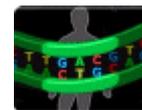


**SIF - FARMACOGENETICA****Newsletter Numero 24 - Dicembre 2010**

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

Sommario

- La variante C825T del gene GNB3 predice sia la risposta che l'insorgenza di effetti avversi al trattamento antidepressivo con nortriptilina
- I polimorfismi del recettore estrogenico α e dell'aromatasi influenzano rischio, prognosi ed esito clinico in pazienti con tumore prostatico androgeno-indipendente trattati con terapia a base di docetaxel
- Effetto dei polimorfismi CYP2B6, ABCB1 e CYP3A5 sulla farmacocinetica di Efavirenz e sulla risposta al trattamento: uno studio dell'AIDS Clinical Trials Group
- Ruolo di polimorfismi e sostituzioni nell' IL28B nella risposta a terapia con peg-interferone e ribavirina in pazienti affetti da HCV
- Farmacogenetica del flavopiridolo: evidenze cliniche e funzionali sul ruolo di SLCO1B1/OATP1B1 nella distribuzione del flavopiridolo
- Variazioni genetiche nei geni della carbossilesterasi e suscettibilità ad epatotossicità indotta da isoniazide

LA VARIANTE C825T DEL GENE GNB3 PREDICE SIA LA RISPOSTA CHE L'INSORGENZA DI EFFETTI AVVERSI AL TRATTAMENTO ANTIDEPRESSIVO CON NORTRIPTILINA

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

La grande variabilità interindividuale che si osserva nella risposta al trattamento ai farmaci antidepressivi potrebbe essere spiegata, almeno in parte, da varianti geniche in grado di influenzare le proprietà farmacodinamiche dei farmaci antidepressivi. Le proteine G costituiscono gli effettori intracellulari dei recettori a sette domini transmembrana alla cui famiglia appartengono i recettori serotonergici e noradrenergici. Così chiamate per la loro capacità di legarsi ai nucleotidi con guanina (GTP, cGMP e GDP), le proteine G costituiscono una famiglia di proteine eterotrimeriche composte da tre subunità differenti (α , β , γ). Il polimorfismo C825T (rs5443) nel gene che codifica per la subunità β_3 (GNB3) determina una variante di splicing deleta dei nucleotidi 498-620 dell'esone 9. Tale delezione è responsabile della sintesi di una subunità β_3 , più corta di 41 aminoacidi, che possiede un'attività di trasduzione del segnale maggiore rispetto alla subunità nativa. Malgrado alcune evidenze suggeriscano un coinvolgimento del polimorfismo C825T del gene GNB3 nella risposta ai farmaci antidepressivi, le evidenze di letteratura a supporto di tale ipotesi hanno fornito risultati discordanti e non conclusivi. Al fine di chiarire il ruolo del polimorfismo C825T del gene GNB3 nella risposta al trattamento con i farmaci antidepressivi, gli Autori di questo studio hanno valutato il ruolo di quattro polimorfismi del gene GNB3, tra cui il polimorfismo C825T, nella risposta al trattamento antidepressivo con escitalopram o nortriptilina. Inoltre è stato valutato il ruolo dei polimorfismi GNB3 nella comparsa di due comuni effetti avversi ai farmaci antidepressivi: l'aumento ponderale e l'insonnia.

Questo studio è inserito nel contesto del progetto integrato GENDEP (Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression), uno studio prospettivo multicentrico randomizzato di farmacogenomica finalizzato

all'individuazione dei fattori clinici e genetici predittivi della risposta ai farmaci antidepressivi. A questo studio hanno partecipato 811 pazienti, di età compresa tra 18 e 75 anni, con diagnosi di Depressione Maggiore di grado moderato e severo. La risposta al trattamento antidepressivo con escitalopram, un inibitore selettivo del reuptake della serotonina, o nortriptilina, un antidepressivo triciclico, è stata valutata all'inizio e dopo 12 settimane di trattamento, mediante la scala *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). La comparsa di insonnia è stata valutata a distanza di una settimana per tutta la durata del trattamento mediante il questionario autosomministrato ASEC (*Antidepressant Side-Effect Checklist*). Il peso corporeo è stato valutato dopo 6, 8 e 12 settimane di trattamento antidepressivo. Le varianti rs5441, rs5442, rs5443 (C825T) e rs5446 del gene GNB3 sono state determinate mediante tecnica di minisequencing (SNaPshot).

I risultati dell'analisi statistica hanno evidenziato un'associazione significativa tra il polimorfismo C825T del gene GNB3 e il miglioramento dei sintomi neurovegetativi ($\beta=-0.41$, 95% CI da -0.62 a -0.21, $p<0.001$) unicamente nei pazienti in trattamento antidepressivo con nortriptilina. In questo sottogruppo di pazienti, la variante C825T risulta inoltre associata sia all'aumento ponderale che alla comparsa di insonnia. I portatori del genotipo 825TT presentano infatti un aumento di peso maggiore ($\beta=0.68$, 95% CI: 0.045-1.6, $p<0.045$) ed una minore incidenza di insonnia ($\beta=-1.51$, 95% CI da -2.73 a -0.40, $p<0.009$), rispetto ai pazienti portatori della variante 825C. L'analisi dei polimorfismi GNB3 in combinazione aplo-tipica ha mostrato un'associazione significativa degli aplotipi contenenti l'allele T del polimorfismo C825T con il miglioramento dei sintomi neurovegetativi, l'aumento ponderale ed una minore incidenza di insonnia, tuttavia non è stato evidenziato nessun vantaggio predittivo rispetto al singolo polimorfismo C825T.

Nei pazienti trattati con escitalopram, il polimorfismo C825T del gene GNB3 non risulta associato né al miglioramento dei sintomi neurovegetativi ($\beta=-0.13$, 95% CI da -0.35 a 0.1, $p>0.1$), né all'aumento ponderale ($\beta=-0.099$, 95% CI: da -0.352 a -0.155, $p>0.1$) o alla comparsa di insonnia ($\beta=-0.33$, 95% CI: da -1.26 a 0.60, $p>0.1$). Il polimorfismo C825T non predice inoltre la risposta al trattamento antidepressivo, quando valutata come miglioramento dell'umore ($\beta=-0.05$, 95% CI da -0.18 a 0.06, $p>0.1$) o dei sintomi cognitivi ($\beta=-0.08$, 95% CI da -0.21 a 0.05, $p>0.1$), indipendentemente dal farmaco considerato.

Lo studio GENDEP rappresenta ad oggi il più ampio studio prospettico ad aver valutato il ruolo del polimorfismo C825T del gene GNB3 come fattore predittivo della risposta al trattamento con farmaci antidepressivi. I risultati dello studio mostrano che la variante C825T del gene GNB3 è un fattore predittivo della risposta clinica e dell'insorgenza di effetti avversi in pazienti in trattamento antidepressivo con nortriptilina, mentre non sembra essere coinvolta nella risposta al trattamento con escitalopram. Questi dati confermano, in una casistica più ampia, i risultati di uno studio precedente che aveva mostrato effetti del polimorfismo C825T farmaco-specifici.

In conclusione, i risultati dello studio GENDEP mostrano un'associazione del polimorfismo C825T del gene GNB3 con la risposta clinica al trattamento antidepressivo con nortriptilina. I portatori del genotipo 825TT presentano un miglioramento dei sintomi neurovegetativi maggiore, un aumento ponderale maggiore ed una minore incidenza di insonnia rispetto ai portatori della variante wild-type.

Parole chiave: Depressione Maggiore, farmaci antidepressivi, GNB3, proteine G.

Riferimento bibliografico

[Keers R](#), et al. *J Psychopharmacol*. 2010 Sep 8. [Epub ahead of print]

I POLIMORFISMI DEL RECETTORE ESTROGENICO A E DELL'AROMATASI INFLUENZANO RISCHIO, PROGNOSI ED ESITO CLINICO IN PAZIENTI CON TUMORE PROSTATICO ANDROGENO-INDIPENDENTE TRATTATI CON TERAPIA A BASE DI DOCETAXEL

A cura di: Dott.ssa Marzia Del Re e Dott.ssa Elisa Paolichi

Il docetaxel è un farmaco molto utilizzato nel trattamento del tumore alla prostata androgeno-indipendente (ARPC), ma la sua azione terapeutica può essere contrastata dai metaboliti dell'ormone che possono inibire, con meccanismo competitivo, la depolimerizzazione della tubulina indotta dal docetaxel. Questi metaboliti

sono prodotti dal CYP1B1 in misura proporzionale all'attività intratumorale dell'enzima aromatasi (CYP19A1), responsabile della produzione di estrogeno che è a sua volta substrato di CYP1B1. Inoltre il CYP1B1 è regolato dalla concentrazione del recettore estrogenico ER α nell'ARPC. Per questi motivi le varianti genetiche di ER α e CYP19A1 potrebbero avere un importante ruolo predittivo sull'esito della terapia con docetaxel nell'ARPC. Il CYP19A1 è presente in molti tessuti, tra cui il tratto genito-urinario maschile e spesso l'iperplasia prostatica benigna ed i tumori della prostata iperesprimono il CYP19A1. Il recettore estrogenico, correlato alla risposta del tessuto prostatico agli estrogeni, è espresso sulle cellule stromali prostatiche e stimola il rilascio di fattori di crescita e la proliferazione delle cellule epiteliali. Nel presente studio Sissung et al. hanno valutato la correlazione di alcuni polimorfismi di CYP19A1 ed ER con il rischio di sviluppare ARPC e la sopravvivenza dopo trattamento con docetaxel.

Sono stati arruolati 111 pazienti caucasici con età media di 69,2 anni affetti da ARPC; tra questi, 20 erano stati trattati con estramustina, docetaxel e talidomide; 21 con ketoconazolo e docetaxel, 50 con docetaxel e talidomide e 24 con docetaxel in monoterapia. Un gruppo di pazienti con età media di 68,4 anni trattati soltanto con talidomide è stato usato come controllo per la valutazione del rischio. Sono stati esaminati i polimorfismi c.790C>T (rs700519) del CYP19A1 e c.454-397T>C PvuII (rs2234693) e c.453-351A>G XbaI (rs9340799) per ER. La genotipizzazione è stata effettuata su DNA tramite PCR e sequenziamento automatico. Per quanto riguarda i polimorfismi ER α T>C e A>G è stato utilizzato il test del χ^2 confrontando i casi con i controlli e per il CYP19A1 i genotipi CT e TT sono stati confrontati con il genotipo CC per mezzo del test di Fisher. L'omogeneità dei genotipi tra i diversi trattamenti è stata valutata con il test di Fisher-Freeman-Halton. Le caratteristiche di sopravvivenza sono state stimate con la curva di Kaplan-Meier e le associazioni tra i genotipi e l'esito clinico è stato determinato usando il log-rank test con il valore soglia di P<0,05. È stato utilizzato inoltre il modello Cox per giustificare la combinazione dei dati di sopravvivenza dei quattro trattamenti a base di docetaxel.

Non è stata riscontrata nessuna associazione tra gli alleli di ER α o CYP19 ed età, grado Gleason, o indice di massa corporea (BMI). Nessun polimorfismo risulta correlato con la sopravvivenza in alcuno dei quattro bracci di trattamento considerati individualmente, tranne due eccezioni: i portatori della variante c.790C>T di CYP19A1 che avevano ricevuto la combinazione ketoconazolo e docetaxel avevano minore sopravvivenza totale ed i soggetti che mostravano solo la variante c.453-351A>G ER α in trattamento con docetaxel e talidomide avevano valori ridotti di sopravvivenza libera da progressione (PFS). Inoltre ciascun allele del recettore estrogenico era associato al PFS negli studi clinici con docetaxel: i pazienti portatori di una doppia variante ER α T>C o A>G avevano PFS più basso rispetto a tutti gli altri. Il genotipo del CYP19A1 790C>T non risultava correlato al PFS, ma è stata notata una OS più lunga nei soggetti con genotipo CC rispetto a quelli CT e TT dopo trattamento con docetaxel. Nei soggetti che ricevevano solo talidomide i portatori dell'allele variante avevano più lunga sopravvivenza rispetto ai *wild-type*. Inoltre i portatori della variante del CYP19 trattati con talidomide avevano PFS più breve rispetto ai *wild-type*. Infine, i portatori di entrambe le varianti per ER α T>C e ER α A>G avevano un maggiore rischio di sviluppare ARPC.

I portatori di almeno un allele *wild-type* per i polimorfismi di ER α A>G, ER α T>C e CYP19 790C>T presentano un PFS più lungo rispetto al genotipo variante, ed i pazienti che presentano il genotipo mutato per il recettore estrogenico hanno un rischio maggiore di sviluppare ARPC.

Poiché è stato arruolato un numero limitato di pazienti e non sono state valutate le concentrazioni sieriche ed prostatiche di estrogeno, lo studio dovrà essere confermato da ulteriori dati, per accertare se la terapia con docetaxel debba essere selezionata anche in base alla biosintesi dell'estrogeno.

Parole chiave: tumore prostatico, estrogeno recettore, aromatasi, docetaxel

Riferimento bibliografico

[Sissung](#) et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Nov 24 [epub ahead of print]

EFFETTO DEI POLIMORFISMI *CYP2B6*, *ABCB1* E *CYP3A5* SULLA FARMACOCINETICA DI EFAVIRENZ E SULLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO: UNO STUDIO DELL'AIDS CLINICAL TRIALS GROUP

A cura della dott.ssa Greta Milani

Efavirenz è un farmaco ampiamente prescritto per il trattamento dell'infezione da HIV. Questo farmaco è generalmente caratterizzato da un buon profilo di tossicità e da un'elevata efficacia: tuttavia in alcuni pazienti sono stati riscontrati episodi sia di *virologic failure* che di disturbi a carico del sistema nervoso centrale (SNC). Da un punto di vista farmacologico efavirenz è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) il cui metabolismo è mediato dal citocromo P450 2B6 (*CYP2B6*).

In uno studio precedente, che ha coinvolto circa 150 centri che collaborano con l'*AIDS Clinical Trials Group* (ACTG), per un totale di oltre 5000 partecipanti, è stato dimostrato che la presenza del polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) in posizione 516 del gene *CYP2B6* correla sia con la presenza di livelli plasmatici elevati di Efavirenz che con la comparsa di eventi avversi a carico del SNC. Tali evidenze sono state confermate anche da lavori successivi (Haas 2005). In altri studi, inoltre, sono state dimostrate associazioni analoghe anche con la presenza di un secondo polimorfismo in posizione 983 del gene *CYP2B6* (Wang 2006; Wyen 2008). Questi due SNP hanno una frequenza maggiore nella popolazione africana; tale fenomeno potrebbe quindi spiegare i livelli plasmatici particolarmente elevati di efavirenz osservati nei soggetti africani rispetto a quanto comunemente misurato in soggetti di altre etnie.

Esistono infine evidenze preliminari secondo cui la presenza di polimorfismi su altri geni, come *ABCB1* che codifica per la glicoproteina P o sul gene *CYP3A5*, possano influenzare in modo significativo la risposta virologica e/o l'esposizione giornaliera al farmaco in pazienti in trattamento con efavirenz.

Nello studio qui presentato, gli autori hanno scelto di valutare 22 SNP a livello dei geni *CYP2B6*, *ABCB1* e *CYP3A5*, analizzando possibili associazioni con la farmacocinetica di Efavirenz ed eventuali associazioni con l'outcome clinico di oltre 800 pazienti già arruolati in tre studi (protocolli 384, A5095 e A5097) per l'*AIDS Clinical Trials Group*. Nello specifico, sono stati studiati 15 polimorfismi non sinonimi e un polimorfismo nella regione non tradotta a monte del gene *CYP2B6*; 3 polimorfismi (1236, 3435 e 2677) e 2 polimorfismi intronici del gene *ABCB1*; infine il polimorfismo *CYP3A5* 6986.

L'analisi del genotipo è stata condotta tramite spettrometria di massa MALDI-TOF per lo studio di associazione farmacocinetica; mentre per una possibile correlazione con la risposta al trattamento, l'analisi è stata eseguita mediante saggio TaqMan su piattaforma ABI PRISM. Le concentrazioni plasmatiche di Efavirenz sono state misurate tramite cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC) alle settimane 1, 4, 12 e 24 dall'inizio del trattamento.

La sensibilità e la specificità dei modelli farmacocinetici sono state valutate definendo superiore al 75% il valore di predittività come risposta positiva. In tutti i modelli sono stati inseriti gli SNP 516 e 983 del gene *CYP2B6* come genotipo composito 516/983, sulla base di un numero combinato di polimorfismi di alleli minori, secondo la scala: 0 per i metabolizzatori rapidi, 1 per i metabolizzatori intermedi e 2 per metabolizzatori lenti.

Le analisi sono state condotte su 831 pazienti, in prevalenza uomini (81%), di razza bianca (48%), con valore medio di HIV-1 RNA pari a 4.89 log copie/mL e con conta media delle cellule CD4 T pari a 246 cellule/uL. Nella coorte dell'analisi farmacocinetica, composta da 489 soggetti, solo i polimorfismi del gene *CYP2B6* 516, 785, 983 e 1459 sono risultati essere presenti almeno nel 5% di una popolazione (bianca, nera o ispanica) senza deviazioni dall'equilibrio *Hardy-Weinberg* (HWE).

Nella coorte in cui si è valutata la risposta alla terapia, invece, ci sono state deviazioni da HWE tra i soggetti neri per quanto riguarda gli SNP 3435 e 2677 del gene *ABCB1*; tali varianti peraltro sono in forte *linkage disequilibrium* tra loro. L'affidabilità delle valutazioni per questi due polimorfismi è stata confermata sui 171 soggetti con i risultati ottenuti da entrambe le coorti con le due metodiche (TaqMan e Maldi TOF MS), su 154 individui a genotipo noto, ottenuto in precedenza con un altro tipo di saggio basato su PCR, e sulla risposta terapeutica dei pazienti attraverso un altro metodo di indagine tramite spettroscopia di massa.

L'analisi attraverso il modello farmacocinetico è stata limitata ai 317 pazienti che rispondevano ai criteri di inclusione. Non sono state evidenziate associazioni indipendenti per gli altri 2 polimorfismi (785A>G e 1459C>T) a livello del gene *CYP2B6*, inoltre le basse frequenze alleliche hanno limitato la capacità del test nell'individuare ulteriori associazioni con altri polimorfismi. Un individuo eterozigote per *CYP2B6* 136A>G

(* 11) con un genotipo concomitante (516/983) di metabolizzatore intermedio ha avuto la più alta concentrazione plasmatica di efavirenz. Questi risultati descrittivi sono stati confermati da modelli farmacocinetici.

In coerenza con l'etnia dei partecipanti, nessuno dei polimorfismi supplementari ha migliorato la predittività di alti livelli plasmatici di efavirenz. Anche se la specificità stimata del modello, includendo solo il genotipo 516/983 e il BMI, è stata superiore al 90%, la sensibilità è stata solo ~ 50%. Questo suggerisce che, sebbene il genotipo 516/983 "metabolizzatore lento" sia altamente predittivo di alte concentrazioni plasmatiche del farmaco (oltre il 75° percentile), l'assenza di questo genotipo non può prevedere in modo attendibile eventuali concentrazioni di efavirenz al di sotto di questa soglia.

In una fase successiva, gli autori del lavoro hanno valutato le relazioni tra la presenza dei polimorfismi (*CYP2B6* 516-983, *ABCB1*) e la risposta ai regimi terapeutici con Efavirenz su 643 partecipanti al protocollo A5095; tra di loro 129 soggetti erano stati sottoposti ad analisi farmacocinetiche.

Tra i partecipanti di razza bianca, c'era qualche evidenza di una maggiore incidenza del primo evento del SNC associata con genotipo 516/983 di metabolizzatore lento; questo dato non risulta tra i partecipanti neri o ispanici. Tra questi soggetti, invece, l'incidenza di fallimento virologico nel corso del tempo è stata più bassa nel caso di metabolizzatore lento secondo il genotipo 516/983; tale dato non è stato riscontrato nei soggetti di razza bianca o ispanica. Nessun'altra associazione tra i genotipi dei geni *CYP2B6* o *ABCB1* e risposta al trattamento è stata osservata singolarmente tra i partecipanti allo studio, indipendentemente dall'etnia.

Per quanto riguarda la comparsa di eventi CNS, l'incidenza cumulativa di eventi di grado 2 o superiore nei soggetti di razza bianca è stata maggiore negli individui definiti metabolizzatori lenti secondo il genotipo 516/983. Inaspettatamente, non si è registrata la stessa incidenza nei pazienti di razza nera, in cui la frequenza di soggetti metabolizzatori lenti è maggiore. Infine, nessuno dei 16 soggetti di razza ispanica con genotipo di metabolizzatore lento ha avuto alcun evento a livello di CNS.

Gli autori di questo studio hanno studiato dettagliatamente i polimorfismi a livello del gene *CYP2B6* per verificare la presenza di altre varianti non sinonime che giustificassero la grande variabilità interindividuale nella farmacocinetica e nella risposta al trattamento con Efavirenz.

È stato ampiamente dimostrato che il polimorfismo 983 aumenta la predittività dello SNP 516 sulla farmacocinetica di Efavirenz; invece le altre varianti genetiche a livello dei geni *CYP2B6*, *ABCB1* e *CYP3A5* non migliorano il valore predittivo del modello basato sul genotipo 516/983.

Infine questo lavoro suggerisce che il genotipo di metabolizzatore lento, secondo i polimorfismi 516 e 983, può portare dei benefici virologici e che la riduzione della dose di farmaco potrebbe aumentare il rischio di *virologic failure*.

I modelli migliori per predire la farmacocinetica di Efavirenz sono basati sui genotipi dei polimorfismi 516 e 983: individui metabolizzatori lenti di etnia bianca sono a rischio per eventi avversi al CNS, mentre si ha una diminuzione della probabilità di *virologic failure* nei soggetti di razza nera.

Sarebbe utile approfondire le valutazioni dei polimorfismi meno frequenti per confermare o smentire le ipotesi formulate nel presente lavoro, con una casistica più ampia.

Conflitti di interesse: gli autori non dichiarano alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: efavirenz, SNP, metabolizzatore lento, *CYP2B6*, *ABCB1*, *CYP3A5*, farmacocinetica.

Riferimento bibliografico:

[Ribaud HJ](#), et al. J Infect Dis. 2010 Sep 1;202(5):717-22.

RUOLO DI POLIMORFISMI E SOSTITUZIONI NELL' IL28B NELLA RISPOSTA A TERAPIA CON PEG-INTERFERONE E RIBAVIRINA IN PAZIENTI AFFETTI DA HCV

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il virus dell'epatite C (HCV) è la causa principale dell'epatite cronica che spesso evolve in cirrosi o carcinoma epatocellulare. Attualmente, l'associazione di peg-interferone e ribavirina rappresenta la terapia

standard (PEG-RBV) nel trattamento dell'epatite, ma solamente nel 50% dei pazienti risulta efficace, oltretutto con gravi effetti collaterali che richiedono la sospensione o la modifica della dose somministrata. L'identificazione di predittori della risposta si presenta quindi come un valido approccio per la rivelazione dei migliori candidati al trattamento farmacologico; a tal proposito, studi di associazione genome-wide hanno permesso di evidenziare l'esistenza di polimorfismi a singolo nucleotide (in geni come MxA, INF alfa1 recettore, MAPKAPK3) predittivi della risposta al trattamento con interferone, e altri SNPs situati nel gene IL-28B fortemente legati alla cinetica virale precoce, alla clearance virale e all'outcome al trattamento. Anche il genotipo virale è stato associato alla risposta: tipi 1 e 4 sono considerati più difficili da trattare rispetto ai tipi 2 e 3 e il 3 risulta inoltre associato con steatosi. Si nota quindi come l'outcome terapeutico sia in realtà influenzato da un vasto numero di fattori umani e virali; questo studio si pone dunque l'obiettivo di analizzare simultaneamente tali fattori in un modello multivariato allo scopo di identificare quelli che sono i più importanti predittori indipendenti che potranno eventualmente essere utilizzati nella pratica clinica.

È noto che nel genotipo 1b, sostituzioni amino-acidiche nel core proteico in posizione 70 e 91 e nella regione determinante sensibilità all'interferone (ISDR) della proteina NS5A sono state associate all'outcome terapeutico, soprattutto nella popolazione giapponese.

Nello studio sono stati coinvolti 817 pazienti giapponesi affetti da HCV (genotipo 1b), trattati con PEG-RBV; i soggetti arruolati avevano mostrato positività all'RNA virale per un periodo > di 6 mesi, erano negativi per l'epatite B, per l'HIV o per qualsiasi malattia epatica. Il trattamento ha previsto iniezioni di peg-interferone- α 2b (1.5g/kg) per 48 settimane e somministrazione orale di ribavirina, in base al peso corporeo. Il successo del trattamento è stato valutato sulla base di un responso virologico sostenuto (SVR) definito come livelli di HCV RNA non rilevabili a distanza di 24 settimane dalla fine del trattamento.

Ogni paziente è stato genotipizzato per 2 SNPs nel gene IL28B, rs12979860 e rs8099917 che sono in forte linkage disequilibrium; i dati per entrambi gli SNPs si hanno solo per 815 pazienti.

Il 55% dei soggetti ha mostrato SVR, il 22% hanno risposto in modo transiente (TR) mentre il 33% non ha mostrato risposta (NVR); i soggetti di sesso maschile hanno dato più facilmente un responso virale sostenuto rispetto alle femmine (50% vs 38%, $p = 0.00011$), così come i soggetti giovani rispetto a quelli più vecchi (59.2% vs 40.9%, età media = 58). Nonostante il LD, sei casi hanno mostrato un genotipo intermedio (genotipo favorevole per rs8099917 – TT- e sfavorevole per rs8099917 – CT); di questi, solo uno ha dato una SVR, suggerendo che rs12979860 sia un predittore migliore rispetto a rs8099917.

La frequenza dell'allele di rischio T per rs12979860 è stata di 0.15 considerando l'intero gruppo di pazienti, mentre di 0.08 fra quelli che hanno mostrato SVR, 0.14 in quelli con TR e 0.27 nel gruppo con mancata risposta. Soggetti omozigoti per l'allele favorevole dell'rs12979860 (CC) avevano maggior possibilità di andare incontro a SVR comparato con quelli con genotipo TC o TT (53% vs 24%, OR = 3.55, $p = 3.95E-13$); rs12979860 CC era inoltre associato con la forma wild-type del core proteico (78% vs 54%, $p = 1.6E-6$) e con la forma mutata per ISDR (67% vs 83%, $p = 0.007$).

La frequenza dell'allele di rischio G per rs8099917 è stata di 0.15 considerando l'intero gruppo di pazienti, di 0.08 in quelli che hanno mostrato SVR, 0.13 in quelli con TR e 0.26 nel gruppo con mancata risposta. Soggetti omozigoti per rs8099917 TT più facilmente sono andati incontro a SVR comparato con quelli con genotipo GT o GG (53% vs 24%, OR = 3.43, $p = 2.18E-12$); genotipi GT o GG favoriscono la NVR (56% vs 25%, OR = 0.26, $p = 3.33E-16$); (53% vs 24%, OR = 3.43, $p = 2.18E-12$); il genotipo rs8099917 TT è risultata essere inoltre associata con la forma wild-type del core proteico (79% vs 56%, $p = 3.1E-6$) e con la forma mutata per ISDR (68% vs 83%, $p = 0.015$).

Predittori significativi per SVR includono fattori clinici legati al paziente (età, sesso, diabete, conta piastrinica, livelli di emoglobina, livelli di GTP), genotipo, fattori virali (sostituzioni nel core proteico 70 e 91 e nelle ISDR); da un'analisi multivariata è emerso che solo età, genotipo per rs12979860, e sostituzioni al core70 erano predittori significativi indipendenti. Età e genotipo per rs12979860 rimangono tali anche per la mancata risposta al trattamento.

Infine sono stati considerati fattori coinvolti in una variazione della carica virale: il genotipo favorevole per rs12979860, CC, il core70 wild-type si sono mostrati essere legati al declino virale ($p = 0.007$), ma in pazienti con CT o TT, la carica virale non subisce variazioni (indipendentemente dalle sostituzioni al core70). Al contrario, ISDR non è predittore significativo in soggetti rs12979860 CC ma soggetti CT o TT e con 2 o più sostituzioni in ISDR hanno mostrato un declino virale significativo dopo 4 settimane rispetto a quelli senza alcuna sostituzione.

I polimorfismi di IL28B rs12979860 e rs8099917 e le sostituzioni aminoacidiche nel core proteico 70 di HCV contribuiscono indipendentemente ad una SVR nella terapia peg-interferone + ribavirina.

Parole chiave: Peg-Interferone e ribavirina, HCV, IL28B

Riferimento bibliografico:

[Hayes CN](#), et al. Gut. 2010 Nov 10. [Epub ahead of print]

FARMACOGENETICA DEL FLAVOPIRIDOLO: EVIDENZE CLINICHE E FUNZIONALI SUL RUOLO DI SLCO1B1/OATP1B1 NELLA DISTRIBUZIONE DEL FLAVOPIRIDOLO

A cura della Dott.ssa Eleonora Turrini

Il flavopiridolo è un inibitore della chinasi treonina/serina che ha come target diverse chinasi dipendenti dalla ciclina. Il meccanismo d'azione prevede l'arresto del ciclo cellulare e l'induzione di apoptosi con meccanismo p53-indipendente attraverso la sotto regolazione di Mcl-1 e XIAP (X-linked inactivator of apoptosis). Poiché la leucemia linfocitica cronica (chronic lymphocytic leukemia, CLL) è comunemente associata ad elevati livelli di Mcl-1 e disfunzioni nel p-53, si ha il razionale per lo studio del flavopiridolo nella CLL. Inoltre svariati studi di fase I e II mostrano l'effetto sinergico del flavopiridolo con la chemioterapia. Nella pratica clinica è dimostrata l'importanza della farmacocinetica (PK) e sono state osservate associazioni significative tra PK e gli *outcome* clinici che comprendono risposta terapeutica, sindrome del rilascio di citochine (CRS) e sindrome da lisi tumorale (TLS).

Svariati sono i geni coinvolti nell'eliminazione del flavopiridolo, tra cui ABCC2 e ABCG2, che contribuiscono all'escrezione biliare del farmaco e del suo metabolita, e UGT1A1 e UGT1A9, coinvolti nella glucuroconiugazione, responsabile della maggior parte delle trasformazioni metaboliche del farmaco. La presenza di polimorfismi in questi ed altri geni può influenzare la distribuzione, l'efficacia e la tossicità del flavopiridolo. La frazione di metabolita in seguito a trattamento è stata valutata come possibile predittore di diarrea; ciò consente di ipotizzare un legame con le diverse isoforme di UGT e ne incentiva l'analisi. Nel presente studio gli autori presentano dati farmacogenetici per geni coinvolti nel metabolismo e nel trasporto del farmaco, sulla base delle evidenze in letteratura e verificando *in vitro* il coinvolgimento di OATP1B1 nel trasporto di flavopiridolo e del suo metabolita glucuroconiugato (flavo-G). Scopo del lavoro è stato quello di valutare come fattori farmacogenetici possano spiegare una porzione significativa di variabilità nella risposta tra pazienti e possano migliorare l'accuratezza nello sviluppo di un modello farmacocinetico per il flavopiridolo.

Popolazione e metodi – Sulla base di un protocollo approvato e la presenza del consenso informato, sono stati analizzati campioni ematici di 35 pazienti in fase I (26 maschi e 9 femmine, età media 60 anni) affetti da CLL e recidivi trattati con flavopiridolo a 4.5 ore dalla somministrazione. Inoltre un'ulteriore popolazione di 51 soggetti è stata analizzata per confermare i risultati ottenuti sulla prima popolazione in studio. L'approccio sperimentale ha previsto l'utilizzo della tecnica *high-throughput SNPlex assay*. Gli autori hanno utilizzato un modello farmacocinetico già validato, definendo un set di covariate per saggiare l'influenza degli SNPs ed altre covariate sui parametri farmacocinetici. Tra i 189 analizzati, 16 SNPs in 4 geni conosciuti e connessi a flavopiridolo sono stati scelti per ulteriori analisi (UGT1A1/9, ABCC2, ABCG2). I modelli *in vitro* usati per confermare il coinvolgimento di SLCO1B1 nell'*up-take* di flavopiridolo e flavo-G sono le cellule MDCK-II (Madin-Darby canine kidney) e HEK293 (human embryonic kidney), sulle quali sono stati effettuati esperimenti di transfezione e saggi sull'attività di trasporto. L'analisi statistica ha previsto l'utilizzo del t-test di Student e l'analisi della varianza (ANOVA). Il confronto tra farmacogenetica e *outcome* clinico, SNPs e risposta o tossicità sono stati valutati usando il test di Fisher.

Relazione tra covariate genetiche e parametri farmacocinetici – L'analisi univariata delle covariate genetiche ha rivelato nel modello farmacocinetico finale, in seguito ad apposita selezione, relazione degli SNPs SLCO1B1 rs11045819 e ABCC2 rs8187710 e della bilirubina con i principali parametri farmacocinetici: *clearance* (CL), *clearance* intercompartimentale (Q), volume di compartimento centrale (V1), volume di compartimento periferico (V2).

Risultati dell'analisi farmacocinetica per SLCO1B1 - Attraverso lo studio *in vitro* è stato dimostrato il ruolo di SLCO1B1/OATP1B1 nel trasporto del flavopiridolo e di flavo-G. Inoltre, il modello cellulare MDCK-II è

stato transfettato con le varianti polimorfe di SLCO1B1 (rs11045819, rs2306283 e rs4149056) e se ne sono analizzati gli effetti sulla frazione finale di farmaco e metabolita trasportati. I risultati indicano un decremento significativo nel trasporto di flavopiridolo in presenza delle varianti rs11045819 e rs4149056.

Valutazione di flavo-G e bilirubina vs farmacogenetica – Solo due polimorfismi nei trasportatori sono stati associati con alterazioni significative della PK di flavo-G; SLCO1B1 rs2306283 correlato alla sua concentrazione plasmatica ($P = 0.019$) e ABCG2 rs1564481 associato con l'area sotto la curva (AUC) ($P = 0.05$). Inoltre i livelli di bilirubina non sono stati associati con SNPs in UGT1A1, ma lo SNP SLCO1B1 rs3829310 è stato associato a un più alto livello base di bilirubina ($P = 0.011$).

Correlazione tra farmacogenetica e outcome terapeutico e tossicità primarie (TLS, diarrea, CRS) – I risultati indicano che gli SNPs in ABCG2 e SLCO1B1, ma non in UGT1A1/9 o ABCC2 sono associati con l'outcome terapeutico. Un aumento della risposta si verifica in presenza degli SNPs SLCO1B1 rs11045819 ($P = 0.041$) e ABCG2 rs1564481 ($P = 0.037$). Il polimorfismo in SLCO1B1 rs2306283 non correla da solo con l'outcome, ma la combinazione di questo con lo SNP rs1045819 raggiunge la significatività ($P = 0.007$). Nessuno SNP risulta significativo se associato con TLS, sebbene si osservi una correlazione borderline con SLCO1B1 rs4149056 che si avvicina alla significatività ($P = 0.056$). Allo stesso modo per CRS e diarrea gli SNPs che si avvicinano alla significatività sono SLCO1B1 rs2306283 ($P = 0.055$) e ABCG2 rs1564481 ($P = 0.074$).

Per validare i risultati ottenuti nei 35 pazienti in fase I di studio per flavopiridolo, lo studio è stato ampliato ad una popolazione di soggetti affetti da CLL in fase II di studio ugualmente sottoposti a terapia con il farmaco. Riguardo alla PK del flavopiridolo, lo SNP SLCO1B1 rs2306283 è stato associato a Q ($P = 0.02$); inoltre ABCG2 rs2622624 e rs3114018 sono stati associati a CL ($P = 0.008$ e 0.004 , rispettivamente) ed a V1 ($P = 0.04$ e 0.006 , rispettivamente). Lo SNP SLCO1B1 rs3829310 è stato debolmente associato a CL e AUC ($P = 0.08$ per entrambi). ABCG2 rs2231142 mostra la stessa associazione nei confronti di AUC ($P = 0.08$). Per quel che riguarda flavo-G le associazioni significative riguardano C_{max} e AUC con lo SNP sul promotore di UGT1A1*28 ($P = 0.02$ e $P = 0.04$, rispettivamente). I livelli di bilirubina sono risultati significativamente associati a SLCO1B1 rs3829310 e rs2291075 ($P = 0.02$ e $P = 0.04$, rispettivamente).

SNPs in geni dei trasportatori SLCO1B1, ABCC2 e ABCG2 sono stati associati in modo significativo alla distribuzione di flavopiridolo e all'outcome terapeutico. Le associazioni cliniche osservate con SLCO1B1 sono state validate *in vitro* e indicano per la prima volta la rilevanza di questo trasportatore per il flavopiridolo e il suo metabolita glucuronidato, flavo-G.

Ulteriori studi sono richiesti per comprendere e validare appieno l'impatto clinico dei polimorfismi in SLCO1B1 ed altri trasportatori sull'outcome clinico in pazienti trattati con flavopiridolo.

Parole chiave: CLL, flavopiridolo, PK, SNPs, SLCO1B1.

Riferimento bibliografico:

[Ni W](#), et al. PLoS One. 2010 Nov 1;5(11):e13792.

VARIAZIONI GENETICHE NEI GENI DELLA CARBOSSILESTERASI E SUSCETTIBILITÀ AD EPATOTOSSICITÀ INDOTTA DA ISONIAZIDE

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

Nel trattamento dell'infezione tubercolare latente (LTBI) è ampiamente approvata ed utilizzata l'isoniazide (INH), un farmaco che è però stato associato a numerosi eventi di epatotossità. Il concomitante consumo di alcol, la presenza di HIV e l'età avanzata dei pazienti possono aumentare il rischio di tale epatotossicità (*Yee D et al Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1472–1477*). Le carbossilesterasi (CES) sono importanti enzimi del metabolismo di numerosi substrati, compresi gli xenobiotici. A livello epatico sono note tre isoforme di questi enzimi sintetizzate a partire da geni differenti: CES1 (OMIM 114.835) e CES2 (OMIM 605.278), entrambi localizzati sul cromosoma umano 16, e CES4 uno pseudogene trascritto che è all'apparenza una duplicazione invertita del gene CES1.

CES1 e CES2 sono i fattori maggiormente studiati in letteratura (Holmes RS et al, *BMC Evol Biol* 2008; 8: 54), mentre CES4 è l'isoforma meno caratterizzata. L'isoforma CES3 è invece altamente espressa nelle cellule endoteliali neuronali e sembra svolgere il suo ruolo a livello della barriera emato-encefalica. In un modello animale, conigli trattati con INH ed un inibitore di amidasi, bis-p-nitrofenolo fosfato, non sviluppavano epatotossicità, che si manifestava invece negli animali trattati con la sola INH (DS Dickinson et al. *J Clin Gastroenterol* 1984;118: 271-279). Il bis-p-nitrofenolo è in grado di inibire le colinesterasi e gli enzimi CES. Le colinesterasi non dovrebbero essere coinvolte nel metabolismo di INH e dato che il metabolismo di INH avviene nel fegato e che i metaboliti tossici ottenuti sono la causa di epatotossicità, i tre geni CES sono i principali candidati per l'epatotossicità da INH. Obiettivo di questo studio pubblicato da Yamada S. et al. su *The Pharmacogenomic Journal*, è stato quello di caratterizzare sistematicamente le variazioni genetiche in questi geni e verificare se queste variazioni nel fegato possano incidere nell'epatotossicità indotta da INH.

Per valutare tale effetto sono stati reclutati 170 soggetti della British Columbia (BC) con LTBI in trattamento con INH, di cui 23 casi di epatotossicità e 147 controlli. La durata media del trattamento è stata di 239,6 giorni (deviazione standard 96,8) e l'età media dei pazienti era di 40,8 anni (d.s. 12.1). I soggetti inclusi erano di età maggiore ai 18 anni, non avevano ricevuto altri farmaci anti-TBC in concomitanza con INH, non erano risultati reattivi all'antigene per l'epatite B ed erano negativi per gli anticorpi dell'epatite C. In più non avevano malattie epatiche o metaboliche, erano negativi al test per HIV e non consumavano alte quantità di bevande alcoliche. I pazienti in studio erano regolarmente sottoposti ad analisi dell'aspartato amino transferasi (AST) per evidenziare un evento di epatotossicità da INH. Anche se l'alanina transaminasi è un valore più specifico per la diagnosi di danno epatico, il *BC Centre for Disease Control TB Clinic* utilizza solo l'analisi dell'AST e ritiene che un aumento di tale valore dopo l'inizio della terapia, senza altri fattori aggiuntivi, sia da attribuire all'INH. L'AST media basale era di 23,7 (d.s. 6.4).

È stato effettuato in ogni oggetto il sequenziamento bidirezionale di tutti gli esoni e gli introni di CES1, CES2 e CES4, compresi gli esoni al 5' e 3' delle regioni non tradotte (UTRs) e la regione a monte 5' tra cui il promotore e le sequenze non codificanti conservate. CES1 è composto da 14 esoni e CES2 da 12. (*The UCSC Genome Bioinformatics Genome Browser*: <http://genome.ucsc.edu>). CES1 e CES4 hanno una similarità di sequenza molto alta e CES4 sembra essere, come detto prima, un trascritto invertito di CES1. Uno pseudogene può non essere soggetto alla selezione naturale, in particolare se la copia originale rimane funzionale e il trascritto pseudogene compete anche con i loro omologhi funzionali per i fattori di trascrizione. È pertanto ragionevole considerare l'effetto di CES4 (e/o CES1) sul metabolismo INH e nell'associazione col rischio di epatotossicità indotta da INH. Nella popolazione in esame sono stati individuati undici polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) in CES1 ad alto linkage disequilibrium, tra cui tra cui SNP10, SNP11 e SNP13-21. Uno di questi SNPs, SNP15, C(-2)G, altera la sequenza di inizio della traduzione e rappresenta un candidato polimorfico potenzialmente importante. Sono state identificate 48 varianti in CES2 e 194 varianti nella regione CES1-CES4. Di queste 48 varianti, 31 (64,6%) sono transizioni, 13 (27,1%) sono trasversioni, 4 (8,3%) sono piccoli inserimenti o delezioni, e 31 (64,6%) sono singletons. Sette varianti nella regione codificante portano a modifiche degli aminoacidi. Al contrario, solo 37 (33,9%) delle 109 varianti osservate nella regione CES1, comuni a CES4, sono singletons. È stata caratterizzata un'ampia soppressione in CES4 degli esoni spanning da 2 a 6. L'ampia soppressione, tuttavia, non era significativamente associata a epatotossicità. Sono stati identificati otto SNPs in CES4 (85-92 SNPs). Tuttavia, l'associazione degli SNPs e degli aplotipi in CES2 o CES4 con l'aumentato rischio di epatotossicità indotta da INH non è risultata statisticamente significativa. L'analisi degli aplotipi è stata effettuata anche per l'intera regione CES1. Nessuna di queste analisi di associazione è risultata statisticamente significativa.

Nonostante la mancanza di associazione con l'epatotossicità indotta da INH, alcuni di questi SNPs risultano essere notevolmente interessanti. Lo SNP16 è potenzialmente dannoso per la funzione delle proteine da Poli-Phen e potrebbe giustificare ulteriori studi. Le mutazioni puntiformi presenti all'inizio della traduzione soprattutto nelle posizioni da -1 a -5 rispetto al codone di inizio, possono influenzare l'efficacia traduzionale, ed infatti lo SNP15, C(-2)G, altera la sequenza di CES1. Precedenti studi hanno suggerito che la presenza dell'allele C in posizione -2 comporta una traduzione più efficace in vivo. Lo SNP15 può essere un buon candidato per una variante funzionale in CES1. Quattro altri SNPs in questo aplotipo sono presenti nella regione 5' UTR e nella regione del promotore del CES1, e potrebbero influenzare la regolazione genica. Ulteriori studi funzionali sono necessari per indagare il ruolo di questi SNPs sull'attività di CES1.

In conclusione, in questo studio anche se SNPs e aplotipi per CES2 e CES1/CES4 non sono stati associati chiaramente a epatotossicità, sono state individuate le varianti genetiche che possono influenzare la funzionalità di CES1, come SNP15 che altera l'inizio della traduzione della sequenza di CES1. Sarà necessario verificare la possibile associazione tra questi SNPs ed epatotossicità indotta da INH in un set di campione più ampio e in studi funzionali. Le varianti genetiche identificate possono essere rilevanti anche per altri studi di farmacogenetica, compresi quelli per il metabolismo di farmaci come imidapril, metilfenidato e irinotecan, e di droghe come l'eroina e la cocaina.

Questo studio non ha trovato associazione tra l'epatotossicità indotta da isoniazide e le variazioni genetiche nei geni della carbossilesterasi. Malgrado ciò, ha identificato dei polimorfismi funzionali che potrebbero avere un ruolo nel mediare la suscettibilità individuale da farmaci e xenobiotici che meritano particolare considerazione in futuro.

Conflitto d'interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Parole chiave: tubercolosi, polimorfismo a singolo nucleotide, aplotipo, studio caso-controllo.

Riferimento bibliografico.

[S.Yamada](#) et al. The Pharmacogenomics Journal (2010) 10, 524-536.

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

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

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott.ssa Greta Milani (Azienda Ospedaliera – Polo Universitario “Luigi Sacco”, Milano) Dott.ssa Elisa Paolichi (Università di Pisa) Dott.ssa Virginia Paribello (Seconda Università di Napoli) 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)

Archivio SIF-Farmacogenetica nell'Edicola Virtuale SIF:

<http://edicola.sifweb.org/edicola/farmacogenetica/pagina/archivio>

Contatti: webmaster@sifweb.org



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.

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 od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF-Informa" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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