



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

Sommario

- Polimorfismi nella famiglia dei geni NF-kB sono associati con lo sviluppo di Mieloma Multiplo e con l'outcome terapeutico in pazienti sotto regimi farmacologici comprendenti Bortezobim
- L'aminoacido glicina ed una variante del gene GLDC codificante l'enzima glicina deidrogenasi quali possibili biomarcatori della risposta ai farmaci antidepressivi citalopram/escitalopram: un approccio integrato di farmacometabolomica e farmaco genomica
- Varianti genetiche a livello di geni adipogenici in pazienti con lipodistrofia HIV- associata.
- Associazione di polimorfismi funzionali del CYP19A1 e artralgia legata al trattamento con inibitori di aromatasi in pazienti affette da tumore al seno
- Associazione fra lo SNP RRM1 -37A>C e l'outcome clinico in pazienti affetti da cancro colonrettale, trattati con chemioterapia a base di Gemcitabina
- Polimorfismi genetici associati ad una prolungata sopravvivenza libera da malattia in pazienti affetti da tumore renale metastatico trattati con sunitinib
- Studio di associazione tra i polimorfismi genetici MDR1 e 5-HT2C e le alterazioni metaboliche indotte da antipsicotici in donne con disturbi di schizofrenia

POLIMORFISMI NELLA FAMIGLIA DEI GENI NF-KB SONO ASSOCIATI CON LO SVILUPPO DI MIELOMA MULTIPLO E CON L'OUTCOME TERAPEUTICO IN PAZIENTI SOTTO REGIMI FARMACOLOGICI BORTEZOBIM-BASED

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il Mieloma Multiplo (MM) rappresenta circa il 10% di tutte le malattie ematologiche; nonostante l'introduzione di nuovi farmaci nel trattamento o il trapianto di cellule staminali che hanno notevolmente incrementato il tasso di sopravvivenza, il MM rimane ad oggi una malattia incurabile. Nelle cellule primarie di mieloma vengono costitutivamente attivati diversi pathways, di cui il più importante nella promozione tumorigenica sembra essere quello di NF-kB.

NF-kB fa parte della famiglia delle proteine Rel che comprende RelA, RelB, NF-kB1 e 2 che regolano l'espressione di proteine coinvolte nella proliferazione cellulare, nell'angiogenesi, nella formazione di metastasi, infiammazione ed inibizione dell'apoptosi.

Bortezobim è un inibitore del proteasoma e dell'attivazione di NF-kB, attualmente utilizzato nel trattamento del MM; i regimi Bortezobim-based includono Bortezobim-Desametasone (VD), Bortezobim-Talidomide-Desametasone (VTD), Bortezobim-Talidomide-Desametasone- Cisplatino- Doxorubicina-Ciclofosfamide-Etoposide (VTD-PACE); queste associazioni hanno già dato un contributo sostanziale all'aumento della risposta farmacologica e al miglioramento dell'outcome a lungo termine del MM.

Con il completamento del Progetto Genoma Umano, sono stati identificati milioni di SNPs, alcuni dei quali potrebbero essere possibili biomarkers di rischio cancerogenico. Benchè vari polimorfismi nel gene IKB α siano associati con lo sviluppo di MM, il ruolo degli SNPs in componenti genetiche del pathway di NF-kB non è stato ancora chiarito del tutto.

Considerando tali premesse, questo studio è stato volto ad investigare l'associazione di polimorfismi dei principali geni correlati a tale pathway, IKB α , NFKB2 e TRAF3, il MM e la risposta terapeutica a regimi farmacologici Bortezomin-based.

Sono stati analizzati un totale di 26 polimorfismi in 527 soggetti (252 affetti da MM e 257 controlli), mentre l'outcome è stato valutato solo per 83 pazienti. 3 SNPs (rs10131139, rs8023164, rs12435483) sono stati esclusi poiché la popolazione non è risultata in equilibrio di HW; per quanto riguarda IKB α rs2233406 e rs2233409, l'allele T è risultato sottorappresentato nei pazienti (rispettivamente $P = 0.036$ e $P = 0.043$ vs i controlli) evidenziando un effetto protettivo nel MM tra i portatori del genotipo CT+TT per rs2233406 e rs2233409 (OR 0.693, 95% CI 0.499-0.961, $P = 0.024$; OR 0.072, 95% CI 0.479-1.029, $P = 0.067$). In TRAF3, rs7143468 l'allele A, al contrario, è risultato essere sovrarappresentato nel gruppo dei soggetti affetti ($P = 0.034$) suggerendo un aumentato rischio di contrarre il MM (OR 1.512, 95% CI 0.995-2.298, $P = 0.066$); per quanto riguarda lo SNP rs12147254, l'allele A era significativamente meno frequente tra i controlli comparati con i controlli (33.1% vs 51.7%, $P < 0.0001$), esibendo un effetto protettivo nel MM (OR 0.709, 95% CI 0.619-0.817, $P < 0.001$). Nessuno degli SNPs in NFKB2 si è dimostrato associato con MM.

Tra tutti i pazienti coinvolti nello studio, 83 erano stati trattati con regimi a base di Bortezobim; i pazienti considerati avevano ricevuto precedentemente una media di due trattamenti. Il dosaggio ha previsto la somministrazione di Bortezobim (1.0 o 1.3 mg/m²) nei giorni 1, 4, 8 e 11 per un massimo di 8 cicli di 21 giorni combinato con Desametasone nei giorni 1-4 e Doxorubicina (PAD, n = 32), o con Ciclofosfamide (VCD, n = 20) nei giorni 1-4, o con Talidomide nei giorni 1-21 (VTD, n = 31). L'assenza di immunoglobuline monoclonali (proteina M) nel siero e nelle urine, dell'aumento della grandezza delle lesioni litiche nelle ossa, e la presenza di meno del 5% di plasmacellule nel midollo è stato definito come responso completo (CR); una di riduzione del 90% o più della proteina M nel siero o una quantità inferiore a 100 mg per 24 ore è stata definita VGPR (very good response); una di riduzione $\geq 50\%$ o più della proteina M oppure $\geq 90\%$ nelle urine, responso parziale (PR); una diminuzione di proteina M nel siero compresa tra 25 e 49% e tra 50 e 89% nelle urine è stata definita responso minimo (MR).

Per quanto riguarda lo SNP di NFKB2 rs12769316 i soggetti con genotipo GA+AA hanno mostrato un più alto OR (overall response) se comparati con GG (89.3% vs 69.1%, $P = 0.042$); per rs1056890 il sottogruppo CT+TT ha mostrato un OR migliore rispetto agli omozigoti CC (63.3% vs 83%, $P = 0.047$). Per quanto riguarda TRAF3, benchè per lo SNP rs11160707 il gruppo con genotipo GA+AA sia risultato associato con significatività statistica con una PFS (progression-free survival) maggiore ($P = 0.018$), tuttavia non si sono notati effetti su OS (overall survivor). Per NFKB2, rs12769316, il genotipo GA+AA ha mostrato un OS maggiore rispetto al genotipo GG ($P = 0.020$); al contrario pazienti con rs1056890, genotipo CT+TT, avevano un OS inferiore rispetto a quelli con genotipo CC ($P = 0.037$). Successivamente è stata analizzata la distribuzione delle caratteristiche dei pazienti tra i genotipi per NFKB2 rs12769316 GG\GA+AA ed rs1056890 CC\CT+TT e TRAF3 rs11160707 GG\GA+AA, tuttavia non sono stati riscontrati risultati significativi.

Considerando che NFKB2 rs12769316, rs1056890 e TRAF3 rs11160707 influenzava l'outcome è stata condotta un'analisi esplorativa; pazienti aventi genotipo GA+AA\CC\GG, rispettivamente, mostravano un OS significativamente superiore paragonate con pazienti wild-type ($P = 0.007$).

Infine è stata eseguita un'analisi multivariata allo scopo di comparare NFKB2 rs12769316, rs1056890, TRAF3 rs11160707 e i livelli di β 2-microglobulina; dai dati è emerso che lo stato polimorfico del gene TRAF3 rs11160707 è un fattore indipendente che favorisce PFS (HR 0.428, 95% CI 0.201-0.991, $P = 0.028$).

In conclusione lo studio ha messo in luce come polimorfismi in IKB α e TRAF3 sono associati con il Mieloma Multiplo e ha mostrato come SNPs di NFKB2 e TRAF3 possono avere un impatto significativo sulla risposta terapeutica a regimi farmacologici di associazione con Bortezobim.

Parole chiave: Mieloma Multiplo, terapie di associazione con Bortezobim, NFKB2 e TRAF3.

Riferimento bibliografico

Du J, et al. Hematologica [epub ahead of print].

L'AMINOACIDO GLICINA ED UNA VARIANTE DEL GENE GLDC CODIFICANTE L'ENZIMA GLICINA DEIDROGENASI QUALI POSSIBILI BIOMARCATORI DELLA RISPOSTA AI FARMACI ANTIDEPRESSIVI CITALOPRAM/ESCITALOPRAM: UN APPROCCIO INTEGRATO DI FARMACOMETABOLOMICA E FARMACOGENOMICA

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

La grande variabilità che si osserva nella risposta ai farmaci antidepressivi costituisce uno dei problemi clinicamente più rilevanti che riguardano l'approccio farmacologico nella depressione maggiore. Mediamente, circa il 40% dei pazienti non risponde al trattamento con farmaci antidepressivi e più di due terzi non mostra remissione completa dei sintomi. Numerosi studi di farmacogenetica sono stati condotti con l'obiettivo di identificare marker genetici predittivi della risposta clinica al trattamento con farmaci antidepressivi, in particolare con gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI). La maggior parte di questi studi si è principalmente focalizzata sugli enzimi polimorfici del citocromo P450 e sul sistema serotoninergico, almeno fino all'introduzione, molto recente, degli studi di associazione *genome-wide*. Nonostante la gran mole di dati a disposizione, non sono ancora noti biomarcatori "validati" in grado di predire la variabilità inter-individuale della risposta ai farmaci SSRI. In questo studio, gli Autori hanno utilizzato un approccio integrato farmacometabolomico e farmacogenomico con l'obiettivo di identificare biomarcatori della risposta clinica al trattamento con citalopram/escitalopram in pazienti con depressione maggiore.

La risposta ai farmaci SSRI è stata valutata mediante la scala di valutazione *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS-C). Sono stati considerati due endpoint clinici: la remissione dei sintomi (score QIDS-C ≤ 5) e la risposta alla terapia (diminuzione dello score QIDS-C $\geq 50\%$). Mediante gascromatografia-spettrometria di massa, è stata inizialmente condotta un'analisi dei metaboliti plasmatici in 40 pazienti (20 con e 20 senza remissione dei sintomi), partecipanti al Mayo-PGRN SSRI Study che comprendeva in totale 529 pazienti in trattamento antidepressivo con escitalopram (10-20 mg/day) o citalopram (20-40 mg/day). Successivamente, nella totalità dei partecipanti al Mayo-PGRN SSRI Study sono stati analizzati 144 polimorfismi, mediante l'utilizzo di una piattaforma genomica Illumina. Infine, è stato condotto uno studio di validazione nei pazienti arruolati nel Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Study, che comprendeva 1926 pazienti sottoposti al trattamento antidepressivo con citalopram alla dose di 20-80 mg/day.

L'analisi metabolomica effettuata in campioni plasmatici ottenuti al tempo di trattamento T=0 ha evidenziato la presenza di 251 metaboliti a basso peso molecolare comprendenti lipidi, zuccheri e aminoacidi. Di questi, cinque metaboliti appartenenti alla via metabolica dell'azoto (glicina, acido glutamico, acido aspartico, asparagina e idrossilammina) sono stati associati alla risposta al trattamento con escitalopram/citalopram. In particolare, l'associazione maggiormente significativa è stata riscontrata con l'aminoacido glicina che risultava inversamente correlato con la risposta ($P=0.0054$). Sulla base di questi risultati, gli Autori hanno ipotizzato che polimorfismi a singolo nucleotide nei geni coinvolti nella sintesi e degradazione della glicina potessero influenzare la risposta clinica al trattamento antidepressivo con citalopram/escitalopram. Al fine di valutare questa ipotesi sono stati analizzati 144 polimorfismi nei seguenti 6 geni: serina idrossimetiltransferasi SHMT1 e SHMT2, amino metiltransferasi (AMT), diidrolipoamide deidrogenasi (DLD), proteina H del sistema di fenditura della glicina (GCSH) e glicina deidrogenasi (GLDC). Nell'analisi statistica finale sono stati considerati 135 polimorfismi in 512 pazienti bianchi non latino-americani, partecipanti al Mayo-PGRN SSRI Study. Quattro polimorfismi nel gene GLDC risultavano associati ai due endpoint clinici considerati. In particolare, il polimorfismo rs10975641 del gene GLDC era associato sia alla remissione dei sintomi dopo 4-8 settimane dalla fine del trattamento (OR: 0.70, 95%CI: 0.53-0.91, $P=0.008$) che alla risposta (OR: 0.73, 95% CI: 0.54-0.99, $P=0.043$). L'analisi del polimorfismo rs10975641, effettuata mediante discriminazione allelica con Real-time PCR, nei pazienti partecipanti al STAR*D Study ha confermato l'associazione con la risposta al trattamento antidepressivo, sia nella globalità dei pazienti considerati ($n=1779$, OR: 0.179, 95%CI: 0.035-0.907, $P=0.023$) che nei soli pazienti bianchi non latino-

americani (n=1245, OR: 0.110, 95% CI 0.013-0.949, P=0.016). Non è stata invece trovata associazione significativa tra il polimorfismo rs10975641 del gene GLDC e la remissione dei sintomi. Infine, il sequenziamento in 96 pazienti della regione cromosomica estesa 5.8 kb e comprendente il polimorfismo rs10975641 del gene GLDC ha portato all'identificazione di 27 polimorfismi non precedentemente analizzati. Nessuno di questi è stato trovato in forte linkage disequilibrium con rs10975641.

La farmacometabolomica è una disciplina emergente che si occupa dello studio in campioni biologici del "metaboloma", ossia dell'insieme dei metaboliti a basso peso molecolare in cellule, tessuti, organi e fluidi biologici, allo scopo di identificare biomarcatori della risposta ai farmaci. Il profilo metabolomica può essere visto come il prodotto finale dell'espressione genica o dell'attività enzimatica che definiscono così il fenotipo biochimico di un individuo. I risultati dello studio qui descritto hanno evidenziato un'associazione inversa tra i livelli plasmatici di glicina e la risposta ai farmaci antidepressivi escitalopram/citalopram. A partire dai dati ottenuti nello studio farmacometabolomica è stato dunque possibile formulare l'ipotesi di un coinvolgimento di geni polimorfici appartenenti alla via metabolica della glicina nella risposta clinica al trattamento antidepressivo con farmaci SSRI e di verificare tale ipotesi in uno studio farmacogenomica. L'utilizzo della farmacometabolomica a fini informativi per studi di farmacogenomica potrebbe pertanto costituire un nuovo approccio utile per l'individuazione di nuovi markers genetici predittivi della risposta ai farmaci utilizzati nella depressione maggiore ed in altre patologie psichiatriche.

In conclusione, l'utilizzo di un approccio integrato di farmacometabolomica e farmacogenomica ha permesso in questo studio di individuare l'aminoacido glicina ed il polimorfismo rs10975641 del gene glicina deidrogenasi quale possibili biomarcatori della risposta al trattamento antidepressivo con farmaci SSRI.

Parole chiave: SSRI, farmacometabolomica, farmacogenomica, glicina, gene glicina deidrogenasi.

Riferimento bibliografico

[Ji Y, et al.](#) Clin Pharmacol Ther. 2011; 89(1): 97-104.

VARIANTI GENETICHE A LIVELLO DI GENI ADIPOGENICI IN PAZIENTI CON LIPODISTROFIA HIV- ASSOCIATA

A cura della Dott.ssa Greta Milani

La lipodistrofia HIV- associata (HIVLD) si manifesta in soggetti con infezione da HIV in trattamento con farmaci antiretrovirali; tale patologia fa riferimento ad un anomalo accumulo di grasso centrale (lipoipertrofia) e ad una perdita localizzata del tessuto adiposo (lipoatrofia). Poiché non si verificano alterazioni morfologiche uniformi, lipoipertrofia e lipoatrofia sono spesso considerate manifestazioni distinte, con diversi fattori di rischio e con differente sviluppo dei processi metabolici di base.

La lipoipertrofia in questa sindrome è caratterizzata dalla presenza di un rigonfiamento grasso esteso nella regione dorso cervicale, dall'espansione di circonferenza del collo, dall'ingrossamento del seno e dall'accumulo di grasso viscerale addominale. La lipoatrofia periferica, invece, si manifesta con perdita di grasso e di tessuto sottocutaneo dal viso, dalle braccia, dalle gambe e dai glutei. Altre caratteristiche della HIVLD includono l'iperlipidemia, la resistenza all'insulina, l'iperinsulinemia e l'iperglicemia. I pazienti con sindrome di lipodistrofia HIV sono ad aumentato rischio di sviluppo di patologie cardiovascolari e di diabete mellito, nonché di effetti psicologici importanti quali gli stati d'ansia e la depressione.

La HIVLD rappresenta un importante effetto collaterale del trattamento antiretrovirale (HAART) e sembra avere una origine multifattoriale, quali l'età, il sesso, l'etnia e i fattori genetici ed ambientali.

Lo scopo del presente studio è stato quello di verificare se la presenza di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei geni che regolano l'adipogenesi e nei geni coinvolti nelle forme ereditarie di lipodistrofia possa essere predittiva di sviluppo di HIVLD.

Gli autori hanno analizzato come possibili candidati i geni che regolano la differenziazione degli adipociti (*PPARGgamma*, *C/EBPalpha*, *C/EBPbeta*) e il gene Lipin1 (*LPIN1*) che causa la lipodistrofia murina, con fenotipo simile a HIVLD, e ha un ruolo determinante nell'adipogenesi, in quanto stimola *PPARGgamma*, *C/EBPalpha*. Inoltre, sono stati presi in considerazione i geni *PPARGgamma*, *LMNA*, *BSCL2*, *AGPAT2*,

ZMPSTE24, già descritti in letteratura come responsabili di lipodistrofie ereditarie, e recentemente correlati all'adipogenesi e al metabolismo lipidico.

Gli autori hanno selezionato 62 SNPs sui geni precedentemente descritti dal database di HapMap (haplotype tagged SNPs, htSNPs) con una frequenza dell'allele minore superiore al 5%, considerando anche possibili varianti nelle regioni a monte e a valle del sito polimorfico.

I pazienti HIV+, reclutati in 13 centri della Gran Bretagna tra il 1998 e il 2004, sono in maggioranza uomini, di razza caucasica (età media 40 anni) e hanno ricevuto un trattamento antiretrovirale a base di farmaci inibitori della proteasi (PI, *Indinavir*, *Ritonavir*, *Saquinavir*, *Nelfinavir*, *Amprenavir* e *Lopinavir*) da almeno un anno. Tutti i soggetti arruolati, inoltre, erano in trattamento con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs). Coloro che hanno ricevuto la diagnosi di HIVLD in seguito a terapia antiretrovirale sono stati reclutati nel gruppo di studio, mentre i pazienti HIV+ che non hanno mostrato segni di lipodistrofia sono stati arruolati come controllo; infine 172 soggetti sani caucasici sono stati inseriti nel progetto al fine di stabilire tutte le varianti alleliche prese in esame.

Lo studio degli SNP è stato condotto mediante chimica iPLEX sul sistema Sequenom MassARRAY (MALDI-TOF). Le frequenze alleliche dei polimorfismi analizzati nel gruppo di soggetti sani sono risultate identiche a quelle disponibili nel database di HapMap. L'analisi degli aplotipi ha evidenziato 3 SNP significativamente associati a HIVLD: rs12691, a livello della regione 3'-UTR del gene *C/EBPalpha*; ii) rs11524, a livello della regione 3'-UTR del gene *LPINI*; iii) rs7516571, a livello del terzo introne del gene *ZMPSTE24*.

Per quanto riguarda questi polimorfismi, le frequenze degli alleli mutati (rispettivamente "T" per il gene *C/EBPalpha*, "C" per il gene *LPINI* e "G" per il gene *ZMPSTE24* sono risultate significativamente maggiori nei pazienti con HIVLD rispetto ai partecipanti che non hanno sviluppato la patologia. È stato utilizzato il software Haploview per valutare l'equilibrio di Hardy-Weinberg, l'analisi degli aplotipi e le differenze tra i pazienti HIVLD+ e HIVLD-; tramite il modello di regressione logistica si è cercato di individuare i fattori associati allo sviluppo di lipodistrofia.

Gli autori del lavoro hanno voluto minimizzare l'errore di classificazione dei pazienti per la lipodistrofia escludendo i soggetti in trattamento con NRTI da meno di 24 mesi; in questo modo solo i polimorfismi dei geni *C/EBPalpha* e *LPINI* sono risultati statisticamente significativi.

Inoltre sono state approfondite le analisi sui pazienti (69 HIVLD+ e 25 HIVLD-) con elevato grado di lipoatrofia e accumulo adiposo in varie parti del corpo: i polimorfismi a livello dei geni *C/EBPalpha* e *LPINI* sono risultati, ancora una volta, statisticamente significativi; lo SNP del gene *ZMPSTE24* e i suoi aplotipi sono lievemente al di fuori del margine statistico di significatività. Tuttavia va precisato che tale polimorfismo continuerà ad essere candidato per ulteriori studi, visto che si mostra associato in ogni analisi, pur non raggiungendo la significatività statistica.

Il test del *chi-quadro* ha evidenziato che la percentuale di pazienti HIVLD+ portatori di almeno uno dei SNP studiati è maggiore rispetto ai soggetti HIVLD-. L'analisi di regressione logistica è stata utilizzata per stabilire dei possibili fattori indipendenti predittivi per lo sviluppo HIVLD: la presenza delle varianti alleliche sopra descritte e il tempo trascorso dalla diagnosi di HIV sono risultati statisticamente significativi.

Questo studio ha i seguenti limiti, dichiarati dagli stessi autori: innanzitutto nessuno dei tre polimorfismi analizzati è risultato significativo dopo la correzione per test multipli per eliminare i possibili falsi positivi. Va precisato, comunque, che gli SNP studiati sono in forte *linkage disequilibrium*: tale stato potrebbe aver reso troppo stringente l'analisi. In secondo luogo, il numero dei soggetti inclusi nello studio è limitato: sarebbe opportuno confermare i dati ottenuti con una casistica più ampia; inoltre va precisato che la misurazione del grado di lipodistrofia è stata condotta in modo soggettivo (impressioni del paziente e parere del medico curante). Bisognerebbe quindi replicare queste analisi su un gruppo indipendente di pazienti.

Gli autori hanno studiato le varianti alleliche di 8 geni, legati al processo di adipogenesi, come possibili candidati per lo sviluppo di HIVLD in seguito a trattamento HAART. Gli SNP sui geni *C/EBPalpha* e *LPINI* sono risultati significativamente associati alla patologia nel gruppo di pazienti studiati; un altro SNP *ZMPSTE24* ha mostrato un trend di associazione, ma non ha raggiunto la significatività statistica.

Conflitto di interesse: gli autori non dichiarano conflitti di interesse.

Parole chiave: lipodistrofia HIV-associata, adipogenesi, terapia antiretrovirale, SNP, farmacogenetica.

Riferimento bibliografico:

Pushpakom SP, et al. Pharmacogenet Genomics. 2011 Feb;21(2):76-83.

ASSOCIAZIONE DI POLIMORFISMI FUNZIONALI DEL CYP19A1 E ARTRALGIA LEGATA AL TRATTAMENTO CON INIBITORI DI AROMATASI IN PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE AL SENO

A cura di: Dott.ssa Marzia Del Re

Gli inibitori di aromatasi (CYP19A1) sono molto utilizzati nel trattamento del tumore al seno con positività al recettore estrogenico in pazienti in menopausa. L'aromatasi è l'enzima deputato alla sintesi di estradiolo ed estrone a partire, rispettivamente, da testosterone ed androstenedione. Molto spesso però l'utilizzo degli inibitori di aromatasi è associato allo sviluppo di artralgia che talvolta è talmente grave da richiedere l'interruzione del trattamento. Poiché l'artralgia è legata anche alla diminuzione dei livelli di estrogeno in menopausa, è ipotizzabile un ruolo dei polimorfismi dell'aromatasi nello sviluppo di questa reazione avversa nelle pazienti in trattamento con inibitori di aromatasi.

A questo scopo De Michele et al. (Breast Cancer Research 2011, 13:R8 doi:10.1186/bcr2813) hanno valutato l'associazione tra artralgia legata al trattamento con inibitori di aromatasi (AIAA), presenza di polimorfismi nel gene CYP19A1 ed i livelli di estrogeni plasmatici. Sul DNA estratto da campioni di sangue di 476 pazienti sono stati esaminati 5 polimorfismi: c.-38-23584C>T, c.145+418G>T, 3'UTR c.19C>T, c.451+26_451+27insTCT, TTTAn (rs60271534), utilizzando una piattaforma SNPlex per tutti i polimorfismi tranne che per le ripetizioni TTTA che sono state valutate con una PCR convenzionale. Per ciascun polimorfismo è stato calcolato l'equilibrio di Hardy-Weinberg utilizzando il test di Pearson e l'associazione tra AIAA e polimorfismi è stata calcolata mediante il test del χ^2 .

Il 50,8% delle pazienti ha riportato sintomatologia dolorosa articolare attribuibile agli inibitori di aromatasi di importanza tale da sospendere il trattamento. I livelli di estrone ed estradiolo erano rispettivamente <1,5 pg/mL (<1.5, 40.3) e 3.3 pg/mL (<1.7, 60.3) e non avevano differenze nei casi in cui era presente AIAA. I portatori di almeno un allele variante per i polimorfismi c.-38-23584C>T, c.145+418G>T, 3'UTR c.19C>T, c.451+26_451+27insTCT avevano livelli di estrone più alti rispetto ai *wild-type*.

L'associazione tra polimorfismi di CYP19A1 ed AIAA dimostrava che i soggetti con almeno 7 ripetizioni TTTA avevano un rischio più alto di sviluppare artralgia rispetto ai portatori di 8 ripetizioni in seguito a trattamento con inibitori di aromatasi.

I dati ottenuti con questo lavoro dovranno essere confermati da ulteriori approfondimenti, ma potrebbero risultare molto utili da applicare nella pratica clinica al fine di evitare gravi reazioni di tossicità nelle pazienti in trattamento con inibitori di aromatasi poiché in presenza di questi effetti molto spesso si va incontro alla sospensione del trattamento.

Parole chiave: aromatasi, artralgia, polimorfismi, inibitori dell'aromatasi, tumore al seno

Riferimento bibliografico

Mao JJ, et al. Breast Cancer Res. 2011 Jan 20;13(1):R8.

ASSOCIAZIONE FRA LO SNP RRM1 -37A>C E L'OUTCOME CLINICO IN PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO COLONRETTALE, TRATTATI CON CHEMIOTERAPIA A BASE DI GEMCITABINA

A cura delle Dott.sse Domenica L'Insalata e Sabrina Angelini

Il trattamento farmacologico dei tumori metastatici del colon retto (mCRC) prevede attualmente regimi di polichemioterapia nei confronti dei quali si registra un certo grado di resistenza, che incentiva la continua ricerca di combinazioni alternative. Numerosi studi sull'agente gemcitabina (GMB) hanno dimostrato una

buona attività sui pazienti mCRC, in particolare si registra un'interazione sinergica fra GMB ed alcuni farmaci utilizzati in combinazione con esso, come 5-fluorouracile, oxaliplatino, e cetuximab. GMB è un profarmaco analogo nucleosidico, che viene traslocato nelle cellule dai trasportatori hENT (*human equilibrative nucleotide transporter-1 and 2*) e hCNT (*human concentrative nucleotide transporter-1 and 3*) ed attivato tramite fosforilazione. GMB è metabolizzato dall'enzima deossicitidina chinasi (dCK) a gemcitabina difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP). L'incorporazione di dFdCTP nel DNA ne inibisce la sintesi inducendo l'apoptosi. In aggiunta, dFdCDP interagisce con la ribonucleotide reduttasi (RR), determinando la deplezione di deossinucleotidi trifosfato necessari per la sintesi di DNA. GMB è inattivato principalmente dalla deossicitidina deaminasi (CDA) a difluorodeossiuridina, mentre GMB monofosfato è inattivato dalla deossicitidilato deaminasi (dCTD). Diversi studi *in vitro* hanno associato l'insorgere di resistenza alla GMB con la diminuita espressione degli enzimi di attivazione, la sua aumentata degradazione, il ridotto trasporto del farmaco nelle cellule e l'aumentata espressione della subunità 1 regolatoria di ribonucleotide reduttasi (RRM1). Questo ha stimolato gli autori a condurre una valutazione retrospettiva della correlazione tra polimorfismi in hCNT1, hENT1, CDA, dCTD ed RRM1 e la risposta terapeutica in 95 pazienti affetti da mCRC.

I pazienti selezionati erano stati sottoposti a più terapie sistemiche, rivelatesi fallimentari, criteri di inclusione nello studio sono stati un'aspettativa di vita >12 mesi e un'adeguata funzionalità degli organi. Il regime chemioterapico è consistito in GMB (infusione di 1000 mg/m² su base bisettimanale) seguito da oxaliplatino (21 pazienti), irinotecan (58 pazienti), o fluoropirimidina (16 pazienti). In alcuni pazienti è stata aggiunta una terapia mirata: cetuximab (24 pazienti) e bevacizumab (35 pazienti). I pazienti sono stati suddivisi fra responsivi [risposta completa (CR) e parziale (PR)] e non responsivi [malattia stabile (SD) e progressione (P)].

Nello studio si è osservata una correlazione significativa fra i genotipi CDA A-76C, RRM1 A-37C e la risposta alla terapia. In particolare, nei pazienti portatori di almeno un allele CDA-C il tasso di risposta complessiva (ORR, *overall response rate*) è stato del 48%, mentre per i pazienti omozigoti per la variante A si registra un ORR del 24% ($P = 0.02$). Analogamente, il 52% dei pazienti responsivi alla terapia presentano il genotipo RRM1 -37C/C, mentre solo il 18% di essi è portatore di almeno un allele A ($P = 0.001$). Attraverso un'analisi combinata dei due polimorfismi, si osserva un effetto gene-dosaggio dipendente, per cui l'ORR per pazienti con 2, 1 o 0 SNPs favorevoli è del 61%, 35% e 7% rispettivamente ($P = 0.004$). L'analisi di regressione logistica e l'analisi multivariata hanno entrambe evidenziato che i due polimorfismi risultano indipendentemente associati con l'ORR, con una probabilità di falsi positivi (FPRP) per pazienti portatori di due genotipi favorevoli di 0.163. In aggiunta, i pazienti con genotipo CDA -76C, oppure RRM1 -37C/C hanno un tempo alla progressione (TTP) più lungo rispetto a coloro che presentano genotipo alternativo. Analizzando i due SNPs in combinazione, il TTP aumenta significativamente all'aumentare del numero di alleli favorevoli: 6.6 mesi in presenza di 2 SNPs favorevoli, 5.1 mesi nei portatori di 1 SNP e 1.8 mesi per 0 SNP ($P = 0.005$). Considerando i fattori clinici significativi, il genotipo RRM1 A-37C resta l'unico predittore indipendente del TTP. I pazienti con l'allele A hanno un rischio di progressione 1.9 volte maggiore rispetto agli omozigoti C. L'FPRP per pazienti con genotipo RRM1 -37C/C di 0.139.

Per confermare i risultati clinici sono stati condotti esperimenti *in vitro*. Si è quantificato l'mRNA per RRM1 in 18 linee cellulari di CRC, per verificare l'eventuale associazione fra il genotipo RRM1 A-37C ed i livelli di espressione di RRM1; in presenza del genotipo -37C/C, si ha una ridotta espressione di RRM1, comunque non significativa ($P = 0.072$). L'IC₅₀, calcolato in 4 linee cellulari CRC, è risultato invece 2 volte più alto nelle linee con genotipo RRM1 -37 A/, rispetto a quelle con genotipo -37 C/C, a conferma della minore sensibilità alla GMB delle cellule con genotipo -37A. Infine, allo scopo di verificare se RRM1 fosse un determinante di resistenza alla GMB *in vitro*, si è transfettato in due linee cellulari un piccolo RNA interferente (siRNA), specifico per RRM1: la *down-regulation* genica dovuta al siRNA risulta in una maggiore sensibilità alla GMB.

Da questo studio si evince che gli SNPs CDA A-76C e RRM1 A-37C sono associati alla risposta al trattamento a base di GMB in pazienti affetti da cancro metastatico del colon retto. Il polimorfismo più interessante è RRM1 A-37C, che è risultato una variabile indipendente, predittiva di efficacia del trattamento. Tale polimorfismo è inoltre associato al tempo alla progressione ed i pazienti con genotipo RRM1-37CC mostrano una probabilità 5 volte maggiore di rispondere alla terapia.

I risultati di questo studio sono i primi a supportare l'ipotesi che variazioni in geni associati con metabolismo e meccanismo d'azione di GMB possano agevolare l'identificazione di pazienti mCRC pretrattati, che abbiano una maggiore probabilità di beneficiare da una terapia a base di GMB.

Parole chiave: cancro metastatico del colon retto, gemcitabina, RRM1

Riferimento bibliografico

Rodriguez J, et al. Eur J Cancer. 2011 Jan 8. [Epub ahead of print].

POLIMORFISMI GENETICI ASSOCIATI AD UNA PROLUNGATA SOPRAVVIVENZA LIBERA DA MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE RENALE METASTATICO TRATTATI CON SUNITINIB

A cura della Dott.ssa Eleonora Turrini

Sunitinib è attualmente la terapia maggiormente utilizzata per il trattamento del tumore renale metastatico (mRCC). Il tumore renale (RCC) è caratterizzato dall'inattivazione del gene oncosoppressore VHL (*von Hippel-Lindau*), che comporta un aumento del livello di HIF 1 α (*hypoxia-induced factor- α*) che sovra regola VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e PDGF (*platelet-derived growth factor*) a livello genico e proteico. Sunitinib è un inibitore orale tirosin-chinasico che ha come bersagli svariati target tra cui i recettori 1, 2, 3 di VEGF, recettori α e β di PDGF, c-KIT e FLT-3. Studi precedenti dimostrano che sunitinib è in grado di prolungare la sopravvivenza libera da malattia (*progression free survival*, PFS) e la sopravvivenza generale (*overall survival*, OS) se confrontato con l'interferone- α . Sebbene sunitinib arrechi beneficio terapeutico a più del 40% dei pazienti, il 35% di quelli affetti da mRCC non beneficia del trattamento. La variabilità nella risposta al farmaco potrebbe essere influenzata da polimorfismi (SNPs) in geni coinvolti nel metabolismo, nel trasporto di efflusso o nei target del farmaco e questi SNPs potrebbero rappresentare biomarcatori significativi per la selezione di pazienti responsivi affetti da mRCC. Scopo dello studio è stato quello di identificare SNPs coinvolti nella farmacocinetica e farmacodinamica di sunitinib associati a prolungata PFS e OS in pazienti affetti da mRCC a cellule chiare.

Disegno dello studio – Si tratta di uno studio retrospettivo e multicentrico. Sono stati selezionati 136 pazienti affetti da mRCC trattati con sunitinib (50 mg/die per 4 settimane e sospensione di 2) che hanno iniziato la terapia tra Dicembre 2005 e Maggio 2008. Le caratteristiche dei pazienti ritenute significative per la valutazione di PFS e OS sono state: età, sesso, performance status dell' *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), precedente terapia sistemica, precedente radioterapia, numero di siti metastatici e criteri prognostici secondo il *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), che include 5 fattori di rischio. Sono stati analizzati 19 SNPs in 7 geni coinvolti nella farmacocinetica (ABCB1, ABCG2, NR1I2, NR1I3, CYP3A5, CYP1A1 e CYP1A2) e 11 SNPs in 4 geni coinvolti nella farmacodinamica di sunitinib (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGR- α , FLT-3). Gli SNPs analizzati sono stati scelti sulla base della frequenza allelica (> 0.2 nella popolazione caucasica), rilevanza clinica desunta da studi precedenti o sull'ipotesi che il cambiamento dell'amminoacido indotto dalla presenza dello SNP implichi un cambiamento funzionale della proteina.

Analisi statistica – La PFS è stata definita come il tempo tra il primo giorno di somministrazione di sunitinib e l'inizio della progressione della patologia (*progressive disease*, PD) in accordo ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, o all'insorgenza di morte. Se i pazienti non presentavano PD o morte, PFS è stata valutata al tempo dell'ultimo *follow-up*. L'OS è stata definita come il tempo tra il primo giorno di somministrazione del farmaco e la data della morte del paziente. L'analisi è stata effettuata attraverso Kaplan-Meier e regressione di Cox, a seconda delle variabili testate. La relazione tra gli SNPs e gli aplotipi con PFS e OS sono stati testati mediante analisi univariata con il metodo delle Kaplan-Meier. Variabili con un $P \leq 0.1$ sono state selezionate come variabili per le analisi multivariate della regressione di Cox. Il rapporto di rischio (*hazard ratio*, HR) è stato calcolato considerando i pazienti con il genotipo ed i fattori clinici più comuni come gruppo di riferimento.

Fattori farmacogenetici per sunitinib e PFS – Soltanto gli SNPs dei geni legati alla farmacocinetica del farmaco si sono rivelati predittivi per una migliore PFS. Una prolungata PFS si riscontra in pazienti con allele A per CYP3A5 rs776746 (HR: 0.266; 95% CI, 0.079-0.892, $P = 0.017$), assenza di una copia dell'aplotipo CAT (rs2307424, rs2307418, rs4073054) per NR1I3 (HR: 1,758; 95% CI, 1,108-2,790, $P =$

0.021), presenza dell'allele C per NR1I2 rs2276707 ($P = 0.025$), presenza dell'allele C per NR1I2 rs3814055 ($P = 0.032$) presenza di una copia dell'aplotipo TCG (rs1045642, rs1128503 e rs2032582) per ABCB1 (HR: 0,522; 95% CI, 0,287-0,950, $P = 0.072$) e presenza della'allele A per ABCG2 rs2231137 ($P = 0.077$). Insieme ai 5 fattori di rischio MSKCC, il numero dei siti metastatici e questi SNPs è stato elaborato il modello multivariato di Cox. L'analisi multivariata conferma la significatività anche per i criteri prognostici secondo MSKCC (HR: 1,988; 95% CI, 1,394-2.837), per numero di siti metastatici (HR: 1.400; 95%CI, 1.042-1.880) e per l'età (HR: 1.031; 95% CI, 1.003-1.060).

Fattori farmacogenetici per sunitinib e OS – L'analisi univariata rivela un significativo aumento dell' OS in presenza dell'allele C per NR1I2 rs3814055 ($P = 0.017$). Inoltre, per i geni coinvolti nella farmacodinamica, la presenza dell'aplotipo GCGT (rs35597368, rs1800810, rs1800813 e rs1800812) per PDGFR- α e la presenza dell'allele A per VEGFR-2 rs1870377 sono anch'essi associati ad un aumento della OS ($P = 0.002$ e $P = 0.022$, rispettivamente). L'analisi multivariata conferma che i criteri prognostici secondo MSKCC (HR: 2.273; 95% CI, 1.595-3.238) e la presenza dell'allele A in VEGFR-2 rs1870377 (HR: 2.907; 95% CI, 1.224-6.903) sono in grado di predire in modo significativo una prolungata OS.

Profilo genetico favorevole ed outcome terapeutico – I pazienti portatori del profilo genetico definito favorevole (allele A per CYP3A5, aplotipo TCG per ABCB1 o assenza di una copia dell'aplotipo CAT per NR1I3) sono risultati 95 e hanno mostrato migliori PFS e OS (PFS media: 13.1 vs 7.5 mesi, $P = 0.001$; OS media: 19.9 vs 12.3 mesi, $P = 0.009$). L'analisi multivariata che include i fattori clinici mostra un valore predittivo di questi polimorfismi per PFS (HR: 0.541; 95% CI, 0.340-0.860, $P = 0.009$) e una tendenza simile, ma non significativa, per OS.

Questo studio esplorativo mostra come 3 caratteristiche cliniche (criteri prognostici secondo MSKCC, numero di siti metastatici ed età) e SNPs in geni coinvolti solamente nella farmacocinetica di sunitinib siano fattori predittivi indipendenti di una migliore PFS in pazienti affetti da mRCC a cellule chiare. Pazienti portatori dell'allele A per CYP3A5 rs776746, assenza di una copia dell'aplotipo CAT (rs2307424, rs2307418, rs4073054) per NR1I3 e presenza dell'aplotipo TCG (rs1045642, rs1128503, rs2032582) per ABCB1 mostrano una PFS prolungata.

I risultati dello studio necessitano di ulteriori studi farmacocinetici, in una popolazione di pazienti sottoposti a terapia con sunitinib, per delucidare il ruolo di queste determinanti genetiche sull'esposizione e sull'efficacia di sunitinib.

Parole chiave: tumore renale, sunitinib, farmacogenetica e sopravvivenza libera da malattia.

Riferimento bibliografico

Van der Veldt AA, et al. Clin Cancer Res. 2010 Nov 19. [Epub ahead of print].

STUDIO DI ASSOCIAZIONE TRA I POLIMORFISMI GENETICI MDR1 E 5-HT2C E LE ALTERAZIONI METABOLICHE INDOTTE DA ANTIPSICOTICI IN DONNE CON DISTURBI DI SCHIZOFRENIA

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

Gli antipsicotici di seconda generazione (SGAs) hanno dimostrato una sensibile efficacia rispetto ai neurolettici "classici" in quanto si caratterizzano per una notevole riduzione degli effetti collaterali, che tanto gravano sulla maneggevolezza dei neurolettici, come la limitata incidenza di effetti extra-piramidali. Tuttavia è stato sottolineato recentemente un possibile collegamento tra l'uso di SGAs e l'insorgenza di anomalie del metabolismo, quali iperglicemia e iperlipidemia, nei pazienti trattati con SGA rispetto a quelli trattati con antipsicotici tipici. Tali anomalie possono determinare l'insorgenza di una sindrome metabolica (SM) con obesità addominale già molto frequente nei pazienti schizofrenici. Dal momento che la SM è associata ad alta morbilità e aumento del rischio di inefficacia del trattamento antipsicotico sono state analizzate possibili cause di tale associazione morbosa. Sono state proposte molte spiegazioni possibili per giustificare tale associazione, ivi compreso un legame biologico tra le patologie e lo stile di vita condotto dai pazienti, come l'assunzione di una dieta ricca di grassi, il fumo e la mancanza di esercizio fisico. Tuttavia, evidenti

differenze interindividuali suggeriscono che una predisposizione di tipo genetico possa avere un ruolo importante. Sembra che il polimorfismo del recettore 5-HT_{2C}, su cui sia l'olanzapina che il risperidone hanno forti effetti antagonisti, sia uno dei principali geni candidati per l'aumento di peso e l'iperglicemia. Il ruolo del polimorfismo, della regione del promotore -759CT(rs3813929) per 5-HT_{2C}, nell'aumento di peso indotto da SGAs è stato già ampiamente studiato, (Basile VS et al. *Lancet* 2002; 360: 1790–1791 // De Luca V et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 697–704). La P-glicoproteina (P-gp) è ampiamente localizzata nelle membrane luminali delle cellule endoteliali nei capillari cerebrali che formano la barriera emato-encefalica. L'olanzapina è classificata come un intermedio e il risperidone come un forte substrato della P-gp. Quindi la P-gp può, in varia misura, influenzare l'accesso degli antipsicotici al cervello. La P-glicoproteina è codificata dal gene MDR1 (multidrug resistance proteins o ABCB1). Due SNPs funzionali potrebbero influenzare l'espressione del MDR1: una mutazione silente, C3435T, nell'esone 26(rs1045642) e uno SNPs nell'esone 21, G2677T, (rs2032582).

Partendo da queste evidenze, in questo articolo pubblicato su *The Pharmacogenomics Journal* da MR Kuzman et al., è stata analizzata l'associazione tra i polimorfismi di 5-HT_{2C} (-759CT) e MDR1(C3435T e G2677T) e le anomalie metaboliche in donne schizofreniche drug-naive. In questo studio è stata analizzata una coorte di 101 donne, di età compresa tra 18 e 50 anni, caucasiche. Delle 101 pazienti incluse nello studio, 17 avevano già sviluppato i sintomi della sindrome metabolica prima dell'inizio del trattamento con SGAs, continuando a presentarli anche dopo 3 mesi di trattamento. Dopo 3 mesi di trattamento con SGAs, 15 delle altre 84 pazienti hanno sviluppato sintomi di sindrome metabolica. Tutte le pazienti sono state trattate per 3 mesi con olanzapina (N=61, 5-20mg/die) o risperidone (N=40, 2-5mg/die). Le procedure di genotipizzazione per l'analisi della variante allelica -759CT del gene 5-HT_{2C} e l'analisi dei polimorfismi 2677G/T/A e C3435T sono state descritte in un precedente lavoro (MR Kuzman et al. *Psychiatry Res* 2008; 160: 308–315).

I risultati di questo studio hanno evidenziato un'associazione significativa nell'assenza della variante allelica -759C di 5-HT_{2C} con un maggior aumento della circonferenza vita ($p=0,03$) e con un maggior livello di glucosio a digiuno ($p=0,046$) dopo i 3 mesi di terapia. Tuttavia, quando le pazienti trattate con olanzapina e risperidone sono stati analizzate separatamente, la significatività statistica è stata ottenuta solo per le pazienti trattate con olanzapina ($p=0,017$). Da ulteriori analisi per sottogruppi, ad es. le pazienti fumatrici, risultava significativa l'assenza della variante allelica -759C e l'aumento della trigliceridemia. L'aumento della circonferenza vita non è stata associata ai genotipi di MDR1. Nessuna associazione è stata riscontrata tra l'aumento di pressione sanguigna, colesterolo totale, HDL, LDL con i polimorfismi genetici di 5-HT_{2C} e MDR1 e tra i polimorfismi di MDR1 e l'aumento dei trigliceridi.

I risultati principali, quindi, di questo studio sono: (1) associazioni significative tra l'induzione da SGAs di ridotta tolleranza al glucosio e aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi per la variante -759C per 5-HT_{2C} e associazione al limite della significatività tra l'induzione di SGAs di aumento della circonferenza vita per la variante -759C di 5-HT_{2C} (2) significativa associazione tra olanzapina e ridotta tolleranza al glucosio e il polimorfismo G2677T di MDR1.

Questi risultati sono coerenti con l'ipotesi che l'obesità addominale è causa di sindrome metabolica, che genera resistenza all'insulina, iperinsulinemia, ridotta tolleranza al glucosio e, infine, dislipidemia e diabete. Anche se il diabete è stato osservato nelle pazienti come un fattore separato, ed eventualmente correlato alla schizofrenia, anche prima dell'uso di antipsicotici, potrebbe essere possibile che l'uso di olanzapina aumenti la predisposizione agendo da potenziale diabetogeno. Inoltre, il minor numero di pazienti trattate con risperidone potrebbe spiegare perché le associazioni delle varianti di MDR1 e disturbi metabolici non sono risultate significative, nonostante il risperidone sia un forte substrato per MDR1, se confrontato con l'olanzapina. Pertanto, oltre all'aumento di peso, il follow-up di altre anomalie metaboliche fornisce ulteriori dati e una visione più completa sui disturbi metabolici connessi con l'uso di antipsicotici nelle pazienti con schizofrenia. Sarà importante convalidare questi risultati in grandi coorti di pazienti, in un lungo follow-up per confermare questi polimorfismi quali potenziali marcatori di anomalie metaboliche da uso di SGAs.

C'è una possibile influenza dei polimorfismi genetici -759CT di 5-HT_{2C} e G2677T-C3435T di MDR1 sulla ridotta tolleranza al glucosio e di -759CT di 5-HT_{2C} per l'aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi che porterebbe a sviluppare alterazioni metaboliche nelle pazienti trattate con olanzapina.

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

Parole chiave: schizofrenia, sindrome metabolica, 5HT2C, MDR1, antipsicotici.

Riferimento bibliografico:

MR Kuzman et al. The Pharmacogenomics Journal (2011) 11, 35–44.

**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 Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Greta Milani (Azienda Ospedaliera – Polo Universitario “Luigi Sacco”, Milano) Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott.ssa Domenica L’Insalata (Università di Bologna) Dott.ssa Sabrina Angelini (Università di Bologna) Dott.ssa Eleonora Turrini (Università di Bologna) Dott.ssa Virginia Paribello (Seconda Università di Napoli)
Supervisione	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano) Prof. Armando Genazzani (Università del Piemonte Orientale)

Archivio SIF-Farmacogenetica 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@sigr.it; sif.informazione@sigr.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-Farmacogenetica" 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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
