

**Newsletter Numero 32 – Settembre 2011**

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

Sommario

- Il polimorfismo A118G del gene che codifica per il recettore μ degli oppioidi (OPRM1) predice la risposta al trattamento analgesico con tramadolo/paracetamolo nella neuropatia periferica indotta da oxaliplatino
- L'incremento di dose di tamoxifene basata sul genotipo aumenta la concentrazione del suo metabolita attivo nelle donne con ridotto metabolismo ad opera del CYP2D6: uno studio multicentrico
- Un polimorfismo intronico nel CYP3A4 ha effetti sull'espressione epatica e sulla risposta alle statine
- Associazione dei polimorfismi di VEGF e VEGFR2 con l'ipertensione e l'outcome clinico di pazienti affetti da carcinoma renale metastatico trattati con Sunitinib

IL POLIMORFISMO A118G DEL GENE CHE CODIFICA PER IL RECETTORE μ DEGLI OPIOIDI (OPRM1) PREDICE LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO ANALGESICO CON TRAMADOLO/PARACETAMOLO NELLA NEUROPATIA PERIFERICA INDOTTA DA OXALIPLATINO

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

La neuropatia sensoriale periferica indotta dai farmaci chemioterapici è frequentemente riscontrata nei pazienti oncologici in seguito al trattamento con tassani, alcaloidi della vinca e derivati del platino. Tuttavia, i farmaci analgesici attualmente utilizzati nel trattamento del dolore neuropatico indotto da chemioterapici risultano largamente inefficaci. Pertanto, è necessario identificare strategie farmacologiche alternative che possano risultare efficaci in questo particolare gruppo di pazienti. Il tramadolo è un analgesico che si lega al recettore μ degli oppioidi codificato dal gene OPRM1, efficace nel trattamento degli stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa, di media e grave intensità. In questo studio, gli Autori hanno valutato l'efficacia del trattamento di combinazione tramadolo/paracetamolo in pazienti oncologici che hanno sviluppato neuropatia periferica dopo trattamento con oxaliplatino e verificato l'ipotesi che il polimorfismo A118G del gene OPRM1 potesse influenzare l'efficacia del trattamento antalgico.

In questo studio sono stati arruolati 96 pazienti di origine cinese con adenocarcinoma del colon/retto (n=84) o dello stomaco (n=12) con neuropatia periferica da oxaliplatino. Come trattamento analgesico, i pazienti hanno ricevuto 1 compressa contenente tramadolo 37.5 mg/paracetamolo 325 mg, ogni 6 ore. L'intensità del dolore è stata valutata mediante l'utilizzo di una scala VAS al tempo zero e dopo 24 ore dalla prima somministrazione. L'analisi del polimorfismo OPRM1 A118G è stata eseguita utilizzando una metodica PCR-RFLP. L'efficacia del trattamento analgesico è stata valutata con il Wilcoxon signed rank test, un test statistico non parametrico per dati appaiati. L'associazione tra il polimorfismo OPRM1 A118G e l'efficacia

del trattamento analgesico è stata valutata mediante l'utilizzo di un modello lineare generalizzato per misure ripetute.

Il trattamento con tramadolo/paracetamolo è risultato efficace nel diminuire l'intensità del dolore neuropatico, come evidenziato dalla diminuzione dello score VAS medio (da 3.1 a 2.1, $P < 0.001$). Il genotipo 118AA (*wild-type*) è stato riscontrato in 30 pazienti (31.3%), il genotipo 118AG in 56 (58.3%) e il genotipo 118GG in 10 pazienti (10.4%). I portatori della variante 118G rispondevano meno al trattamento con tramadolo/paracetamolo, rispetto ai pazienti con genotipo 118AA. Infatti, mentre il trattamento antalgico nei pazienti *wild-type* determinava una diminuzione dello score VAS da 3.0 a 0.9, la riduzione dello score nei pazienti portatori della variante 118G risultava significativamente inferiore (da 3.1 a 2.6, $P < 0.001$). I pazienti portatori dell'allele G presentavano, inoltre, una richiesta maggiore di analgesici *rescue*, rispetto ai portatori del genotipo *wild-type* (24.2% vs 3.3%, $P = 0.01$). I due gruppi di pazienti (AA vs AG+GG) non differivano per gli altri fattori clinici considerati, comprendenti età, genere, peso corporeo, trattamento concomitante con NSAIDs, localizzazione del tumore primario, presenza di metastasi, e numero di cicli di trattamento con oxaliplatino.

Per molto tempo i farmaci oppioidi sono stati considerati poco efficaci nel trattamento del dolore neuropatico, tuttavia possono costituire, in determinati gruppi di pazienti, una valida opzione farmacologica. Per esempio, nei pazienti con polineuropatia è stata dimostrata l'efficacia del trattamento analgesico con tramadolo, mentre i pazienti con dolore neuropatico diabetico possono beneficiare dal trattamento con oxycodone. I risultati di questo studio supportano l'utilizzo della combinazione tramadolo/paracetamolo in pazienti oncologici che manifestano neuropatia periferica dopo trattamento con oxaliplatino. I risultati evidenziano, inoltre, che il polimorfismo OPRM1 A118G, associato ad una alterazione della funzione del recettore μ degli oppioidi, rappresenta un determinante genetico dell'efficacia del trattamento di combinazione tramadol/paracetamolo. Tuttavia, occorre sottolineare che l'enzima epatico CYP2D6 è responsabile della trasformazione di tramadolo nel suo metabolita attivo, il O-demetiltramadolo (M1). Pertanto, i metabolizzatori lenti per CYP2D6 potrebbero avere un rischio maggiore di non rispondere al trattamento con tramadolo/paracetamolo. Inoltre, il tramadolo esplica la propria azione analgesica secondo un secondo meccanismo d'azione, basato sull'inibizione della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina a livello sinaptico cerebrale. Ampi studi prospettici sono necessari per confermare il ruolo del polimorfismo OPRM1 A11G nella risposta al trattamento antalgico con tramadolo/paracetamolo e per verificare il possibile coinvolgimento di CYP2D6 e dei polimorfismi funzionali nei geni trasportatori per la serotonina e noradrenalina.

In conclusione, la combinazione tramadolo/paracetamolo è in grado di ridurre significativamente il dolore nei pazienti oncologici che manifestano neuropatia indotta da oxaliplatino, in modo particolare nei portatori del genotipo OPRM1 118AA.

Parole chiave: dolore neuropatico, oxaliplatino, OPRM1, tramadolo, paracetamolo

Riferimento bibliografico

[Liu YC](#), Wang WS. *Cancer* 2011 Aug 11 [Epub ahead of print].

L'INCREMENTO DI DOSE DI TAMOXIFENE BASATA SUL GENOTIPO AUMENTA LA CONCENTRAZIONE DEL SUO METABOLITA ATTIVO NELLE DONNE CON RIDOTTO METABOLISMO AD OPERA DEL CYP2D6: UNO STUDIO MULTICENTRICO

A cura della Dott.ssa Marzia Del Re

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. Circa la metà delle pazienti che ricevono questo trattamento non ne ricevono pieno beneficio a causa di differenze genetiche del CYP2D6 che ne limitano il metabolismo. 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. Nel presente studio Irvin et al. hanno valutato la possibilità di applicare un test di genotipizzazione del CYP2D6 per determinare la dose ottimale di tamoxifene ed in che modo la concentrazione del metabolita attivo endoxifene possa essere aumentata a seconda del genotipo nelle pazienti con un metabolismo CYP2D6 intermedio.

Sono state arruolate 119 pazienti, candidate a trattamento standard con 20 mg/die di tamoxifene per un periodo superiore o uguale a 4 mesi e senza trattamenti concomitanti con potenti inibitori del CYP2D6. Il DNA delle pazienti è stato utilizzato per genotipizzare per il CYP2D6 e sono state calcolate le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo del tamoxifene. La genotipizzazione è stata effettuata utilizzando AmpliChip CYP450 per le varianti alleliche di maggior importanza del CYP2D6. I genotipi sono stati suddivisi in metabolizzatori rapidi (EM), intermedi (IM) e lenti (PM). Alla prima categoria appartenevano i genotipi *wild type*, alla seconda quelli con una o più varianti in eterozigosi ed alla terza appartenevano quelle con almeno due alleli inattivi. Le pazienti che risultavano avere un genotipo EM rimanevano in trattamento con una dose di 20 mg/die e quelle con genotipo IM o PM ricevevano una dose doppia di tamoxifene pari a 40 mg/die. La misurazione delle concentrazioni plasmatiche di endoxifene è stata condotta tramite cromatografia liquida e spettrometria di massa (LC-MS/MS).

Di 119 è stato possibile condurre lo studio completo solo su 89 pazienti, poiché 2 pazienti risultavano portatrici di un genotipo non conosciuto in letteratura e per le restanti 28 si è reso necessario un cambiamento dello schema di trattamento prima dei 4 mesi. L'analisi univariata ha mostrato che le concentrazioni di endoxifene erano più alte negli EM rispetto agli IM e PM, rispettivamente del 46% e del 88%, sottolineando una differenza di distribuzione statisticamente significativa tra i tre genotipi. L'incremento di dose da 20 mg a 40 mg è risultato in un aumento significativo delle concentrazioni di endoxifene in entrambi i gruppi IM e PM, anche se negli EM le concentrazioni di endoxifene rimanevano significativamente più alte rispetto agli altri due genotipi. Inoltre i risultati hanno dimostrato che nel gruppo PM le concentrazioni di endoxifene dall'inizio del trattamento alla fine dei 4 mesi riportavano un significativo incremento (4,2 ng/ml vs 12,9 ng/ml) se paragonate a quelle degli EM (18,5 ng/ml vs 21,8 ng/ml), mentre per la maggior parte degli EM non c'era un cambiamento significativo nelle concentrazioni (34,3 ng/ml vs 29,2 ng/ml), rimanendo comunque più alte rispetto agli IM.

Sulla base del genotipo del CYP2D6 raddoppiando la dose di tamoxifene si possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di endoxifene nelle pazienti portatrice dei genotipi IM e PM. Per quanto riguarda i PM, benchè ci sia aumento delle concentrazioni di endoxifene, questo è comunque di modesta entità rispetto al gruppo degli IM.

I risultati di questo studio provano che la scelta della dose di tamoxifene sulla base del genotipo del paziente porta ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di metabolita attivo nei soggetti portatori di un genotipo a metabolismo intermedio o lento. Poiché questi dati sono stati ottenuti su un piccolo numero di pazienti e dei quali non si è a conoscenza dell'esito della terapia, si rendono necessari studi aggiuntivi su casistiche più ampie e che prendano in considerazione altri fattori come interazioni farmacologiche con terapie concomitanti che possano influenzare l'attività del CYP2D6 stesso e la possibilità di prendere in considerazione anche altri citocromi implicati nel metabolismo del tamoxifene.

Parole chiave: tumore della mammella, tamoxifene, CYP2D6, polimorfismi, endoxifene

Riferimento bibliografico

[Irvin WJ Jr](#) et al. *J Clin Oncol* 2011, 29(24):3232-9.

UN POLIMORFISMO INTRONICO NEL CYP3A4 HA EFFETTI SULL'ESPRESSIONE EPATICA E SULLA RISPOSTA ALLE STATINE

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

L'isoforma CYP3A4 costituisce circa il 30% dei citocromi P450 espressi nel fegato umano ed è responsabile del metabolismo del 45-60% dei farmaci attualmente utilizzati. Tuttavia, esiste una grande variabilità inter-individuale nell'espressione di CYP3A4 e il ruolo funzionale dei diversi polimorfismi rimane incerto. In recenti studi sono stati evidenziati otto SNPs funzionali a carico del CYP3A4. Tra questi un'inserzione TGT rs34401238 (Matsumura K et al. *Mol Pharmacol* 2004, 65:326–334), uno SNP nella regione *enhancer* rs2737418 (Perera MA et al. *Pharmacogenomics J* 2009; 9: 49–60) e uno SNP nell'introne 7 (rs4646437), come evidenziato anche nello studio di M Schirmer et al. (*Pharmacogenomics* 2007; 8: 443–453). Inoltre, lo SNP rs4646437 nell'introne 7 è risultato ad oggi essere associato al rapporto espressione CYP3A4/attività enzimatica, ma solo nel fegato dei maschi. Anche se i tests *gene reporter* hanno suggerito un effetto per l'inserimento di TGT e per rs2737418, in vivo il significato di TGT rimane poco chiaro e i dati per rs2737418 che confrontano mRNA del CYP3A4 e attività enzimatica sono contraddittori.

Lo scopo di questo studio è stato quello di ricercare polimorfismi funzionali *cis-acting* di CYP3A4 e valutare i loro effetti in vivo sui farmaci metabolizzati dal CYP3A4. Per questo, stati determinati sia l'espressione di RNA eterogeneo nucleare (hnRNA) che di mRNA del CYP3A4 in 76 campioni di fegato umano. Sono stati valutati gli otto SNPs con un'analisi quantitativa AEI (*Allelic Expression Imbalance*) di alta precisione, seguita dall'uso dei valori dell'AEI (AEI positivo o negativo) come ricerca fenotipica dei polimorfismi regolatori. Utilizzando questo approccio sistematico è stato identificato un singolo SNP funzionale situato nell'introne 6 (rs35599367C >T) del CYP3A4. Nel fegato umano lo SNP nell'introne 6 è correlato ai livelli di mRNA totale del CYP3A4 e alla sua attività enzimatica.

Gli autori dello studio in oggetto hanno quindi ipotizzato che questo polimorfismo funzionale potesse pregiudicare la terapia con statine. L'effetto in vivo dello SNP nell'introne 6 del CYP3A4 sul metabolismo dei farmaci è stato valutato in una coorte di 235 pazienti (caucasici e afro-americani) dell'Ohio State University Coronary Artery Disease Study, che assumevano dosi stabili (stessa dose per almeno 6 mesi) di statine per il controllo lipidico e che avevano valori simili dei parametri farmacocinetici (atorvastatina n=142, lovastatina n=9, simvastatina n=84).

Il livello dell'espressione del mRNA e dell'attività enzimatica del CYP3A4 sono stati rispettivamente 1,7 e 2,5 volte maggiore per il genotipo CC rispetto ai genotipi CT/TT. Dopo aggiustamento per sesso, età e fattori di trascrizione, gli SNPs nell'introne 6 sono rimasti significativamente associati con l'espressione del mRNA del CYP3A4 (CC 1,67 volte maggiore rispetto alla TC/TT, p=0,014) e con l'attività enzimatica (CC 2,5 volte maggiore rispetto a CT/TT, p=0,037). Questi risultati mostrano che lo SNP nell'introne 6 diminuisce sia i livelli di mRNA del CYP3A4 che l'attività enzimatica in vivo.

Coerentemente con la ridotta espressione dell'allele minore, lo SNP nell'introne 6 è stato significativamente associato a riduzione di dose delle statine prevalentemente metabolizzate dal CYP3A4 (atorvastatina, lovastatina e simvastatina). I portatori dell'allele T, nei pazienti che assumevano dosi stabili di atorvastatina, simvastatina o lovastatina per il controllo lipidico, richiedevano dosi di statine significativamente più basse (0,2-0,6 volte, P=0,019) rispetto ai non-T. A sostegno di questo risultato, studi di farmacocinetica hanno dimostrato che l'inibizione del CYP3A4 aumenta drasticamente le concentrazioni plasmatiche di simvastatina e lovastatina individuando il CYP3A4 quale elemento determinante della concentrazione plasmatica delle statine (Neuvonen PJ et al. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 332–341).

Gli autori dichiarano diverse limitazioni in questo studio clinico osservazionale di associazione. In primo luogo, i livelli basali di lipidi dei pazienti non erano sempre noti (i livelli dei lipidi sono stati determinati al momento dell'arruolamento nello studio e non sono stati accertati eventuali trattamenti precedenti con farmaci ipolipemizzanti), e quindi l'associazione tra lo SNP nell'introne 6 e la riduzione lipidica non può essere valutata. In secondo luogo, per valutare l'effetto dello SNP nell'introne 6 sulla dose richiesta di statine, le varianti genetiche di altri geni che sono ugualmente coinvolti nei processi di farmacocinetica delle statine, per esempio, ABCB1 e OATP1B1, non sono state valutate. Questi dati, quindi, richiedono una verifica in una coorte più ampia. In terzo luogo, la valutazione dell'influenza del CYP3A4*1B e del CYP3A5*3 sulla dose di statine è stata limitata dalla piccola dimensione del campione.

Per valutare appieno il valore predittivo dello SNP nell'introne 6 sulla variazione di dose delle statine, sarà quindi necessario in futuro un più ampio studio prospettico di coorte per verificare l'associazione tra l'introne 6 SNP e la risposta lipidica, alla dose e a rari effetti avversi, come la rhabdomiolisi. Infine, essendo l'attività del CYP3A4 soggetta a induzione o inibizione da parte di molti altri farmaci (Willrich MA et al. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 1017–1024), tra cui le statine, si rende necessario valutare in corso di terapia con le statine tutti i farmaci utilizzati dai pazienti.

In conclusione, lo SNP nell'introne 6 (rs35599367) influenza marcatamente l'espressione di CYP3A4 e potrebbe diventare un prezioso biomarker per predire la risposta ai farmaci metabolizzati da CYP3A4.

Parole chiave: CYP3A4, polimorfismo, statine, espressione genica

Riferimento bibliografico

[Wang D](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2011, 11(4):274-286.

ASSOCIAZIONE DEI POLIMORFISMI DI VEGF E VEGFR2 CON L'IPERTENSIONE E L'OUTCOME CLINICO DI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA RENALE METASTATICO TRATTATI CON SUNITINIB

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Poiché l'angiogenesi ricopre un ruolo centrale nella crescita tumorale, inibire *pathways* coinvolti in tale processo è uno degli obiettivi dello sviluppo di nuovi farmaci.

Recentemente, particolare attenzione è stata rivolta verso il *pathway* di VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e sono stati sviluppati inibitori delle tirosin chinasi (TKIs) che agiscono contro il suo recettore (VEGFR). L'efficacia delle TKIs nell'inibire diversi recettori tirosin-kinasici (RTKs) nel *signaling* dell'angiogenesi può essere responsabile sia dell'efficacia che della tossicità ad essi associati.

Valutando la suscettibilità e le variazioni individuali, con particolare attenzione verso i polimorfismi (SNPs) situati nelle regioni codificanti e non di VEGF e VEGFR2, sono stati individuati potenziali biomarkers per la risposta clinica e la tossicità nella terapia che vede come target il *pathway* VEGF-mediato.

È stato infatti dimostrato che l'ipertensione (HTN) causata da TKIs è dipendente dalla potenza di questi inibitori; tale correlazione (HTN-TKIs) è stata recentemente dimostrata anche in vitro. Considerando tali premesse, e che VEGF e VEGFR2 ricoprono un ruolo centrale nell'angiogenesi come meccanismo per lo sviluppo di HTN, è ipotizzabile che SNPs situati sui loro geni possano fornire le basi genetiche per la variabilità nella risposta e per l'ipertensione. In questo studio in particolare sono stati analizzati 6 SNPs per VEGF (rs699947, 35569394, 833061, 1570360, 2010963, 3025039) e 2 per VEGFR2 (rs2305948, 1870377) nel DNA germinale di pazienti affetti da mRRC, valutando HTN, *progression free survival* (PFS) e *overall survival* (OS).

Sono stati arruolati pazienti con carcinoma metastatico renale trattati con sunitinib per i quali si avevano a disposizione dati sulla pressione sanguigna; è stata effettuata una tomografia computerizzata prima di iniziare la terapia e successivamente ogni 2 cicli (12 settimane); considerando la comparsa o meno di tossicità è stato modificato il dosaggio del farmaco. Sulla base dell'attività clinica di sunitinib nella gestione del cancro renale metastatico a cellule chiare (MCCRCC) e degli effetti sul *pathway* VEGF/VEGFR2 mediato è stata analizzata la possibile associazione tra SNPs (situati nei geni codificanti per VEGF e relativo recettore), tossicità ed outcome al trattamento con sunitinib.

HTN è stata definita come la pressione sistolica del sangue (SBP) ≥ 150 mmHg e/o la diastolica (DBP) ≥ 90 mmHg. La misura della pressione sanguigna è stata effettuata dopo l'arrivo dei pazienti e al giorno 28 di ogni ciclo di trattamento. Per questo studio due variabili HTN sono state analizzate: la "prevalenza" di HTN e la durata di HTN in terapia a base di sunitinib. Prevalenza è definita come indicatore binario della presenza o meno, in ogni coorte di SNPs analizzati, di pazienti che esibivano SBP ≥ 150 e/o DBP ≥ 90 in qualsiasi momento nel corso della terapia. La relazione tra gli snp individuali e la prevalenza di HTN è stata osservata tramite analisi univariata usando il trend test di Cochran-armitage ed il test di Fisher. Un modello

di regressione lineare e di rischio proporzionale è stato utilizzato per assegnare l'associazione tra durata di HTN, PFS e OS.

Sono stati identificati un totale di 63 pazienti (in prevalenza di sesso maschile con un'età media di 60 anni). Tutti i pazienti erano affetti da carcinoma renale metastatico a cellule chiare; l'89% di questi erano andati incontro a nefrectomia, ed il 63% aveva ricevuto terapie precedenti con citochine e/o VEGFR TKI.

Il 62% dei casi è andato incontro a progressione dopo 20.6 mesi (95% CI, 16.3-33.9) e il 38% è deceduto.

È stata valutata la frequenza e la durata di HTN per ogni SNP; per gli SNP rs833061 TT e rs2010963 CC è stata riscontrata un'associazione significativa dal punto di vista statistico mediante analisi univariata: i soggetti con genotipo favorevole infatti hanno mostrato una minor presenza di HTN con un P value = 0.03 in entrambi i casi; inoltre per quanto riguarda lo SNP rs699947 tutti i soggetti con genotipo AA presentavano HTN comparati con l'89% di quelli con AC e con il 71% dei pazienti portatori della variante C in omozigosi, P = 0.03.

Il polimorfismo rs2010963 è risultato associato in modo significativo anche con la durata di HTN: pazienti con genotipo CC erano ipertesi per una media dell'8.9% dell'intero trattamento rispetto al 10.2% dei portatori di eterozigosi GC e al 27.7% di quelli con genotipo GG, P = 0.01.

Successivamente è stata operata un'analisi logistica multivariata (prevalenza) e una regressione lineare (durata); da ciò è emerso che solamente lo SNP rs2010963 aveva un valore prognostico indipendente, P = 0.05. In particolare, soggetti con il genotipo sfavorevole GG avevano un tasso di possibilità 13-14 volte maggiori di diventare ipertesi durante il trattamento se comparati con quelli con genotipo CC (OR= 13.62: 95%CI, 3.71-50.04) e con gli eterozigoti che avevano invece un tasso solamente 3-4 volte maggiore (OR= 3.69: 95%CI, 1.01-13.51). Analogamente, per quanto riguarda la durata, lo SNP rs2010963 aveva un valore prognostico indipendente, P = 0.02; pazienti con il genotipo sfavorevole GG avevano una durata di HTN il 21% più lunga di quelli a genotipo CC.

Infine, dall'analisi multivariata nessuno SNP, da solo o in combinazione, è risultato essere associato con PFS. Tuttavia viene suggerita una possibile associazione tra i polimorfismi rs3025039 (di VEGF), P = 0.16, e rs2305948 (di VEGFR), P = 0.08 e OS: i genotipi CC e GG, rispettivamente, avevano una prognosi peggiore.

In conclusione è stato dimostrato che lo SNP di VEGF rs2010963 è correlato con HTN (sia per quanto riguarda la presenza che la durata); inoltre rs3025039 (VEGF), e rs2305948 (VEGFR) sono associati con l'overall survival durante trattamento con sunitinib.

Parole chiave: cancro metastatico renale, ipertensione, sunitinib, VEGFR e VEGFR

Riferimento bibliografico

[Kim JJ](#) et al. *Cancer* 2011 Aug 31 [Epub ahead of print].



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 associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, 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: tel. 02-29520311.

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

SIF – FARMACOGENETICA**Newsletter del Gruppo di lavoro sulla Farmacogenetica della Società Italiana di Farmacologia***Registrazione del Tribunale di Milano n° 180 data 31/03/2010*http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Web editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott.ssa Virginia Paribello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
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@segr.it con oggetto: CANCELLA.