



---

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

---

## Sommario

- Mancanza di associazione tra polimorfismi funzionali del gene CYP2D6 e outcome clinico di pazienti con carcinoma mammario precoce che ricevono un trattamento adiuvante con Tamoxifene
- Associazione carboplatino e pemetrexed nella cura del tumore al polmone non a piccole cellule pretrattato con platino: uno studio retrospettivo con valutazioni farmacogenetiche
- Polimorfismi nel gene codificante per il fattore neurotrofico cerebrale: influenza sui fenotipi di risposta al trattamento del disturbo depressivo maggiore
- Un polimorfismo localizzato nella regione 3' non tradotta del gene KRAS e putativo sito di binding per il microRNA *let7* predice la risposta di pazienti con carcinoma metastatico al trattamento con cetuximab in monoterapia
- Ruolo di varianti alleliche sul gene SLCO1B1 nel determinare l'esposizione di maraviroc: studi *in vitro* ed *in vivo*
- I Polimorfismi CYP2C8 e CYP3A5 sono associati a neurotossicità da Paclitaxel

---

## **MANCANZA DI ASSOCIAZIONE TRA POLIMORFISMI FUNZIONALI DEL GENE CYP2D6 E OUTCOME CLINICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO PRECOCE CHE RICEVONO UN TRATTAMENTO ADIUVANTE CON TAMOXIFENE**

A cura della Dott.ssa Marzia Del Re, Dott.ssa Santa Mundi e Dott. Alberto Argentiero

Il tamoxifene è un farmaco molto utilizzato nel trattamento dei tumori della mammella positivi al recettore degli estrogeni (ER+); il suo meccanismo d'azione prevede la sua trasformazione, ad opera del citocromo P 450 isoforma 2D6 (CYP2D6), nei metaboliti attivi endoxifene e 4-idrossitamoxifene, antagonisti di ER. Poiché il CYP2D6 è altamente polimorfico, le sue variazioni funzionali geneticamente determinate potrebbero spiegare le differenze osservate relativamente alla risposta alla terapia. Ad oggi sono stati identificati numerosi polimorfismi relativi al CYP2D6, anche se le associazioni tra questi polimorfismi e la risposta alla terapia non sono ancora del tutto chiare. Per questo motivo la genotipizzazione del CYP2D6 non è un test applicato alla pratica clinica, nonostante potrebbe essere di aiuto nella scelta della terapia ottimale tra quelle disponibili. Considerando che in precedenti studi i pazienti portatori del genotipo omozigote mutato CYP2D6\*10/\*10 mostravano concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di tamoxifene molto più basse rispetto al genotipo ancestrale CYP2D6\*1/\*1, questo studio ha avuto lo scopo di valutare la discussa rilevanza clinica delle varianti geniche del CYP2D6 in pazienti con tumore della mammella trattate con tamoxifene.

Park et al. (Breast Cancer Res Treat DOI 10.1007/s10549-011-1425-2) hanno genotipizzato i polimorfismi CYP2D6\*2, \*5, \*10 e \*41 in 737 pazienti con tumore della mammella ER+ in trattamento con tamoxifene. Il DNA, estratto da sangue periferico, è stato esaminato con una reazione multiplex SNaP-shot per i polimorfismi \*2, \*10 e \*41, mentre \*5 è stato analizzato con PCR. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il

software Genemapper (version 4.0; Applied Biosystems), il test del chi-quadro per il confronto dei dati, il test di Student per le variabili parametriche, il metodo Kaplan–Meier per definire il tempo di recidiva del tumore (relapse-free survival, RFS); le differenze tra i tre genotipi sono state stimate attraverso il test log-rank. Il Cox proportional hazards model è stato utilizzato per diagnosticare fattori prognostici o la presenza di fattori genetici di recidiva per la malattia. La significatività statistica è stata stabilita per un valore di  $P=0.05$ .

Le frequenze dei genotipi di CYP2D6 sono risultate paragonabili a quelle riscontrate nei precedenti studi ed in particolare: \*1/\*1 (21,2%), \*1/\*10 (44,3%), \*10/\*10 (18,7%), \*1/\*5 (5,7%), \*5/\*10 (5,5%), \*1/\*41 (2,7%), \*10/\*41 (1,8%) e \*5/\*5 (0,2%). Dei 178 pazienti, per i quali erano disponibili i dati relativi alle concentrazioni plasmatiche di endoxifene e 4-idrossitamoxifene, i portatori dei genotipi omozigoti varianti mostravano concentrazioni dei metaboliti attivi più basse rispetto agli omozigoti varianti ed eterozigoti, anche se questo non determinava differenze significative nel RFS.

Le varianti polimorfiche del gene CYP2D6\*2, \*5, \*10, \*41 non influenzano l'esito della terapia con tamoxifene benchè il CYP2D6 sia l'enzima chiave della trasformazione del tamoxifene nel suo metabolita attivo endoxifene e i polimorfismi varianti siano associati a concentrazioni più basse dei metaboliti attivi.

In letteratura i dati riguardanti la correlazione tra varianti geniche del CYP2D6 e risposta al trattamento con tamoxifene in pazienti con tumore al seno sono molto controversi e, ad oggi, non ci sono dati a sufficienza per giustificare una genotipizzazione nella pratica clinica quotidiana per le pazienti che devono essere sottoposte a trattamento con tamoxifene.

**Parole chiave:** CYP2D6, polimorfismi, tamoxifene, tumore al seno

**Riferimento bibliografico:**

Park IH et al. Breast Cancer Res Treat. 2011 Mar 25. [epub ahead of print]  
<http://www.springerlink.com/content/g214hlg221191024/>.

---

## ASSOCIAZIONE CARBOPLATINO E PEMETREXED NELLA CURA DEL TUMORE AL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE PRETRATTATO CON PLATINO: UNO STUDIO RETROSPETTIVO CON VAUTAZIONI FARMACOGENETICHE

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il cancro al polmone è tra i tumori maggiormente diagnosticati nel mondo e rappresenta la prima causa di morte tumore-correlata sia in Europa che negli Usa. Nell'80% dei casi il tumore al polmone non a piccole cellule (NLSCLC) viene diagnosticato ad uno stadio avanzato, quando le opzioni farmacologiche sono limitate. Il trattamento di prima linea è generalmente *platino-based* con una overall survival di 8-11 mesi; la seconda consiste soprattutto nella palliazione dei sintomi e nella possibilità di un miglioramento della prognosi. Al momento, docetaxel ed erlotinib sono gli unici agenti terapeutici utilizzabili in questo setting di cure; tuttavia anche per questi la sopravvivenza media è di 6-8 mesi. Per questa ragione i potenziali candidati alla seconda linea di trattamento potrebbero trarre benefici da combinazioni terapeutiche.

Considerando l'attività antitumorale additiva dell'associazione citotossica carboplatino-pemetrexed (CBDCA/PMX), è stato ipotizzato che questa possa rappresentare una strategia efficace in soggetti affetti da NLSCLC avanzato, pretrattati con platino; inoltre 2 studi di fase II volti ad investigare CBDCA/PMX come prima linea di trattamento hanno mostrato un tasso di risposta che varia tra 24 e 31.6% e sopravvivenza ad un anno del 56 e del 43.9% rispettivamente.

Varianti polimorfiche nei geni della riparazione possono chiarire le differenze interindividuali nella sensibilità ad agenti antitumorali: l'individuazione di SNPs, infatti, permetterebbe di evitare inutili effetti collaterali di farmaci inefficaci e di utilizzare invece quelli efficaci verso pazienti sensibili.

Da una parte, SNPs in geni coinvolti nella riparazione di rotture a doppio filamento possono giustificare la sensibilità ai composti del platino; dall'altra SNPs in geni implicati nel metabolismo del pemetrexed potrebbero essere la causa di un'aumentata sensibilità verso il medesimo composto.

Sulla base di queste premesse sono stati genotipizzati 80 pazienti pretrattati con platino, PMX-naive, con NSLCLC avanzato trattati con CBDCA/PMX per gli SNPs in XRCC3, XPD, ERCC1, GARFT, DHFR e TS. Al giorno 1 di un ciclo di 21 giorni, tutti i pazienti hanno ricevuto 500mg/m<sup>2</sup> di PMX mediante infusione intravenosa di 10 minuti seguita da quella di 30 minuti di carboplatino. Una settimana prima dall'inizio del ciclo, sono stati somministrati acido folico e vitamina B12 allo scopo di ridurre la tossicità ematologica PMX-correlata. Durante il periodo di trattamento, ad ogni ciclo, ematologia e chimica del sangue sono state controllate ripetutamente: ogni tre cicli è stata espletata la valutazione del tumore e la risposta alla malattia è stata categorizzata in completa (CR), parziale (PR), stabile (SD) ed in progressione (PD).

L'età media dei pazienti era di 59 anni (26-78), di cui 49 maschi (61.3%); 46 (57.5%) hanno ricevuto CBDCA/PMX come seconda linea di trattamento mentre 34 (42.5%) come terza o quarta linea.

22 pazienti (27.5%) hanno ricevuto meno di 6 cicli di CBDCA/PMX; ai rimanenti 58 (72.5%) che non erano andati incontro a progressione è stato invece aggiunto 1 ciclo addizionale di chemioterapia (CBDCA/PMX, n = 17, oppure solamente PMX, n = 11). I risultati ottenuti hanno mostrato che un paziente aveva ottenuto una remissione completa, mentre per 33 pazienti la guarigione è stata parziale, con una risposta complessiva del 42.5%. Il tasso di controllo della malattia è stato del 77.5%; al momento dell'analisi, 76 pazienti (95% del totale) erano andati incontro a progressione con morte nel 71% dei casi. Dopo un follow up di 15 mesi (range 3-44), la PFS media era di 5.8 mesi (95% CI: 4.8-6.7) mentre l'OS media era di 17.4 mesi (95% CI: 14.1-20.6). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di risposta, PFS, ed OS rispetto all'istologia (adenocarcinoma vs. squamoso), alla linea di terapia (seconda vs. terza o quarta), ed al tempo trascorso dal termine della prima linea chemioterapica platino-based (> o = 6 mesi vs. < 6 mesi). Al contrario, differenze importanti sono state trovate in termini di PFS media tra i pazienti responsivi e quelli non responsivi (6.9 mesi vs. 4.3 mesi,  $P = 0.007$ ); similmente l'OS media è significativamente più lunga per i responsivi rispetto ai non (21.7 mesi vs. 13.7 mesi,  $P = 0.03$ ).

Per quanto riguarda gli SNPs analizzati, benché tutti siano risultati in equilibrio di HW; non sono state notate associazioni statisticamente significative tra particolari genotipi e le caratteristiche patologiche e cliniche. In particolare, studi precedenti avevano messo in evidenza come ERCC1 C\C fosse correlato con una sopravvivenza più lunga nei pazienti con NLSCLC avanzato trattati con platino. Gli autori non riportano differenze rilevanti nella *survival* legate al polimorfismo di ERCC1 ( $p = 0.87$ ), con un tempo medio di 17.9 mesi per il genotipo C\C, 17.5 per C\T e 13.3 per T\T.

In conclusione, la chemioterapia con CBDCA/PMX è risultata essere associata con un outcome clinico eccellente ed con un ottimo profilo tossicologico in pazienti affetti da NLSCLC, pretrattati con platino, PMX-naive; nessuno degli SNPs analizzati è risultato essere uno strumento valido per predire l'efficacia del trattamento.

**Parole chiave:** Tumore al polmone, associazione carboplatino- pemetrexed, SNPs di geni della riparazione al DNA e del metabolismo di PMX.

#### Riferimento Bibliografico:

Metro G. et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Apr 6. [Epub ahead of print]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21468755>.

## **POLIMORFISMI NEL GENE CODIFICANTE PER IL FATTORE NEUTROFICO CEREBRALE: INFLUENZA SUI FENOTIPI DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO DEL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE.**

A cura della Dott.ssa Domenica L'Insalata

La depressione maggiore (MDD) è una malattia complessa, risultante da fattori genetici e ambientali. Studi di coorte evidenziano che solo il 50-70% dei pazienti risponde al trattamento antidepressivo di prima linea e che la remissione è raggiunta in meno del 40% dei casi. Il fattore neurotrofico cerebrale (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) svolge un ruolo importante nello sviluppo e nel funzionamento del sistema nervoso centrale, mediando l'attivazione del recettore TrkB, che porta a diverse risposte biologiche, tra cui sopravvivenza cellulare, crescita assonale e dendritica, morfologia e plasticità sinaptica. Si è visto che il gene BDNF è implicato nei cambiamenti neuronali associati con la sindrome depressiva, come la diminuzione

dell'accumulo di BDNF nell'ippocampo e l'aumento di paragonabile entità nel nucleus accumbens. Il gene umano codificante per BDNF, localizzato sul cromosoma 11p14.1, ha una struttura complessa, di 70 kb; variazioni nella sequenza del gene, che conducono a modificazioni nell'espressione genica o nel metabolismo proteico, sono state proposte come possibili cause di vulnerabilità selettiva neuronale. Questo studio preliminare è stato condotto su 206 individui affetti da MDD, reclutati in diversi centri europei nel programma intitolato "Patterns of treatment resistance and switching strategies in unipolar affective disorders". I pazienti sono stati genotipizzati per 8 tSNPs: il polimorfismo G>A, rs6265 (Val66Met), che sembra influire sulla circolazione intracellulare e sulla secrezione attività dipendente di BDNF, ed altri 7 tSNP (rs11030096, rs925946, rs10501087, rs12273363, rs908867, rs1491850, ed rs1491851) coprenti l'intera regione del gene BDNF. Le stesse varianti sono state analizzate su 76 individui di controllo, privi di alcuna malattia psichiatrica. I pazienti sono stati stratificati per la risposta al trattamento antidepressivo, secondo il punteggio ottenuto nella scala HAMD (17-item Hamilton Depression Rating Scale); dopo 4 settimane di trattamento, i pazienti con meno di 17 item sono stati definiti responsivi, coloro che dopo almeno due tentativi di trattamento non hanno raggiunto tale punteggio sono stati definiti resistenti, mentre i pazienti con < 7 item sono stati considerati remissivi. Il trattamento ha visto l'impiego di diverse classi di farmaci antidepressivi, fra cui gli inibitori della ricaptazione della serotonina (40.8%), gli inibitori della ricaptazione di serotonina/norepinefrina (25.2%), gli antidepressivi noradrenergici (11.7%), gli antidepressivi triciclici (8.7%), ed altri. 171 pazienti sono stati classificati come non responsivi e 180 come non remissivi, mentre 75 pazienti erano resistenti alla terapia farmacologica. Nello studio, tutte le frequenze genotipiche degli 8 SNP nei controlli sono risultate in equilibrio di Hardy Weinberg ( $P > 0.05$ ). Dal confronto fra genotipo e frequenze alleliche di pazienti e controlli emerge che l'allele G (Val) per lo SNP rs6265 è più frequente nei pazienti rispetto ai controlli ( $P = 0.0475$ ); tuttavia la significatività di tale associazione non persiste dopo correzione delle permutazioni per analisi multiple. Inoltre, gli alleli T (rs10501087), G (rs6265) e T (rs1491850) sono apparsi inizialmente più frequenti nel gruppo dei non responsivi rispetto ai responsivi, ma in seguito a correzione con il metodo di Bonferroni l'associazione ha perso di significatività. Invece, le frequenze alleliche degli SNP rs10501087 ed rs6265 sono risultate significativamente più alte nei pazienti non responsivi rispetto ai controlli, anche in seguito a correzione con il metodo Bonferroni (EMP value = 0.03599; 0.0399). Ulteriori studi di associazione fra i vari aplotipi, mostrano corrispondenza con i risultati delle analisi di correlazione fra i singoli SNP e la risposta al trattamento: combinazioni fra l'aplotipo T rs10501087, l'aplotipo G rs6265, e l'aplotipo T rs1491850, insieme o con altri aplotipi SNP, sono più frequenti nei pazienti non responsivi, rispetto ai gruppi di responsivi e dei controlli.

Concludendo, i dati suggeriscono una possibile correlazione fra gli SNPs rs10501087, rs6265 ed rs1491850 nel gene BDNF ed i fenotipi di risposta al trattamento antidepressivo investigati, in particolare l'allele T rs10501087 e l'allele G rs6265 sono significativamente associati con la mancata risposta. Tale associazione potrebbe risultare da un forte linkage disequilibrium (LD) fra la variante a valenza funzionale di rs6265 e le altre varianti all'interno od in prossimità del gene BDNF.

**Parole chiave:** disturbo depressivo maggiore, antidepressivi, BDNF

#### Riferimento bibliografico

Kocabas NA, et al. Int Clin Psychopharmacol. 2011 Jan;26(1):1-10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21188787>.

## UN POLIMORFISMO LOCALIZZATO NELLA REGIONE 3' NON TRADOTTA DEL GENE KRAS E PUTATIVO SITO DI BINDING PER IL MICRORNA LET7 PREDICE LA RISPOSTA DI PAZIENTI CON CARCINOMA METASTATICO AL TRATTAMENTO CON CETUXIMAB IN MONOTERAPIA

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

La terapia antitumorale con cetuximab (*Erbix*), un anticorpo monoclonale in grado di bloccare il recettore del fattore di crescita epidermico EGFR, si è dimostrata efficace nel trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto sia in monoterapia che in associazione con chemioterapici. Alcune mutazioni del gene KRAS, principalmente a livello dei codoni 12 e 13, comportano l'attivazione costitutiva della proteina K-ras

indipendentemente dai segnali dell'EGFR. Nei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto è pertanto raccomandata la ricerca dello stato mutazionale del gene KRAS prima di decidere il trattamento con cetuximab. Tuttavia, non tutti i pazienti con KRAS non mutato rispondono alla terapia con cetuximab. Inoltre non si conoscono biomarcatori in grado di identificare, tra i pazienti aventi KRAS non mutato, quelli che possono maggiormente beneficiare dal trattamento con cetuximab. I microRNA (miRNA) sono 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. Il polimorfismo rs71764370T>G, localizzato nella regione 3' non codificante del gene KRAS e potenziale sito di binding per il microRNA *let7*, è stato associato ad una maggiore espressione *in vitro* di KRAS. In questo studio gli Autori hanno valutato il ruolo del polimorfismo rs71764370 quale fattore predittivo della risposta tumorale e della sopravvivenza nel carcinoma colo-rettale metastatico, in pazienti sottoposti al trattamento con cetuximab in monoterapia.

In questo studio retrospettivo sono stati considerati 130 (38%) dei 346 pazienti arruolati nello studio di Fase II IMCL-0144. In tale studio erano stati reclutati pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto, refrattari al trattamento con fluoropirimidine, irinotecan ed oxiplatino, ed sottoposti al trattamento con cetuximab in monoterapia. La risposta obbiettiva del tumore al trattamento con cetuximab è stata valutata in ciascun paziente ogni 6 settimane, mediante l'utilizzo dei criteri proposti dalla World Health Organisation (WHO). Lo stato mutazionale per KRAS è stato valutato mediante sequenziamento diretto, mentre il polimorfismo rs61764370 del gene KRAS è stato analizzato con mediante tecnica di PCR-RFLP. Le curve di sopravvivenza (PFS e OS) sono state realizzate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e la differenza tra le sopravvivenze è stata valutata con il log-rank test.

L'analisi del polimorfismo rs61764370 del gene KRAS è stata effettuata in 111 dei 130 pazienti arruolati nello studio, per mancanza di DNA disponibile in 19 pazienti. Il dato sulla risposta tumorale è risultato disponibile in soli 98 pazienti. Di questi, 31 pazienti presentavano mutazioni nel gene KRAS, mentre 67 pazienti avevano KRAS non mutato. Come atteso, lo stato mutazionale di KRAS è risultato associato alla risposta tumorale. Infatti, 10 dei 67 pazienti con KRAS wild-type (wt) avevano avuto una risposta obbiettiva al trattamento con cetuximab, mentre nessuno dei 31 pazienti con KRAS mutato avevano risposto alla terapia (15% vs 0% rispettivamente;  $P=0.01$ , test esatto di Fisher). I pazienti con KRAS non mutato presentavano inoltre una maggiore sopravvivenza libera da progressione (PFS,  $P=0.023$ ) ed una maggiore sopravvivenza globale (OS,  $P=0.02$ ) rispetto ai pazienti con KRAS mutato.

Tra i 67 pazienti con assenza di mutazioni nel gene KRAS, 55 (82%) erano anche omozigoti TT per il polimorfismo rs61764370, mentre 12 (18%) pazienti erano portatori della variante G (TG o GG). Nel gruppo di pazienti con KRAS non mutato, la risposta al trattamento con cetuximab risulta associata al polimorfismo rs61764370 del gene KRAS ( $P=0.02$ , test esatto di Fisher). Infatti, mentre il 42% (5 su 12) dei pazienti portatori della variante rs61764370G presentava una risposta obbiettiva alla terapia con cetuximab, solamente il 9% (5 su 55) dei pazienti con genotipo rs61764370TT rispondeva al trattamento. Inoltre, i pazienti portatori della variante rs61764370G ( $n=13$ ) avevano una sopravvivenza libera da progressione (PFS mediana) di 3.9 mesi (95% CI: 5.5-12.7 mesi) ed una sopravvivenza globale (OS mediana) di 10.7 mesi (95% CI: 5.5-12.7 mesi), rispetto ai pazienti con genotipo rs61764370TT ( $n=62$ ) (PFS: 1.3 mesi, 95% CI: 1.2-1.5 mesi; OS: 6.4 mesi, 95% CI: 3.6-8.2 mesi). Le differenze di PFS ( $P=0.25$ ) e OS ( $P=0.33$ ) nei due gruppi di pazienti tuttavia non raggiungono la significatività statistica, probabilmente per il numero limitato di pazienti considerati.

I risultati di questo studio suggeriscono che il polimorfismo rs61764370 del gene KRAS, putativo sito di binding per il microRNA *let7*, possa essere associato all'efficacia del trattamento con cetuximab nei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto che presentano la forma non mutata di KRAS.

Il principale limite di questo studio è rappresentato dalla sua natura retrospettiva e dal numero limitato di pazienti arruolati. Inoltre, occorrono studi *in vitro* ed *in vivo* in grado di svelare il meccanismo alla base della migliore risposta al trattamento con cetuximab nei pazienti portatori della variante rs61764370G del gene KRAS. Sebbene siano preliminari e necessitano la conferma in ampi studi prospettici, questi risultati aprono interessanti prospettive riguardo lo studio dei polimorfismi localizzati a livello dei siti di binding per microRNA con possibile rilevanza farmacogenetica.

**Parole chiave:** cetuximab, KRAS, polimorfismo microRNA, carcinoma metastatico del colon-retto.

**Conflitto d'interesse:** gli Autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti dalle Aziende Farmaceutiche Merk KG e Bristol-Myers Squibb (H-JL) o di svolgere la propria attività professionale per la Imclone Systems, Inc (EFK) o la Merck Co, Inc (DJM) o per la Bristol-Myers Squibb (CL).

#### Riferimento bibliografico

Zhang W, et al. Ann Oncol. 2011 Jan;22(1):104-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20603437>.

## RUOLO DI VARIANTI ALLELICHE SUL GENE *SLC01B1* NEL DETERMINARE L'ESPOSIZIONE DI MARAVIROC: STUDI *IN VITRO* ED *IN VIVO*.

A cura della dott.ssa Greta Milani

Il virus dell'HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) penetra all'interno delle cellule in seguito ad interazione con i recettori CD4 e il recettore delle chemochine CCR5, presente sulla superficie di alcuni tipi di cellule immunitarie. Maraviroc (MCV) è stato approvato per l'uso in combinazione con altri farmaci antiretrovirali (HAART) nel trattamento di soggetti con infezione da HIV-1 e tropismo di CCR5, già in terapia HAART, ma con un'elevata carica virale. Il farmaco, infatti, blocca l'ingresso del virus nelle cellule non infettate, bloccando il co-recettore CCR5 e impedendo la replicazione virale.

Le concentrazioni plasmatiche di MCV sono influenzate da numerose proteine, tra cui il citocromo CYP3A4 e la glicoproteina P, che giocano un ruolo rilevante nelle fasi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del farmaco: il dosaggio di MCV dovrà quindi essere modificato in caso di concomitante somministrazione di farmaci in grado di influenzare i processi farmacocinetici sopra citati.

Il gene *SLC01B1* codifica per il trasportatore di anioni organici OATP1B1, localizzato sulla membrana degli epatociti, che regola l'assorbimento epatico di alcuni farmaci, tra cui gli inibitori delle proteasi. Esistono in letteratura diversi studi che hanno correlato variazioni della concentrazione plasmatica di diversi farmaci con la presenza di polimorfismi a livello di questo gene. In particolare, è stato dimostrato che il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) in posizione 521T>C (rs4149056) sul gene *SLC01B1* correla con un incremento delle concentrazioni plasmatiche di alcuni farmaci quali atrasentan, fexofenadina, simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina e lopinavir. Non è tuttavia noto se tale gene possa influenzare significativamente l'esposizione a maraviroc.

Scopo del presente lavoro è stato verificare se OATP1B1 sia un trasportatore specifico anche per MVC ed esaminare gli effetti del polimorfismo in posizione 521T>C del gene *SLC01B1* sulle concentrazioni plasmatiche del farmaco in pazienti HIV-positivi.

Gli autori hanno prima eseguito valutazioni *in vitro*, sugli ovociti di *Xenopus Laevis*, per dimostrare che MCV è un substrato per il trasportatore OATP1B1; è stato inoltre dimostrato che la presenza dello SNP in posizione 521T>C si associava ad diminuzione di circa il 70% dell'assorbimento di MVC.

Lo studio ha, poi, previsto l'arruolamento di 59 pazienti (età media 46 anni) nei centri di Torino e Milano: la maggior parte di essi (n=36) era in terapia con 600mg/die di maraviroc, in combinazione con etravirina ed efavirenz (MCV-ETV-EFV), mentre il resto dei soggetti era in terapia con MCV 150mg/die in combinazione con darunavir/ritonavir (n=17) oppure con MCV 300mg/die in associazione a nevirapina (n=2), tipranavir (n=2) o raltegravir (n=2). In tutti i pazienti sono state misurate le concentrazioni plasmatiche basali di MVC (*Trough*, su campioni raccolti 10-14 ore dopo la somministrazione del farmaco) utilizzando una metodica cromatografica (HPLC-UV) sviluppata e validata nel centro di Torino. I genotipi sono stati analizzati mediante saggi di discriminazione allelica con PCR Real Time.

Le analisi statistiche non hanno evidenziato associazioni significative tra le concentrazioni *trough* di MCV e caratteristiche fisiche o demografiche dei pazienti. I valori medi di *Trough* registrati sono stati 85ng/ml per i pazienti in trattamento con MVC 150mg/die e inibitori delle proteasi, 79ng/ml per i soggetti in terapia con MVC 300mg/die in combinazione con nevirapina o raltegravir, e 43ng/ml nei pazienti in terapia con MCV600 mg/die con ETV ed EFV. In particolare, considerando solo questo ultimo gruppo di pazienti, si è osservato che i soggetti portatori della variante allelica in eterozigosi per lo SNP rs4149056 presentavano concentrazioni *trough* di MVC significativamente più elevate rispetto a quanto misurato nei soggetti wild-type. Le analisi di regressione logistica multivariata, hanno dimostrato che la dose di farmaco e la presenza dello SNP in eterozigosi erano predittori indipendenti delle concentrazioni plasmatiche di MCV.

Questo lavoro dimostra che la presenza, in eterozigosi o in omozigosi, della variante allelica "C" nel polimorfismo 521T>C (rs4149056) del gene *SLCO1B1* sia correlata con un aumento della concentrazione plasmatica di MVC. Lo screening genetico prima di prescrivere il farmaco potrebbe essere un aiuto al clinico per una personalizzazione della terapia.

Gli autori suggeriscono di condurre studi prospettici che possano confermare quanto da loro riportato e soprattutto che possano determinare test farmaco genetici con potenziali applicazioni cliniche.

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

**Parole chiave:** maraviroc, polimorfismo, SNP, farmacocinetica, farmacogenetica

**Riferimento bibliografico:**

Siccardi M, et al. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Dec;20(12):759-65. PubMed PMID: 21217360.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217360>.

## I POLIMORFISMI CYP2C8 E CYP3A5 SONO ASSOCIATI A NEUROTOSSICITÀ DA PACLITAXEL

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

Il paclitaxel, estratto dalla corteccia del *Taxus brevifolia*, è un farmaco chemioterapico ampiamente utilizzato nel trattamento di vari tumori solidi. I principali effetti collaterali del paclitaxel sono rappresentati dalla tossicità ematologica, principalmente neutropenia, e la neuropatia periferica. Mentre i fattori di crescita possono controbattere alla neutropenia, la neurotossicità rappresenta una delle principali sfide ancora aperte. Questa tossicità, dose-dipendente, non può essere prevenuta, può durare mesi e nei casi più gravi può causare danni irreversibili. Mostra anche notevole variabilità interindividuale e in molti pazienti resta inspiegabile ed imprevedibile. Diversi studi hanno evidenziato che la riduzione della clearance di paclitaxel è associata a una maggiore neurotossicità (*Green H. et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009; 104:130–137*). Pertanto è importante indagare alterazioni legate al metabolismo del farmaco e/o alla sua eliminazione. È stata evidenziata anche una grande variabilità nella farmacocinetica del paclitaxel (*Henningsson A. et al. Clin Cancer Res 2005; 11:8097–8104*). Nel fegato il paclitaxel è idrossilato dal CYP2C8, ottenendo così il metabolita principale, e dal CYP3A4/5. L'assorbimento del farmaco negli epatociti è mediato dal trasportatore polipeptidico di anioni organici (OATP)1B3 e, in minor misura, da (OATP)1B1, mentre l'efflusso è mediato dalla P-glicoproteina.

S. *Leskela et al.* hanno ipotizzato un'associazione tra la neurotossicità del paclitaxel e i parametri farmacocinetici esaminando diversi polimorfismi genetici. Finora, gli studi che hanno verificato questa ipotesi hanno prodotto risultati contraddittori.

La strategia seguita nello studio in oggetto è stata quella di selezionare tredici polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs), sulla base della loro funzionalità e della frequenza degli alleli nella popolazione caucasica, nei geni coinvolti nel metabolismo e nel trasporto del farmaco (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, SLCO1B1, SLCO1B3 e ABCB1) e valutare la loro associazione con la dose di paclitaxel potenzialmente neurotossica.

Un totale di 118 pazienti spagnoli trattati con paclitaxel, nell'Unità Operativa di Oncologia dell'Alcorcón Hospital, sono stati inclusi nello studio. Di questi, 62 casi sono stati reclutati su base retrospettiva (cioè la somministrazione di paclitaxel è iniziata prima dell'inizio dello studio) e 56 su base prospettica dal dicembre 2006 al marzo 2008. Il paclitaxel è stato somministrato seguendo due regimi posologici: 80/90mgm<sup>-2</sup> in somministrazione settimanale e 150/175mgm<sup>-2</sup> ogni 21 giorni. La neurotossicità, sensitiva e motoria, è stata valutata seguendo il National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Il DNA è stato isolato sia dal sangue periferico che dalla saliva dei pazienti.

La dose settimanale di 80/90mgm<sup>-2</sup> di paclitaxel è risultata più neurotossica di quella di 150/175mgm<sup>-2</sup> somministrata ogni 21 giorni (p=0,043). Inoltre, i pazienti di età inferiore a 50 anni hanno mostrato una neurotossicità significativamente più alta rispetto a quelli di età superiore (p = 0,019). Il rapporto di rischio stimato per questi due fattori è stato rispettivamente di 1,70 (95% CI=1,01-2,87) e 2,12 (95% CI=1,12-4,02).

Nessuna associazione con la neurotossicità è stata trovata per gli altri dati demografici (sesso, area della superficie corporea) e i fattori clinici (tipo di tumore, neurotossicità precedente ai trattamenti e fattori di comorbidità). E' stata evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra tre polimorfismi e il rischio di neurotossicità da paclitaxel: CYP2C8\*3 (rs11572080, G >A p= 0,049), CYP2C8 aplotipo C (rs1113129, G>C p=0,049) e CYP3A5\*3(rs776746, A>G p=0,010). L'analisi multivariata, aggiustata per schema di trattamento e età, ha dato una stima del rapporto di rischio per il CYP2C8\*3 di 1,72 (95% CI=1,05-2,82, p=0.032), per il CYP2C8 aplotipo C di 0,55 (95% CI=0,34-0,89, p= 0.014) e per il CYP3A5\*3 di 0.51 (95% CI=0,30-0,86, P=0.012). E' interessante notare che lo SNP associato con un elevato rischio di neurotossicità è stato un allele ad alta attività (CYP2C8\*3) e i due SNPs significativamente associati con protezione sono stati quelli con scarsa capacità di metabolizzazione (CYP2C8 Aplotipo C e CYP3A5\*3). Nessuna evidenza di associazione è stata osservata per i geni dei trasportatori SLCO1B1 e SLCO1B3 né per la pompa di efflusso ABCB1.

Le limitazioni di questo studio sono l'eterogeneità dei pazienti, per tipo di tumore e regime di trattamento, l'inclusione dei pazienti anche su base retrospettiva e la casistica numericamente limitata. Tuttavia, questo insieme di fattori è stato considerato per l'analisi statistica, senza sostanziali modifiche dei risultati. Se questi risultati fossero confermati da ulteriori studi, si potrebbe immaginare che la causa della neurotossicità non sia da cercare nella dose di paclitaxel ma in quella di un suo metabolita. Sono comunque necessari ulteriori studi di farmacocinetica del paclitaxel, tenendo conto dei polimorfismi identificati, per chiarire il meccanismo alla base della neurotossicità. In conclusione, questo studio, con la neurotossicità del paclitaxel come endpoint primario, evidenzia che il CYP2C8 aplotipo C e il CYP3A5\*3 sono associati ad un minor rischio di neurotossicità indotta da paclitaxel e il CYP2C8\*3 ad un maggiore rischio. Questi risultati giustificano una convalida in una popolazione più ampia.

Le varianti genetiche CYP2C8 aplotipo C e CYP3A5\*3 sono associate ad un minor rischio di neurotossicità indotta da paclitaxel mentre la variante CYP2C8\*3 con un aumentato rischio.

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

**Parole chiave:** paclitaxel, neurotossicità, citocromi P450, polimorfismi.

**Riferimento bibliografico:**

S. Leskela et al. *The Pharmacogenomics Journal* (2011) 11, 121-129  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212519>.



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

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

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

[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

**GRUPPO DI LAVORO SULLA FARMACOGENETICA  
della SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

[http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif\\_gruppo\\_farmacogen.php](http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php)

---

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Web editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Greta Milani (Az. Ospedaliera – Polo Univ. Luigi Sacco, Milano) Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott.ssa Santa Mundi (Centro di Ricerca ISBEM, Mesagne, Brindisi) Dott. Alberto Argentiero (Centro di Ricerca ISBEM, Mesagne, Brindisi) Dott.ssa Domenica L'Insalata (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](mailto:webmaster@sifweb.org)

---

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso.

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