



---

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

---

## Sommario

- Polimorfismi del trasportatore per i cationi organici OCT-1 predicono la risposta metabolica al trattamento con metformina in donne con sindrome da ovaio policistico
- Effetti del genotipo CYP2C19 sugli *outcome* del trattamento con clopidogrel
- CYP4F2 rs2108622: fattore genetico di minore rilevanza nel dosaggio del warfarin in pazienti Cinesi Han sottoposti ad intervento di applicazione di valvola cardiaca meccanica
- Influenza dei polimorfismi di CYP3A5 e dei trasportatori nella risposta clinica ad imatinib in pazienti affetti da leucemia mieloide cronica in fase cronica
- Polimorfismi nel gene XPC sono correlati con la risposta al trattamento con Imatinib in pazienti affetti da Leucemia Mieloide Cronica
- Un polimorfismo a livello del gene *HTR3D* mostra diversi livelli di rischio di episodi di vomito acuto indotto da chemioterapia, in seguito a trattamento con antracicline

---

## **POLIMORFISMI DEL TRASPORTATORE PER I CATIONI ORGANICI OCT-1 PREDICONO LA RISPOSTA METABOLICA AL TRATTAMENTO CON METFORMINA IN DONNE CON SINDROME DA OVAIO POLICISTICO**

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

La metformina è un farmaco ampiamente utilizzato nelle donne con sindrome da ovaio policistico (PCOS, PolyCystic Ovarian Syndrome) ed esercita le proprie azioni pleiotropiche principalmente attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi epatica. La soppressione della lipogenesi epatica e la stimolazione epatica della globulina legante ormoni sessuali (SHBG) contribuiscono all'efficacia della metformina nel trattamento della PCOS. Negli ultimi anni una grande quantità di dati è stata raccolta riguardo le basi genetiche responsabili dell'ampia variabilità inter-individuale che si osserva nella risposta clinica alla metformina. Esperimenti *in vitro* hanno mostrato che la metformina è un substrato del trasportatore di cationi organici (OCTs), inclusa l'isoforma OCT1 specifica per il fegato. A tutt'oggi sono noti sette polimorfismi del gene OCT1, tutti associati ad un ridotto uptake della metformina, tuttavia solamente quattro di questi [R61C (C>T), G401S (G>A), G465R (G>A), 420del] sono stati riscontrati nella popolazione Caucasica. Gli autori di questo studio italiano hanno valutato se queste quattro varianti del gene OCT1 potessero influenzare in donne affette da PCOS la risposta al trattamento con metformina. Dato che le frequenze alleliche dei quattro polimorfismi selezionati sono relativamente poco frequenti ed equivalenti dal punto di vista funzionale, gli autori hanno deciso di non analizzare i polimorfismi singolarmente, ma di raggruppare le portatrici di varianti wild-type per i quattro loci analizzati in un unico gruppo.

In questo studio prospettico sono state arruolate 150 donne italiane con PCOS, di età compresa tra 18-45 anni (media anni  $\pm$ SD: 24.3 $\pm$ 4.1). Le pazienti sono state sottoposte per 6 mesi al trattamento con metformina ad una dose giornaliera compresa tra 1000 e 2700 mg (10.5 – 37.0 mg/kg di peso corporeo). Al termine del trattamento a ciascuna paziente sono stati prelevati campioni ematici per il dosaggio di parametri ormonali

(LH, testosterone totale, androstenedione, SHBG) e metabolici (glucosio, insulina, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi). I prelievi sono stati eseguiti tra le 8H e 8H30 del mattino in pazienti a digiuno, e dopo test da carico glucidico orale da 75g (test OGTT) per la determinazione di glucosio ed insulina dopo 30, 60, 90, 120 e 180 minuti. La genotipizzazione dei polimorfismi R61C, G401S, G465R è stata eseguita mediante tecnica ARMS-PCR, mentre la presenza della delezione 420del è stata valutata tramite sequenziamento diretto. Il software Haploview 4.1 è stato impiegato per valutare l'esistenza tra i 4 marcatori di linkage disequilibrium; l'analisi statistica dei dati è stata eseguita mediante ANOVA a due vie per misure ripetute.

Le frequenze alleliche osservate per i 4 polimorfismi analizzati sono state le seguenti: 0.057 per R61C, 0.020 per G401S, 0.010 per G465R e 0.183 per 420del. I quattro polimorfismi analizzati risultavano in equilibrio di Hardy-weinberg ma non in linkage disequilibrium. Le 84 pazienti (56%) che presentavano l'allele wild-type per tutti e quattro i polimorfismi analizzati sono state raggruppate in un unico gruppo denominato *Reference* (*REF*), mentre le restanti 66 (44%) nel gruppo *Variants* (*VAR*). Tra le pazienti *VAR*, 52 erano portatrici di una sola variante [420del in 36 pazienti (24%), R61C in 13 (8.7%), G401S in 3 (2%)], mentre 13 pazienti erano portatrici di due varianti [2 eterozigoti per G401S e 420del, 2 eterozigoti per R61C e 420del, 2 per G465R e 420del, 6 omozigoti per 420del ed 1 paziente omozigote per R61C]. Una sola paziente era portatrice di tre delle quattro varianti polimorfiche considerate (G401S, G465R e 420del). I gruppi di pazienti *VAR* e *REF* non differivano per età (*VAR*: 24.4± 1.1 anni, *Ref*: 24.2 ± 1.1), per dose giornaliera di metformina assunta (*VAR*: 21.1± 0.8; *Ref*: 20.4 ± 0.6) o per parametri clinici e biochimici al baseline.

Il trattamento con metformina determinava nei due gruppi di pazienti una riduzione significativa di peso corporeo, un aumento del numero di mestruazioni e dei livelli di SHBG. Inoltre, dopo trattamento con metformina miglioravano i valori di glicemia, di insulinemia e gli indici di resistenza insulinica, sia nelle pazienti *REF* che nelle pazienti *VAR*. Tuttavia, la colesterolemia (-14mg/dl, 95% CI: da -22 a -5; P=0.002) e la trigliceridemia (-17 mg/dl, 95% CI: da -29 a -5; P=0.008) risultavano significativamente ridotte nel gruppo *REF* ma non nel gruppo *VAR*, indipendentemente dal numero di varianti polimorfiche del gene OCT1. L'effetto della metformina sulla secrezione insulinica risultava invece influenzato dal numero delle varianti OCT1. Infatti, il trattamento con metformina determinava una diminuzione significativa dei valori AUC d'insulina sia nelle pazienti *REF* (P<0.001) e nelle pazienti *VAR* con 1 variante polimorfica (P<0.001), ma non nel gruppo *VAR* con almeno 2 varianti polimorfiche (P=0.464). L'effetto del trattamento con metformina sugli altri parametri biochimici analizzati non veniva influenzato dal numero di varianti polimorfiche per il gene OCT1.

In conclusione, le pazienti affette da PCOS portatrici di varianti wild-type per il gene OCT1 presentano un maggior beneficio dal trattamento con metformina, in termini di riduzione della colesterolemia e della trigliceridemia, rispetto alle portatrici di varianti associate a bassa funzionalità del trasportatore OCT1.

I risultati di questo studio evidenziano un forte impatto delle varianti del gene OCT1 sul profilo lipidico di donne con PCOS dopo trattamento con metformina. La presenza di una sola variante associata a bassa funzionalità del trasportatore OCT1 risulta infatti sufficiente ad abolire la risposta al trattamento con metformina in termini di riduzione della colesterolemia totale e della trigliceridemia. L'impatto delle varianti OCT1 sulla risposta insulinica dopo trattamento con metformina risulta invece meno rilevante, ed evidente solo nelle pazienti portatrici di almeno due varianti del gene OCT1. Quest'ultimo risultato è tuttavia di difficile comprensione in quanto l'effetto insulino-sensibilizzante della metformina è principalmente esercitato a livello del muscolo scheletrico, ed il trasportatore OCT1 non è coinvolto nell'uptake della metformina a livello muscolare. Infine, altri trasportatori di cationi organici, quali l'isoforma OCT3, potrebbero contribuire alla biodisponibilità intraepatica della metformina e permetterne quindi l'uptake anche in presenza di varianti polimorfiche associate a bassa funzionalità del trasportatore OCT1.

**Parole chiave:** metformina, PCOS, risposta metabolica, trasportatore di cationi organici OCT1

#### Riferimento bibliografico

[Gambineri A](#) et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jul 21

## EFFETTI DEL GENOTIPO CYP2C19 SUGLI OUTCOME DEL TRATTAMENTO CON CLOPIDOGREL

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

Diversi studi recenti suggeriscono come comuni varianti genetiche del citocromo P450, coinvolti nella conversione del clopidogrel nel suo metabolita attivo, siano associate ad un' aumentata frequenza di eventi cardiovascolari, con attenuazione dei benefici della terapia (Mega JL et al. *N Engl J Med* 2009, 360: 354-62, Collet JP et al. *Lancet* 2009, 373:309-17, trattati rispettivamente in *SIF-Farmacogenetica* n°3, gennaio 2009, e n°4, febbraio 2009; Shuldiner AR et al. *JAMA* 2009, 302:849-57); l'FDA ha emesso un *black-box warning* sulla ridotta efficacia del farmaco in pazienti portatori di alleli *loss-of-function* del *CYP2C19* (metabolizzatori lenti), suggerendo di somministrare a questi pazienti dosi più alte di clopidogrel o un antiaggregante alternativo. I portatori di alleli ad attività ultrarapida \*17 (metabolizzatori rapidi) hanno invece una maggiore risposta piastrinica e un maggior rischio di sanguinamento.

I risultati osservati in studi privi di un gruppo di controllo non trattato possono creare errate interpretazioni, poiché lo stesso marker genetico può avere effetti pleiotropici, che influenzano il metabolismo di altri farmaci oltre al clopidogrel, o può influenzare gli *outcome* attraverso meccanismi indipendenti, come il *linkage disequilibrium* con altri geni *CYP* vicini.

In questo studio sono stati analizzati efficacia e sicurezza del clopidogrel rispetto al placebo in funzione del genotipo dei pazienti partecipanti a due *trial* randomizzati: il *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE), in cui sono stati arruolati pazienti con sindromi coronariche acute, e l' *Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events* (ACTIVE) A, in cui sono stati arruolati pazienti con fibrillazione atriale.

Per l'analisi farmacogenetica, i pazienti sono stati classificati in base al fenotipo di metabolizzazione; i pazienti senza alleli \*2, \*3, \*17 (es. \*1/\*1) sono stati classificati come *extensive metabolizer*, quelli con un allele \*2 o \*3 (es. \*1/\*2, \*1/\*3) come *intermediate metabolizer* e quelli con due alleli \*2 o \*3 (es. \*2/\*2, \*2/\*3 o \*3/\*3) come *poor metabolizer*. I *carrier* di un singolo allele \*17 (\*1/\*17) o omozigoti per questo allele sono stati definiti *ultrametabolizer* e quelli con un allele \*17 e un allele *loss-of-function* (es. \*2/\*17, \*3/\*17) come fenotipo non noto. I *carrier* di almeno un allele *loss-of-function* (\*2 o \*3) sono stati definiti come portatori di alleli *loss-of-function*, mentre quelli almeno un allele a maggior attività (\*17) come portatori di alleli *gain-of-function*.

### Studio CURE

Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, in cui sono stati arruolati 12652 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del segmento ST, trattati o con clopidogrel 75mg/die o con placebo, entrambi in associazione ad aspirina. L'*outcome* primario era composto da morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale o *stroke*, mentre l'*outcome* secondario da *outcome* primario, ischemia ricorrente o ospedalizzazione per angina instabile; il principale *outcome* di sicurezza era il sanguinamento maggiore. Nell'analisi dei dati farmacogenetici sono stati considerati solo i pazienti di discendenza europea o latino-americana, escludendo gli altri per i bassi numeri.

5059 pazienti sono stati genotipizzati con successo, di questi 2549 (63,8±11,0 anni, 41,2% donne, 86,2% Europei) trattati con clopidogrel e 2510 (63,9±11,1 anni, 40,9% donne, 85,7% Europei) con placebo. L'effetto del clopidogrel nel ridurre la frequenza dell'*outcome* primario di efficacia è stato simile nel gruppo genotipizzato e nella coorte totale; nel gruppo genotipizzato, l'*outcome* primario si è verificato nel 9,1% dei pazienti trattati con clopidogrel (231/2549 paz) e nel 12,6% di quelli con placebo (316/2510 paz) ( $p<0,001$ ). L'effetto del clopidogrel, rispetto al placebo, nel ridurre la frequenza dell'*outcome* primario e di quello secondario è simile nei *carrier* di alleli *loss-of-function* e nei *non-carrier*; un'interazione significativa è stata osservata tra i *carrier* di alleli a maggiore attività (\*1/\*17, \*2/\*17, \*17/\*17 o \*3/\*17): nei *carrier* è stata evidenziata una maggiore riduzione di eventi cardiovascolari ( $p=0,02$  per l'*outcome* primario,  $p=0,03$  per il secondario). L'effetto del clopidogrel sul sanguinamento maggiore non è variato nei vari sottogruppi genotipici.

### Studio ACTIVE A

Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, che confronta l'effetto del clopidogrel 75mg/die, rispetto al placebo, entrambi in associazione ad aspirina, nel ridurre il rischio di *stroke* tra pazienti con

fibrillazione atriale e almeno un altro fattore di rischio, non eleggibili per la terapia con warfarin. L'*outcome* primario di efficacia era ogni evento vascolare maggiore (*stroke*, embolismo sistemico fuorid dal SNC, infarto del miocardio o morte per cause vascolari); l'*outcome* di sicurezza era l'emorragia maggiore. Sono stati esclusi i 58 pazienti di discendenza non europea.

Sono stati genotipizzati 1156 pazienti, di cui 570 (70,8±10,1 anni, 45,6% donne) trattati con clopidogrel e 586 (71,1±9,7 anni, 45,2% donne) con placebo; l'effetto del clopidogrel nel ridurre l'*outcome* primario di efficacia è stato simile tra i pazienti genotipizzati e la coorte totale. Non sono stati osservate interazioni, né in termini di efficacia né di sicurezza, tra il tipo di trattamento e il fenotipo di metabolizzazione, lo stato di *carrier* di alleli *loss-of-function* o *gain-of-function*.

Gli autori non hanno inoltre evidenziato un aumento significativo nella frequenza degli *outcome* di entrambi gli studi analizzando solo i pazienti trattati con clopidogrel, né in base alla presenza di alleli *loss-of-function* né in base al fenotipo di *poor metabolizer*.

Gli autori sottolineano come i motivi del contrasto con gli studi precedenti possano essere molteplici:

- minor percentuale di pazienti sottoposti ad angioplastica (PCI) con impianto di *stent*: 18% nello studio CURE, 14,5% in ACTIVE A, oltre il 70% nei precedenti (Mega JL et al. *N Engl J Med* 2009, 360: 354-62, Collet JP et al. *Lancet* 2009, 373:309-17, Shuldiner AR et al. *JAMA* 2009, 302:849-57, Simon T et al. *N Engl J Med* 2009, 360: 363-75); anche se in questo studio non sono state osservate interazioni trattamento/genotipo in termini di eventi vascolari tra i pazienti sottoposti a PCI con o senza *stent*, gli autori non possono escludere una potenziale interazione soprattutto nei pazienti a cui vengono impiantati *stent* medicati, non in uso nello studio CURE.
- Gli studi precedenti non includono un gruppo di controllo randomizzato, per cui non possono essere esclusi effetti pleiotropici degli alleli *loss-of-function*; nello studio ACTIVE A tra i pazienti trattati con clopidogrel i *carrier* di alleli *loss-of-function* hanno un maggior rischio di sanguinamento maggiore rispetto ai *non-carrier*, ma lo stesso effetto è stato osservato nel gruppo trattato con placebo.

Gli stessi autori sottolineano poi alcune limitazioni:

- nonostante il grande numero di pazienti dello studio CURE, non si possono escludere interazioni minori;
- lo studio ACTIVE A ha un piccolo numero di partecipanti e gli *outcome* sono differenti rispetto allo studio CURE, riducendo così la potenza dello studio;
- i risultati possono essere specifici per la popolazione in studio;
- sono stati considerati solo pazienti con discendenza europea o latino-americana;
- sono stati studiati solo i 3 alleli funzionali più comuni.

I punti di forza sono invece rappresentati dalla presenza del gruppo di controllo trattato con placebo, randomizzato, dal grande numero di pazienti che garantisce un'adeguata potenza statistica e dall'aver osservato benefici consistenti del clopidogrel, indipendenti dal genotipo di *CYP2C19*.

In conclusione, l'efficacia e la sicurezza del clopidogrel rispetto al placebo, in pazienti con sindromi coronariche acute o fibrillazione atriale, non sono modificate da alleli *loss-of-function* di *CYP2C19* o dal fenotipo di metabolizzazione. La presenza di alleli *loss-of-function* non dovrebbe pregiudicare l'uso del clopidogrel alle dosi raccomandate nei pazienti con sindromi coronariche acute, trattati in modo conservativo. Sebbene i risultati siano simili nei pazienti con fibrillazione atriale, sono necessari studi di maggiori dimensioni per meglio definire il ruolo degli effetti genetici in questa popolazione.

**Conflitti di interesse:** gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** clopidogrel, CYP2C19, sindromi coronariche acute, fibrillazione atriale

#### Riferimento bibliografico

[Parè G](#) et al. *N Engl J Med*, published Online: August 29, 2010 (DOI: 10.1056/NEJMoa1008410)

## **CYP4F2 RS2108622: FATTORE GENETICO DI MINORE RILEVANZA NEL DOSAGGIO DEL WARFARIN IN PAZIENTI CINESI HAN SOTTOPOSTI AD INTERVENTO DI APPLICAZIONE DI VALVOLA CARDIACA MECCANICA**

A cura del Dott. Vittorio Simeon

Il warfarin è l'anticoagulante orale maggiormente utilizzato per la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti sottoposti ad intervento di applicazione di valvola cardiaca meccanica. Tuttavia, a causa della ristretta finestra terapeutica e dell'ampia variabilità inter-individuale, è solitamente necessario un tempo molto lungo per raggiungere l'INR target (International Normalized Ratio). Al fine di ridurre al minimo gli eventi avversi e di restringere l'intervallo di tempo per il raggiungimento dell'INR target, sono stati proposti numerosi algoritmi che includono le caratteristiche cliniche dei pazienti e le informazioni sulle caratteristiche genetiche.

Negli ultimi anni, la ricerca nel campo della farmacogenetica del warfarin si è focalizzata su VKORC1 e CYP2C9.

È stato dimostrato che varianti genetiche del gene codificante per VKORC1 (target del warfarin) possono alterare la sensibilità all'anticoagulante. Nella regione *upstream* del gene VKORC1 è stato rilevato il polimorfismo -1639 G>A, e la variante -1639 A è stata trovata in associazione con individui sensibili al warfarin. Recentemente, un nuovo polimorfismo 5417 G>T (Asp36Tyr) è stato etichettato come importante marker di resistenza al warfarin. Questo polimorfismo è stato individuato nelle popolazioni ebraiche Ashkenazi e Sephardi (con una frequenza allelica rispettivamente di 4.2% e 0.6 %) e in una popolazione etiopica (frequenza allelica 15%), ma non è stata ancora identificata in altre popolazioni.

Il warfarin è ampiamente metabolizzato dal citocromo P450 2C9. Le varianti di CYP2C9 (CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3) sono ampiamente conosciute per la minore capacità metabolica dell'enzima con conseguente riduzione della dose di warfarin richiesta. Sommando le variabili genetiche alle variabili cliniche del paziente (peso, altezza e altri fattori clinici) è stato possibile spiegare circa la metà della variabilità individuale. Tuttavia, è ancora ampia la percentuale di variabilità che non è ancora possibile definire.

L'enzima CYP4F2 è un membro della famiglia del citocromo P450. È coinvolto nella ω-idrossilazione dell'acido arachidonico e della vitamina E. Recentemente, McDonald et al. hanno riportato che CYP4F2 è coinvolto nel metabolismo di VK1, e che il polimorfismo rs2108622 può influenzare l'attività ossidativa di VK1. In questo studio è stato dimostrato che i portatori della variante T hanno livelli epatici di VK1 più alti, e richiedono per questo motivo una dose di warfarin maggiore. L'effetto di CYP4F2 in clinica è stato valutato in numerosi studi (Caldwell et al. 2008; Borgiani et al. 2009; Takeuchi et al. 2009; Zhang et al. 2009; Perini et al. 2010).

A causa dei differenti background genetici e ambientali, gli stessi fattori genetici possono esercitare effetti diversi nelle varie popolazioni. La popolazione cinese è nota per essere warfarin sensibile, avendo bisogno di dosi di warfarin più basse rispetto alle altre popolazioni. Sarebbe di grande importanza conoscere l'effetto di questi fattori genetici nella popolazione cinese.

Nel recente lavoro pubblicato su *British Journal of Clinical Pharmacology* da H.-J. Cen et al. è stato valutato l'effetto del polimorfismo di CYP4F2 sulla dose stabile di warfarin, per chiarire il ruolo di questa variante genetica nei pazienti cinesi e nella variabilità interindividuale del dosaggio di warfarin.

Sono stati reclutati 222 pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico di applicazione di valvola cardiaca meccanica. Tutti i pazienti sono stati reclutati dal Marzo 2007 al Novembre 2008 presso la Clinica Cardiovascolare del First Affiliated Hospital dell'Università Sun Yat-sen di Guangzhou, China. Tutte le notizie riguardanti le caratteristiche demografiche dei pazienti, storia medica, medicazioni usate e dose di warfarin giornaliera sono state accuratamente registrate. Sono stati registrati anche i valori di INR per determinare la dose stabile di warfarin (dose costante per almeno 3 mesi in cui la misurazione dell'INR risultava compresa nel range terapeutico tra 1.5 e 3.0). I pazienti di età inferiore ai 18 anni o in terapia con inibitori dell'aggregazione piastrinica, come aspirina e clopidogrel o altri farmaci noti per l'interazione col warfarin ad eccezione dell'amiodarone (in accordo con il report di Holbrook et al.), sono stati esclusi dallo studio.

I campioni di sangue per l'estrazione di DNA sono stati raccolti in provette contenenti EDTA. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Università di Sun Yat-sen ed è stato ottenuto il consenso informato

scritto da tutti i soggetti. L'analisi genotipica era effettuata tramite PCR e digestione enzimatica per tutti i polimorfismi in analisi (CYP4F2 rs2108622, CYP2C9\*3, VKORC1 -1639G>A e 5417G>T), tranne VKORC1 3730G>A analizzato per sequenziamento diretto. La deviazione dall'equilibrio di Hardy-Weinberg era testato tramite test di chi quadrato. Anche le frequenze alleliche e genotipiche di rs2108622 erano comparate con i reports di HapMap usando il test di chi quadro. La differenza nella dose quotidiana stabile di warfarin tra i differenti gruppi (wt/wt vs. wt/mut-mut/mut) era valutata tramite t-test a due campioni.

Il risultato dell'analisi genotipica mostrava l'assenza della variante VKORC1 5417G>T. La frequenza allelica degli altri SNPs era in accordo con l'equilibrio di Hardy-Weinberg. La frequenza genotipica di CYP4F2 rs2108622 non era significativamente differente dalla popolazione Cinese Han descritta da HapMap.

La dose quotidiana media richiesta nella popolazione in studio era di 3.0 ±1.1 mg (range 1.1-8.8 mg al giorno).

Per la variante -1639 G>A, i pazienti portatori del genotipo AA richiedevano una dose di warfarin più bassa (2.6 mg al giorno) rispetto ai portatori del genotipo AG/GG (4.0 mg al giorno) ( $p<0.001$ ). Per la variante genotipica VKORC1 3730 G>A il gruppo AG/AA presentava una dose stabile di warfarin più alta se comparata al gruppo GG ( $p<0.001$ ). I pazienti con la variante genotipica di CYP2C9 \*3\*3/\*1\*3 richiedevano una dose più bassa dei pazienti wild-type (2.1 mg al giorno vs. 2.9 mg al giorno;  $p<0.001$ ). Anche il polimorfismo di CYP4F2 rs2108622 aveva una significativa correlazione con la dose stabile di warfarin. I pazienti del gruppo CT/TT (portatori CYP4F2 T) assumevano una dose stabile di warfarin significativamente più alta (3.2 mg al giorno) del gruppo CC (2.9 mg al giorno;  $p=0.033$ ). Infine da analisi di regressione multipla è stato dimostrato che la combinazione di VKORC1 -1639G>A, CYP2C9\*3, CYP4F2 rs2108622, età, peso e uso combinato di amiodarone, poteva spiegare circa il 56% della variabilità individuale nella dose stabile di warfarin. In quest'analisi, CYP4F2 aveva un valore minore ma significativo, in quanto era in grado di spiegare approssimativamente il 4% delle differenze individuali nella dose stabile di warfarin.

Il presente studio è il primo, insieme ad altri due lavori pubblicati in contemporanea nell'ultimo mese, ad esaminare il ruolo della variante CYP4F2 nella popolazione cinese. I risultati del presente studio confermano inoltre il ruolo delle varianti di VKORC1 e CYP2C9 quali maggiori fattori genetici anche nella popolazione cinese. In questo caso, la distribuzione della variante VKORC1 -1639G>A è significativamente differente tra popolazione cinese e caucasica, e questa differenza potrebbe essere una delle spiegazioni della diversa richiesta di dosaggio tra i due gruppi etnici.

Al contrario, non è stata verificata alcuna differenza significativa nella frequenza allelica di CYP4F2 rs2108622 tra la popolazione Han Cinese (28%) e Caucasica (23%). È chiaro quindi che CYP4F2 non è un fattore genetico in grado di identificare la differenza etnica nel dosaggio di warfarin. In questo studio è stato evidenziato che i portatori della variante T di CYP4F2 rs2108622 richiedono una dose di warfarin maggiore di circa 0.3mg al giorno rispetto ai pazienti portatori della variante omozigote C. Questa variabilità è minore rispetto a quella riportata da *Caldwell et al.* e *Borgiani et al.*, che hanno evidenziato per i portatori della variante T una richiesta di dose maggiore di circa 1mg al giorno rispetto ai portatori della variante C. Tuttavia, in questo studio, dopo analisi di regressione lineare, CYP4F2 è in grado di spiegare il 4% della variabilità della dose di warfarin, a differenza degli studi di *Caldwell et al.* e *Takeuchi et al.* dove la variante di CYP4F2 era in grado di spiegare rispettivamente il 2% e l'1.5% dell'intervariabilità. Queste differenze possono essere dovute sicuramente alle differenze etniche tra le popolazioni. È necessario approfondire le conoscenze sul CYP4F2 e su altri fattori implicati nella farmacologia del warfarin, avendo ben presenti le differenze tra le varie popolazioni. Applicando queste conoscenze a studi prospettici sarà possibile avvalorare il potere statistico delle varie componenti nelle varie popolazioni, e rafforzare il ruolo della farmacoterapia personalizzata nella guida al trattamento anticoagulante orale in pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico di applicazione di valvola cardiaca meccanica.

Il polimorfismo rs2108622 di CYP4F2 influenza la richiesta di dose stabile di warfarin in pazienti Cinesi sottoposti ad intervento cardiocirurgico di applicazione di valvola cardiaca meccanica.

**Parole chiave:** CYP4F2, Warfarin, Cinese Han

**Riferimento bibliografico:**

[Cen HJ et al. Br J Clin Pharmacol 2010; 70\(2\):234-40](#)

## **INFLUENZA DEI POLIMORFISMI DI CYP3A5 E DEI TRASPORTATORI NELLA RISPOSTA CLINICA AD IMATINIB IN PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA IN FASE CRONICA**

A cura delle Dott.sse Eleonora Turrini e Sabrina Angelini

Imatinib mesilato (IM) è un potente e selettivo inibitore dell'attività tirosin chinasi di Bcr-Abl ed è approvato nel trattamento di prima linea della leucemia mieloide cronica (CML) Philadelphia positiva. Nonostante l'enorme successo di IM nel trattamento della CML si sono osservati fenomeni di fallimento terapeutico o risposta sub ottimale. Numerosi fattori possono essere responsabili della resistenza al trattamento quali (i) fattori biologici come presenza di mutazioni; (ii) caratteristiche cliniche (rischio calcolato sulla scala Sokal) o (iii) variazioni farmacogenetiche che compromettono il metabolismo e/o il trasporto di IM. La dose standard di IM somministrata, indipendentemente dall'etnia, è di 400 mg/die, anche se alcuni pazienti ricevono dosaggi inferiori o superiori (300/600 mg/die). Sebbene nei pazienti di etnia giapponese si osservi una considerevole variabilità farmacocinetica, poco è noto sul potenziale effetto di varianti alleliche in geni coinvolti nel metabolismo e nel trasporto di IM sull'efficacia del farmaco stesso. Cyp3A4 e 3A5 sono i principali enzimi coinvolti nel metabolismo ossidativo di IM. I dati relativi ad una possibile correlazione tra SNPs sul Cyp3A4 ed un effetto *in vivo* sono piuttosto scarsi, mentre l'espressione di Cyp3A5 è fortemente correlata allo SNP all'introne 3 (rs776746), la cui presenza è molto comune nella popolazione giapponese, nella quale potrebbe quindi influenzare l'efficacia di IM.

Gli autori hanno condotto lo studio su una popolazione di 67 pazienti giapponesi (37 maschi e 30 donne) affetti da CML in fase cronica. Di questi il 51% era trattato con 400mg/die di IM, il 25% con 300mg, il 21% con meno di 300mg ed il 3% con più di 400mg. Sono state valutate la risposta citogenetica completa (CCyR - assenza di metafasi Philadelphia positive in 20 o più cellule analizzate) e la risposta molecolare maggiore (MMR - riduzione logaritmica di 3 volte dei trascritti Bcr-Abl, quantificati mediante PCR). La concentrazione di IM, valutata lo stesso giorno della risposta al trattamento, è stata determinata tramite HPLC con detector a spettrometria di massa. In seguito ad estrazione del DNA mediante minikit sono stati analizzati i seguenti polimorfismi: Cyp3A5 (rs776746), SLC22A1 (rs1867351, rs683369, rs2282143, rs628031), ABCC2 (rs717620), ABCB1 (rs1128503, rs2032582, rs1045642), ABCG2 (rs2231142) e SLCO1B3 (rs4149117). Tutti i genotipi in studio sono stati testati per l'equilibrio di Hardy-Weinberg.

*Caratteristiche dei pazienti e risposta alla terapia* - Cinque pazienti in studio, che non raggiungevano la CCyR, sono stati esclusi dallo studio perché presentavano mutazioni nel dominio chinasi di Abl. Dei restanti 62 pazienti, l'82% era in CCyR, mentre il 55% in MMR. La concentrazione minima di IM era significativamente più alta nei pazienti che raggiungevano MMR ( $P = 0.010$ ). Inoltre, anche restringendo l'analisi ai soli pazienti trattati con 400mg/die di IM, la concentrazione minima media di IM è risultata più alta in pazienti con MMR ( $P = 0.017$ ). Non si è invece riscontrata alcuna associazione tra la concentrazione plasmatica di IM e pazienti in CCyR.

*Genotipo e risposta alla terapia* - Nei 62 pazienti valutabili la percentuale che ha raggiunto MMR è risultata maggiore nei portatori del genotipo SLC22A1 rs628031 polimorfo G ( $P = 0.013$ ). Inoltre l'analisi mediante regressione logistica ha rivelato una maggiore probabilità di raggiungere la MMR per pazienti portatori dell'allele polimorfo G rispetto all'allele A (70.6% vs 60.7%; OD 3.71; CI 1.288-10.685;  $P = 0.015$ ). Tuttavia il risultato non è significativo se si considerano soltanto i pazienti ( $n = 31$ ) trattati con 400mg/die di IM.

*Genotipo e concentrazione di IM* - L'analisi viene effettuata sull'intera popolazione perché si ritiene che le mutazioni in Abl non influenzino l'esposizione a IM. Non si è evidenziata alcuna relazione tra la concentrazione di IM e il peso, l'età, l'indice di massa corporea o i dati biochimici dei pazienti. Non sono state evidenziate differenze tra l'aggiustamento della concentrazione minima di IM ed i vari SNPs in studio, ad eccezione di ABCG2 rs2231142 (C>A). In particolare, la concentrazione dose-aggiustata di IM è risultata significativamente maggiore in pazienti eterozigoti o omozigoti per la variante allelica. Inoltre, dall'analisi di regressione multivariata solo l'allele A è risultato indipendentemente predittivo della necessità di una più alta concentrazione minima di IM dose-aggiustata ( $P = 0.015$ ). Gli autori hanno così elaborato una formula predittiva dell'aggiustamento della dose di IM che corregge il valore in base alla presenza di genotipo omozigote wt o della presenza di almeno un allele polimorfo per ABCG2 rs2231142.

In conclusione, nel presente studio gli autori hanno riscontrato una correlazione significativa tra la concentrazione minima di IM allo stadio stazionario e la MMR, ma non la CCyR. Inoltre lo SNP SLC22A1 rs628031 sembra essere un fattore indipendente per l'associazione con la risposta clinica a IM. La concentrazione minima dose-aggiusta è risultata significativamente più alta in pazienti portatori dell'allele polimorfo ABCG2 rs2231142, indicando che la variazione interindividuale della concentrazione plasmatica potrebbe riflettere l'attività di questo trasportatore di efflusso di IM.

Questo studio suggerisce che il genotipizzare di ABCG2 rs2231142 negli asiatici potrebbe migliorare la terapia con IM nei pazienti affetti da CML. In effetti, la popolazione giapponese e quella Han cinese presentano una frequenza di questo SNP significativamente più marcata rispetto alla popolazione caucasica e afro-americana (30.7 e 28.9% vs 11.7% e 2.3%). Tuttavia, questi risultati vanno validati in uno studio prospettico con una popolazione di pazienti più numerosa.

**Parole chiave:** leucemia mieloide cronica, imatinib, SLC22A1 e ABCG2

#### Riferimento bibliografico

[Takahashi N](#) et al. *J Hum Genet* 2010 Aug 19 [Epub ahead of print]

## POLIMORFISMI NEL GENE XPC SONO CORRELATI CON LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON IMATINIB IN PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

A cura delle Dott.sse Gloria Ravegnini e Sabrina Angelini

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) è il risultato di un'espansione clonale di cellule staminali emopoietiche pluripotenti contenenti il gene di fusione BCR-ABL. L'impiego di Imatinib (IM), farmaco di prima scelta nel trattamento di questa forma di leucemia, ha notevolmente migliorato le prospettive di vita dei pazienti, tuttavia alcuni di essi mostrano resistenza primaria o, molto più spesso, resistenza secondaria. I meccanismi di resistenza ad IM non sono ancora del tutto noti, anche se un ruolo critico sembra essere giocato proprio da BCR-ABL inducendo instabilità genomica. Infatti questo gene favorirebbe un aumento dei livelli delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), causando danno ossidativo al DNA, che, se riparato in modo impreciso, può portare a mutazioni e resistenza ad IM. In particolare BCR-ABL interviene nella regolazione del NER (nucleotide excision repair), pathway implicato nella riparazione delle rotture del DNA a doppio filamento.

In questo studio sono stati analizzati 14 SNPs in geni coinvolti nel pathway del NER in 92 pazienti, BCR-ABL positivi, in fase iniziale di CML, trattati con IM 400mg/die (età media = 46anni, distribuzione del rischio secondo lo score di Sokal: basso rischio n = 46; medio n = 33; alto n = 13; follow up medio = 55 mesi). I polimorfismi presi in considerazione sono situati in regioni codificanti, caratterizzati da cambio aminoacidico, o regolatorie che possono modulare stabilità, e splicing dell'mRNA o espressione genica. In particolare sono stati analizzati gli SNPs: XPD rs13181, XPB rs4662717, XPF rs3136155, XPG rs17655, CSB rs3793784, CKN1 rs3117, RPA1 rs2287321, RPA2 rs7356, RPA3 rs6945447, LIG1 rs251692, RAD23B rs2147072, XPA rs2808668, XPC rs2228000 e rs2228001.

Dopo tre mesi di trattamento, tutti i pazienti hanno raggiunto una risposta ematologica completa; a 12 mesi, il 91% dei pazienti valutabili era in risposta citogenetica completa; a 18 mesi il 68% era in risposta molecolare maggiore.

Per prima cosa è stata valutata l'associazione tra i 14 polimorfismi analizzati e la risposta al trattamento farmacologico. A tale scopo, i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: soggetti con risposta ottimale (n = 52), e con risposta subottimale o fallimento terapeutico (n = 40). In questa prima analisi mediante modello recessivo, i risultati evidenziano un'associazione per gli SNPs localizzati in XPG (G>C) e XPC rs2228000 (C>T). In particolare, per XPG gli individui omozigoti polimorfi CC sono ad aumentato rischio di risposta subottimale o assente, rispetto a eterozigoti CG e ad omozigoti wild-type (OR NA, 95% CI = 0.00-NA, P =

0.009). Al contrario per lo SNP in XPC rs2228000 la presenza della variante T, sia in omozigosi che in eterozigosi, è associata con un aumento della probabilità di risposta subottimale o mancata, rispetto a pazienti omozigoti wild-type (OR 2.62, 95% CI = 1.11-6.18,  $P = 0.02$ ). Per quanto riguarda XPC, anche lo SNP rs2228001 (A>C) sembra essere associato, anche se solo marginalmente, con il trattamento ( $P = 0.097$ ). Questo studio ha inoltre confermato che i due SNPs analizzati sul gene XPC sono in linkage completo ( $D' = 0.94$ ), per cui sono state condotte analisi sull'aplotipo, che hanno visto l'esclusione dell'aplotipo T/C (entrambe varianti alleliche) a causa della bassa frequenza (meno dell'1%); sono quindi stati considerati solo tre aplotipi rs2228000-C/rs2228001-A (entrambi wild-type), C/C, T/A (eterozigoti per una delle due varianti). Per quanto riguarda i pazienti in studio, si è notato come l'aplotipo C/A è prevalente nel gruppo con risposta ottimale mentre C/C e T/A si distribuiscono in maniera simile tra i due gruppi di risposta ( $P = 0.005$ , 39% vs 18%). Qualsiasi combinazione di aplotipi comprendente la variante allelica (aplotipo wt C/A come riferimento) correla con un rischio più alto di risposta subottimale o fallimentare ( $P$  globale = 0.003, OR 2.3, 95% CI = 1.1-1.4 e OR 2.5, 95% CI = 1.15-5.3 rispettivamente per C/C e T/A).

Un'ulteriore analisi di associazione è stata eseguita considerando ogni aplotipo come un allele (genotipo = combinazione di aplotipi). Da questa è risultato che il numero degli individui con una o due copie dell'aplotipo C/A (61%) è due volte più alto tra quelli che rispondono in modo ottimale ad IM rispetto agli altri (27.5%). Il modello statistico dominante è quello che meglio descrive questa differenza per cui i portatori di C/A (in omozigosi o in eterozigosi) sono 4 volte più a rischio di avere una risposta non ottimale al trattamento con IM rispetto ai non carriers di C/A ( $P = 0.001$ , OR = 0.24, 95% CI = 0.10-0.58). Mediante analisi di regressione logistica è stato inoltre osservato che la combinazione TA/CC è maggiormente prevalente tra i pazienti che non rispondono ad IM rispetto a quelli con un outcome ottimale (45% vs 15%,  $P = 0.002$ , OR = 4.5, 95% CI = 1.7-12).

Infine sono state prese in considerazione le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti (età, sesso, score di Sokal, livelli di emoglobina alla diagnosi) con la risposta al trattamento. Dall'analisi univariata è emerso che fattori significativamente associati con il trattamento sono: livelli di Hb alla diagnosi (>11g/dl vs  $\leq 11$ g/dl,  $P = 0.01$ ) e lo score di Sokal (low vs intermediate\high,  $P = 0.03$ ). Successivamente, allo scopo di identificare il miglior modello per predire la risposta ad IM, è stata condotta un'analisi di regressione logistica binaria utilizzando queste ultime variabili cliniche insieme ai dati genetici. Da ciò è emerso che i livelli di Hb ( $P = 0.07$ ) e l'aplotipo di XPC ( $P = 0.04$ ) sono due fattori indipendentemente associati con l'outcome. In particolare pazienti con livelli di Hb  $\leq 11$ g/dl (OR = 5.0, 95% CI = 1.5-16.1) e pazienti non portatori dell'aplotipo C/A (OR = 4.1, 95% CI = 1.6-10.6) sono a più alto rischio di risposta subottimale o fallimento terapeutico.

In conclusione, in questo studio è stata osservata una forte associazione tra l'aplotipo di XPC, generato dagli SNPs rs2228000 e rs2228001 e l'outcome terapeutico ad IM in pazienti affetti da CML in fase iniziale. In particolare l'aplotipo C/A in omozigosi sembra avere un effetto favorevole, mentre gli aplotipi T/A e C/C sembrano associati un responso meno favorevole al trattamento.

Naturalmente, come gli stessi autori sottolineano, è necessaria la replicazione dei risultati in ulteriori studi che comprendano un numero maggiore di pazienti.

**Parole chiave:** Leucemia Mieloide Cronica, Imatinib, XPC

#### Riferimento bibliografico

[Guillem VM](#) et al. *Am J Hematol* 2010, 85:482–486

## UN POLIMORFISMO A LIVELLO DEL GENE *HTR3D* MOSTRA DIVERSI LIVELLI DI RISCHIO DI EPISODI DI VOMITO ACUTO INDOTTO DA CHEMIOTERAPIA, IN SEGUITO A TRATTAMENTO CON ANTRACICLINE

A cura della Dott.ssa Greta Milani

Nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) sono un effetto collaterale della terapia dei pazienti con cancro con un forte impatto sulle usuali attività quotidiane. I principali aspetti della vita quotidiana colpiti dalla CINV sembrano essere la capacità di completare attività, il benessere emozionale e le funzionalità sociale, fisica e cognitiva. Sono state redatte delle linee guida che suggeriscono quali antiemetici debbano essere usati con le differenti chemioterapie. Gli obiettivi primari del trattamento della CINV sono la prevenzione ed il completo controllo della nausea e del vomito nel trattamento dei pazienti con cancro. Le attuali linee guida indicano che l'emesi indotta dalla chemioterapia è frequentemente osservata nella pratica clinica ed è prevenibile. Quando il rischio emetico non viene affrontato, invece, si possono verificare sequele tardive come l'emesi anticipatoria e la scarsa *compliance* per la chemioterapia futura. Inoltre il trattamento inefficace delle CINV può avere un impatto enorme sulla qualità della vita, sulla stabilità metabolica e nutrizionale e sui costi associati al trattamento del cancro. Secondo le linee guida, il trattamento dell'emesi deve essere visto come un *continuum terapeutico* che va dal primo al quinto giorno di chemioterapia; in questo *continuum* di cura, viene gestita sia l'emesi acuta che quella ritardata. Le risposte emetiche indotte dai farmaci antitumorali possono essere bloccate da antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> della serotonina o dalla vagotomia; purtroppo però un numero rilevante di pazienti non beneficia di questa terapia e soffre di CINV. È stato dimostrato che i farmaci antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> sono efficaci nel trattamento dell'emesi indotta da chemioterapia; nell'uomo è stato osservato che i livelli plasmatici di serotonina e del suo metabolita (acido 5-idrossi-indolacetico) aumentano in corrispondenza degli episodi di vomito indotti da farmaci antitumorali. Poiché i recettori 5-HT<sub>3</sub> sono localizzati perifericamente sulle terminazioni delle fibre afferenti vagali e centralmente nell'area postrema, è stato ipotizzato che questi recettori partecipino alla regolazione del vomito a livello sia centrale che periferico. L'ipotesi più condivisa è che la serotonina, liberata dalle cellule enterocromaffini in seguito al trattamento con farmaci citotossici, interagirebbe con i recettori 5-HT<sub>3</sub> localizzati sulle terminazioni vagali, causando l'attivazione del riflesso emetico. Gli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> attualmente utilizzati nella pratica clinica sono rappresentati da ondansetron, granisetron, tropisetron e dolasetron (profarmaco, attivo dopo biotrasformazione nel metabolita idrodolasetron). Un certo numero di pazienti tende comunque a presentare episodi di vomito, malgrado il trattamento con antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub>. È stato quindi suggerito che questa emesi persistente, detta residua, sia dovuta a meccanismi indipendenti dall'attivazione dei recettori 5-HT<sub>3</sub>.

Lo scopo dello studio qui presentato è stato di identificare quali varianti genetiche nei geni *HTR3* possono, in ultima analisi, essere predittive della risposta al trattamento emetico prescelto durante la chemioterapia a base di antracicline. Gli autori hanno analizzato l'effetto di alcuni polimorfismi dei geni *HTR3* sugli episodi di CINV acute in pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia con antracicline, in trattamento antiemetico con ondansetron e dexametasone.

Sono stati reclutati 120 pazienti, tra l'ottobre 2003 e l'ottobre 2005, al primo trattamento chemioterapico a base di antracicline o antracicline più tassani; il ciclo con questo secondo farmaco non è stato considerato per gli effetti collaterali in quanto raramente descritti. Tutti i pazienti hanno tenuto un diario in cui riportare qualsiasi effetto indesiderato, in particolare nausea e vomito.

Precedenti analisi mutazionali, avevano rivelato che i geni *HTR3* hanno una grande variabilità genetica rispetto agli altri geni che codificano per i recettori della serotonina; sono stati scelti dagli autori 7 polimorfismi da studiare in questo gruppo di pazienti: 3 sostituzioni non sinonime (*HTR3D* G36A, *HTR3D* H52R, *HTR3E* A86T), 1 mutazione frameshift (*HTR3E* c.62delG), 2 varianti nella regione 5' non tradotta (*HTR3A* c-42C>T, *HTR3B* c-104\_-102delAGA) e 1 polimorfismo a livello del primo introne *HTR3A* (IVS - 19G>A). Il DNA è stato estratto da sangue intero; i polimorfismi sono stati valutati su 110 soggetti tramite sequenziamento diretto.

Su 110 pazienti caucasiche naive al trattamento, 35 hanno avuto episodi di vomito entro 24 ore dal trattamento (*nonresponders*); in particolare ne hanno sofferto le donne di età inferiore a 50 anni.

Uno degli otto polimorfismi analizzati, *HTR3D* p.G36A (rs6443930), è stato correlato con una non risposta alla terapia: infatti il 40% dei soggetti portatori in omozigosi della variante G ha registrato episodi di vomito entro le 24 ore dalla somministrazione delle antracicline.

Tramite metodo di Kaplan- Meier, è stato dimostrato che la presenza dell'allele G incrementa il rischio di episodi di vomito. L'analisi di regressione della proporzionalità di Cox ha mostrato un valore di rischio del 0.56 per il genotipo GC e 0.36 per il genotipo CC, considerando il genotipo GG come riferimento.

Sono state fatte analisi di associazione tra *complete responders* (pazienti che non hanno registrato episodi di vomito entro le 24h dalla chemioterapia) e *nonresponders* utilizzando differenti modelli di eredità (dominante, codominante, recessiva e sovradominante); sono stati considerati statisticamente significativi i *p-values* inferiori dei rispettivi livelli di significatività e quelli  $>0.05$  come nominalmente significativi.

Le distribuzioni dei genotipi tra pazienti *responders* e *nonresponders* non hanno mostrato deviazioni dall'equilibrio di Hardy-Weinberg.

Non è stato possibile trovare altre associazioni significative tra i polimorfismi scelti dagli autori e l'insorgenza di CINV; non sono stati individuati blocchi aploipici nelle regioni di interesse analizzate.

Le varianti *HTR3B* e *HTR3C*, studiate in precedenza utilizzando la stessa coorte, sono state incluse nelle analisi statistiche dello studio.

Gli autori, inoltre, non sono riusciti a confermare i dati già presenti in letteratura sul polimorfismo *HTR3B* c.104\_-102delAGA (rs45460698); probabilmente a causa di una bassa frequenza allelica e di un numero di casi troppo esiguo.

Questo lavoro evidenzia il ruolo fondamentale dei geni che codificano per il recettore della serotonina; sono tre le varianti genetiche che ad oggi sono state correlate al rischio di episodi di vomito acuto dopo chemioterapia. In particolare, in questo studio, la presenza della variante allelica "G" del gene *HTR3D* p.G36A(rs6443930) è stata associata ad una non risposta al trattamento con farmaci antiemetici dei pazienti sottoposti a chemioterapia con antracicline.

Sarebbe necessario condurre ulteriori analisi sul ruolo dei polimorfismi a carico di questi geni con una coorte di pazienti maggiore per aumentare il potere statistico dello studio.

Se questi dati venissero confermati, si potrebbe mettere a punto un test genetico da eseguire su tutti i pazienti che devono sottoporsi a chemioterapia: in questo modo sarebbe possibile valutare la migliore terapia antiemetica ancora prima di sottoporsi al trattamento con antracicline.

**Parole chiave:** HTR3D, vomito indotto da chemioterapia, farmaci antiemetici

#### Riferimento bibliografico

[Hammer C](#) et al. *Pharmacogenomics* 2010, 11(7):943-50

### GRUPPO DI LAVORO SULLA FARMACOGENETICA della SOCIETÀ 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 Greta Milani (Azienda Ospedaliera – Polo Universitario “Luigi Sacco”, Milano) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott. Vittorio Simeon (Seconda Università di Napoli) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Eleonora Turrini (Università di Bologna)
Supervisione	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano) Prof. Armando Genazzani (Università del Piemonte Orientale)

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

---

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

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

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

---

---