



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

Sommario

- Studio retrospettivo sull'impatto di varianti farmacogenetiche sulla tossicità del paclitaxel e sulla sopravvivenza in pazienti con cancro ovarico
- La valutazione clinica comprende anche il sequenziamento del genoma
- Un polimorfismo nella regione promoter nel gene della citidina deaminasi è correlato a comparsa di grave sindrome mano-piede da capecitabina
- Effetto farmacogenetico di un polimorfismo in Stromelisina (MMP3) sul rischio di ictus in relazione al trattamento antipertensivo
- Differente impatto dei polimorfismi del gene CYP2C19 sull'effetto antiaggregante del clopidogrel e della ticlopidina
- Polimorfismi a singolo nucleotide di ABCB1 determinano la risposta al Tacrolimus nei pazienti con colite ulcerosa
- Varianti geniche implicate nella biogenesi dei microRNA ed i polimorfismi situati in regioni target di microRNA modificano il rischio di carcinoma ovarico, la sopravvivenza e la risposta al trattamento chemioterapico.

STUDIO RETROSPETTIVO SULL'IMPATTO DI VARIANTI FARMACOGENETICHE SULLA TOSSICITÀ DEL PACLITAXEL E SULLA SOPRAVVIVENZA IN PAZIENTI CON CANCRO OVARICO

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Paclitaxel (PA) è un antitumorale altamente attivo utilizzato nel trattamento del cancro al seno, al polmone e all'ovaio. Nel tumore ovarico avanzato, il tasso di risposta iniziale è circa dell'80% ma successivamente la maggior parte dei pazienti va incontro a progressione. La dose di PA somministrata a ciascun soggetto è normalizzata in base alla superficie corporea, tuttavia spesso si manifestano episodi di tossicità quali neutropenia, neuropatia, artralgia, mialgia, alopecia, nausea, che possono portare ad una riduzione della dose o nei casi peggiori, a sospensione del trattamento; tossicità ed effetti clinici del PA differiscono molto tra i pazienti e questo rimane un problema rilevante con implicazioni sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita dei pazienti.

Lo studio è stato volto all'investigazione di polimorfismi a singolo nucleotide implicati nel metabolismo e nel trasporto di PA quali possibili responsabili della variabilità interindividuale nella tossicità e negli effetti.

PA è metabolizzato a composto inattivo dal CYP2C8 e dal 3A4 nel fegato, ed è substrato della glicoproteina P codificata dal gene ABCB1.

Lo scopo dello studio è stato, primariamente, quello di valutare l'impatto delle varianti CYP2C8*3, ABCB1 C1236T, G1236T e C3435T sulla tossicità di PA e sulla sopravvivenza; secondariamente, quello di esplorare il ruolo di altre varianti in CYP1B1, CYP3A4/5, SLCO1B3, ABCC1, ABCC2, ABCG2 e ABCC10.

Lo studio ha coinvolto 119 pazienti di etnia caucasica trattati con paclitaxel (175 mg/m²) e carboplatino, facenti parte dei trials AGO-OVAR-9 (OVAR-9) ($n = 83$) o NGSO-OC9804 (TEC) ($n = 99$). Entrambi i trials paragonavano un regime terapeutico di tre composti con il trattamento standard paclitaxel/carboplatino in pazienti con cancro ovarico epiteliale primario; per quanto riguarda OVAR-9 gli endpoints primario e secondario sono stati la *overall survival* (OS), la *progression free survival* (PFS), tasso di risposta, durata della risposta, tossicità e qualità della vita. Nel trial TEC invece gli endpoints sono stati PFS e OS, tossicità e qualità della vita.

I criteri di eleggibilità nello studio sono stati la partecipazione ad uno dei due trials, la randomizzazione del trattamento, disponibilità di tessuto in paraffina o formalina-fissato, e disponibilità di dati sul follow-up.

Sono stati analizzati 22 SNPs in 10 geni; per 57 pazienti era disponibile sia il tessuto tumorale che quello sano; nel 2,3% dei casi sono state riscontrate differenze di genotipo e quindi questi non sono stati tenuti in considerazione.

Per quanto riguarda gli SNPs CYP2C8*3, ABCB1 C1236T, G2677T/A e C3435T, non sono state riscontrate associazioni statisticamente significative con depressione dei neutrofilici e neuropatia sensoriale; inoltre nessuno dei polimorfismi selezionati per l'analisi primaria ha mostrato trend associativi con OS. Questi dati sono tuttavia in contrasto con quelli riportati nel 2005 da Nakajima et al. (Pharmacokinetics of paclitaxel in ovarian cancer patients and genetic polymorphism of CYP2C8, CYP3A4 e MDR1) e nel 2006 da Sissung et al. (Association of ABCB1 genotypes with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy and neutropenia).

L'analisi esplorativa ha previsto, invece, l'impiego di 190 tests di associazione tra SNPs e particolari tossicità; da questi sono stati trovati 7 polimorfismi aventi $P\text{-value} < 0.05$.

ABCB1 G1199A, in particolare, è risultato essere associato con un aumentato rischio di morte con *hazard ratio* di 2.03 (95% CI 1.08-3.83), $P = 0.03$.

In conclusione, questo studio è stato volto ad investigare varianti genetiche note di geni coinvolti nel metabolismo e nel trasporto di paclitaxel come responsabili della variabilità nella tossicità e nella sopravvivenza, in pazienti affetti da cancro ovarico; non sono stati riscontrati risultati statisticamente significativi. Lo studio ha previsto, inoltre, un'analisi esplorativa durante la quale sono stati testati ulteriori polimorfismi a singolo nucleotide; da questa è emerso che lo SNPs ABCB1 G1199A sembra essere associato con un aumentato rischio di morte.

Parole chiave: Tumore ovarico, paclitaxel, CYP2C8, ABCB1.

Riferimento bibliografico

Bergmann TK, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2011 Feb 16. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21327421>.

LA VALUTAZIONE CLINICA COMPRENDE ANCHE IL SEQUENZIAMENTO DEL GENOMA

A cura della Dott.ssa Greta Milani

Negli ultimi anni, il progresso tecnologico ha permesso la diminuzione del costo delle analisi genomiche e, di conseguenza, ne ha aumentato la disponibilità, senza però favorire l'utilizzo delle informazioni genetiche nella pratica clinica.

La velocità e il costo ridotto del sequenziamento del genoma individuale, in particolare, permettono di ottenere una grande quantità di dati che richiedono analisi di associazione di varianti rare per la valutazione del rischio genetico e per l'individualizzazione della terapia. Spesso, tuttavia, gli strumenti analitici disponibili non sono sufficienti per rendere accessibili questi dati nel contesto clinico: non è stato ancora formalmente definita l'utilità clinica di questi risultati.

Gli autori hanno condotto questo studio con l'intenzione di renderlo la prima analisi integrata dei dati ottenuti dal sequenziamento di un genoma individuale nel contesto clinico.

È stato scelto un individuo di sesso maschile, di 40 anni, con storia familiare di patologia coronarica, aneurismi dell'aorta addominale e decessi improvvisi.

Alla valutazione medica, il soggetto è risultato in buona salute, senza sintomi e ha dichiarato di non ricevere alcun trattamento farmacologico; gli esami di laboratorio, il cardiogramma e il test cardiopolmonare da sforzo hanno restituito valori nella norma. Il DNA è stato estratto da sangue intero periferico e successivamente sequenziato per un totale di circa 148GB di dati. Le sequenze ottenute sono state confrontate con quelle di riferimento presenti nel database del National Center for Biotechnology: gli autori hanno individuato 2,6 milioni di variazioni a singolo nucleotide (*single nucleotide polymorphism*, SNP) e 752 variazioni del numero di copie (*copy number variation*, CNV) che sono state riconfermate utilizzando altre metodiche.

Le analisi condotte si sono focalizzate su:

1. Variazioni su geni coinvolti in patologie rare ed ereditarie, utilizzando il Human Genome Mutation Database (HGMD) e Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM), per identificare eventuali geni o mutazioni associati a patologie monogeniche. Sono stati applicati, inoltre, algoritmi sul rischio di sviluppare patologie in base alle frequenze alleliche, alla conservazione e alla distruzione dei domini proteici.
Tramite il sequenziamento del DNA del paziente e dei suoi familiari, gli autori hanno evidenziato la presenza di varianti rare a livello di geni coinvolti nella morte cardiaca improvvisa (*TMEM43*, *DSP* e *MYBPC3*). Inoltre, il genoma del paziente presenta 3 nuove varianti, potenzialmente dannose, associate, in precedenza, allo sviluppo di emocromatosi (non diagnosticata al soggetto nemmeno dopo analisi approfondite) e di una nuova mutazione di stop implicata nell'iperparatiroidismo e nei tumori paratiroidei (non presenti a livello familiare).
2. Farmacogenomica, valutando oltre 650 varianti, presenti sul sito di PharmGKB, associate a fenotipi di risposta ai farmaci, sono state rinvenute 64 varianti note e 12 SNP, non conservativi, in geni chiave della risposta farmacologica.
In particolare, il paziente è risultato essere portatore in eterozigosi di una mutazione nulla sul gene *CYP2C19*, coinvolto nel metabolismo degli agenti antiaggreganti (*Clopidogrel*). È stato dimostrato che soggetti portatori di questa variante, in trattamento farmacologico con *Clopidogrel*, abbiano un rischio aumentato di sviluppare eventi cardiovascolari. Inoltre, il soggetto richiederebbe dosi di *Warfarin* più basse a causa di tre varianti alleliche a livello dei geni *VKORC1* e *CYP4F2*. Sono state poi rilevate nel suo genoma delle varianti associate ad una migliore risposta al trattamento con statine. Tuttavia, non sono state evidenziate varianti a livello degli enzimi coinvolti nel metabolismo della maggior parte dei farmaci (*CYP2D6*, *CYP3A4* e *CYP2C9*).
3. Rischio di malattia correlato, creando un database SNP-patologia per integrare le varianti genetiche più comuni e il rischio di sviluppare alcune patologie, gli autori hanno identificato i rapporti di probabilità di malattia per i diversi blocchi di aplotipi.
Per quanto riguarda, ad esempio, l'infarto del miocardio (MI), 6 SNP rivelano la predisposizione alla patologia e 2 varianti, invece, sono ritenute "protettive". Il paziente studiato è anche portatore di *markers* di rischio a livello del locus 9p21 e della variante rara del gene *LPA*, con livelli di lipoproteina molto elevati e conseguente rischio di eventi cardiovascolari.
4. Interazioni gene-ambiente, valutando il rischio genetico di sviluppare una patologia nel contesto di fattori, ambientali e comportamentali, di modificazione e di condizioni predisponenti, è stato stimato che il paziente ha una probabilità ridotta di rischio di ipertensione rispetto alla popolazione generale (16,8%), mentre ha un elevato rischio genetico di obesità, che andrebbe implementato con l'analisi dei fattori ambientali predisponenti. Attualmente, tuttavia, non esistono sistemi statistici in grado di integrare tra loro queste variabili in modo da stabilire i potenziali effetti combinati.

Al termine delle analisi condotte, gli autori hanno discusso sulla possibilità e sull'utilità di questo approccio clinico per lo studio di patologie gravi, ereditarie o per la valutazione di rischi su patologie più comuni identificando che al momento lo stato dell'arte, l'enorme quantità di informazioni ottenute dal sequenziamento dell'intero genoma risulta difficile da interpretare e da trasmettere alla pratica clinica in maniera chiara e precisa. Tuttavia gli autori propongono di far pervenire i dati a genetisti clinici, a consulenti genetici e a direttori di laboratorio che possano valutare tutte le informazioni ottenute. Si cerca, all'interno della discussione medica ed etica, di incorporare nella maniera più appropriata la valutazione degli alleli di rischio rilevati dopo il sequenziamento.

Questo lavoro ha dimostrato che il sequenziamento dell'intero genoma può essere utile e rilevante dal punto di vista clinico per le numerose informazioni che è in grado di fornire sui pazienti, in particolare per coloro che hanno casi di patologie rilevanti in famiglia.

Come detto dagli stessi autori, il fattore limitante di questo approccio sta nella difficoltà di integrare le informazioni genetiche ottenute nel campo della cura clinica. È necessario creare degli strumenti che possano valutare i dati genetici di varianti, comuni o rare, insieme con i dati clinici allo scopo di intergrarli in una medicina personalizzata.

Inoltre, sarebbe opportuno cominciare a pensare ad un approccio di cura attraverso l'interazione, alla luce dei dati clinici, di un team di professionisti che includa non solo medici, ma anche genetisti, esperti di etica e membri di organizzazioni sanitarie.

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

Parole chiave: sequenziamento, genome-wide, SNP, genoma, farmaco genomica.

Riferimento bibliografico

Ashley EA, et al. Lancet. 2010 May 1;375(9725):1525-35.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2937184/pdf/nihms-221253.pdf>

UN POLIMORFISMO NELLA REGIONE PROMOTER NEL GENE DELLA CITIDINA DEAMINASI È CORRELATO A COMPARSA DI GRAVE SINDROME MANO-PIEDE DA CAPECITABINA

A cura della Dott.ssa Marzia Del Re

La capecitabina è un profarmaco orale del 5-fluorouracile (5-FU) ampiamente utilizzato nel trattamento dei tumori gastrointestinali, dell'area testa-collo e della mammella. L'attivazione da profarmaco a molecola attiva avviene in un processo a tre fasi in cui la capecitabina viene prima metabolizzata dalla carbossilesterasi-2 (CES2), poi dalla citidina deaminasi (CDA) ed infine dalla timidina fosforilasi (TP) che la converte in 5-FU. Il 5-FU agisce a sua volta inibendo la timidilato sintetasi (TS) e viene trasformato a metabolita inattivo dalla diidropirimidina deidrogenasi (DPD). La sindrome mano-piede (HFS), che si manifesta con desquamazione delle zone cheratinizzate delle mani e dei piedi, è uno tra gli eventi avversi più importanti che limitano il trattamento con capecitabina fino alla sua interruzione e si manifesta in circa il 30% dei soggetti trattati. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la possibile correlazione tra HFS indotta da capecitabina ed i polimorfismi dei geni coinvolti nel suo metabolismo.

In questo studio Caronia D, et al (Clin Cancer Res, 2011) hanno esaminato, in un campione di 130 pazienti con diagnosi di tumore del colon (28%) o della mammella (72%) la relazione tra HFS e polimorfismi di CES2, CDA, TP, TS, DPD. La gravità della HFS è stata determinata secondo i criteri del National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (versione 2), considerando, ai fini dello studio, i gradi da 0 a 2 come nulla o bassa tossicità ed il grado 3 come alta tossicità. I polimorfismi esaminati per CDA sono stati il -451C>T (rs532545), il -92A>G (rs602950) ed il 79A>C (rs2072671); per DPD l'IVS14+1G>A (rs3918290); per CES2 il 1613-108G>A (rs2241409), il 268+947A>T (rs11568314), il 269-683G>A (rs11568311) e l'823C>G (rs11075646); per TP il 516+27A>G (rs470119), il 1412C>T (rs11479) ed il 972C>T (rs131804); infine per TS la doppia o tripla ripetizione tandem di 28bp, incluso il polimorfismo G>C nella regione 5' e la delezione di 6bp nella regione 3'. L'analisi è stata condotta estraendo DNA genomico da campioni di sangue periferico ed i genotipi sono stati determinati utilizzando KASPar SNP genotyping system (KBioscience, Hoddesdon, UK), per la discriminazione allelica è stato utilizzato ABI PRISM 7900 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA). Per i polimorfismi di TS è stata utilizzata la tecnica PCR-RFLP e sequenziamento automatico. Nel 41% dei pazienti è stato osservato sviluppo di HFS di grado 3 ed in questi risultava un'associazione significativa per il polimorfismo -451C>T di CDA, in particolare l'allele T era associato ad un'incidenza maggiore di sviluppo di HFS. Poiché non è stata trovata associazione tra questo polimorfismo e l'espressione dell'mRNA di CDA in un esperimento condotto su linee cellulari EBV-linfoblastoidi, sono state analizzate altre varianti genetiche nella zona

promoter di CDA. Da questa analisi secondaria è stato trovato un polimorfismo, il -31delC (rs3215400), significativamente associato ad HFS ed a totale espressione del gene CDA, che mostrava che i portatori di almeno un allele C avevano un rischio più basso di sviluppare HFS di grado 3, rispetto agli individui omozigoti per l'allele deleto, poiché l'allele deleto porta alla cancellazione di un sito di trascrizione E2F.

Il genotipo CDA che presenta l'allele deleto per il polimorfismo -31delC mostra una significativa associazione con un aumento del rischio di sviluppare HFS in seguito a trattamento con capecitabina.

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 nei pazienti in trattamento con fluoropirimidine, poiché in presenza di grave HFS, spesso, si va incontro alla sospensione del trattamento.

Parole chiave: capecitabina, polimorfismi, sindrome mano-piede

Riferimento bibliografico

D, et al., Clin Cancer Res. 2011 Feb 16. [epub ahead of print]

<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2011/02/16/1078-0432.CCR-10-1741.abstract>

EFFETTO FARMACOGENETICO DI UN POLIMORFISMO IN STROMELISINA (MMP3) SUL RISCHIO DI ICTUS IN RELAZIONE AL TRATTAMENTO ANTIPERTENSIVO

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

L'ictus è la terza causa di morte negli Stati Uniti, e la causa maggiore di invalidità permanente. I fattori alla base della patogenesi dell'ictus sono aterosclerosi ed ipertensione, al persistere dei quali si riduce il rapporto tra elastina e collagene nella matrice arteriosa, di conseguenza diminuisce la compliance arteriosa e aumenta la pressione sanguigna (BP). Stromelisinasi-1 [metalloproteinasi di matrice 3 (MMP3)] è un importante regolatore enzimatico del rimodellamento della matrice extracellulare, secreto dalle cellule connettivali. MMP3 sfalda numerosi tipi di collagene in vari siti del dominio a elica e degrada altri costituenti della matrice extracellulare, quali proteoglicani, fibronectina e laminina. Uno polimorfismo molto comune, MMP3 5A/6A, consistente in 5 o 6 residui adenosinici, rispettivamente, è localizzato nell'elemento responsivo all'interleuchina 1, nella regione del promotore di MMP3. L'allele 6A è stato in precedenza associato con la ridotta espressione di MMP3, l'allele 5A con instabilità delle placche ateromatose ed infarto del miocardio (MI), per questo soggetti eterozigoti sono considerati avere il bilancio migliore fra accumulo e degradazione della matrice. Sebbene la presenza dell'allele 6A sia stato descritto come predisponente alla stenosi carotidea, noto fattore di rischio per l'ictus, nessuno studio ha finora correlato direttamente uno dei due alleli al rischio di ictus. Alla luce di questo gli autori con lo studio GenHAT (*Genetic of Hypertension Associated Treatment study*), hanno voluto valutare l'influenza del polimorfismo MMP3 5A/6A sul manifestarsi di ictus e la sua influenza sull'*outcome* di farmaci antipertensivi, sfruttando la popolazione arruolata nel trial clinico ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial*). Nel trial sono stati arruolati 42418 pazienti con ipertensione sistolica (SBP) o diastolica (DBP) ed uno o più fattori di rischio di malattia cardiovascolare. I partecipanti sono stati randomizzati ad uno dei 4 bracci di trattamento: clortalidone, lisinopril, amlodipina, e doxazosina, in rapporto di 1.7:1:1:1, rispettivamente. Tutti i pazienti sono stati trattati a partire dalla dose efficace più bassa, ed incrementando il dosaggio fino al controllo della pressione arteriosa (SBP < 140 mmHg e DBP < 90 mmHg). In assenza di controllo della BP anche con la dose massima, è stato aggiunto un agente di seconda linea (reserpina, clonidina o atenololo) e/o uno di terza linea (idralazina). Nello studio sono stati genotipizzati per il *locus* MMP3 21309 pazienti (sono stati esclusi i pazienti randomizzati con doxazosina, poiché il trattamento è stato interrotto precocemente). La frequenza allelica dello SNP MMP3 5A/6A differisce significativamente in funzione dell'etnia: l'allele 5A è molto più comune negli americani europei (EAs) rispetto agli individui di razza nera.

Dopo un follow-up mediano di 4.6 anni, il genotipo 5A/6A è risultato essere associato al minor tasso di ictus [6.8 per 1000 persone all'anno (PYs)], seguito dal 5A/5A (7.5 per 1000 PYs); il genotipo 6A/6A correla invece con il tasso più elevato (11.1 per 1000 PYs). Inoltre, i partecipanti allo studio di etnia nera hanno

mostrato una risposta lievemente maggiore al trattamento (cambiamenti in SBP di 2.2 mmHg, a 6 mesi dall'inizio del trattamento, $P < 0.0001$). L'analisi dell'interazione etnia-trattamento ha evidenziato che gli individui di etnia nera in trattamento con lisinopril hanno un rischio maggiore di ictus [hazard ratio (HR) = 1.81; 95% CI, $P = 0.0002$]. Il dato sull'etnia può dunque costituire un valido surrogato del genotipo MMP3, nella scelta del trattamento, sebbene i valori di probabilità non superino la soglia di significatività corretta con il metodo di Bonferroni, e lo SNP non sia in equilibrio di Hardy-Weimberg né per gli individui neri ($P = 0.008$), né per gli EAs ($P = 0.00004$).

Ogni combinazione fra genotipo e trattamento farmacologico è stata confrontata con il gruppo 6A/6A di individui randomizzati a clortalidone. In un modello multivariato aggiustato per età, colesterolo totale, razza nera, sesso, fumo, SBP, DBP, e diabete, la correlazione fra individui 5A/5A e trattamento con lisinopril risulta significativa (HR = 0.51; 95% CI, da 0.31 a 0.85; $P = 0.009$), mentre non vi è correlazione fra genotipo 5A/6A e trattamento con lisinopril ($P = 0.08$). Non vi sono differenze farmacogenetiche significative, dovute al genotipo MMP3, nel grado di ictus in pazienti che hanno assunto amlodipina rispetto al clortalidone, né in coloro che assumevano doxazosina in confronto a clortalidone. I risultati suggeriscono che, per individui ipertesi omozigoti 5A per il gene MMP3, l'inibizione dell'enzima che converte l'angiotensina, è un trattamento più efficace rispetto al clortalidone, mentre per gli individui eterozigoti per l'allele 6A il clortalidone è più efficace rispetto al lisinopril, infine negli omozigoti 6A/6A lisinopril potrebbe non essere efficace quanto il clortalidone. In generale, nel gruppo trattato con lisinopril c'è un rischio significativamente più alto di ictus in confronto al clortalidone. Questo effetto potrebbe essere parzialmente mediato dal genotipo MMP3. Sebbene non ci sia associazione significativa tra genotipo MMP3 ed ictus, lo studio, coerentemente con studi precedenti, conferma che gli eterozigoti 5A/6A hanno il minor grado di ictus.

In conclusione, i risultati dello studio *GenHAT* mostrano che il genotipo MMP3 5A/6A può rappresentare un utile marker genetico per determinare a quali individui somministrare lisinopril nel trattamento di prima linea dell'ipertensione, e su quali evitarlo, preferendo il clortalidone, nell'ottica di prevenzione dell'ictus. Inoltre il dato sull'etnia può costituire un valido surrogato del genotipo MMP3, nella scelta del miglior trattamento.

Parole chiave: stromelisina, ipertensione, ACE inibitori

Riferimento bibliografico

Sherva R, et al. Stroke. 2011 Feb;42(2):330-5.

<http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/42/2/330>

DIFFERENTE IMPATTO DEI POLIMORFISMI DEL GENE CYP2C19 SULL'EFFETTO ANTIAGGREGANTE DEL CLOPIDOGREL E DELLA TICLOPIDINA

A cura del Dott. Vittorio Simeon

La doppia terapia anticoagulante con aspirina e derivati delle tienopiridine è ampiamente raccomandata nella prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con stenosi coronarica (Coronary artery disease - CAD) e sottoposti ad impianto di stent. Il clopidogrel, un derivato tienopiridinico, è un pro-farmaco; viene convertito in un metabolita attivo dall'enzima citocromo P450 2C19 in grado di inibire irreversibilmente il recettore purinergico P₂Y₁₂. Polimorfismi a carico di CYP2C19 riducono l'effetto antiaggregante del clopidogrel ed incrementano il rischio di eventi ischemici come la trombosi dello stent.

I polimorfismi di CYP2C19 non sono rari, e gli eventi legati alla presenza di tali polimorfismi possono diventare spesso un'importante complicanza clinica. Di conseguenza, sembrerebbe molto importante impostare la terapia antiaggregante in base al profilo genetico di CYP2C19 dei pazienti.

Un altro derivato tienopiridinico, la ticlopidina, è in grado di esercitare un effetto protettivo per i pazienti in terapia per la prevenzione della trombosi dello stent e di numerosi eventi cardiovascolari. Anche la ticlopidina è un pro-farmaco ed è metabolizzato da molteplici CYP, incluso il CYP2C19, tuttavia non è stata evidenziata un'influenza dei polimorfismi di CYP2C19 sull'efficacia terapeutica della ticlopidina.

Nel recente studio pubblicato da *Maeda et al.* su *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, è stata analizzata l'influenza dei polimorfismi di CYP2C19 sull'effetto antiaggregante della ticlopidina e del clopidogrel in pazienti giapponesi con CAD.

Sono stati reclutati dal Centro Cardiovascolare e Respiratorio di Aichi 165 pazienti di età maggiore ai 20 anni con CAD sottoposti ad impianto di stent. I pazienti reclutati erano stati trattati per più di quattro settimane solo con aspirina (100 mg qd), con aspirina (100 mg qd) più clopidogrel (75 mg qd), o con aspirina (100 mg qd) più ticlopidina (100 mg bid). Le seguenti categorie di pazienti sono state escluse dallo studio: i pazienti in terapia durante i sette giorni precedenti al reclutamento con qualsiasi altro agente antiaggregante o anticoagulante, come warfarin, eparina, cilostazolo, limaprost, sarpogrelato o carbazocromo; i pazienti con anemia severa (emoglobina <8g/dl). Sono stati inoltre reclutati 9 volontari sani. Tutti i soggetti erano giapponesi e sono stati inclusi nello studio dopo aver sottoscritto il consenso informato. I campioni di sangue venoso raccolti in tubi contenenti sodio citrato al 3.13% da ogni paziente tra le ore 12:00 e le 15:00, sono stati centrifugati a bassa velocità per ottenere il plasma ricco in piastrine ed in seguito ad alta velocità per ottenere il plasma povero di piastrine. Il plasma ricco di piastrine è stato stimolato sia con 5 che con 2 micromol/l di ADP ed è stata determinata la massima aggregazione piastrinica e l'RPA (residual platelet aggregation) a 10 minuti tramite aggregometro a trasmissione. Il DNA è stato estratto da 2 microl di sangue anticoagulato con EDTA usando il kit TaqManSample-to-SNP. Tutti i soggetti sono stati genotipati per gli alleli CYP2C19*2 (681G>A) (rs4244285) e CYP2C19*3 (636G>A) (rs4986893) utilizzando il sistema di real-time PCR Applied Biosystems Step One Plus. Le differenze delle variabili tra i gruppi sono state studiate utilizzando un'analisi di varianza ad una coda seguita dal test post-hoc di Scheffe. I dati sono stati espressi come valori medi \pm SD, e il p value < 0.05 è stato considerato significativo.

Le frequenze dei polimorfismi di CYP2C19 nella popolazione totale di 165 pazienti erano le seguenti: *1/*1 33%, *1/*2 36%, *1/*3 14%, *2/*2 8%, *2/*3 8% e *3/*3 0.6%.

L'aggregazione piastrinica indotta da 20 micromol/l di ADP era significativamente più bassa ($p < 0.001$) nei pazienti in doppia terapia anticoagulante con aspirina più clopidogrel o aspirina più ticlopidina rispetto ai pazienti in terapia con la sola aspirina. Inoltre, l'aggregazione piastrinica in pazienti in terapia con ticlopidina era significativamente più bassa ($p < 0.05$) rispetto a quella del gruppo dei pazienti in terapia con clopidogrel. Tra i vari sottogruppi di pazienti riceventi clopidogrel, il sottogruppo dei metabolizzatori estensivi (EM) (CYP2C19*1/*1) mostrava valori più bassi di aggregazione piastrinica, mentre il sottogruppo dei metabolizzatori lenti (PM) (CYP2C19*3/*3) aveva valori più alti. Al contrario, l'effetto antiaggregante della ticlopidina non era condizionato dai polimorfismi di CYP2C19 ed inoltre, l'aggregazione piastrinica era significativamente più bassa nei pazienti PM in terapia con ticlopidina rispetto ai pazienti PM in terapia con clopidogrel (33.8% vs. 19.1% in RPA, $p < 0.001$). Risultati simili erano osservati per l'aggregazione piastrinica indotta da 5 micromol/l di ADP. Siccome anche queste osservazioni indicavano che la ticlopidina era in grado di esercitare un maggiore effetto antiaggregante nei pazienti PM che erano in terapia con clopidogrel, il regime terapeutico è stato cambiato in 7 pazienti PM con il passaggio al trattamento con ticlopidina. Come ipotizzato, l'aggregazione piastrinica era subito soppressa dopo la somministrazione della ticlopidina nei 7 pazienti (33.4% vs. 17.3% in RPA, $p < 0.01$).

Studi recenti hanno suggerito una potenziale interazione negativa tra clopidogrel e inibitori della pompa protonica (PPIs), in grado di inibire l'attività di CYP2C19. La terapia con PPI era somministrata a 24 pazienti in terapia con clopidogrel su 97 (25%) e a 10 pazienti in terapia con ticlopidina su 47 (21%). È stata così esaminata l'influenza dei PPI sull'effetto antiaggregante di clopidogrel e ticlopidina e non è stato evidenziato nessun effetto sull'aggregazione piastrinica in questi gruppi di pazienti.

In forte accordo con studi precedenti, la capacità aggregante delle piastrine rimaneva elevata durante il trattamento con clopidogrel in pazienti con l'allele loss-of-function CYP2C19 (*2 e *3) al contrario dei pazienti in terapia con ticlopidina, suggerendo quindi che la produzione in vivo dei metaboliti attivi della ticlopidina non dipende dall'attività di CYP2C19. In aggiunta, il cambio di terapia da clopidogrel a ticlopidina era in grado di far diminuire significativamente l'aggregazione piastrinica nei pazienti PM di CYP2C19.

Questi risultati suggeriscono fortemente che, in particolare nell'ultimo sottogruppo di pazienti (PM), la ticlopidina è più efficace del clopidogrel. In questo studio non è stata evidenziata alcuna influenza dei PPI sull'aggregazione piastrinica sia nel gruppo di pazienti in terapia con clopidogrel che in quelli con ticlopidina. Questa apparente discrepanza con la letteratura può essere causata parzialmente dal piccolo numero del campione. L'aggregazione piastrinica nei EM trattati sia con clopidogrel che con PPI tendeva ad

essere più alta che in quelli EM trattati con il solo clopidogrel (22.7% vs. 17.7%, $p=0.13$). Nonostante ciò, i dati presentati indicano che l'influenza dei PPI sull'efficacia antiplastrinica del clopidogrel è poco associabile alla presenza dei polimorfismi di CYP2C19. Sulla base di questi dati gli autori provano a speculare che, con un regime terapeutico che prevede l'uso di clopidogrel e PPI, i pazienti PM di CYP2C19 hanno un rischio più alto di CAD se comparato con gli EM o con i metabolizzatori intermedi.

Sebbene gli effetti preventivi della ticlopidina verso gli eventi cardiovascolari siano simili a quelli del clopidogrel, la sua tollerabilità è inferiore. In questo studio, infatti, il trattamento con ticlopidina in un paziente già in terapia con clopidogrel è stato interrotto più volte a causa del moderato aumento dei livelli di transaminasi sieriche. In recenti trial clinici su larga scala è stato dimostrato che il numero di eventi cardiovascolari tra i pazienti trattati con i nuovi inibitori orali del recettore P2Y₁₂, ticagrelor o prasugrel, è inferiore rispetto ai pazienti trattati con clopidogrel. Ticagrelor e prasugrel non sono condizionati dai polimorfismi del CYP2C19 e la loro superiorità clinica è dovuta in larga parte a questa caratteristica. Siccome i polimorfismi di CYP2C19 sono relativamente comuni nella popolazione Giapponese, questi nuovi farmaci potrebbero essere molto più utili rispetto al clopidogrel. Tuttavia, la ticlopidina può essere ancora un antiaggregante molto efficace per i PM e per i metabolizzatori intermedi in Giappone, in quanto ticagrelor e prasugrel non sono ancora stati approvati ed introdotti in commercio.

In conclusione, questo studio ha confermato i precedenti report che descrivevano l'influenza dei polimorfismi di CYP2C19 sull'effetto antiaggregante del clopidogrel in pazienti con CAD. Al contrario, l'effetto antiplastrinico della ticlopidina non è influenzato da tali polimorfismi e può essere tranquillamente utilizzato per il trattamento dei pazienti metabolizzatori lenti in terapia per CAD.

Sono sicuramente necessari ulteriori studi per determinare se la ticlopidina ha un'efficacia maggiore e un profilo di sicurezza accettabile rispetto al clopidogrel in quest'ultimo sottogruppo di pazienti.

I polimorfismi di CYP2C19 non influenzano la terapia antiaggregante con ticlopidina che può rivelarsi un buon sostituto alla terapia con clopidogrel nei pazienti metabolizzatori lenti.

Conflitto d'interesse: gli Autori non dichiarano alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: CYP2C19, Clopidogrel, Ticlopidina

Riferimento bibliografico

Maeda A et al., *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Feb;89(2):229-33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178986>

POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE DI ABCB1 DETERMINANO LA RISPOSTA AL TACROLIMUS NEI PAZIENTI CON COLITE ULCEROSA

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

Il Tacrolimus (Tac), inibitore della calcineurina come la ciclosporina A, viene utilizzato come alternativa terapeutica in pazienti con colite ulcerosa acuta (UC) refrattari al trattamento con steroidi. Tuttavia, l'ottimizzazione della terapia con Tac è essenziale perché il fallimento della terapia e/o le reazioni avverse (ADR) correlate al Tac sono clinicamente rilevanti. Il Tac è metabolizzato principalmente dal citocromo P450(CYP) 3A (CYP3A4 e CYP3A5), ed è substrato della glicoproteina-P (P-gp), codificata dal gene ABCB1. Sono stati identificati diversi polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) che regolano l'espressione e la funzione del CYP3A e P-gp (M.Schwab et al. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 43, 285–307/2003 e U.M.Zanger et al. *Anal. Bioanal. Chem.* 392, 1093–1108/2008). Un numero crescente di casi indica che i trapiantati di rene, fegato, polmoni e cuore che sono portatori dell'allele CYP3A5*1 presentano una ridotta esposizione al Tac e ciò giustifica un aumento di dose (C.E.Staatz et al. *Clin. Pharmacokinet.* 49, 141–175/2010). Recentemente, è stata rilevata un'espressione significativamente più bassa della P-gp nel colon legata agli omozigoti per 3435T (rs1045642) nel tessuto non infiammato in pazienti con UC. Questo fa sì che il grado di assorbimento di Tac nel tratto gastrointestinale sia probabilmente più elevato nei pazienti con concentrazioni più basse di P-gp intestinale, ottenendo in tal modo una migliore risposta alla terapia con Tac.

Pertanto, in contrasto con l'azione di Tac nei pazienti trapiantati, si suppone una predominante azione a livello dell'intestino di Tac nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale (IBD). Esistono, infatti, dati di efficacia di Tac somministrato localmente come con clistere o supposte (M.Ufer et al. *Pharmacogenomics* 10,1941–1953/2009).

Il principale obiettivo dello studio di Herrlinger et al. è quello di chiarire se le varianti in CYP3A5 e ABCB1 contribuiscono all'esito della terapia con Tac nei pazienti con IBD. Questo studio riporta la più grande coorte di pazienti con IBD trattati con Tac e ad oggi il contributo delle varianti genetiche in CYP3A4/5 e ABCB1 alla risposta del Tac in pazienti con colite ulcerosa non era ancora stato studiato. Un totale di 89 pazienti (79 UC, 10 Colite Indeterminata IC) sono stati inclusi in questo studio retrospettivo. Il Tac è stato utilizzato alla dose di 0,1-0,2mg/kg. Il monitoraggio dei livelli di valle di Tac nel sangue intero è stato eseguito più volte entro i primi 3 mesi. I pazienti sono stati reclutati tra il maggio 2001 e dicembre 2009 presso il Dipartimento di Gastroenterologia, Robert-Bosch-Hospital, Stoccarda, Germania. In conformità con gli standard clinici, sono state effettuate diverse visite di follow-up dopo l'inizio della terapia con Tac (prima visita tra le settimane 4 e 6, seconda alla settimana 12, e una terza tra le settimane 24 e 30). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Tübingen, Germania. Un punteggio Lichtinger ≤ 3 è stato considerato di remissione della malattia. Per la genotipizzazione sono state selezionate le seguenti varianti: le tre varianti più rilevanti di ABCB1 in posizione 1236C>T (Rs1128503), 2677G>T,A (rs2032582), e 3435C>T (rs1045642), e il CYP3A alleli CYP3A4*1B(rs2740574) e CYP3A5*3 (rs776746). Nessuno dei polimorfismi analizzati ha mostrato deviazione dall'equilibrio di Hardy-Weinberg ($P>0,05$). La remissione a breve termine dopo 6 settimane in base all'indice di Lichtinger ≤ 3 è stato raggiunto nel 60,7% dei pazienti (51/84). E' stata richiesta la sospensione della terapia con Tac in sei pazienti (7%) a causa di intollerabili ADR (iperglicemia, affaticamento, nausea, insufficienza renale e tremori), ma tutti e sei i pazienti sono guariti completamente quando il trattamento è stato interrotto. L'ADR più comune (34%) era un tremore alle mani. Tuttavia, in questo studio non è stata evidenziata una significativa associazione tra le varianti genetiche esaminate (CYP3A4*1B, CYP3A5*3, ABCB1 1236C> T, 2677G> T, A, e 3435C> T) e le ADR Tac-correlate.

La percentuale di responders che hanno ottenuto una remissione non completa è stata del 14,3% (12/84), mentre il 25,0% dei pazienti (21/84) non ha risposto. La colectomia è stata richiesta nel 29,8% (25/84) dei pazienti. La percentuale di colectomia è stata significativamente inferiore nei pazienti che hanno avuto la remissione a breve termine (4/51) rispetto ai pazienti in cui vi è stato un fallimento terapeutico (17/21; $P<0,0001$, odds ratio(OR)=0.027, intervallo di confidenza (CI) del 95%: 0,005-0,123). La scoperta più sorprendente di questo studio è stata la significativa associazione tra i pazienti con varianti omozigoti per i tre SNPs di ABCB1 (1236C>T, 2677G>T,A, e 3435C>T) e la remissione a breve termine dopo terapia con Tac rispetto ai pazienti eterozigoti. Il più alto OR di 2,34 (90% CI, 1,30-4,20 $P = 0.013$) è stato stimato per gli omozigoti ABCB1 3435T.

Questo risultato è stato confermato anche dopo l'analisi multivariata, con la correzione per i cinque fattori non genetici (età, sesso, localizzazione della malattia, comedicazione con corticosteroidi e dose iniziale di Tac correlata al peso corporeo) ottenendo un alto OR di 2.16 (90% CI: 1,34-3,48) collegato al sito polimorfico nella posizione 3435T. Il polimorfismo CYP3A5*3 non è stato associato a remissione a breve termine dopo il trattamento con Tac e l'osservazione che le varianti ABCB1 determinino la risposta al Tac nella terapia per IBD, sottolineano la possibilità di un effetto locale del Tac nel colon. La constatazione che l'effetto del Tac nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale è prevalentemente a livello mucosale potrebbe anche aiutare a spiegare perché gli autori non abbiano visto un'associazione tra le varianti CYP3A5 e la risposta del Tac in questo studio.

Ci sono alcuni limiti in questo studio. In primo luogo, scegliere uno studio retrospettivo ha reso disponibile solo i dati sulle concentrazioni di valle di Tac per il 77% dei pazienti. In secondo luogo, il numero dei pazienti dello studio era troppo piccolo per consentire una completa indagine del contributo di rare varianti genetiche come quella del CYP3A4*1B sulla risposta del Tac. In terzo luogo, la frequenza di ADR correlata al TAC è stata troppo bassa per escludere una possibile causa farmacogenetica. Questo studio resta comunque ad oggi il più grande trial sulla terapia con Tacrolimus in pazienti con colite ulcerosa refrattari alla terapia steroidea. Inoltre, questo studio, per la prima volta, chiarisce il contributo delle varianti genetiche nella risposta al Tac nei pazienti con IBD.

C'è una significativa associazione tra gli SNPs di ABCB1(1236C> T, 2677G> T, A, e 3435C> T) e la risposta al Tacrolimus nei pazienti con colite ulcerosa, refrattari alla terapia steroidea.

Conflitto d'interesse: K.R.H. ha ricevuto un finanziamento per il viaggio ad un congresso da Astellas Pharma e E.F.S. una borsa di studio. Gli altri autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse.

Parole chiave: ABCB1, CYP3A5, SNPs, Tacrolimus, Colite Ulcerosa Acuta

Riferimento bibliografico

KR Herrlinger et al. Clin Pharmacol Ther, vol 89 num 3, march 2011

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289623>

VARIANTI GENICHE IMPLICATE NELLA BIOGENESI DEI MICRORNA ED I POLIMORFISMI SITUATI IN REGIONI TARGET DI MICRORNA MODIFICANO IL RISCHIO DI CARCINOMA OVARICO, LA SOPRAVVIVENZA E LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

I microRNA (miRNA) costituiscono una vasta classe di brevi sequenze di RNA non codificante, di 20-25 nucleotidi in lunghezza, in grado di regolare negativamente l'espressione genica a livello post-trascrizionale, attraverso l'appaiamento a sequenze complementari localizzate nella regione 3'UTR non codificante dell'mRNA bersaglio. Numerosi dati sperimentali suggeriscono che la regolazione post-trascrizionale mediata dai miRNA possa giocare un ruolo importante in numerosi processi biologici quali proliferazione, differenziamento, apoptosi e cancerogenesi. La neoplasia ovarica rappresenta una delle forme di tumore della sfera genitale femminile con la prognosi più infausta, è il sesto più diffuso cancro femminile a livello mondiale, ma rappresenta la più comune causa di morte per neoplasie ginecologiche, verosimilmente a causa della tardività della diagnosi. Malgrado sia stato ipotizzato che la presenza di SNPs all'interno della regione 3'UTR possa alterare il legame tra i miRNA ed il loro target, e quindi influenzare la regolazione genica e modificare il rischio individuale di sviluppare neoplasie, non esistono dati nel carcinoma ovarico riguardo il ruolo di questa classe di polimorfismi come fattori prognostici e predittivi di risposta al trattamento chemioterapico.

In questo studio è stato valutato il ruolo di 226 polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs), in geni implicati nella biogenesi, processazione e maturazione dei miRNA o localizzati nella regione di appaiamento per i miRNA, quali possibili fattori di rischio per il carcinoma ovarico. A tale scopo sono state arruolate 339 donne con carcinoma ovarico (età media 60.7 anni) e 349 donne controllo (età media: 60.3), reclutate a partire dall'agosto 1991 fino al gennaio 2009. Inoltre è stata valutata l'associazione degli SNPs con la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma ovarico e la risposta ai farmaci chemioterapici derivati del platino. La determinazione dei polimorfismi è stata effettuata mediante l'utilizzo di una piattaforma tecnologica Illumina per l'analisi di SNPs.

Dei 226 SNPs analizzati, 13 polimorfismi risultano associati al rischio di carcinoma ovarico. In particolare, le associazioni più significative si riscontrano con i polimorfismi rs2740351A>G (modello additivo, OR: 0.71, 95%CI: 0.57-0.87, P=0.0014) e rs7813A>G (modello additivo, OR: 0.71, 95%CI: 0.57-0.88, P=0.0015) del gene GEMIN4 coinvolto nella biosintesi di miRNA, ed il polimorfismo rs5973822A>G (modello dominante, OR: 0.42, 95% CI: 0.24-0.75, P=0.0029) del gene ATG4A che possiede nella regione 3'UTR un putativo sito di binding per miR-26b. Dall'analisi effettuata sulla combinazione dei genotipi "sfavorevoli" emerge inoltre che le donne portatrici di 6-7 genotipi sfavorevoli (OR: 1.99, 95% CI: 1.38-2.87, P=2.34 x 10⁻⁴) e quelle con ≥8 genotipi sfavorevoli (OR: 2.83-7.02, P=1.13 x 10⁻¹⁰) presentano un rischio maggiore di sviluppare carcinoma ovarico rispetto alle donne portatrici di ≤5 genotipi sfavorevoli.

I risultati mostrano inoltre l'associazione di 24 SNPs con la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma ovarico (P<0.05). Tra questi, i più significativi sono rs1425486G>A del gene PDGFC (modello recessivo, HR: 2.69, 95%CI: 1.67-4.33, P=4,9 x 10⁻⁵), rs1047920G>A del gene SNAI1 (modello dominante, HR: 1.96,

95% CI: 1.30-2.97, P=0.001), rs7869402G>A del gene TLR4 (modello dominante, HR: 2.26, 95% CI: 1.31-3.57, P=0.002) e rs10771184T>A del gene KRAS (modello dominante, HR: 0.56, 95% CI: 0.38-0.84, P=0.005), che possiedono un putativo sito di binding rispettivamente per miR-425, miR-24, miR-539 e miR-544. Nell'analisi eseguita sulla combinazione dei genotipi sfavorevoli emerge una forte correlazione con la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma ovarico (P trend = 2.2×10^{-16}). In particolare, le pazienti portatrici di ≥ 11 genotipi sfavorevoli hanno un tempo di sopravvivenza di 24.7 mesi, significativamente inferiore rispetto ai 40 mesi delle pazienti con 9-10 genotipi sfavorevoli (HR: 3.26, 95% CI: 1.92-5.52) e 139 mesi delle pazienti con ≤ 8 genotipi sfavorevoli (HR: 8.52, 95% CI: 4.90-14.84).

17 SNPs risultano associati alla risposta ai farmaci derivati del platino (P<0.05). In particolare, le associazioni più significative si riscontrano con rs12190214C>A del gene ALDH5A1 (modello genetico dominante, OR: 2.60; 95% CI: 1.31-5.14, P=0.0062) che possiede un putativo sito di binding per miR-210 e miR-450; rs1425486G>A del gene PDGFC (miR-425) nel modello recessivo (OR: 3.38, 95% CI: 1.39-8.19, P=0.007); rs7869402G>A del gene TLR4 (miR-539) nel modello dominante (OR: 3.38, 95% CI: 1.41-8.67, P=0.0071), rs2248718G>A del gene ATP6V1C1 (miR-147 e miR-644) nel modello dominante (OR: 2.12; 95% CI: 1.19-3.78, P=0.0109); e rs12226697 del gene SIRT3 (miR-105 e miR-532) nel modello dominante (OR: 3.30; 95% CI: 1.29-8.45, P=0.0128). I risultati mostrano inoltre che le pazienti con 6 genotipi sfavorevoli (OR: 3.82, 1.73-8.43, P= 8.9×10^{-4}) ed le pazienti con ≥ 7 genotipi (OR: 20.14, 95% CI: 9.17-44.2, P= 7.44×10^{-14}) hanno un rischio maggiore, rispetto alle pazienti con ≤ 5 genotipi sfavorevoli, di non rispondere ai chemioterapici derivati del platino.

In conclusione, specifici polimorfismi localizzati nella regione di appaiamento per i miRNA ed in geni coinvolti nella loro biogenesi rappresentano fattori di rischio per il carcinoma ovarico ed influenzano la sopravvivenza e la risposta al trattamento chemioterapico.

Questo è il primo studio condotto su grande scala ad aver valutato nel carcinoma ovarico il ruolo di polimorfismi in geni correlati ai miRNA. I punti di forza dello studio includono una casistica di pazienti ben caratterizzata sia dal punto di vista clinico che del trattamento chemioterapico e follow-up, e un numero considerevole di polimorfismi analizzati. Il principale limite, comune per altro a questo tipo di studi, consiste nel fatto che gli SNPs sono stati selezionati *in silico* e quindi ulteriori studi sono necessari al fine confermare il loro ruolo funzionale. L'associazione di polimorfismi in geni coinvolti nel pathway dei miRNA con il rischio di carcinoma ovarico e l'outcome clinico suggerisce che questa strategia possa essere di utilità clinica per l'identificazione di nuovi biomarcatori con significato sia prognostico che predittivo della risposta al trattamento.

Parole chiavi: carcinoma ovarico, sopravvivenza, risposta clinica, SNPs, miRNA.

Riferimento bibliografico

Liang D, et al. Cancer Res. 2010 Dec 1;70(23):9765-76.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118967>



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.

**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. Vittorio Simeon (Seconda Università di Napoli) 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

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.