati ai farmaci sono poligenici e che numerosi fattori epigenetici alterano la cinetica di TAC.

**Parole chiave:** tacrolimus, trapianto renale, CYP3A5

#### Riferimento bibliografico

[Paraskevi F et al . Int J Med Sci 2010, 7\(2\):94-100.](#)

## L'ALLELE *LOSS OF FUNCTION* CYP2C9\*3 È ASSOCIATO A SANGUINAMENTO ACUTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE SUPERIORE IN RELAZIONE ALL'USO DI FARMACI ANTI-INFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS) ECCETTO L'ASPIRINA

A cura del Dott. Vittorio Simeon

Il sanguinamento acuto del tratto gastrointestinale superiore (Acute Upper GastroIntestinal Bleeding, AUGIB) è la reazione avversa di tipo grave più frequente in relazione all'utilizzo di FANS. L'incidenza dell'AUGIB in relazione al trattamento con FANS è diminuita nel tempo grazie all'uso preventivo degli inibitori della pompa protonica, ma rimane comunque uno dei problemi più importanti della sanità pubblica. Sono stati descritti numerosi fattori di rischio associati all'emorragia gastrointestinale come l'età avanzata, precedenti episodi di ulcera, uso concomitante di steroidi o anticoagulanti, alte dosi di FANS, infezione da *Helicobacter pylori*, abuso di alcol, e gravi disordini sistemici. Recentemente è stato identificato un fattore di rischio farmacogenetico: il citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Questo enzima epatico è responsabile della clearance di numerosi farmaci tra cui ipoglicemizzanti orali, anticoagulanti e FANS. Con l'eccezione dell'acido acetilsalicilico (aspirina), tutti i FANS sono metabolizzati in ampia misura dal CYP2C9, sebbene le conseguenze farmacocinetiche soprattutto per i farmaci più vecchi sono ancora da stabilire. Individui con alleli *loss of function* CYP2C9\*3 (Ile359Leu) e CYP2C9\*2 (Arg144Cys) sono esposti ad una concentrazione plasmatica maggiore di farmaco e ad un rischio maggiore di AUGIB in relazione all'utilizzo di FANS. Finora, sono stati effettuati soltanto pochi studi caso-controllo per analizzare il ruolo dei polimorfismi di CYP2C9 nel manifestarsi di AUGIB dopo trattamento con FANS, con vari tipi di controllo e differenti definizioni di FANS metabolizzati da CYP2C9. Nell'articolo di *Carbonell et al.* pubblicato su *Clinical Pharmacology e Therapeutics* è stato affrontato un nuovo approccio metodologico durante uno studio prospettico caso-caso in cui tutti i pazienti manifestavano AUGIB in relazione all'utilizzo di FANS; sono state comparate le frequenze delle varianti di CYP2C9 fra i pazienti trattati con aspirina e quelli trattati con FANS eccetto l'aspirina (non-ASP). Gli autori hanno ipotizzato che la frequenza dell'allele CYP2C9\*3 sarebbe stata sovrarappresentata tra i pazienti in terapia con FANS non-ASP (metabolizzati da CYP2C9), mentre la frequenza dell'allele nei pazienti con aspirina (che non è metabolizzata da CYP2C9) sarebbe stata simile a quelle della popolazione generale.

A questo studio prospettico multicentrico hanno partecipato cinque unità di cura intensiva epato-gastroenterologica della città di Parigi (e periferia) dal giugno 2004 al giugno 2007. Per essere eleggibili ed inclusi nello studio i pazienti dovevano manifestare: 1) presenza di ematemesi, melena, o anemia con un'improvvisa perdita di almeno 2g di emoglobina/dl; 2) presenza di ulcere o erosioni emorragiche endoscopicamente comprovate; 3) trattamento con FANS durante le settimane precedenti il reclutamento. I criteri di esclusione erano: 1) emorragie da varici esofagee o cancro; 2) presenza di cirrosi di Child-Pugh di classe B o C; 3) assunzione concomitante di aspirina o di un altro tipo di NSAID durante le settimane precedenti il manifestarsi dell'emorragia; o 4) trattamento farmacologico concomitante con induttori noti del CYP2C9 (fenobarbital, rifampicina, carbamazepina o fenitoina) o con inibitori (chetoconazolo, itraconazolo, fluconazolo o ritonavir). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico di Bicetre (Francia) nel 2004. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato a partecipare a questo studio farmacogenetico. Una volta arruolati, ai pazienti venivano prelevati due campioni di sangue (per l'estrazione del DNA e e per la ricerca dell'*H.pylori*). Per confermare l'ipotesi della frequenza allelica simile nel gruppo aspirina e nella popolazione generale, è stato aggiunto un gruppo di 263 soggetti volontari sani arruolati nella stessa regione di Parigi (inclusi se non avevano mai sofferto di alcun disagio gastrointestinale in seguito all'assunzione di FANS). L'analisi dei polimorfismi in studio CYP2C9\*2 (R144CC, rs1799853) e CYP2C9\*3 (Ile359Leu, rs1057910) era effettuata utilizzando un ABI Prism 7900HT Sequence Detection System. La comparazione tra i pazienti trattati con FANS non-ASP e quelli trattati con aspirina era eseguita utilizzando il test t di Student per i dati quantitativi, e con il test del chi-quadro o di Fischer per i dati qualitativi. L'equilibrio di Hardy-Weinberg era testato utilizzando il test chi-quadro per ogni polimorfismo.

Dopo *screening* iniziale dei 200 pazienti arruolati, sono stati analizzati 188 pazienti di cui 131 in terapia con aspirina e 57 con altri tipi di FANS. L'aspirina era somministrata come trattamento antiaggregante (<325 mg/day) in soli 78 pazienti. Nel gruppo dei pazienti in terapia con non-ASP FANS, 18 erano con ketoprofene, 12 con diclofenac, 11 con ibuprofene, 10 con piroxicam, 4 con naproxene, 4 con celecoxib, 1

con flurbiprofene, 1 con meloxicam, 1 con tenoxicam e 1 con rofecoxib; 6 di questi pazienti assumevano 2 FANS non-ASP contemporaneamente. I pazienti del gruppo aspirina hanno ricevuto un numero maggiore di anticoagulanti e antiaggreganti, mentre quelli del gruppo non-ASP FANS hanno ricevuto un numero maggiore di farmaci antiulcera (omeprazolo e pantoprazolo). I pazienti del gruppo aspirina avevano una maggiore prevalenza di risultati positivi per il test serologico di *H.pylori*.

L'allele CYP2C9 359Leu non era nell'equilibrio di Hardy-Weinberg nella popolazione in analisi di 188 pazienti ( $p=0.0006$ ) (359Ile/Ile 157pz, 84%; 359Ile/Leu 25pz, 13%; 359Leu/Leu 6pz, 3%). In ogni caso, questa era una conseguenza del disequilibrio solo del gruppo non-ASP FANS: l'equilibrio di Hardy-Weinberg era soddisfatto nei 131 pazienti del gruppo aspirina ( $p=0.21$ ). Anche per il polimorfismo CYP2C9 144Arg/Cys era soddisfatto l'equilibrio di Hardy-Weinberg.

La frequenza della variante allelica CYP2C9 tra i pazienti del gruppo non-ASP FANS se comparati con quelli nel gruppo aspirina era significativamente maggiore; la frequenza di CYP2C9 359Leu era 3.7 volte maggiore nel gruppo non-ASP rispetto al gruppo aspirina (Odds Ratio 5; intervallo di confidenza 95%, 2.2-11.1;  $p=0.0001$ ). Considerando invece la presenza di almeno un allele CYP2C9 359Leu o CYP2C9 144Cys, i pazienti del gruppo non-ASP avevano una frequenza maggiore di 1.7 volte rispetto ai pazienti del gruppo aspirina (OR 2.6; CI 95%, 1.4-5.0;  $p=0.0001$ ). Nella comparazione con i volontari sani della stessa regione, i pazienti nel gruppo aspirina avevano una distribuzione genotipica simile, mentre CYP2C9 359Leu era significativamente maggiore nel gruppo non-ASP; anche la frequenza dei portatori eterozigoti di CYP2C9 359Leu non differiva tra il gruppo aspirina rispetto al gruppo dei volontari sani. A conferma, dopo analisi multivariata la presenza di almeno un allele CYP2C9 359Leu era fortemente significativa ( $p=0.0002$ ).

Gli autori possono quindi confermare la loro ipotesi relativa alla sovrarappresentazione di CYP2C9 359Leu nel gruppo di pazienti non-ASP (OR=5.9). In questo studio, l'allele CYP2C9 144Cys non può essere identificato come fattore di rischio, a differenza dell'allele CYP2C9 359Leu, cosa che risulta strana in quanto è nota l'importanza del polimorfismo CYP2C9 144Cys nella riduzione dell'attività dell'enzima, anche se minore rispetto al polimorfismo CYP2C9 359Leu. Gli autori spiegano questa discrepanza indicando come possibile causa l'inclusione dei pazienti trattati con farmaci antiulcera, un fattore che potrebbe aver mascherato il rischio intermedio attribuibile all'allele CYP2C9 144Cys. Aspetto interessante che gli autori evidenziano, è di non aver ristretto lo studio dei FANS a quelli maggiormente dipendenti dal metabolismo di CYP2C9, comparando tutti i FANS tranne l'aspirina (non-ASP FANS) con la sola aspirina. Questa semplice distinzione potrà permettere una più facile traslazione dei risultati nella routine medica per la valutazione dei pazienti al elevato rischio di emorragie. A causa della presenza di AUGIB in relazione all'uso della sola aspirina, questo studio non può portare alla conclusione netta che i pazienti con CYP2C9 359Leu hanno un maggiore rischio di emorragie. Tuttavia, l'alta frequenza dell'allele CYP2C9 359Leu nei pazienti trattati con FANS non-ASP se comparata con la popolazione volontaria sana, indirettamente suggerisce che la variante allelica CYP2C9 359Leu può esporre un individuo ad un rischio maggiore di emorragia. Di conseguenza, questo lavoro pubblicato da *Carbonell et al.* apre le porte a nuovi studi (trial clinici prospettici controllati randomizzati) atti a confermare la validità di test farmacogenetici nella prevenzione dell'AUGIB.

La variante allelica CYP2C9 359Leu può esporre un individuo in terapia con FANS ad un rischio maggiore di emorragia.

**Conflitto d'interesse:** gli Autori dichiarano diversi tipi di rapporti professionali con aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** CYP2C9, FANS, aspirina, emorragia gastrointestinale

#### Riferimento bibliografico

[Carbonell N](#) et al. *Clin Pharmacol Ther* 2010, 87:693-8



## UTILIZZO DEL POLIMORFISMO A SINGOLO NUCLEOTIDE HCP5 PER PREDIRE EVENTUALI REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ AD ABACAVIR: CORRELAZIONE CON HLA-B\*5701

A cura della dott.ssa Greta Milani

Abacavir è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) che si utilizza per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Circa il 5-8% dei pazienti HIV-positivi che iniziano ad assumere Abacavir per la prima volta sviluppano una reazione di ipersensibilità (HSR) al farmaco entro le 4-6 settimane di trattamento. Negli ultimi anni, si è largamente diffuso l'utilizzo di Abacavir nella terapia antiretrovirale, soprattutto nella co-formulazione con Zidovudina e/o Lamivudina. L'evento collaterale a breve termine più frequentemente riscontrato è HSR, che può essere evitato escludendo dalla terapia i soggetti HLA-B\*5701. Le HSR sono caratterizzate dalla comparsa di sintomi che indicano un coinvolgimento di sistema multi-organo, con presenza di febbre e/o rash. Possono essere inclusi sintomi respiratori quali dispnea, mal di gola, tosse ed anomali reperti radiologici a livello toracico (soprattutto infiltrati che possono essere localizzati), sintomi gastrointestinali, come nausea, vomito, diarrea o dolori addominali, stato di torpore o malessere e sintomi muscoloscheletrici (mialgia, raramente miolisi, artralgia). I sintomi correlati a queste HSR peggiorano con il prosieguo della terapia e possono provocare la morte del soggetto; la sospensione di Abacavir porta generalmente alla scomparsa dei sintomi entro 24 ore.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) raccomanda uno *screening* per la presenza dell'allele HLA-B\*5701 in ogni paziente affetto da HIV in procinto di assumere il farmaco. Infatti, studi quali PREDICT-1 (Mallal et al., *N Engl J Med* 2008) hanno dimostrato l'utilità dello screening della presenza dell'allele HLA-B\*5701 prima dell'inizio della somministrazione di Abacavir, per minimizzare il rischio di HSR.

Attualmente sono disponibili diverse metodiche per eseguire la tipizzazione dell'HLA, ma sono abbastanza complesse e richiedono competenze specifiche particolari. Il *gold standard* è rappresentato da analisi ad alta risoluzione basate sul sequenziamento, ma esso è scarsamente diffuso e limitato in centri altamente specializzati dato i costi elevati e i tempi lunghi di esecuzione. Una valida alternativa è data dai test genetici basati su saggi con primers allele specifici (SSP) ad alta risoluzione.

Per questo motivo, i ricercatori hanno cercato di individuare nuove strategie per selezionare i pazienti a rischio di HSR per Abacavir: dapprima è stata stabilita una correlazione tra un polimorfismo sul codone 245 della trascrittasi inversa di HIV-1 e la presenza dell'allele HLA-B\*5701, successivamente invece è stata scartata in quanto non permetteva di prevenire le HSR.

Un altro marcatore genetico candidato a sostituire l'allele HLA-B\*5701 è un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP), HCP5 (rs2395029), situato all'interno del gene P5 del complesso HLA; già noto per essere in *linkage disequilibrium* con l'allele B\*5701.

L'obiettivo dello studio qui presentato è di individuare una possibile correlazione tra la presenza dell'allele B\*5701 e il polimorfismo rs2395029 sul gene *HCP5*.

Per questo studio prospettico, sono stati selezionati 245 pazienti con HIV, naive per Abacavir, nell'arco di 14 mesi presso l'Ospedale Carlo III di Madrid. L'80% della popolazione studiata era di sesso maschile; il 72% era di razza caucasica, il 12% africana e il 16% ispanica. L'età media calcolata è di 40 anni (range 33-48 anni). In seguito a prelievo di sangue, sono stati valutati in tutti i soggetti arruolati la presenza dell'allele HLA-B\*5701 e il genotipo del polimorfismo del gene *HCP5*. Quest'ultima determinazione è stata condotta tramite saggio di discriminazione allelica con sonde TaqMan (*Applied Biosystem*); mentre la presenza dell'allele HLA B\*5701 è stata valutata mediante tipizzazione ad alta risoluzione con PCR SSP (*One Lambda Inc.*). I pazienti sono stati classificati come portatori o non portatori della variante allelica per entrambi i *loci*. I criteri clinici utilizzati per definire una HSR per Abacavir sono stati l'insorgenza di almeno due sintomi tra febbre, rash o diarrea entro 6 settimane dall'inizio del trattamento con il farmaco; non sono state eseguite analisi immunologiche per confermare le eventuali HSR ipotizzate dai medici.

Quindici pazienti sono risultati portatori della variante allelica mutata del polimorfismo rs2395029 del gene *HCP5*, di questi soggetti, 14 sono positivi anche per l'allele HLA B\*5701. Tutti gli individui negativi per il polimorfismo rs2395029 del gene *HCP5* sono risultati negativi anche per la presenza dell'allele B\*5701.

La sensibilità dell'analisi del nuovo potenziale marcatore è stata del 100% e la specificità del 99%. Il valore predittivo negativo è stato del 100%, mentre quello positivo è pari al 93%.

Seguendo le linee guida, i 14 pazienti positivi per HLA B\*5701 non sono stati sottoposti a trattamento con Abacavir; mentre tra i soggetti risultati negativi, 52 hanno iniziato ad assumere il farmaco e solo tre sono stati poi costretti ad interrompere la terapia. Uno dei tre soggetti ha sviluppato un rash due mesi dopo l'inizio del trattamento, ma gli episodi non sono stati classificati come HSR, perché non hanno soddisfatto i criteri prestabiliti. L'unico soggetto HCP5- positivo e HLA B\*5701- negativo è di origine africana ed è risultato portatore dell'allele \*58, che è strettamente correlato alla variante allelica \*5701; questo paziente ha iniziato la terapia con Abacavir, tollerandola bene. La presenza della variante allelica B\*5701 è più bassa nella popolazione africana rispetto ai caucasici, ma gli individui portatori dell'allele hanno lo stesso rischio di sviluppare HSR indipendentemente dall'etnia.

Il valore predittivo negativo dell'analisi del polimorfismo HCP5 è analogo nelle due popolazioni considerate (africana e caucasica), mentre il valore predittivo positivo del test potrebbe essere più basso a causa della presenza maggiore di alleli strettamente correlati a B\*5701 (B\*5702, B\*5703, B\*5801) nella popolazione africana. Nei caucasici questi alleli hanno una frequenza inferiore: ciò potrebbe significare una diminuzione delle possibili discrepanze tra il genotipo di HLA B\*5701 e HCP5.

I risultati ottenuti in questo lavoro dimostrano che l'analisi del polimorfismo del gene *HCP5* (rs2395029) è in grado di fornire solidi valori predittivi positivi e negativi; i genotipi HCP5 hanno una buona correlazione con la tipizzazione HLA soprattutto nei pazienti caucasici.

L'analisi del polimorfismo rs2395029, semplice ed economica, potrebbe sostituire la tipizzazione HLA per prevenire le HSR da Abacavir.

Prima di sostituire il test per la tipizzazione del HLA sono necessarie ulteriori analisi e conferme. Tuttavia, queste analisi sono importanti per un quadro clinico completo e per cercare di identificare immediatamente i soggetti che potrebbero sviluppare HSR in seguito a trattamento con Abacavir. Sarebbe opportuno condurre un nuovo studio con una popolazione più ampia e con un numero adeguato di soggetti per ogni etnia.

**Parole chiave:** Abacavir, ipersensibilità, SNP, HLA-B\*5701, HCP5, inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI).

#### Riferimento bibliografico

Rodríguez-Nóvoa S et al. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65(8):1567-9

## RUOLO FARMACOGENETICO DELLE VARIANTI DI CYP2D6 AND ABCB1 IN PAZIENTI NAÏVE TRATTATI CON RISPERIDONE PER IL PRIMO EPISODIO DI SCHIZOFRENIA

A cura della Dott.ssa Marzia Del Re e del Dott. Antonello Di Paolo

Il risperidone è ampiamente utilizzato come antipsicotico a causa dei suoi potenti effetti antagonisti nei confronti dei recettori D2 della dopamina e 5-HT2 della serotonina. La risposta al trattamento non è però uniforme nella popolazione, probabilmente a causa dei polimorfismi che influenzano il metabolismo del farmaco. Il citocromo P450 2D6 (CYP2D6) è il principale responsabile del metabolismo del risperidone ed è stato ipotizzato che alcune sue varianti possano aumentare (CYP2D6\*2) o diminuire l'attività dell'enzima (CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5). Inoltre il risperidone ha elevata affinità per la glicoproteina-G (P-gp), un trasportatore appartenente alla superfamiglia delle ATP binding cassette (ABC) che regola la biodisponibilità del farmaco controllando l'assorbimento a livello intestinale, l'eliminazione renale ed il trasporto attraverso la barriera emato-encefalica. Il gene ABCB1 presenta alcuni polimorfismi, tra cui il 2677G>T ed il 3435C>T, che regolano l'espressione della proteina trasportatrice e sono associati a bassi livelli di ABCB1 a livello intestinale e quindi ad un diminuito assorbimento del farmaco.

A questo scopo Jovanović et al. (Eur J Clin Pharmacol 2010) hanno valutato l'influenza delle varianti di CYP2D6 e di ABCB1 sulla risposta al trattamento in 83 pazienti trattati con risperidone per 8 settimane. I pazienti, di origine croata, sono stati arruolati presso il Dipartimento di Psichiatria dello University Hospital Centre Zagreb dal 2006 al 2009, come facenti parte del progetto sugli effetti delle varianti farmacogenetiche

sulla patogenesi della schizofrenia e sulla risposta al trattamento. I criteri di inclusione prevedevano 1) l'accertamento diagnostico di un primo episodio di schizofrenia secondo la ICD-10, 2) l'assenza di un precedente trattamento con antipsicotici, 3) inizio del trattamento con risperidone secondo la pratica clinica standard. Non è stato prescritto nessun altro antipsicotico, fatta eccezione per un anticolinergico per alleviare i sintomi extrapiramidali e benzodiazepine come ipnotici. La genotipizzazione è stata condotta attraverso PCR-RFLP per le varianti CYP2D6\*3, \*4, \*6 mentre per le duplicazioni del CYP2D6 e per la variante CYP2D6\*5 è stata effettuata una PCR ottimizzata per lunghi ampliconi. Per lo studio dei polimorfismi di ABCB1 è stato utilizzato il metodo PCR Real Time. E' stato inoltre effettuato il dosaggio su plasma del risperidone con metodo HPLC.

L'analisi delle varianti del CYP2D6 ha mostrato che 43 pazienti erano omozigoti *wild type*, 32 erano eterozigoti *wild type*/mutato ed 8 erano omozigoti per l'allele mutato. Solo un paziente era portatore di più di due copie dell'allele CYP2D6 (metabolizzatore ultrarapido) ed è stato escluso dall'analisi finale. La variante 2677GG di ABCB1 era presente in 29 pazienti, 2677GT in 42 pazienti, 2677TT in 12 pazienti. Inoltre 25 pazienti erano portatori del genotipo 3435CC di ABCB1, 37 e 21 pazienti mostravano i genotipi 3435CT e 3435TT rispettivamente. I due SNPs di ABCB1 erano in linkage disequilibrium e l'aplotipo più frequente era 2677G-3435C. I polimorfismi del CYP2D6, 2677G>T e 3435C>T di ABCB1 avevano un effetto statisticamente significativo sull'aumento della concentrazione plasmatica del risperidone e del suo metabolita attivo idrossilato.

Il genotipo omozigote mutato delle varianti CYP2D6 associate ad un fenotipo di basso metabolizzatore ha un effetto significativo sulle concentrazioni plasmatiche di risperidone e del suo metabolita idrossilato, aumentandone i livelli plasmatici. Per quanto riguarda i genotipi di ABCB1 2677TT e 3435TT, questi hanno effetti simili ai bassi metabolizzatori per il CYP2D6 solo sulla somma delle concentrazioni plasmatiche del farmaco e del suo metabolita attivo ed in particolare, il genotipo 3435TT potrebbe ridurre l'espressione e l'attività delle P-gp limitando l'assorbimento intestinale del farmaco e la sua penetrazione nel SNC.

I dati ottenuti con questo studio suggeriscono che l'analisi del genotipo del CYP2D6 e di ABCB1 2677G>T e 3435 C>T potrebbe essere molto utile per predire le concentrazioni plasmatiche del risperidone, ma le implicazioni cliniche sulla risposta e sulle eventuali reazioni di tossicità legate al trattamento con risperidone risultano ancora da definire con certezza.

**Parole chiave:** Risperidone, CYP2D6, ABCB1, schizofrenia

#### Riferimento bibliografico

[Jovanović N](#) et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 Jun 19

---

## GEFITINIB O CHEMIOTERAPIA PER IL CARCINOMA DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE CON EGFR MUTATO

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

Il carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) è la principale causa di morte per cancro; la chemioterapia citotossica è associata ad una frequenza di risposta intorno al 20-35% e una sopravvivenza media di 10-12 mesi. Studi di fase II in pazienti precedentemente trattati hanno dimostrato come il gefitinib, inibitore tirosinchinasico del recettore per l'*epidermal growth factor* (EGFR), determini una risposta intorno al 9-19%; nel maggio 2004 due studi hanno però evidenziato come la presenza di mutazioni somatiche del dominio chinasi dell'EGFR sia fortemente correlata ad un' aumentata risposta agli inibitori dell'EGFR (Lynch TJ et al. *N Engl J Med* 2004, 350: 2129-39; Paez JG et al. *Science* 2004, 304: 1497-500). Gli autori hanno quindi ipotizzato che la selezione dei pazienti sulla base di mutazioni di EGFR anziché fattori clinici possa portare ad una popolazione con maggiore sensibilità al gefitinib, dimostrando, in uno studio prospettico di fase II, una frequenza di risposta alla terapia con gefitinib di oltre il 70% e una sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 9-10 mesi (Inoue A et al. *J Clin Oncol* 2006, 24:3340-6).



E' stato quindi messo a punto uno studio multicentrico, randomizzato, di fase III, che confronta il gefitinib con la chemioterapia standard, a base di carboplatino e paclitaxel, in pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule, avanzato, con mutazioni di EGFR e che non hanno ricevuto precedente chemioterapia.

Prima della randomizzazione, i pazienti sono stati stratificati in accordo a sesso, stadio clinico di NSCLC (IIIB, IV o ricaduta postoperatoria). Ai pazienti eleggibili (presenza di avanzato NSCLC, mutazioni attivanti di EGFR, assenza della mutazione resistente T790M, non storia di chemioterapia, età inferiore a 75 anni) è stato somministrato o gefitinib (250mg/die os) o chemioterapia standard, ossia paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup>, ev in 3 ore) e carboplatino (dose equivalente ad un AUC =6, ev per 1ora), entrambi somministrati il primo giorno di ogni ciclo dalla durata di 3 settimane. La chemioterapia è continuata per almeno 3 cicli, mentre il gefitinib è somministrato fino a progressione della malattia, comparsa di effetti tossici non tollerabili o ritiro del consenso.

L'*end-point* primario è il PFS, valutato dalla data di randomizzazione alla data in cui la progressione della malattia è stata per la prima volta osservata o in cui avviene la morte. Gli *end-point* secondari sono stati l'*overall survival* (OS), la frequenza di risposta e gli effetti tossici.

Lo studio, condotto in Giappone, è iniziato nel marzo 2006 e un'analisi *ad interim*, pianificata, è stata eseguita nel maggio 2009, 4 mesi dopo che 200 pazienti sono stati arruolati; l'analisi ha dimostrato una differenza significativa in PFS tra i due gruppi ( $p<0,001$ ) e la commissione che monitorava i dati e la sicurezza ha raccomandato l'interruzione dello studio, interrotto così nel maggio 2009.

Sono stati arruolati 230 pazienti, 2 pazienti sono stati esclusi perché non eleggibili, 114 (42 – 36,8% - maschi, 63,9 anni) hanno ricevuto gefitinib e l'altra metà (41 – 36% - maschi, 62,6 anni) la chemioterapia standard. Il *follow-up* mediano è stato di 527 giorni, la durata mediana del trattamento con gefitinib di 308 giorni e la media dei cicli chemioterapici di 3 settimane 4; 3 pazienti nel gruppo gefitinib e 11 in quello chemioterapia hanno ricevuto un trattamento di seconda linea prima che avessero una progressione della malattia, definita secondo i criteri *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).

L'analisi *ad interim* del maggio 2009 ha rilevato come il PFS fosse significativamente maggiore nel gruppo trattato con gefitinib (10,4 vs 5,5 mesi, HR per morte e progressione della malattia 0,36, 95% CI 0,25-0,51  $p<0,001$ ), confermato poi dall'analisi finale del dicembre 2009, così come una maggiore frequenza di risposta oggettiva (73,7% gefitinib vs 30,7% chemioterapia,  $p<0,001$ ). La frequenza di PFS a 1 e a 2 anni sono rispettivamente 42,1% e 8,4% nel gruppo gefitinib e 3,2% e 0% nel gruppo chemioterapia; il PFS è significativamente più lungo nelle donne (6,5 vs 6 mesi, HR per morte e progressione della malattia 90,68, 95% CI 0,51-0,92,  $p=0,01$ ). Il PFS e la frequenza di risposta non differiscono tra i pazienti con delezione dell'esone 19 (11,5 mesi, 82,8%) e quelli con mutazione puntiforme L858R, in cui una leucina in posizione 858 è sostituita da un'arginina (10,8 mesi, 67,3%).

L'OS non differisce in modo significativo tra i due gruppi: il tempo di sopravvivenza mediano e la frequenza di sopravvivenza a 2 anni sono di 30,5 mesi e 61,4% nel gruppo gefitinib rispetto a 23,6 mesi e 46,7% nel gruppo chemioterapia; non ci sono differenze in base a sesso e stadio clinico.

Gli eventi avversi più comuni nel gruppo trattato con gefitinib sono stati rash (71,1%) e aumento delle transaminasi (55,3%), mentre nel gruppo trattato con chemioterapia si sono riscontrati neutropenia (77,0%), anemia (64,6%), perdita di appetito (56,6%) e neuropatia sensoriale (54,9%). L'incidenza di effetti tossici gravi è maggiore nel gruppo chemioterapia (71,7% vs 41,2%,  $p<0,001$ ). Un paziente trattato con gefitinib è morto per patologia polmonare interstiziale.

Questo studio di fase III dimostra quindi come il trattamento con gefitinib determini un PFS due volte più lungo rispetto alla chemioterapia standard in pazienti con NSCLC con EGFR mutato, con profilo di tossicità tollerabile, inclusa una minor tossicità ematologica e minor neurotossicità. Inoltre sottolinea, come evidenziato dallo studio IPASS (Mok TS et al. *N Engl J Med* 2009, 361: 947-57), che la presenza di mutazioni di EGFR è il miglior criterio per la selezione di pazienti che possono trarre benefici dal farmaco. Risultati analoghi sono anche stati ottenuti da un altro studio di fase III condotto in Giappone, dove il gefitinib è paragonato a cisplatino-docetaxel; in quest'ultimo i benefici sembrano inferiori rispetto a quanto evidenziato da questo studio, forse per le caratteristiche differenti delle popolazioni in studio, con una maggior incidenza di interventi chirurgici e una minor durata del *follow-up* (Mitsudomi T et al. *Lancet Oncol* 2010, 11: 121-8). Gli autori sottolineano inoltre come sia necessario monitorare attentamente i pazienti trattati

con inibitori EGFR per il rischio di danno alveolare o interstiziale, specialmente nei primi 3 mesi di trattamento, più alto in Giappone (incidenza di patologia polmonare interstiziale 4-6%) rispetto agli USA (0,3%).

In conclusione l'efficacia del trattamento di prima linea con gefitinib è superiore rispetto alla chemioterapia standard, con tossicità accettabile, in pazienti con carcinoma avanzato del polmone non a piccole cellule recante mutazioni attivanti di EGFR; inoltre si evidenzia come la selezione dei pazienti sulla base delle mutazioni del recettore sia fortemente raccomandata.

**Parole chiave:** gefitinib, NSCLC, mutazioni EGFR

#### Riferimento bibliografico

[Maemondo M](#) et al. *N Engl J Med* 2010, 362: 2380-8

## L'USO DELLA FARMACO-METABOLOMICA PER LA DIAGNOSI PRECOCE DI EPATOTOSSICITÀ INDOTTA DA PARACETAMOLO NELL'UOMO

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

Riuscire ad identificare gli individui sensibili al danno epatico indotto da farmaci (DILI-Drug-Induced liver injury) rappresenterebbe un importante progresso nella medicina personalizzata anche perché l'epatotossicità è uno degli eventi avversi più gravi e che in genere porta a conseguenze regolatorie che vanno dalla mancata autorizzazione all'immissione in commercio al ritiro del farmaco dal mercato. L'importanza di una identificazione preventiva di quei pazienti a rischio è anche data dal fatto che normalmente questo tipo di eventi avversi sono rari, eppure costringono tutti coloro che assumono il farmaco a frequenti controlli oppure a negare il farmaco anche a coloro che non manifesterebbero alcun evento avverso. La suscettibilità al DILI è in parte attribuibile a fattori genetici, ma, ad oggi, le associazioni possibili tra genetica e DILI sono scarse. Questo riflette senza dubbio l'importanza dei fattori non genetici che influenzano la suscettibilità. Ad esempio, i pazienti con più di 60 anni è stato dimostrato che hanno un'aumentata suscettibilità al DILI da isoniazide. Vi sono anche prove che malattie concomitanti possano aumentare la suscettibilità al DILI nei pazienti. La "metabolomica" è stata definita come il valore quantitativo, correlato al tempo, della risposta multi-parametrica metabolica dei sistemi viventi a stimoli fisiopatologici o di modificazione genetica. L'utilità potenziale della metabolomica per identificare le popolazioni sensibili è stata recentemente suggerita in uno studio di Clayton *et al. Nature* 440, 1073–1077(2006). In tale studio, ai ratti Sprague-Dawley è stata somministrata una singola dose-soglia tossica di paracetamolo. Con la metabolomica, basata sulla risonanza magnetica nucleare (RMN), è stato prodotto un modello per cui quantificando i metaboliti endogeni nelle urine raccolte 48-24h prima del trattamento si era in grado di distinguere quali tra gli animali avrebbero sviluppato gravi DILI. Un lavoro a sostegno dell'approccio farmaco-metabolomico sui topi è stato anche lo studio di H. Li *et al. J. Proteome Res.* 6,1364–1370(2007), utilizzato per prevedere nei ratti lo sviluppo del diabete dopo il trattamento con streptozotocina. La validità di un approccio farmaco-metabolomico di predire la suscettibilità agli effetti tossici dei farmaci non è mai stata verificata nell'uomo.

Ci sono grandi differenze interindividuali nella suscettibilità al danno epatico indotto da paracetamolo. È stato recentemente dimostrato da P.B. Watkins *et al. JAMA* 296,87–93(2006) che in circa uno su tre volontari sani adulti, a cui è stata somministrata la massima dose giornaliera raccomandata di paracetamolo (4 g / die per 14 giorni), si svilupperanno lievi lesioni epatiche, evidenziabili da incrementi dei livelli sierici di biomarcatori di danno epatico (ad es. alanina-amminotransferasi-ALT). Nello studio di Winnike *et al* sono stati arruolati 71 soggetti di cui l'analisi genetica è riportata nell'articolo di A.H.Harrill *et al. Genome Res.* 19, 1507–1515(2009). Al quarto giorno dello studio, 58 soggetti hanno assunto paracetamolo (4g/die per 7 giorni) mentre 13 hanno ricevuto placebo. Ogni giorno sono stati effettuati i controlli standard per la tossicità epatica, tra cui l'ALT, insieme alla raccolta delle urine. I profili metabolici delle urine ottenute prima dell'inizio del trattamento non permettevano di distinguere quale tra i pazienti avrebbe sviluppato danno epatico (aumento dei livelli di ALT). Tuttavia, i profili ottenuti dopo l'inizio del trattamento, ma prima dell'aumento dell'ALT, hanno permesso di distinguere i responders (n = 17), con valori di ALT superiori di

2 volte il valore basale, dai non responders (n = 18), in cui i valori di ALT aumentano fino a circa 1,5 volte il valore basale. L'ipotesi di questo studio è stata che il metaboloma urinario umano contiene informazioni sufficienti a discriminare il fenotipo responder dal fenotipo non responder. Questa ipotesi è stata confermata poiché i campioni di urina prelevati ai giorni 5 e 6, giorni in cui ancora tutti i soggetti avevano valori di ALT nella norma, presentavano un profilo metabolico differente correlabile alla presenza o assenza del danno epatico verificabile alcuni giorni dopo, e che rimaneva simile a quello ottenuto nei giorni 9 e 10, epoca in cui si potevano discriminare. È interessante notare che i coniugati di cisteina e mercaptopurina con paracetamolo tendevano ad essere maggiori nelle urine di responders rispetto a quelli di non responders. Ciò è coerente con le aspettative, dato che questi sono i principali derivati del N-acetil-p-chinoneimina (NAPQI), noto metabolita epatotossico. Malgrado ciò, questi metaboliti non assumevano ruolo predittivo. Quindi i metaboliti del paracetamolo da soli non possono predire la suscettibilità al danno epatico indotto da paracetamolo. Quando, invece, venivano valutati solo i componenti endogeni ed escludendo tutti i metaboliti del paracetamolo questi modelli avevano una notevole capacità predittiva (71,4% per i giorni 5/6, P=0.01 e 77,1% per i giorni 9 /10, P=0,001). Questi dati suggeriscono che modificazioni endogene al metaboloma urinario contraddistinguono i responder dai non responder. Si può pertanto concludere che la capacità di prevedere la suscettibilità al danno epatico è dovuta principalmente alle variazioni del metaboloma endogeno. Completeranno la caratterizzazione e l'interpretazione di questi cambiamenti le fasi successive di questo progetto, in cui verranno eseguite la spettrometria di massa e gli studi RMN di siero e urina. Questo studio rappresenta la prima applicazione della farmaco-metabolomica allo studio di una reazione avversa ai farmaci nell'uomo. Questo approccio farmaco-metabolomico, se confermato da studi con altri farmaci, potrebbe rappresentare un metodo pratico per identificare i pazienti sensibili, poco dopo l'inizio del trattamento, ma prima di sviluppare DILI. Questo approccio predittivo farmaco-metabolomico dovrebbe essere testato, quindi, in studi clinici con altri farmaci potenzialmente epatotossici.

L'indagine dei metaboliti urinari endogeni rilevati nei soggetti sottoposti a trattamento farmacologico permette di discriminare in anticipo, rispetto all'elevazione di markers di epatotossicità quale l'ALT, quali soggetti andranno incontro al danno epatico indotto da farmaci.

**Conflitto d'interesse:** P.B. Watkins è stato consulente per la McNeil Corporation, uno dei maggiori produttori di paracetamolo. Gli altri autori dichiarato di non avere conflitti di interesse.

**Parole chiave:** Paracetamolo, Epatotossicità, Metabolomica, Metaboliti Urinari

#### Riferimento bibliografico

[Winnike JH](#) et al. *Clin Pharmacol Ther* 2010, 88(1): 45-51

*La newsletter di SIF-Farmacogenetica va in ferie.  
Auguri di buone vacanze a tutti i nostri lettori.  
Arrivederci a settembre.*

*La redazione*

**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 Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott. Antonello Di Paolo (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)
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-Inforna” 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](mailto: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](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

---

---