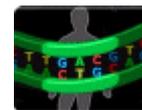


**SIF - FARMACOGENETICA**

Newsletter Numero 22 - Ottobre 2010

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

Sommario

- Delezioni intrageniche e mutazioni introniche nel sito di splicing del pre-mRNA nel gene della diidropirimidina deidrogenasi come nuovo meccanismo di tossicità legata al trattamento con 5-fluorouracile
- Varianti dei geni UGT1A e TYMS predicono la tossicità e la risposta tumorale alla terapia con irinotecan e fluorouracile in pazienti con carcinoma colo rettale
- Impatto del genotipo CYP2D4*4 sulla sopravvivenza libera da progressione nel trattamento del cancro al seno
- Polimorfismi del citocromo P450 1B1 associati alla risposta a docetaxel in pazienti affetti da tumore alla prostata resistenti alla castrazione
- Associazione dei polimorfismi del gene MDR con la risposta a trattamento farmacologico nel cancro pancreatico

NOTIZIE IN BREVE

- Gene difettoso scatena emicrania, speranza per nuove cure

DELEZIONI INTRAGENICHE E MUTAZIONI INTRONICHE NEL SITO DI *SPLICING* DEL PRE-mRNA NEL GENE DELLA DIIDROPIRIMIDINA DEIDROGENASI COME NUOVO MECCANISMO DI TOSSICITÀ LEGATA AL TRATTAMENTO CON 5-FLUOROURACILE

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

L'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) catalizza la tappa limitante del catabolismo delle basi pirimidiniche e di uno dei chemioterapici più utilizzati nella pratica clinica: il 5-fluorouracile (5-FU). L'importanza del ruolo della DPD nella chemioterapia a base di 5-FU è stata dimostrata in pazienti oncologici con deficit completo o parziale dell'enzima in quanto causa di tossicità, talvolta letale, in seguito a somministrazione di 5-FU. Il deficit da DPD è causato da mutazioni del gene (DPYD) introniche ed esoniche che ne modificano l'espressione e la struttura aminoacidica. La presenza della DPD mutata è stata confermata in vari pazienti che manifestavano gravi tossicità gastrointestinali; per questo motivo sono state proposte diverse strategie per analizzare i pazienti con deficit DPD, come la genotipizzazione, anche se, in un significativo numero di pazienti con ridotta attività della DPD, non sono state riscontrate mutazioni nelle regioni codificanti del gene DPYD. Poiché in casi precedentemente esaminati in letteratura, non erano state riscontrate mutazioni di tipo non-sinonimo o nei siti di splicing nel gene codificante la DPD, è stata ipotizzata la presenza di varianti geniche aggiuntive nelle regioni non codificanti del gene DPYD.

A questo scopo van Kuilenburg et al. hanno valutato la presenza di riarrangiamenti genici della DPD in pazienti oncologici con ridotta attività DPD che manifestavano tossicità di grado III/I (classificazione NCI-CTC AE, versione 3.0) ed in una popolazione normale. I pazienti, di origine caucasica, mostravano una

ridotta attività della DPD nelle cellule mononucleate del sangue periferico che variava da 0.7 a 10.6 nmol/mg/h. Per l'analisi è stato esaminato DNA genomico estratto da sangue periferico sul quale sono state effettuate le analisi MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) che si basa sull'ibridazione di più 38 sonde specifiche amplificate contemporaneamente in un'unica PCR, al fine di individuare aberrazioni del numero di copie di sequenze di DNA genomico, e CGH array (*Comparative Genomic Hybridization*). Sono stati inoltre sequenziati il gDNA ed il cDNA, dell'intero gene ed è stata analizzata la struttura cristallina della proteina. Le differenze nella distribuzione delle varianti o degli aplotipi tra i due gruppi sono state analizzate dai test di Pearson e dal test U di Mann-Whitney.

L'analisi MLPA ha mostrato la presenza del polimorfismo IVS14+1G>A nel 37% dei pazienti con ridotta attività DPD; la perdita di eterozigosi per gli esoni 21-23 causata da una piccola delezione tra gli esoni 22 e 23 ed una più grande tra l'esone 21 e 23; una delezione nell'esone 11 e la presenza di un polimorfismo in omozigosi, il c.1236G>A, già precedentemente identificato. Dall'analisi del cDNA è stata identificata un'inserzione di 44 bp corrispondente ai nucleotidi c.1129-5967_c.1129-5924 dell'introne 10. La successiva analisi della sequenza corrispondente ha mostrato che il paziente era portatore della mutazione c.1129-5923C>G in omozigosi, che, generando un'alterazione del sito di splicing ed uno spostamento dello schema di lettura, creava un codone di stop. È stata inoltre identificata in alcuni soggetti la mutazione c.1236G>A in eterozigosi in presenza della mutazione c.1129-5923C>G in eterozigosi con la concomitante inserzione dei nucleotidi c.1129-5967_c.1129-5924.

La mutazione c.1129-5923C>G, individuata in tutti i pazienti che presentavano anche la c.1236G>A, determina una suscettibilità maggiore a sviluppare tossicità da 5-FU.

Delezioni genomiche nel gene *DPYD* e mutazioni introniche possono influenzare lo *splicing* del pre-mRNA e causare gravi reazioni di tossicità legate alla somministrazione di 5-FU. Per concludere, lo screening del deficit DPD dovrebbe essere esteso non solo alla semplice genotipizzazione della DPD, ma anche alla ricerca di riarrangiamenti genomici e splicing aberranti.

Parole chiave: 5-FU, DPD, polimorfismi, tossicità

Riferimento bibliografico

[Van Kuilenburg](#) AB et al. *Hum Genet* 2010, 128(5): 529-38.

VARIANTI DEI GENI UGT1A E TYMS PREDICONO LA TOSSICITÀ E LA RISPOSTA TUMORALE ALLA TERAPIA CON IRINOTECAN E FLUOROURACILE IN PAZIENTI CON CARCINOMA COLORETTALE

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

La combinazione irinotecan/5'-fluorouracile (5-FU) è utilizzata come terapia di prima linea nel trattamento del carcinoma coloretale metastatico. Il metabolita attivo di irinotecan, SN-38, è metabolizzato attraverso glucuronazione ad opera degli enzimi epatici UDP-glucuronosil-transferasi 1A (UGT1A), principalmente dall'isoforma UGT1A1 ed in misura minore da UGT1A7 e UGT1A9. L'introduzione di un dinucleotide extra timidina-adenina, a livello della regione TATA box del promotore del gene UGT1A1, determina una variante denominata UGT1A1 *28 a cui è associata una diminuzione del trascritto mRNA e, conseguentemente, una riduzione dell'attività enzimatica. A causa della ridotta capacità di metabolizzare l'irinotecan, i pazienti omozigoti UGT1A1 *28/*28 presentano un'alto rischio di sviluppare effetti avversi di grado severo, principalmente diarrea e neutropenia, se trattati con dosi standard di farmaco. Poiché molti dei casi di tossicità severa indotti da irinotecan non sono dovuti alla presenza del genotipo UGT1A1 *28/*28, altri fattori genetici non ancora identificati possono avere un ruolo nel determinare gli effetti avversi di tale farmaco. Diversi studi clinici hanno inoltre mostrato che alti livelli della proteina timidilato sintetasi (TS), codificata dal gene TYMS, o del suo trascritto nel tumore primario o a livello della metastasi, sono associati a scarsa risposta tumorale in pazienti con carcinoma coloretale dopo trattamento chemioterapico con 5-FU.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il ruolo di varianti funzionali nei geni UGT1A1, UGT1A9, UGT1A7 e TYMS come fattori predittivi di tossicità di grado severo e della risposta tumorale in pazienti con carcinoma coloretale avanzato dopo trattamento con la combinazione chemioterapica irinotecan/5-FU.

In questo studio retrospettivo sono stati inclusi 149 pazienti con carcinoma coloretale metastatico, in trattamento chemioterapico con la combinazione irinotecan/fluorouracile come terapia di prima linea. Questi pazienti rappresentano un sottogruppo di un più ampio studio prospettico, multicentrico e randomizzato di Fase III. Gli effetti avversi osservati sono stati distinti in tossicità ematologiche (neutropenia, leucopenia, trombocitopenia ed anemia) e tossicità non ematologiche (diarrea, nausea, vomito, astenia, anoressia, mucositi ed infezioni non neutropeniche). Sono state considerate severe le tossicità di grado 3-4. I pazienti con risposta tumorale parziale o completa sono stati classificati *responders*, mentre quelli con tumore in fase stabile o in progressione *non responders*. Le analisi genetiche sono state eseguite da DNA genomico estratto da sangue periferico, mediante tecniche di PCR (polimorfismo 5'TRP del gene TYMS), GeneScan (polimorfismo 3'UTR del gene TYMS), sequenziamento diretto (UGT1A1*28, UGT1A9*22) e discriminazione allelica in Realtime PCR (analisi degli alleli UGT1A7*1, UGT1A7*2, UGT1A7*3, UGT1A7*4). Gli *endpoint* clinici considerati sono stati: risposta tumorale, tossicità alla fine del primo ciclo di chemioterapia e al termine del trattamento chemioterapico, tempo di progressione della malattia e sopravvivenza globale. L'associazione tra i polimorfismi considerati e gli *endpoint* clinici è stata valutata mediante analisi univariata e multivariata.

Per l'analisi statistica sono risultati disponibili 147 pazienti. Il 58.4% di questi è stato classificato *responder* ed il 41.6% *non responder* al trattamento chemioterapico irinotecan/5-FU. L'analisi multivariata evidenzia che il polimorfismo 5'TRP del gene TYMS è l'unico tra quelli considerati ad essere associato alla risposta tumorale. In particolare, i pazienti con genotipo TYMS 3TRP/3TRP hanno un rischio maggiore di scarsa risposta tumorale, rispetto agli omozigoti per l'allele 2TRP (OR=5.87, 95% IC: 1.68-20.45; P=0.005). Le tossicità di grado severo più frequentemente osservate sono state diarrea (30.2%) e neutropenia (20.8%). L'analisi multivariata ha evidenziato che i pazienti con genotipo UGT1A1 *28/*28, rispetto ai portatori dell'allele *wild-type* UGT1A1*1, hanno un rischio maggiore di sviluppare tossicità ematologica al termine del trattamento chemioterapico (OR=6.27, 95% CI: 1.09-36.12; P=0.04), oppure neutropenia (OR=6.40, 95% CI: 1.11-37.03; P=0.038) o neutropenia associata a diarrea (OR=18.87, 95% CI: 2.14-166.67; P=0.008). Inoltre, i pazienti omozigoti per la variante *wild-type* UGT1A9*1 hanno un rischio maggiore di sviluppare tossicità non ematologica rispetto ai portatori dell'allele UGT1A9 *22 (OR=2.70, 95% CI: 1.07-6.82, P=0.035). L'analisi multivariata evidenzia inoltre che i pazienti con genotipo UGT1A1*28/*28 (OR=23.80, 95% CI: 2.05-250, P=0.011), UGT1A9*1/*1 (OR=3.24, 95% CI: 0.99-10.63, P=0.053) e UGT1A7 *3/3 (OR=27.64, 95% CI: 1.58-482.86, P=0.023) hanno un rischio maggiore di sviluppare diarrea al termine del primo ciclo di chemioterapia. Il tempo di progressione della malattia e la sopravvivenza globale dei pazienti sono risultati rispettivamente di 9.2 mesi (95% CI: 8.4-10.0) e 24.3 mesi (95% CI: 21.8-26.8). L'analisi statistica non ha evidenziato associazioni significative tra i polimorfismi considerati e la progressione della malattia o la sopravvivenza globale.

Mentre è stato ampiamente dimostrato che la somministrazione di irinotecan come singolo agente chemioterapico può determinare neutropenia di grado severo nei pazienti omozigoti per la variante UGT1A1*28, l'impatto del polimorfismo UGT1A1 *1/*28 sulla comparsa di tossicità severa nel caso della somministrazione di irinotecan in combinazione con 5-FU è ancora dibattuto.

I risultati di questo studio confermano il ruolo della variante UGT1A1*28 come principale fattore genetico predittivo di tossicità di grado severo in pazienti con carcinoma coloretale metastatico in trattamento con la combinazione irinotecan/5-FU e suggeriscono il coinvolgimento in misura minore delle varianti UGT1A9*1/*1 e UGT1A7*3/*3. Inoltre evidenziano, per la prima volta, che il polimorfismo 5'TRP del gene TYMS è fortemente correlato in questi pazienti con la risposta tumorale.

Principale limitazione è la natura retrospettiva dello studio ed il numero limitato di pazienti inclusi. Se confermati in ampi studi prospettici, questi risultati potrebbero essere di utilità per il clinico nel selezionare i pazienti con carcinoma coloretale avanzato che potrebbero beneficiare maggiormente della combinazione

irinotecan/5-FU come terapia di prima linea, e rivolgere i pazienti a rischio maggiore di sviluppare gravi reazioni avverse verso terapie chemioterapiche alternative. Dal 2005 la FDA americana, in caso di somministrazione di irinotecan in monoterapia, raccomanda di ridurre la dose ai pazienti omozigoti per la variante UGT1A1*28. Tenuto conto dell'alto rischio di morte dei pazienti con carcinoma coloretale metastatico, potrebbe essere dunque indicata una riduzione della dose di irinotecan nei pazienti UGT1A1*28/*28 anche nel caso della terapia di combinazione con 5-FU.

Parole chiave: carcinoma coloretale metastatico, irinotecan, 5-FU, UGT1A1, timidilato sintetasi

Riferimento bibliografico

[Martinez-Balibrea E et al. Br J Cancer 2010, 103\(4\): 581-9.](#)

IMPATTO DEL GENOTIPO CYP2D6*4 SULLA SOPRAVVIVENZA LIBERA DA PROGRESSIONE NEL TRATTAMENTO DEL CANCRO AL SENO

A cura delle Dott.sse Gloria Ravegnini e Sabrina Angelini

Dati clinici mostrano che polimorfismi del CYP2D6 possono avere un impatto significativo sull'*outcome* clinico del trattamento con tamoxifene (TAM) nella cura del cancro seno. Infatti, le donne che non presentano attività CYP2D6 mostrano una risposta clinica a lungo termine peggiore rispetto a donne caratterizzate da una normale attività di questo enzima. Il meccanismo attraverso cui il CYP2D6 modula l'*outcome* è chiaro: interviene nella conversione del TAM nel metabolita, più potente, endoxifene, tuttavia le evidenze cliniche non appaiono ancora così chiare da spingere i medici a raccomandare la genotipizzazione nella pratica medica.

A tal proposito in questo studio è stata condotta un'analisi genetica retrospettiva su un *trial* prospettico, *the Austrian Tumor of breast cancer: Incidence, genetics, and Environmental Risk factors (TIGER) study*. Lo scopo di questo studio è stato quello di esplorare l'effetto del polimorfismo CYP2D6*4 sulla risposta al trattamento con TAM, come parametri di *outcome* il tempo alla progressione (TTP) definito come il tempo intercorso tra l'intervento chirurgico e la progressione del tumore, e la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

La coorte iniziale era costituita da 804 pazienti con cancro al seno, confermato istologicamente, positivi per il recettore degli estrogeni (ER), privi di metastasi alla diagnosi, trattati con 20 mg/die per un periodo di almeno 6 mesi. Della coorte totale 162 pazienti recettore ER negativi, 100 non trattati con TAM, 12 di cui non si avevano informazioni sufficienti riguardo al trattamento, 8 il cui periodo di cura è stato inferiore ai 6 mesi e 16 con metastasi alla diagnosi sono stati esclusi dallo studio. Dei 506 casi analizzabili, ne sono stati genotipizzati 493 soltanto (DNA non disponibile $n = 13$), di cui 144 (29.2%) sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante con antracicline.

A seconda del genotipo CYP2D6*4 i pazienti sono stati suddivisi in metabolizzatori lenti (PM; CYP2D6*4/4) che difatti non mostrano alcuna attività enzimatica, metabolizzatori intermedi (IM; CYP2D6*1/4), a ridotta attività enzimatica, e metabolizzatori veloci (EM; CYP2D6*1/1) con normale attività enzimatica. La frequenza della variante allelica è stata del 18%; il 69.2% dei casi ($n = 341$) è risultato EM, il 25.2% ($n = 124$) IM e solo il 5.7% ($n = 28$) PM. I tre gruppi non differiscono significativamente nell'età alla diagnosi, durata media di trattamento (40.1, 42.0, e 40.9 mesi, rispettivamente per EM, IM, e PM), grandezza del tumore grado e noduli.

L'analisi eseguita attraverso le curve di Kaplan-Meier non ha evidenziato differenze significative del TTP e del PFS a seconda del genotipo CYP2D6*4 (IM e PM vs EM: $P = 0.90$ e $P = 0.94$ rispettivamente, Wilcoxon test).

La regressione di Cox ha rivelato una correlazione significativa tra lo stato dei linfonodi ($P < 0.001$), grado del tumore ($P < 0.001$) ed età alla diagnosi ($P = 0.043$) e TTP, mentre le grandezza del tumore e genotipo CYP2D6*4 non sono risultati potenziali predittori del TTP ($P = 0.08$ per entrambe).

Successivamente l'analisi è stata condotta sul solo sottogruppo che, sulla base di fattori prognostici negativi (grandezza del tumore, stato dei noduli, grado, età alla diagnosi e) è stato sottoposto a terapia adiuvante con

antracicline alla diagnosi. Tale gruppo è caratterizzato da un TTP significativamente più corto rispetto agli altri pazienti ($P < 0.01$) ed in particolare il TTP è significativamente più corto nel gruppo di pazienti CYP2D6*4 PM rispetto agli IM e EM ($P = 0.034$, Wilcoxon test). I TTP e PFS medi non sono risultati significativamente diversi a seconda del genotipo CYP2D6*4. In particolare, TTP e PFS medi sono risultati di 1 anno per i PM, 6.3 anni per gli IM e di 4.97 anni per gli EM ($P = 0.104$, Wilcoxon test).

In conclusione, considerando l'intera coorte in studio non sono state riscontrate differenze significative nel TTP e PFS in relazione al genotipo CYP2D6. Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti in terapia adiuvante con antracicline gli individui con genotipo CYP2D6*4/4 (omozigoti per la variante allelica; metabolizzatori lenti) sono risultati maggiormente predisposti ad un TTP medio più corto rispetto agli individui eterozigoti o omozigoti wild-type.

L'ipotesi che l'attività del CYP2D6 sia coinvolta nell'*outcome* clinico del trattamento con TAM nella cura del cancro seno deriva da evidenze farmacologiche. In particolare tale ipotesi si basa sul fatto che pazienti con attività CYP2D6 scarsa o assente sono caratterizzate da livelli plasmatici molto bassi del metabolita attivo endoxifene, molto più potente del composto parentale.

Questo studio non ha aggiunto chiarezza riguardo l'impatto del genotipo CYP2D6 sull'*outcome* clinico del trattamento con TAM. Tuttavia è evidente che lo studio soffre di un importante limite, quello di aver genotipizzato soltanto l'isoforma 4 del CYP2D6, per cui vi può essere stata una sottostima dei PM. Infatti il CYP2D6*4 predice soltanto il 75% dei PM.

Parole chiave: Tumore al seno, tamoxifene, terapia adiuvalate con antracicline, CYP2D6

Riferimento bibliografico

[Stingl](#) JC et al. *Curr Med Res Opin* 2010, 26(11): 2535–42.

POLIMORFISMI DEL CITOCROMO P450 1B1 ASSOCIATI ALLA RISPOSTA A DOCETAXEL IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE ALLA PROSTATA RESISTENTI ALLA CASTRAZIONE

A cura della Dott.ssa Eleonora Turrini

Il cancro alla prostata è la malattia più comune e la seconda causa di morte per cancro tra gli uomini nel mondo occidentale. Circa il 70-80% dei pazienti risponde con successo alla castrazione chirurgica. Quando i tumori sono refrattari alla terapia antiandrogenica, la maggior parte dei trattamenti sistemici offrono un beneficio modesto in termini di *overall-survival* (OS). Il trattamento terapeutico con taxani viene considerato la terapia standard di prima linea in pazienti affetti da tumore alla prostata resistenti alla castrazione (*Castration-Resistant Prostate Cancer*, CRPC). Tra i taxani è docetaxel a dare i migliori risultati in termini di PSA (antigene prostatico specifico) e OS. Nonostante il relativo successo terapeutico, è stata rilevata un'alta variabilità nella risposta clinica a docetaxel, che sembra correlata all'espressione e/o attività del CYP1B1, sebbene il farmaco non sia direttamente metabolizzato da questo citocromo. CYP1B1 è regolato da svariati SNPs funzionali non-sinonimi: 4326C>G (rs1056836) che è associato con un aumento dell'attività catalitica di CYP1B1; 142C>G (rs10012) che risulta aumentare l'espressione del gene, senza alterarne le proprietà catalitiche, a meno che non si trovi in combinazione con altri alleli, ed infine lo SNP 4390A>G (rs1800440) che è stato associato ad una diminuzione dell'espressione proteica dovuta ad un aumento della degradazione di CYP1B1.

Scopo del presente studio retrospettivo è stato quello di valutare l'influenza del genotipo di CYP1B1 sull'*outcome* clinico in una popolazione di pazienti CRPC trattati con docetaxel.

Disegno dello studio - Gli autori hanno condotto lo studio su una popolazione di 60 pazienti CRPC trattati con docetaxel tra gennaio 2005 e marzo 2007 presso la divisione di oncologia dell'ospedale universitario S. Chiara di Pisa. I pazienti (età >18) coinvolti presentavano *performance status* tra 0-3 (scala ECOG) con

diagnosi istologica confermata di tumore alla prostata ed hanno ricevuto docetaxel e.v. 75mg/m² ogni 21 giorni o 30mg/m² settimanalmente per 5 su 6 settimane più 10 mg/die prednisone per os.

Criteri di valutazione - Obiettivo primario dello studio è stato analizzare la correlazione tra SNPs candidati e risposta tumorale, determinata sulla base della concentrazione di PSA dopo trattamento. L'obiettivo secondario ha incluso la correlazione con il *progression-free-survival* (PFS) e l'OS, stimati usando il Pearson χ^2 test, curve di Kaplan-Meier per PFS e OS e Log-rank test per confrontare le curve. Per l'analisi multivariata è stato utilizzato il modello proporzionale di Cox; l'analisi univariata dei 3 SNPs ha richiesto correzione con test di Bonferroni ($P = 0.016$).

Correlazione tra caratteristiche cliniche e outcome terapeutico – La risposta complessiva, data da risposta completa (CR) e risposta parziale (PR) dei pazienti CRPC è stata del 48.3%. Età, ECOG *performance status*, tipologia di trattamento con docetaxel, pre-trattamento PSA e metastasi viscerali non sono risultati associati in maniera significativa alla risposta; solo l'anemia è risultata ad essa significativamente correlata ($P = 0.004$). Nessuna delle caratteristiche cliniche è stata associata con PFS, mentre il verificarsi di metastasi viscerali ed anemia sono state associate con OS significativamente più bassa ($P = 0.006$ e $P = 0.001$, rispettivamente). Infine, pazienti responsivi, rispetto ai pazienti con *stable disease* (SD) o *progressive disease* (PD), hanno presentato una OS e una PFS significativamente più lunghe ($P < 0.001$ e $P = 0.009$, rispettivamente).

Correlazione tra polimorfismi genetici e outcome terapeutico – Classificando i pazienti in responsivi (CR e PR) e non responsivi (SD e PD) e in portatori di genotipo correlato all'aumento dell'espressione o attività di CYP1B1 o con genotipo legato alla riduzione dell'espressione, non sono state trovate correlazioni con i polimorfismi alle posizioni 4390 (rs1800440) e 142 (rs10012). Al contrario, si è evidenziata una correlazione con la risposta per il polimorfismo in posizione 4326 (rs1056836): il 62.2% dei pazienti portatori del genotipo 4326CC e 4326CG hanno presentato CR e PR, mentre solo il 26.1% dei portatori del genotipo 4326GG hanno risposto alla terapia ($P = 0.014$). Nove pazienti portatori sia del genotipo 4326GG che 412GG hanno evidenziato una notevole riduzione della risposta ($P = 0.039$), rispetto ai 51 pazienti portatori di altri genotipi. Inoltre 13 pazienti portatori sia di CYP1B1 4326GG e 4390AG o 4390GG hanno sperimentato una risposta più bassa rispetto ai 47 pazienti portatori di altri genotipi ($P = 0.003$). Non si sono invece riscontrate differenze significative tra pazienti portatori di CYP1B1 4390AG o 4390GG e pazienti omozigoti 412GG. Ad ogni modo, CYP1B1 4326GG è associato a ridotti PFS ed OS, quest'ultimo in modo significativo dopo correzione con il test di Bonferroni ($P < 0.001$). Nell'analisi multivariata dei parametri clinici e biologici valutati in relazione all'OS, sebbene limitata dal ridotto numero di pazienti, si è evidenziata significativa la presenza di metastasi ($P = 0.008$), oltre alla presenza dello SNP 4326GG come predittore di OS ($P = 0.003$). In una seconda analisi multivariata sono stati valutati anche i genotipi CYP1B1 4326GG e 412GG e i genotipi 4326GG e 4390AG o 4390GG in relazione all'OS ed in entrambi i casi l'associazione è risultata significativa ($P = 0.029$ e $P = 0.010$, rispettivamente).

I risultati dello studio suggeriscono una correlazione tra il polimorfismo CYP1B1 4326GG (rs1056836) e la risposta clinica dopo trattamento con docetaxel. Tale SNP rappresenta un potenziale biomarcatore per l'ottimizzazione del trattamento in pazienti CRPC. Infatti i portatori dello SNP presentano una risposta terapeutica inferiore ($P = 0.014$) e più brevi PFS e OS ($P = 0.032$ e $P < 0.001$, rispettivamente). L'analisi multivariata e la correzione per comparazione multipla confermano il risultato prognostico di CYP1B1 4326GG per l'OS.

Gli autori sottolineano la necessità di ulteriori studi prospettici che coinvolgano un maggior numero di pazienti al fine di poter validare questo polimorfismo come *marker* predittivo per l'ottimizzazione della terapia di docetaxel in pazienti CRPC.

Parole chiave: Cancro alla prostata, docetaxel, outcome clinico, CYP1B1 and SNPs

Riferimento bibliografico

[Pastina I et al. BMC Cancer 2010, 10:511.](#)

ASSOCIAZIONE DEI POLIMORFISMI DEL GENE MDR CON LA RISPOSTA A TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NEL CANCRO PANCREATICO

A cura delle Dott.sse Gloria Ravegnini e Sabrina Angelini

Il cancro al pancreas è uno dei tumori più aggressivi con una sopravvivenza a 5 anni in meno del 5% dei casi e un'alta resistenza alle principali terapie. La Gemcitabina è attualmente il farmaco di prima linea utilizzato per il trattamento di questo tipo di tumore, ma la sua efficacia è fortemente limitata. La farmaco-resistenza, principale responsabile del fallimento terapeutico, consta di svariati processi tra cui aumentato efflusso del farmaco o suo ridotto accumulo a livello intracellulare. In virtù di questo particolare interesse è rivolto ai geni che regolano l'efflusso o l'accumulo del farmaco nella cellula.

In questo studio si è quindi scelto di porre attenzione su polimorfismi in 7 geni implicati in tali processi, *MDR1*, *MRP1*, *MRP2*, *MRP3*, *MRP4*, *MRP5*, *BCRP*, che potrebbero alterare la struttura genica e, di conseguenza, la funzionalità proteica.

Il lavoro ha visto il coinvolgimento di 154 pazienti (età media 62.8 anni; etnie rappresentate: caucasica, afro-americana e altre) affetti da cancro pancreatico potenzialmente operabile (al momento della diagnosi) che non avevano ricevuto precedenti trattamenti, arruolati in due diversi trial di fase II. In particolare un primo gruppo ($n = 70$ pazienti; trial ID98-020) ha ricevuto Gemcitabina (400 mg/m^2) per 4 settimane seguita da radioterapia (30 Gy in 10 frazioni) per 2 settimane. Il secondo gruppo ($n = 84$; trials ID01-341) è stato trattato con Gemcitabina ($750 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) e cisplatino ($30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) ogni 2 settimane per 4 settimane, seguito da Gemcitabina (400 mg/m^2) per 4 settimane e radioterapia (30 Gy in 10 frazioni) per 2 settimane. Al termine del trattamento tutti i pazienti sono stati sottoposti a pancreatico-duodenoectomia. Su tutti i pazienti sono stati analizzati, mediante TaqMan Genotyping Assay, 8 SNPs: *MDR1* rs1045642, *MRP1* rs2239330, *MRP2* rs2273797 e rs3740066, *MRP3* rs2277624, *MRP4* rs2274406, *MRP5* rs7636910, *BCRP* rs2231142. I parametri valutati sono stati il tempo medio di sopravvivenza (MST; calcolato su tutti i pazienti) *overall survival* (OS; calcolato come il tempo intercorso dalla diagnosi alla morte o ultimo *follow-up*).

Nel corso dello studio si sono registrati 111 decessi (72%) e il MST è stato di 21,7 mesi (95% CI, 17.5-25.9). Tutte le frequenze degli 8 SNPs analizzati sono risultate in equilibrio di Hardy-Weinberg e non sono state riscontrate differenze nella distribuzione del genotipo tra le diverse etnie.

Lo SNP *MRP5* rs7636910 è risultato significativamente associato all'OS [$P = 0.010$, log-rank test; hazard ratio (HR) 1.55 (1.02-2.36)]. Inoltre lo SNP *MRP2* rs2273797 è risultato marginalmente associato con L'OS [$P = 0.097$, log-rank test; HR 1.65 (1.11-2.45)]. Il MST per il genotipo AG/GG e AA per lo SNP *MRP5* rs7636910 è stato di 28.1 e 18.4 mesi rispettivamente.

L'analisi ha anche evidenziato un effetto dovuto alla combinazione dei genotipi *MRP5* rs7636910 - *MRP2* rs2273797: l'OS è risultato inversamente proporzionale al numero degli alleli di rischio, per cui pazienti con 0 alleli ($n = 39$) o 1-2 alleli ($n = 112$) hanno un OS medio di 34.0 e 20.7 mesi ($P = 0.006$, log-rank test) e raggiungono una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 43.1% e 20.0% (curva di Kaplan-Meier).

Successivamente è stata condotta un'analisi multivariata che ha incluso il genotipo *MRP5* rs7636910 e *MRP2* rs2273797 ed i predittori clinici significativi per l'OS. Dall'analisi è emerso che il genotipo *MRP5* AA rimane un predittore indipendente di un ridotto OS (HR = 1.56, 95% CI, 1.05-2.34, $P = 0.029$). Dato che l'asportazione chirurgica costituisce il parametro maggiormente associato con l'OS (HR = 7.56, 95% CI, 4.19-13.6, $P < 0.001$), e che il 75.0% dei pazienti è andato incontro a resezione, è stato valutato l'effetto del genotipo sulla sopravvivenza nei soli pazienti operati ($n = 116$). Entrambi gli SNPs di *MRP2* e *MRP5* sono risultati predittori significativi indipendenti per l'OS, con HR = 1.99 (95% CI, 1.15-3.45, $P = 0.015$) e HR = 1.88 (95% CI, 1.16-3.06, $P = 0.011$) rispettivamente. Nessuno degli SNPs analizzati è risultato associato con l'outcome farmacologico, anche se una debole correlazione è stata riscontrata tra *MRP2* GG (rs2273797) e la scarsa risposta alla terapia con Gemcitabina, (valutazione istologica della resezione chirurgica; $P = 0.028$), nell'intera popolazione. Tuttavia tale associazione diminuisce quando si analizza separatamente il gruppo di pazienti ($n = 84$) che hanno ricevuto Gemcitabina combinata con Cisplatino.

In conclusione, lo studio ha dimostrato che gli SNPs *MRP5* rs7636910 e *MRP2* rs2273797 sono predittori indipendenti dell'OS. Inoltre lo SNP *MRP2* rs2273797 è debolmente associato con la risposta a trattamento farmacologico con Gemcitabina nell'intera popolazione in esame.

La Gemcitabina non è riconosciuta essere un substrato tipico di *MRP2*, come invece è il Cisplatino, di conseguenza tale gene potrebbe avere un ruolo indiretto nel sensibilità al trattamento combinato Gemcitabina-Cisplatino. Gli stessi autori tuttavia sottolineano l'importanza di verificare questi risultati su un'altra popolazione, possibilmente più ampia, con l'obiettivo ultimo di poter delineare un profilo genetico da utilizzarsi nella terapia pre-operatoria basata su Gemcitabina.

Parole chiave: cancro pancreatico, *MRP2*, *MRP5*, Gemcitabina, Cisplatino

Riferimento bibliografico

[Tanaka M](#) et al. *Cancer* 2010 Oct 4 [Epub ahead of print].

NOTIZIE IN BREVE

GENE DIFETTOSO SCATENA EMICRANIA, SPERANZA PER NUOVE CURE

A cura del Prof. Achille Caputi

Un *team* di scienziati britannici ha identificato un difetto genetico che apre la strada all'emicrania e alla ricerca di nuove cure contro questa forma di sofferenza. Un gene 'fallato', scoperto analizzando una famiglia affetta dall'emicrania, secondo lo studio pubblicato su *Nature Medicine*, innescherebbe severi mal di testa. Secondo Zameel Cader dell'University of Oxford (GB), la scoperta rappresenta un passo avanti importante nella comprensione del perché una persona su cinque soffre di emicrania. Fino ad ora i ricercatori non erano riusciti a identificare il gene direttamente responsabile per l'emicrania. In questo studio, che ha coinvolto studiosi della *Medical Research Council's Functional Genomics Unit* dell'ateneo, si è visto che un gene noto come *Tresk* è direttamente responsabile dell'emicrania in alcuni pazienti. In pratica questo 'tassello' del DNA non lavora bene, e questo apre la strada a fattori ambientali che bersagliano i centri del dolore nel cervello e causano un grave mal di testa. Uno studio che, affermano i ricercatori, apre la strada alla messa a punto di nuove terapie mirate.

Riferimento bibliografico

[Cader Z](#) et al. *Nat Med* 2010, 16(10): 1157-60

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

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

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Prof. Achille Caputi (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Angelini (Università di Bologna) Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott. Antonello Di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) 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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci ed 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-Infoma" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.