



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

Sommario

- Associazione *genomewide* tra *GLCCII* e risposta alla terapia con glucocorticoidi nell'asma
- Polimorfismi localizzati nelle sequenze codificanti MicroRNA o a livello della regione di appaiamento in geni target possono predire l'outcome clinico in pazienti con carcinoma prostatico dopo terapia di deprivazione androgenica
- Studio di aggiustamento di dose del tamoxifene basato sul genotipo del CYP2D6 in pazienti giapponesi con cancro al seno
- Predittività della farmacogenomica per la cardiotoxicità indotta da antracicline nei bambini

La redazione segnala

ASSOCIAZIONE *GENOMEWIDE* TRA *GLCCII* E RISPOSTA ALLA TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDI NELL'ASMA

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

L'asma è una sindrome genetica complessa che colpisce 300 milioni di persone nel mondo; anche la terapia è geneticamente complessa e caratterizzata da un'alta variabilità interindividuale, con oltre il 40% dei pazienti che non rispondono alla terapia. I glucocorticoidi per via inalatoria sono i farmaci più prescritti per controllare l'asma.

Gli autori hanno ipotizzato che uno studio *genomewide* avrebbe permesso di identificare nuove varianti geniche associate alla risposta ai glucocorticoidi inalatori nell'asma, testando questa ipotesi usando un algoritmo di *screening* basato sulla famiglia in soggetti assegnati in modo random ai glucocorticoidi inalatori in *Childhood Asthma Management Program* (CAMP). Dallo *screening* sono stati identificati gli SNP più significativi associati alla risposta ai farmaci, misurata come variazione del volume espiratorio forzato (FEV1), testando questi SNP in 4 popolazioni indipendenti derivanti da *clinical trial* coinvolgenti pazienti asmatici.

Nello studio CAMP, controllato e randomizzato, sono stati seguiti 1041 bambini con asma, di età compresa tra 5 e 12 anni all'inizio dello studio, trattati per in media 4,6 anni; i pazienti erano stati assegnati a budesonide inalatorio, nedocromil sodico o placebo. Da questo studio sono stati selezionati 422 pazienti, bianchi, non ispanici, e i loro genitori per la genotipizzazione con HumanHap550v3 beadchip; di questo gruppo, 118 *trios* (ossia un bambino e i genitori), sono stati assegnati a budesonide. Questi *trios* costituivano la coorte per lo *screening* basato sulla famiglia, per valutare la risposta longitudinale ai glucocorticoidi.

Per confermare i risultati, gli autori hanno genotipizzato il DNA ottenuto da soggetti con asma, arruolati in 3 *clinical trials*: *salmeterol or corticosteroids* (SOCS) *trial* e *salmeterol ± inhaled corticosteroids* (SLIC) *trial*, *the Adult study* e il *leukotrien modifier or corticosteroid or corticosteroid-salmeterol* (LOCCS) *trial*.

Dopo una fase iniziale di replicazione, un'ulteriore analisi, limitata alla variante associata in ogni popolazione, è stata eseguita usando i dati da *Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network*, disponibili nel database *Genotypes and Phenotypes* nel *SNP Health Association Resource (SHARe) Asthma Resource Project (SHARP)*.

Nello studio CAMP, la maggior differenza in FEV1, attribuita a budesonide, è stata vista nei primi 16 mesi di trattamento; la variazione in FEV1 è stata calcolata come differenza tra FEV1 basale e durante le cinque visite di *follow-up* avvenute durante i 16 mesi dopo la randomizzazione. Queste differenze, aggiustate per età, sesso e peso, sono state utilizzate nello studio *genomewide*. Per ogni coorte di replicazione, è stata eseguita una singola misurazione della variazione in FEV1, prevista dallo studio clinico o durante un periodo di monitoraggio, dopo 4 e 8 settimane di terapia con glucocorticoidi inalatori.

La genotipizzazione è avvenuta con successo in 1169 pazienti dello studio CAMP, inclusi 403 *probands* e i loro genitori; sono stati genotipizzati 13 SNP. I polimorfismi rs37972 e rs37973 sono stati correlati con l'espressione del gene *glucocorticoid-induced transcript 1 (GLCCI1)* in linee cellulari di linfoblastoidi, dopo stimolazione per 6h con desametasone 10^{-6} M; l'associazione tra espressione di *GLCCII* e genotipo è avvenuta mediante regressione lineare.

Confrontando le popolazioni dei 5 studi, i pazienti degli studi CAMP e *CARE Network* erano più giovani (rispettivamente $9,0 \pm 2,1$ e $10,9 \pm 3,3$ anni), prevalentemente maschi (72-61% e 62-61,4%), con miglior funzionalità polmonare basale. In ciascun studio, FEV1 è aumentato in modo significativo dopo la somministrazione di glucocorticoidi inalatori per 4 e 8 settimane, ma con grande variabilità interindividuale.

Dallo *screening genomewide* nello studio CAMP di oltre 530000 SNP *markers* sono stati selezionati, tra i 100 più potenti, 13 SNP per lo studio di replicazione; tra questi l'SNP rs37972 è stato associato a variazioni di FEV1 in 3 delle 4 popolazioni ($p=0,03$ in SOCS e SLIC, $p=0,03$ in LOCCS, $p=0,08$ in *Adult Study* e $p=0,04$ in *CARE Network*). In ciascuna popolazione, la frequenza dell'allele minore (T) rs37972 è stata circa 0,40. Confrontando i soggetti omozigoti per l'allele *wild-type* CC a quelli omozigoti per l'allele mutato TT, la media della variazione di FEV1 dopo 4-8 settimane di trattamento con glucocorticoidi inalatori è stata $11,7 \pm 2,6\%$ vs $2,7 \pm 3,8\%$, $9,5 \pm 1,7\%$ vs $3,1 \pm 2,7\%$, $11,8 \pm 1,8\%$ vs $3,1 \pm 2,7\%$ e $9,8 \pm 1,6\%$ vs $4,5 \pm 2,8\%$ negli studi SOCS e SLIC, LOCCS, *CARE Network* rispettivamente.

L'SNP rs37972 è localizzato su *GLCCI* e per caratterizzare la funzione di questo SNP gli autori hanno risequenziato *GLCCI* e identificato una base allelica per la regolazione trascrizionale; sono state identificate 5 nuove varianti, nessuna in significativo *linkage disequilibrium* con rs37972. È stato inoltre confermato che un'altra variante del promotore *GLCCI*, rs37973, è in completo *linkage disequilibrium* con rs37972.

In cellule linfoblastoidi B derivate dallo studio CAMP, l'espressione di *GLCCI* è stata significativamente indotta dal desametasone e nei soggetti omozigoti per l'allele mutato, rispetto ai soggetti omozigoti per l'allele *wild-type*, è stata significativamente più bassa, sia per rs37972 che per rs37973; l'espressione di *GLCCI* stimolata dal desametasone in queste cellule è stata associata con una robusta risposta ai glucocorticoidi.

Per chiarire quale SNP influenzasse direttamente l'espressione di *GLCCI*, gli autori hanno costruito cloni di plasmidi contenente il gene reporter della luciferasi con frammenti di DNA di rs37972, rs37973 o entrambi, e transfettato tre linee cellulari (Jurkat, Raji e THP-1). L'attività luciferasica dei cloni rs37973G era significativamente ridotta, evidenziando quindi un ruolo funzionale di questo SNP.

L'SNP rs37973 è stato quindi genotipizzato nella popolazione di replicazione, dove è stato associato con una riduzione significativa di FEV1 (p totale=0,0007); FEV1 è migliorato in risposta ai farmaci nei soggetti omozigoti per l'allele *wild-type* (AA) rispetto ai soggetti omozigoti per l'allele mutato (GG) ($9,4 \pm 1,1\%$ vs $3,2 \pm 1,6\%$). Questi ultimi hanno avuto un rischio significativamente maggiore di scarsa risposta alla terapia (OR=2,36, 95% CI 1,27-4,41), con genotipo che tiene conto di circa il 6,6% della variabilità di risposta alla terapia con glucocorticoidi per via inalatoria.

GLCCI può essere un marker precoce dell'apoptosi indotta dai glucocorticoidi, meccanismo chiave con cui i glucocorticoidi risolvono l'infiammazione linfocitica e eosinofila nell'asma. La diminuita espressione di questo gene può ridurre l'apoptosi mediata dalle cellule infiammatorie, portando così a una ridotta risposta clinica ai glucocorticoidi.

Lo studio ha diverse limitazioni, prima di tutto il fatto che la gran maggioranza degli SNP dello studio *genomewide* non sono stati studiati; inoltre l'85% dei pazienti dello studio SOCS e SLIC avevano fatto un

uso recente di glucocorticoidi. Sebbene dallo studio si emerso un ruolo funzionale per rs37973, altre varianti funzionali potrebbero essere presenti.

Sebbene siano necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo di *GLCCI* nella risposta ai farmaci antiasmatici, i risultati ottenuti vanno ben oltre i tipici studi *genomewide*.

In conclusione, è stata identificato un SNP funzionale, rs37973, che significativamente riduce l'espressione di *GLCCI*, un gene che influenza la risposta farmacologica ai glucocorticoidi inalatori nell'asma.

Parole chiave: glucocorticoidi inalatori, asma, *GLCCI*

Riferimento bibliografico

[Tantisira KG](#) et al. *NEngl J Med* 2011, 365: 1173-83.

POLIMORFISMI LOCALIZZATI NELLE SEQUENZE CODIFICANTI microRNA O A LIVELLO DELLA REGIONE DI APPAIAMENTO IN GENI TARGET POSSONO PREDIRE L'OUTCOME CLINICO IN PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO DOPO TERAPIA DI DEPRIVAZIONE ANDROGENICA

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

La terapia di deprivazione androgenica è ampiamente utilizzata nel trattamento del carcinoma avanzato della prostata. Tuttavia, la sua efficacia è limitata nel tempo e la maggioranza dei pazienti sottoposti a ormonoterapia è destinata ad andare incontro a progressione di malattia. Gli attuali algoritmi predittivi sono basati su alcuni parametri clinici, quali l'età, i livelli di antigene prostatico specifico (PSA), o il grado istopatologico secondo Gleason. Tuttavia, la loro capacità predittiva del rischio di progressione della malattia è limitata. L'interesse della ricerca attuale è quindi rivolta all'identificazione di fattori genetici in grado di influenzare il tempo di progressione della malattia e la sopravvivenza dopo trattamento con deprivazione androgenica. I microRNA (miRNA) costituiscono una vasta classe di brevi sequenze di RNA non codificante, 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. Le sequenze che codificano per i miRNA rappresentano solo una piccola parte del genoma, tuttavia regolano circa il 20-30% di tutti i geni umani. Si calcola che ogni miRNA possa avere, in media, circa 200 geni bersaglio. Un numero crescente di evidenze ha dimostrato che i miRNA hanno un ruolo importante nella regolazione di una vasta gamma di processi biologici, compresa la cancerogenesi. Gli autori di questo studio ipotizzano che i polimorfismi localizzati nelle sequenze codificanti i miRNA, oppure a livello della regione di appaiamento in geni bersaglio, possono influenzare l'outcome clinico di pazienti con carcinoma prostatico dopo trattamento con deprivazione androgenica.

In questo studio multicentrico sono stati arruolati 601 pazienti cinesi di etnia Han affetti da carcinoma prostatico. I pazienti sono stati sottoposti a terapia di deprivazione androgenica, realizzata mediante orchietomia oppure con l'impiego di agonisti LHRH con o senza antiandrogeni. Gli outcome clinici considerati sono stati la progressione di malattia, la mortalità cancro-specifica e la mortalità per qualsiasi causa. Complessivamente, sono stati analizzati 73 polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs), di cui 14 localizzati a livello dei pre-miRNA e 59 situati nelle regioni di appaiamento con putativi geni target. L'analisi genotipica è stata condotta mediante tecnica di spettrometria di massa MALDI-TOF. Le analisi univariate di sopravvivenza sono state calcolate mediante il metodo di Kaplan-Meier utilizzando il test log-rank per i confronti. Le analisi multivariate sono state condotte mediante regressione di Cox. La significatività statistica è stata posta a $P < 0.05$.

Il 69% (415/601) dei pazienti ha avuto progressione di malattia dopo trattamento con deprivazione androgenica, con un tempo mediano di follow-up di 22 mesi. La mortalità per tutte le cause è stata del 24% e la mortalità cancro-specifica del 17%, con tempi medi di follow-up, rispettivamente, di 123 e 138 mesi. Dopo esclusione di 12 SNPs che non risultavano in accordo con l'equilibrio di Hardy-Weinberg, sono rimasti disponibili per l'analisi statistica 61 polimorfismi. I risultati dell'analisi univariata hanno evidenziato

l'associazione di 4 polimorfismi con il tempo di progressione di malattia, 7 SNPs con la mortalità cancro-specifica e 4 con la mortalità per tutte le cause. Nell'analisi multivariata di Cox, aggiustata per fattori clinici confondenti (età, stadio clinico, score di Gleason alla diagnosi, livelli di PSA basali e al nadir, ed il tempo di raggiungimento di PSA al nadir), i seguenti 3 polimorfismi risultavano fattori indipendenti predittivi per la progressione di malattia: rs6728684 del gene KIF3C (HR: 2.41, 95% CI: 1.31-4.43, P=0.005); rs3737336 del gene CDON (HR: 0.59, 95%CI: 0.38-0.91, P=0.018), rs1045747 del gene IFI30 (HR: 1.89, 95% CI: 1.05-3.39, P=0.035). Nell'analisi multivariata, 4 SNPs rimanevano significativi per la mortalità cancro-specifica: KIF3C rs6728684 (HR: 2.65, 95% CI: 1.05-6.70, P=0.039), PALLD rs1071738 (HR: 2.12, 95% CI: 1.36-3.29, P=0.001), GABRA1 rs998754 (HR: 0.59, 95% CI: 0.39-0.90, P=0.015), SYT9 rs4351800 (HR: 2.89, 95% CI: 1.70-4.91, P<0.001). Il polimorfismo SYT9 rs4351800 risultava, nell'analisi multivariata, l'unico fattore indipendente associato alla mortalità per tutte le cause (HR: 2.55, 95% CI: 1.65-3.95, P<0.001). I pazienti che possedevano un numero maggiore di genotipi sfavorevoli presentavano un tempo inferiore di progressione di malattia ed una sopravvivenza cancro-specifica peggiore (P for trend<0.001).

Questo studio mostra, per la prima volta, che specifiche varianti in geni che codificano miRNA o localizzati nelle regioni di appaiamento nei geni target, possono predire, sia singolarmente che in combinazione, l'outcome clinico di pazienti con carcinoma prostatico dopo trattamento con deprivazione androgenica.

Il principale limite dello studio è rappresentato dall'eterogeneità della terapia di deprivazione androgenica, in quanto sono stati considerati sia pazienti sottoposti esclusivamente al trattamento chirurgico che pazienti trattati con diversi agonisti LHRH. Inoltre, i risultati sono da considerarsi preliminari, sia per il numero considerevole di confronti effettuati, sia per la mancanza di dati relativi al ruolo funzionale dei polimorfismi identificati. Malgrado evidenze di letteratura suggeriscano un coinvolgimento dei geni KIF3C, GABRA1 e SYT9 nella differenziazione neuroendocrina ed un ruolo essenziale del gene PALLD nella motilità ed adesione cellulare, ulteriori studi sono necessari al fine di chiarire il ruolo di questi geni nella progressione del carcinoma prostatico. I risultati di questo studio richiedono, pertanto, sia una conferma in casistiche omogenee dal punto di vista del trattamento farmacologico che la validazione *in vitro* del ruolo funzionale degli SNPs identificati. Tale conferma e validazione, se saranno adeguatamente realizzate, consentirebbe una migliore comprensione dei meccanismi molecolari della progressione androgeno-indipendente del carcinoma prostatico, e sarebbe di potenziale utilità clinica per lo sviluppo di algoritmi prognostici innovativi.

Parole chiave: carcinoma prostatico, deprivazione androgenica, microRNA

Riferimento bibliografico

Bao BY et al. *Clin Cancer Res* 2011, 17(4):928-36

STUDIO DI AGGIUSTAMENTO DI DOSE DEL TAMOXIFENE BASATO SUL GENOTIPO DEL CYP2D6 IN PAZIENTI GIAPPONESI CON CANCRO AL SENO

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il tamoxifene (TX) è stato largamente impiegato per la prevenzione da ricorrenza del cancro al seno in pazienti estrogeno-recettore positivo (ER) o progesterone-recettore positivo (PR).

Nonostante il largo utilizzo del farmaco, è stata riportata un'ampia differenza inter-individuale nell'outcome al trattamento ed il 30-50% di pazienti trattati con terapie tamoxifene-adiuvanti va incontro a morte.

Il TX è metabolizzato ai suoi metaboliti altamente attivi, 4-idroxitamoxifene e 4-idrossi-N-desmetiltamoxifene (endoxifene); è documentato che questi, rispetto a TX, mostrano un'affinità 100 volte maggiore per ER e 30-100 volte più potenza nel sopprimere le cellule cancerogene ER-dipendenti. Il CYP2D6, il principale enzima coinvolto nella formazione di endoxifene e 4-idroxitamoxifene, è altamente polimorfico con oltre 80 differenti alleli che possono decrescere o indebolire l'attività enzimatica. Soggetti con due alleli nulli sono classificati come *poor metabolizer* (PMs); i CYP2D6*3, *4, *5 e *6 sono i maggiori alleli nulli che determinano il fenotipo PM nei caucasici mentre negli asiatici il principale è il CYP2D6 *10.

Diversi lavori in letteratura, sottolineano come la riduzione dell'attività di questo cyp ad opera dei polimorfismi sia responsabile della diminuita efficacia clinica del tamoxifene, così che pazienti con le

varianti alleliche non o poco funzionali dovrebbero ricevere un aumentato dosaggio del farmaco per ricavarne un effetto.

Sulla base di queste premesse è stato disegnato uno studio tale da permettere un'ottimizzazione del dosaggio di TX sulla base delle concentrazioni plasmatiche e del genotipo del CYP2D6.

L'analisi ha coinvolto 98 pazienti giapponesi (età media = 44, range = 25-69) affette da cancro al seno ormone recettore-positivo; ogni soggetto aveva ricevuto 20 mg\die di TX come adiuvante per almeno 4 settimane (pazienti che avevano ricevuto inibitori del re-uptake della serotonina sono state escluse).

Tra le 74 pazienti che erano state genotipizzate per gli alleli che favoriscono un decremento della funzionalità (*10, *41) descritti come V\V o perdita (*5, *21, *36-, *36) descritti come wt\V per il CYP2D6, 51 hanno accettato di partecipare allo studio di aggiustamento di dose di TX con un successivo aumento di dosaggio del farmaco (30 e 40mg\die per soggetti eterozigoti od omozigoti rispettivamente) per almeno 8 settimane; campioni di sangue sono stati prelevati ripetutamente per valutare le concentrazioni plasmatiche.

Dalla genotipizzazione è risultato che i soggetti V\V erano il 43.8 % e quelli wt\V il 76.8%; gli omozigoti wt sono stati trattati con i 20 mg\die usuali.

Nelle donne con CYP2D6*10*10 la concentrazione media di endoxifene (dopo l'aumento della dose di TX a 40 mg\die) era di 15,8 ng\ml, -1.69 volte più alta rispetto a prima dell'aumento (9.3 ng\ml, $P < 0.001$); le donne con CYP2D6*1*10 hanno mostrato una concentrazione di endoxifene 1.41 volte più alta (22.4 ng\ml, $P < 0.001$). queste concentrazioni plasmatiche erano paragonabili con quelle osservate per pazienti con CYP2D6*1*1 che ricevevano 20mg\die di TX.

Similmente le concentrazioni di 4-idroxitamoxifene nei soggetti*1*10 (N = 28) e *10*10 (N = 17) erano significativamente aumentate ($P < 0.001$) a livelli simili agli omozigoti wt.

Successivamente è stata analizzata l'influenza dell'aumento di dose di TX sull'incidenza di eventi avversi; benché si siano verificate numerose ADR (adverse drug reaction) durante il trattamento, tuttavia non ci sono state differenze significative nell'incidenza tra prima e dopo l'aggiustamento della dose e se comparate con i soggetti wt trattati con 20mg\die.

In conclusione, lo studio dose-aggiustamento basato sul genotipo del gene CYP2D6 ha permesso di osservare come l'aumento di TX favorisca l'aumento della concentrazione plasmatica di endoxifene, ed il miglioramento della prognosi di pazienti trattati con TX che mostravano un'attività enzimatica diminuita da polimorfismi genetici.

Parole chiave: Tumore al seno, tamoxifene, endoxifene, CYP2D6

Riferimento bibliografico

[Kiyotani K](#) et al. *Breast Cancer Res Treat* 2011 Sep 23 [Epub ahead of print].

PREDITTIVITÀ DELLA FARMACOGENOMICA PER LA CARDIOTOSSICITÀ INDOTTA DA ANTRACICLINE NEI BAMBINI

A cura delle Dott.sse Marzia Del Re ed Elisa Paolicchi

Nei pazienti sottoposti a terapia con antracicline (idarubicina, epirubicina e doxorubicina) sono state descritte reazioni avverse cardiovascolari acute e croniche. Le prime, che possono svilupparsi entro pochi minuti dall'inizio della somministrazione e comprendono ipotensione e turbe del ritmo, sono di solito reversibili e facilmente trattabili. I problemi clinici maggiori sono costituiti tuttavia dal danno miocardico cronico indotto principalmente dalla doxorubicina, dipendente dalla dose cumulativa di farmaco somministrato e caratterizzato clinicamente da ipotensione, tachicardia, dilatazione ventricolare e insufficienza cardiaca congestizia. E' stato calcolato che dal 27 al 60% dei pazienti che manifestano la cardiomiopatia cronica da doxorubicina decedono a causa di essa. Sul piano anatomopatologico, il quadro clinico è riconducibile ad una cardiomiopatia con tipiche alterazioni istologiche, la cui patogenesi è molto complessa. I risultati dei numerosi studi finora condotti favorirebbero l'ipotesi che un ruolo essenziale nella cardiotoxicità da antracicline sia svolto dalla produzione di radicali liberi dell'ossigeno come conseguenza della riduzione

enzimatica o della formazione di complessi con il ferro della doxorubicina o, particolarmente del suo metabolita alcolico, il doxorubicinolo, che è 20-40 volte ancora più attivo nell'inibire la contrattilità miocardica. La selettività del danno a livello cardiaco si spiegherebbe con il fatto che nel miocardio è scarsa la presenza di sistemi di protezione dal danno ossidativo, vi è un accumulo della doxorubicina e una sua metabolizzazione preferenziale in doxorubicinolo. Una parziale dimostrazione di questa teoria si basa sull'osservazione che sostanze chelanti del ferro, come il dexrazoxano, sono in grado di ridurre il danno miocardio da antracicline. Il dexrazoxano viene oggi impiegato in clinica a questo scopo. Nel complesso, altri composti antiossidanti si sono rivelati inefficaci. Sono stati suggeriti anche altri possibili fattori patogenetici del danno miocardico da antracicline, tra cui accumulo intracellulare di calcio, alterazioni mitocondriali, produzione di prostaglandine e d'istamina, danno diretto delle miofibrille actomiosiniche.

Lo studio retrospettivo di coorte pubblicato da Visscher e collaboratori ha esaminato 440 pazienti pediatriche reclutate nell'ambito del *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety*. I pazienti sono stati suddivisi in una coorte di identificazione primaria dei fattori genetici di rischio di sviluppo di cardiomiopatia reclutata presso il British Columbia Children's Hospital in Vancouver, British Columbia, Canada. Il secondo gruppo di conferma dei biomarcatori identificati nell'ambito della prima coorte è stato reclutato tra i centri oncologici pediatrici canadesi e il terzo gruppo di pazienti pediatriche oncologiche è stato fornito dall'Emma Children's Hospital/Academic Medical Centre in Amsterdam, Olanda. I bambini erano affetti da leucemia linfoblastica o mieloide acuta, linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma di Ewing, neuroblastoma, epatoblastoma, neuroblastoma o carcinomi epiteliali di varie sedi e venivano trattati con doxorubicina e daunorubicina da sole o in combinazione.

La diagnosi di cardiotoxicità è stata fatta sulla base di criteri ecocardiografici ed è stata definita come disfunzione cardiaca misurata sulla base della percentuale di accorciamento ventricolare sinistro (AV%) $\leq 26\%$ e/o segni e sintomi clinici che richiedevano una terapia farmacologica. I pazienti di controllo senza cardiotoxicità dovevano avere una percentuale di accorciamento longitudinale ventricolare $\geq 30\%$ durante e dopo la terapia con antracicline per almeno 5 anni di follow-up. Lo studio farmacogenetico è stato eseguito esaminando 2,977 polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) in 220 geni coinvolti nel metabolismo, nel trasporto ed escrezione delle antracicline e dei loro metaboliti usando una piattaforma tecnologica Illumina GoldenGate SNP genotyping assay (Illumina, San Diego, CA).

Tra tutti i pazienti sono stati identificati 121 casi di cardiotoxicità. E' stata identificata un'associazione significativa tra disfunzione ventricolare e una variante sinonima (rs7853758, L461L) del gene denominato *human concentrative nucleoside transporter 28A3* (SLC28A3), che gioca un ruolo importante nella penetrazione di nucleosidi fisiologici e farmaci antitumorali nelle cellule. Altre associazioni significative sono state identificate tra incremento del rischio di cardiotoxicità e le varianti rs6759892 di UGT1A6, rs1149222 di ABCB4, rs4148350 di ABCC1 e rs17583889 di istamina N-metil transferasi (HNMT). Al contrario, le varianti rs7853758 di SLC28A3, rs2020870 di monossigenasi flavina-dipendente isoforma 2 (FMO2), rs2019604 di paraplegina (SPG7), rs9514091 di SLC10A2 e rs4877847 di SLC28A3 avevano un effetto protettivo sullo sviluppo di tossicità cardiaca.

Allo scopo di identificare un algoritmo predittivo sono stati elaborati dei modelli statistici nei quali venivano combinate varianti multiple dei geni e fattori di rischio. Nella coorte ad alto rischio il 75% dei pazienti sviluppavano tossicità durante la loro storia clinica (36% nel primo anno post-trattamento) mentre nella coorte a basso rischio il 96% dei pazienti non sviluppava cardiotoxicità cronica.

I risultati di questo studio dimostrano che l'associazione di maggiore significato clinico tra cardiomiopatia e variante genetica era con il polimorfismo sinonimo rs7853758 (L461L) del trasportatore concentrativo dei nucleoside SLC28A3.

In conclusione, gli autori hanno identificato un algoritmo comprendente fattori di rischio clinico e varianti genetiche di enzimi di trasporto dei farmaci associati a cardiomiopatia da antracicline. Queste informazioni possono permettere una migliore pianificazione terapeutica più efficace per una riduzione ottimale del rischio di sviluppare cardiomiopatia iatrogena.

Parole chiave: antracicline, farmacogenetica, polimorfismi, cardiotoxicità

Riferimento bibliografico

[Visscher H](#) et al. *J Clin Oncol* 2011 Oct 11 [Epub ahead of print].

La redazione segnala

III CONVEGNO MONOTEMATICO SIF "FARMACOGENOMICA E CANCRO: DAL LABORATORIO ALLA CLINICA"

A cura delle Dott.sse Marzia Del Re e Elisa Paolicchi

Da pochi giorni si è concluso il III convegno monotematico SIF "Farmacogenomica e cancro: dal laboratorio alla clinica", tenutosi a Grado (GO) presso il Grand Hotel Astoria, l'8 Ottobre 2011.

"Oggi a Grado, discutiamo del ruolo della farmacogenetica nella terapia dei tumori, certamente una delle patologie più difficili che la terapia farmacologica si trovi ad affrontare. Lo facciamo dando voce ai giovani ricercatori che investono il proprio sapere e dedicano la loro passione nello studio degli aspetti cinetici e dinamici dei farmaci antitumorali." Esordisce così il Prof. Gianni Sava, componente del comitato scientifico e organizzatore del congresso. Lo scopo di dare voce ai giovani è stato pienamente raggiunto, vista la numerosa partecipazione attiva di quest'ultimi, i quali si sono confrontati direttamente con le presentazioni orali e con la discussione dei poster a cura della Prof.ssa Mary Relling, esperta di farmacogenetica nella terapia della leucemia linfoblastica acuta al St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA.

La giornata congressuale è stata aperta dalla Dott.ssa Silvana Canevari dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, che ha presentato un quadro generale dello sviluppo farmacogenomico in oncologia, che sta volgendo sempre più verso l'analisi dell'intero genoma umano anziché verso un singolo gene.

Il Prof. William Evans ha tenuto una *Keynote lecture* illustrando il "Pediatric Cancer Genome Project", un progetto che si avvale della collaborazione tra St. Jude Children's Hospital e Genome Center dell'Università di Washington, volto al sequenziamento ed al confronto del genoma normale e tumorale di 600 pazienti in età pediatrica con leucemia, tumori solidi o tumori cerebrali, al fine di individuare una terapia personalizzata.

La sessione pomeridiana è stata invece introdotta dalla Dott.ssa Federica Di Nicolantonio, dell'IRCC di Candiolo - Torino, che ha sottolineato l'importanza della scoperta e validazione di biomarcatori di risposta/resistenza ai farmaci, che consentirebbe un miglioramento nella cura del paziente e un uso più razionale delle risorse economiche.

Durante la giornata ci sono state numerose presentazioni orali di giovani ricercatori operanti su territorio nazionale. Numerosi i giovani dal CRO di Aviano, dall'Università di Torino, Firenze, Padova, Trieste, Pisa, Milano, Palermo e Bologna, stimolati dai dibattiti innescati dai moderatori Prof. Armando Gennazzani, Prof. Enrico Mini e Dott. Giuseppe Toffoli, che hanno approfondito gli argomenti trattati e dato preziosi commenti utili.

Il congresso si è concluso con la premiazione della migliore presentazione orale "*Childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL): role of polymorphisms in the GST- μ , GST- θ and ABCB1 genes on relapse*" a cura della Dott.ssa Raffaella Franca (IRCCS Burlo Garofolo, Trieste) e del miglior poster "*Role of EZH2 SNPs in metastatic Colorectal Cancer patients treated with FOLFIRI regimen*" a cura della Dott.ssa Elisa Paolicchi (Università di Pisa), premi dedicati ad incrementare l'entusiasmo e la fiducia nella generazione futura che si affaccia oggi alla professione di farmacologo/ricercatore in campo oncologico e che mai come oggi ha una forte necessità di essere supportato da chi ha alle spalle esperienze scientifiche ben radicate.



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 Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott.ssa Elisa Paolicchi (Università di Pisa) 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.