

**Newsletter Numero 34 – Novembre 2011**

---

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

---

**Sommario**

- Associazione tra il CYP2C19\*17 e il metabolismo di amitriptilina, citalopram e clomipramina in pazienti ospedalizzati olandesi
- Gli alleli minori dei geni NQO1 e NQO2 predicono una minor risposta da parte di pazienti con cancro al seno a terapia con ciclofosfamide e doxorubicina-adiuvante
- Uno SNP nel microRNA *let-7* nella regione 3'UTR di KRAS si rivela fattore prognostico in pazienti con cancro del colon-retto in stadio precoce
- Ruolo dei polimorfismi dell'MTHFR e dell'RFC1 sulla tossicità e l'*outcome* di pazienti adulti con malattie ematologiche maligne trattate con alte dosi di metotrexato seguite da terapia di salvataggio con leucovorin
- Impatto del genotipo di ABCC2 sulla risposta a farmaci antiepilettici in pazienti caucasici affetti da epilessia infantile

*La metanalisi del mese*

Lo stato mutazionale del gene KRAS quale determinante della risposta agli anticorpi anti-egfr e l'impatto di chemioterapici concomitanti in pazienti con carcinoma coloretale metastatico: una revisione sistematica della letteratura e metanalisi

**ASSOCIAZIONE TRA IL CYP2C19\*17 E IL METABOLISMO DI AMITRIPTILINA, CITALOPRAM E CLOMIPRAMINA IN PAZIENTI OSPEDALIZZATI OLANDESI**

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

Nell'uomo sono stati identificati diversi enzimi appartenenti al sistema del citocromo P-450. Tra questi, alcuni sembrano avere un ruolo chiave nella variabilità interindividuale della risposta agli antidepressivi. Il CYP2D6 è coinvolto nel metabolismo ossidativo degli antidepressivi, inclusi amitriptilina (AT), citalopram (CIT) e clomipramina (CLOM), mentre il CYP2C19 è coinvolto nella demetilazione di questi farmaci.

Studi farmacogenetici hanno dimostrato l'esistenza di diversi polimorfismi genetici per il CYP2C19 e il CYP2D6 nelle popolazioni. I portatori di due alleli wild-type di CYP2C19 sono definiti *Extensive Metabolizers (EMs)*, i portatori eterozigoti *Intermediate Metabolizers (IMs)* mentre i portatori della variante sono definiti *Poor Metabolizers (PMs)*. Vi sono varie varianti che definiscono i PM. Nei caucasici è più comune l'allele CYP2C19\*2 mentre l'allele CYP2C19\*3 è presente prevalentemente negli asiatici. Inoltre, anche i pazienti non-CYP2C19\*2 e non-CYP2C19\*3 mostrano grandi differenze interindividuali nell'attività del CYP2C19. In ogni caso, diversi studi hanno dimostrato correlazioni tra i rapporti metabolici degli psicofarmaci e i genotipi di CYP2C19 e di CYP2D6 (Kirchheiner L. et al. *Mal Psychiatry* 2004; 9: 442-473 e Steimer W. et al. *Clin Chem* 2004;50: 1623-1633).

Recentemente, Sim et al. (*Clin Pharmacol Ther.* 2006; 79:103-113) hanno inoltre associato la variante genetica CYP2C19\*17 ad un'aumentata trascrizione del gene e conseguentemente ad un'aumentata attività del CYP2C19 per farmaci come omeprazolo, imipramina e clopidogrel. Alla luce di questi risultati, gli autori dello studio in oggetto hanno deciso di valutare l'impatto del CYP2C19\*17 sul metabolismo di amitriptilina (AT), citalopram (CIT) e clomipramina (CLOM).

Sono stati inclusi 678 pazienti dell'Ospedale Psichiatrico Meerkanten (Ermelo, Paesi Bassi) trattati con AT, CIT e CLOM nel periodo 1998-2008. I pazienti sono stati sottoposti a screening per il CYP2C19 e il CYP2D6 (\*3, \*4, \*5, \*6). La popolazione in studio è stata divisa in sei sottogruppi sulla base del genotipo di CYP2C19: \*1/\*1, \*1/\*17, \*17/\*17, \*1/\*2, \*2/\*2 e \*2/\*17. La presenza dei polimorfismi è stata confermata attraverso analisi convenzionale di real-time PCR.

I genotipi del CYP2C19 sono stati valutati in relazione ai rapporti metabolici (MRs), ai livelli plasmatici di AT, CIT, e CLOM, ai livelli plasmatici dei loro metaboliti principali (rispettivamente NT, DCIT e DCLOM) e ai livelli plasmatici pro dose (C/D). I livelli plasmatici di AT, CIT, CLOM e dei loro metaboliti sono stati determinati mediante HPLC con detector UV a 254nm. Inoltre, sono stati ugualmente oggetto di studio i pazienti fuori range terapeutico, i cui risultati sono stati utilizzati per fornire maggiori informazioni sulla rilevanza clinica del polimorfismo CYP2C19\*17.

Da questo studio risulta che l'allele CYP2C19\*17 è significativamente associato ad una diminuzione di MR per CIT (CYP2C19\*1/\*17 con MR = 2,3 rispetto al CYP2C19\*1/\*1 con MR = 2,8) e per AT (CYP2C19\*17/\*17 con MR = 0,8 rispetto al CYP2C19\*1/\*1 con MR = 3,7 nel sottogruppo CYP2D6 \*1/\*1). Inoltre, significativa associazione è stata osservata tra il genotipo CYP2D6 e il metabolismo di AT, di CIT e di CLOM. Per quanto riguarda CLOM, non sono state osservate associazioni tra genotipo CYP2C19 e i livelli di CLOM, probabilmente per il piccolo contributo complessivo del CYP2C19 sul metabolismo di CLOM. Questo studio conferma l'aumento di attività da parte dell'allele CYP2C19\*17 e mostra un aumento nel metabolismo dei farmaci che sono metabolizzati dal citocromo CYP2C19, tra cui AT e CIT. Tuttavia, il beneficio clinico nell'aggiustamento della dose dipende sia della deviazione dei livelli plasmatici che dalla relazione dose-risposta. Gli autori, prendendo in esame anche quest'ultima, affermano che la rilevanza clinica del CYP2C19\*17 è limitata per le terapie con AT, CIT e CLOM. La genotipizzazione di CYP2C19\*17 non è in grado di migliorare significativamente la risposta alla terapia.

In conclusione, i risultati ottenuti evidenziano che l'effetto dell'allele CYP2C19\*17 è limitato e non supportano l'uso di routine per il CYP2C19\*17 per i pazienti in terapia con AT, CT o CLOM.

Lo studio del CYP2C19\*17 potrebbe però rivelarsi utile nella ricerca relativa al metabolismo dei farmaci CYP2C19-dipendente.

L'allele CYP2C19\*17 è significativamente associato ad una diminuzione dei livelli plasmatici di AT e CIT, ma l'utilità della genotipizzazione di questo allele in clinica è limitata.

**Parole chiave:** antidepressivi, CYP2C19 e CYP2D6.

#### Riferimento bibliografico

de Vos A et al. *Pharmacogenomics J.* (2011) 11, 359-367.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pharmacogenomics+J%5bJour%5d+AND+11%5bvolume%5d+AND+359%5bpage%5d+AND+2011%5bdat%5d&cmd=detailssearch>.

---

## GLI ALLELI MINORI DEI GENI NQO1 E NQO2 PREDICONO UNA MINOR RISPOSTA DA PARTE DI PAZIENTI CON CANCRO AL SENO A TERAPIA CON CICLOFOSFAMIDE E DOXORUBICINA-ADIUVANTE

A cura della dott.ssa Gloria Ravegnini

La proteina NAD(P)H:Quinone Ossidoreduttasi 1 (NQO1) e la sua omologa nicotinammide riboside (NRH):Quinone Ossidoreduttasi 2 (NQO2) esibiscono un'espressione alterata in pazienti affetti da cancro al seno se comparati con tessuto proveniente da soggetti sani. NQO1 e NQO2 si comportano come reduttasi ed entrambe stabilizzano p53 indipendentemente dalla loro attività enzimatica; tuttavia tra le due esistono

differenze funzionali. Diversi studi hanno mostrato che le due proteine sono coinvolte nella suscettibilità allo sviluppo di cancro al seno; in particolare è stato dimostrato come lo SNP rs1800566 di NQO1 sia legato ad un' aumentata incidenza di questo tipo di tumore. Dati clinici rivelano come questo polimorfismo sia associato ad una diminuita efficacia della doxorubicina nella leucemia mieloide cronica, nel mieloma multiplo e nel tumore al seno. NQO2, nonostante un' apparente mancanza di attività enzimatica endogea, è ben conservata tra le specie e sembra addirittura avere un ruolo protettivo nell' eziologia del tumore al seno; *in vitro*, l' enzima favorisce la biodisponibilità dei metaboliti estrogenici.

La potenziale relazione tra espressione di NQO2 e cancro al seno è stata osservata in un grande studio caso-controllo, in cui il polimorfismo triallelico I-29/I-16/Del situato sul promotore e associato con un' aumentata espressione di NQO2, era legato ad un rischio minore di contrarre tale patologia.

Gli autori dell' articolo hanno ipotizzato che polimorfismi funzionali di NOQ1, e quindi data l' omologia funzionale, di NOQ2, possano essere associati con una risposta terapeutica minore all' associazione farmacologica doxorubicina – ciclofosfamide in una popolazione *breast-cancer* positiva.

La popolazione in studio era costituita da 227 pazienti alla stadio iniziale; il regime terapeutico ha previsto 60 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina e 600 mg/m<sup>2</sup> di ciclofosfamide somministrate al giorno 1 di cicli di 21 giorni (per un massimo di sei cicli).

I soggetti sono stati genotipizzati per 6 polimorfismi: rs1800566 per NOQ1, rs1143684 per NOQ2, e per 4 SNPs di CYP2D6, \*3, \*4, \*10, \*41; il polimorfismo triallelico (sopra citato) è stato analizzato solo in 223 pazienti. Per tutti gli SNPs analizzati la popolazione è risultata in equilibrio di HW, con un' età media di 56 anni; ad un follow-up medio di 78 mesi (range 16-120) l' 86 e il 92 % dei soggetti è rimasto *disease-free* e vivo, rispettivamente. L' *overall survival* (OS) si è rivelata peggiore per donne progesterone-recettore negative (P = 0.040), mentre OS e PFS (*progression-free survival*) erano peggiori per donne con tumori ad alto grado (P = 0.012 e P = 0.004, rispettivamente).

Per quanto riguarda lo SNP rs1800566, l' allele minore T era associato con un outcome peggiore con OS e PFS minori (sia nel caso degli eterozigoti che degli omozigoti); inoltre è stato osservato un effetto *gene-dose*, con un tempo di sopravvivenza più corto, all' aumentare del numero di alleli minori. In aggiunta, individui con un allele minore per NQO1 erano tuttavia soggetti a minor risposte tossiche alla terapia.

Per quanto riguarda NQO2, ne lo SNPs rs1143684, ne il polimorfismo triallelico, avevano alcun effetto su OS, *disease-free survival* o sulla tossicità. Tuttavia è stata condotta un' analisi su una sotto-popolazione basata sullo stato ormone-recettore: per pazienti ER-ve/PR-ve negative, lo SNP rs1143684 era associato con una prognosi negativa (OS, P = 0.009, PFS, P = 0.04) ed ancora una volta si aveva un effetto *gene-dose* sulla sopravvivenza a 5 anni; il polimorfismo sul promotore di NQO2 non aveva alcun impatto sulla sopravvivenza, come del resto anche gli SNPs CYP2D6 \*3, \*4, \*10, \*41.

In un secondo momento, è stato infine considerato l' effetto combinato dei polimorfismi di NOQ1 e 2 sulla sopravvivenza; individui ormone-recettore negativi con alleli maggiori (wild-type) sia per NOQ1 che per NOQ2 (45% dei pazienti) avevano una sopravvivenza a 5 anni del 100% se comparati con l' 88% dei portatori di un allele minore (34% dei pazienti) e con il 70 % dei portatori di due dei tre alleli (21% dei pazienti); portatori di più di un allele minore avevano anche un tempo alla progressione significativamente più corto di tutti gli altri pazienti.

In conclusione i dati presentati confermano e sottolineano l' evidenza che il polimorfismo rs1800566 di NOQ1 è associato con resistenza alla terapia con antracicline – ciclofosfamide (AC) come adiuvanti in pazienti affetti da cancro al seno.

Questo studio suggerisce che sia NQO1 che NQO2 possono avere un ruolo nel modulare l' efficacia della terapia AC.

**Parole chiave:** cancro al seno, terapia con doxorubicina e ciclofosfamide, polimorfismi di NOQ1 e NOQ2.

#### Riferimento bibliografico

Jamieson D et al. *Pharmacogenet Genomics* 2011, 21(12):808-19.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Pharmacogenetics+and+genomics%22%5bJour%5d+AND+2011%5bpd+AND+Jamieson%5bauthor%5d&cmd=detailssearch>.

## UNO SNP NEL MICRORNA *LET-7* NELLA REGIONE 3'UTR DI KRAS SI RIVELA FATTORE PROGNOSTICO IN PAZIENTI CON CANCRO DEL COLON-RETTO IN STADIO PRECOCE

A cura della Dott.ssa Sabrina Angelini

Nonostante l'avanzamento delle metodiche di diagnosi e trattamento il cancro del colon-retto (CRC) rimane la seconda causa di morte per cancro nei paesi occidentali. Il sistema TNM - Tumore\_Nodo\_Metastasi - è attualmente il principale *tool* in grado di fornire informazioni prognostiche. Tuttavia, tale sistema è altamente predittivo per la prognosi agli estremi, molto meno per gli stadi intermedi. Secondo le attuali linee guida i pazienti allo stadio precoce (T1-3\_N0\_M0 in accordo con l'Unione Internazionale Contro il Cancro-TNM), caratterizzati da un tasso di sopravvivenza a 5 anni superiore al 70%, non sono trattati con chemioterapia adiuvante. Ciononostante, il 20-30% dei pazienti con la malattia in stadio precoce (stadio I e II) morirà di CRC entro 5 anni, richiamando l'attenzione sulla possibilità che queste morti sarebbero potute essere evitate identificando questi pazienti in anticipo, e adeguando di conseguenza la terapia.

Recentemente uno SNP in un sito complementare *let-7* nella regione 3'UTR di KRAS (KRAS-LCS6) è stato identificato come possibile marcatore di sopravvivenza nel CRC metastatico. Tale SNP ha effetti sulla regolazione mediata da *let-7* su KRAS. In particolare, la variante allelica G è associata ad alti livelli di KRAS e bassi livelli di *let-7*. Recentemente, in casi di CRC in stadio avanzato si è osservata sopravvivenza ridotta e alterata risposta a cetuximab associata alla presenza di tale variante. Queste evidenze supportano l'importanza funzionale della variante G nel cancro del colon, ma l'influenza del genotipo KRAS-LCS6 non è mai stata indagata in pazienti con CRC in stadio precoce. A tal proposito gli autori hanno voluto indagare l'effetto prognostico del genotipo KRAS-LCS6 in 660 casi di CRC di cui 409 allo stadio precoce TNM I e II (T1-4, N0, M0), 182 in stadio III (T1-4, N1, M0), e 69 allo stadio IV (T1-4, N0-1, M1).

La distribuzione del genotipo KRAS-LCS6 è risultata del 14.0%, 19.2% e 21.4% nei pazienti rispettivamente in stadio I-II, III e IV. Ai pazienti con la variante KRAS-LCS6 viene più frequentemente diagnosticata la malattia in stadio avanzato rispetto ai pazienti *wild-type* (47.5% vs 36.9%,  $P = 0.046$ ). L'analisi di Kaplan-Meier non ha evidenziato nessuna influenza statisticamente significativa della presenza della variante KRAS-LCS6 sulla sopravvivenza nella popolazione totale ( $P = 0.864$ ). L'analisi è stata effettuata anche stratificando la popolazione in base allo stadio della malattia. Nei pazienti con malattia allo stadio precoce i portatori della variante KRAS-LCS6 hanno mostrato una sopravvivenza migliore rispetto ai casi con genotipo *wild-type* (*log-rank test*  $P = 0.038$ ). Tale differenza non si è osservata nei casi con la malattia in stadio avanzato ( $P = 0.775$ , e  $P = 0.875$  per stadio III e IV rispettivamente).

Nel gruppo di pazienti con la malattia in stadio precoce si osserva che lo stato KRAS-LCS6 *wild-type* costituisce un fattore di ridotta aspettativa di vita, soprattutto in presenza di mutazioni in KRAS ( $P = 0.043$ ; KRAS-LCS6-G-carriers con mutazioni in KRAS vs KRAS-LCS6-G-carriers senza mutazioni in KRAS  $P = 0.017$ ), indipendentemente dallo stadio T. Tale osservazione non si conferma nel gruppo di pazienti con malattia avanzata ( $P = 0.535$  e  $P = 0.989$  rispettivamente per lo stadio III e IV), anche se l'analisi suggerisce una prognosi peggiore per i pazienti in stadio III della malattia KRAS-LCS6 *wild-type* con mutazioni KRAS. Quanto osservato complessivamente per KRAS si osserva anche per BRAF, anche se non significativo dal punto di vista statistico ( $P = 0.166$ ; solo 9 pazienti con entrambi gli eventi: BRAF mutato e KRAS-LCS6-G-carriers). Analogamente, pazienti KRAS-LCS6-G-carriers con ipermetilazione del promotore RASSF1, altro gene coinvolto nel pathway di RAS, sono caratterizzati da prognosi migliore rispetto ai KRAS-LCS6 *wild-type* senza ipermetilazione di RASSF1 ( $P = 0.062$ ). L'analisi combinata dello stato mutazionale di KRAS, BRAF e RASSF1 ha evidenziato che pazienti con malattia allo stadio iniziale KRAS-LCS6-G-carriers, con alterazioni aggiuntive nei geni KRAS, BRAF o RASSF1 hanno una prognosi significativamente migliore ( $P = 0.026$ ).

L'analisi multivariata non ha evidenziato differenze significative nella sopravvivenza tra KRAS-LCS6-G-carriers e KRAS-LCS6 *wild-type*, anche se pazienti allo stadio iniziale della patologia e allo stadio IV KRAS-LCS6-G-carriers sembrano avere una miglior aspettativa di vita (HR 0.42, 95% CI 0.18-1.14 e HR 0.42 95% CI 0.17-1.06 rispettivamente). In aggiunta, pazienti con la malattia in stadio iniziale, KRAS-LCS6-G-carriers e KRAS mutato sembrano avere una buona prognosi, infatti non si sono avuti decessi CRC correlati. Al contrario non si è osservata nessuna differenza significativa sull'aspettativa di vita in pazienti con KRAS non mutato e KRAS-LCS6-G-carriers.

L'impatto della variante KRAS-LCS6 sull'aspettativa di vita è indipendente dallo stato di instabilità microsatellitare (MSI), attualmente l'unico marcatore molecolare prognostico valicato nel CRC. Stratificando la popolazione in base alla MSI, ed escludendo i pazienti con MSI, associata a prognosi favorevole, non altera la conclusione che i casi KRAS-LCS6-G-carriers sono associati a buona prognosi. A sostegno di questa evidenza infatti pazienti KRAS-LCS6 *wild type* sono associati a prognosi negativa anche con tumore MSI ( $P = 0.036$ ).

In conclusione questo studio ha evidenziato una associazione significativa tra la variante G-KRAS-LCS6 e l'aumentata aspettativa di vita per pazienti in stadio precoce della malattia, indipendentemente da altri fattori prognostici. Questo risultato è rafforzato dal fatto che non si sono avuti decessi tra i pazienti KRAS-LCS6-G-carriers allo stadio precoce della malattia. Inoltre, pazienti con malattia allo stadio iniziale KRAS-LCS6-G-carriers, con alterazioni aggiuntive nei geni KRAS, BRAF o RASSF1 hanno una prognosi significativamente migliore.

La scoperta che pazienti in fase iniziale della malattia con KRAS-LCS6 *wild type* hanno una prognosi sfavorevole, anche con tumore MSI, potrebbe indicare che questi potrebbero essere candidati al trattamento adiuvante.

L'aumentata aspettativa di vita solo per pazienti diagnosticati nella fase iniziale della malattia è intrigante. Gli autori ipotizzano che l'iperespressione di RAS associata all'allele G di KRAS-LCS6, in combinazione con alterazioni (epi)genetiche nei geni del pathway di RAS, potrebbe indurre la senescenza nelle prime fasi del CRC (stadio I e II) influenzando così la sopravvivenza. Gli stessi autori speculano anche sul fatto che tale effetto non si abbia negli stadi più avanzati della malattia (III e IV) dove un numero crescente di percorsi molecolari possono essere alterati e tutti possono avere un ruolo nella prognosi.

Sino ad ora la MSI è stata considerata un buon marker prognostico, ma questo lavoro suggerisce un risultato migliore per la genotipizzazione di KRAS-LCS6. La rilevanza traslazionale di questo risultato (comunque da confermare in trials clinici randomizzati) è che la variante KRAS-LCS6 potrebbe divenire un nuovo marcatore prognostico nel CRC, che guidi il medico nella scelta della terapia dei pazienti con CRC in fase iniziale.

**Parole chiave:** KRAS-LCS6, CRC.

#### Riferimento bibliografico

Smits KM et al. *Clin Cancer Res* 2011 Oct 12. [Epub ahead of print]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994416>.

## **RUOLO DEI POLIMORFISMI DELL'MTHFR E DELL'RFC1 SULLA TOSSICITÀ E L'OUTCOME DI PAZIENTI ADULTI CON MALATTIE EMATOLOGICHE MALIGNI TRATTATE CON ALTE DOSI DI METOTREXATO SEGUITE DA TERAPIA DI SALVATAGGIO CON LEUCOVORIN**

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Il metotrexato (MTX) è un componente chiave dei regimi chemioterapeutici di diverse malattie linfoproliferative, quali la leucemia linfatica acuta (ALL), il linfoma primario del sistema nervoso centrale (PCNSL) ed il linfoma di Burkitt (BL). Agisce interrompendo il ciclo dell'acido folico, tramite inibizione della diidrofolato reduttasi e della timidilato sintasi. Un enzima importante nella via metabolica dei folati e del metotrexato è la 5,10-metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR), che catalizza la conversione del 5,10-metilentetraidrofolato in 5-metilentetraidrofolato. I polimorfismi C677T ed A1298C dell'MTHFR causano una riduzione nella sua attività enzimatica ed un'alterata distribuzione dei metaboliti intracellulari dell'acido folico. Negli ultimi anni è stato identificato il polimorfismo G<sub>80</sub>A del carrier dei folati ridotti (RFC1), il più importante trasportatore del metotrexato.

In questo lavoro, gli autori si sono focalizzati sul ruolo dei polimorfismi C677T ed A1298C dell'MTHFR e G<sub>80</sub>A dell'RFC1 sulla tossicità e l'*outcome* di pazienti affetti da malattie onco-ematologiche che richiedono alte dosi di MTX seguite da terapia di salvataggio con leucovorin.

Lo studio si è svolto presso il Dipartimento di Ematologia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, e sono stati arruolati tra il Luglio 1994 ed il Luglio 2009 54 pazienti, tra cui 29 uomini e 25 donne, con età media di 52 anni (15-78 anni) affetti dalle seguenti malattie ematologiche: 27 PCNSL, 15 BL, 10 ALL e 2 linfomi linfoblastici. Tutti i pazienti hanno ricevuto alte dosi di MTX ( $4 \text{ g/m}^2$  per i pazienti affetti da PCNSL;  $1,200 \text{ mg/m}^2$  durante la prima ora, e  $240 \text{ mg/m}^2$  nelle successive 23 ore per i pazienti affetti da BL ed ALL). Leucovorin è stato somministrato fino a quando la concentrazione sierica di MTX non fosse rilevabile. La concentrazione plasmatica di MTX è stata valutata, tramite saggio immunoenzimatico, a 24 e 48 ore dalla prima infusione del farmaco. L'estrazione del DNA è stata condotta tramite il kit Genomic DNA Isolation (QIAamp DNA Blood) e per l'analisi dei polimorfismi è stata utilizzata la PCR-RFLP (polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism).

Sono stati scelti come *end point* primari la tossicità, il tasso di sopravvivenza e le ricadute in rapporto ai polimorfismi in studio. La tossicità è stata valutata al giorno 7 dalla somministrazione di MTX secondo i criteri NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*).

Dei 54 pazienti arruolati, solo 49 risultavano adeguati per l'analisi; gli altri 6 non sono stati valutati per la mancanza di dati clinici completi. La prevalenza dei diversi genotipi è stata la seguente: per l'MTHFR C677T sono stati riscontrati 17 *wild-type* CC (35%), 18 eterozigoti CT (38%) e 13 omozigoti TT (27%); per l'MTHFR A1298C 17 pazienti erano *wild-type* AA (35%), 23 risultavano eterozigoti AC (48%) e 8 omozigoti CC (17%); per l'RFC1 G<sub>80</sub>A 13 erano *wild-type* GG (27%), 18 erano eterozigoti GA (38%) e 16 omozigoti AA (34%). Sono state identificate, dopo la somministrazione di MTX ad alte dosi, le seguenti tossicità: 38 pazienti su 49 (77%) hanno presentato tossicità ematologica, di grado I in 3 casi (8%), di grado II in 10 casi (26%), di grado III in 2 casi (5%) e di grado IV in 23 casi (61%); 25 pazienti su 49 (51%) hanno sviluppato epatotossicità. In particolare in 10 casi (40%) si è manifestata epatotossicità di grado I in, in 9 casi (36%) di grado II e in 6 casi (24%) di grado III; 8 pazienti su 49 (16%) hanno sviluppato tossicità renale di grado I in 2 casi (25%), di grado II in 4 casi (50%) e di grado III in 2 casi (25%); 6 pazienti (12%) hanno avuto elevati livelli di omocisteina e 13 (26%) hanno mostrato un deficit di acido folico; in 5 pazienti (10%) con PCNSL sono stati osservati episodi tromboembolici, di cui 4 trombosi venose profonde ed 1 embolia polmonare, nonostante la terapia con eparina a basso peso molecolare. Analizzando le tossicità in rapporto a diverse variabili, quali età, sesso, livelli plasmatici di omocisteina, acido folico, vitamina B12 ed MTX, è stata trovata un'associazione tra tossicità ematologica ed età: nei pazienti più giovani di 60 anni si è manifestata una maggiore tossicità (grado III e IV) rispetto ai pazienti più anziani (70% vs 21%;  $p=0,003$ ). Per quanto riguarda invece l'associazione tra tossicità e polimorfismi dell'MTHFR e dell'RFC1, è stata riscontrata una significativa riduzione della tossicità ematologica ( $p=0,03$ ) ed epatica ( $p=0,02$ ) solamente nei pazienti portatori della variante A1298C dell'MTHFR.

La sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e la sopravvivenza libera da malattia (*progression free survival*, PFS) a 24 mesi sono state rispettivamente del 59% e del 61%. Analizzando la PFS in rapporto ad età, sesso, malattia e polimorfismi MTHFR e RFC1, è emerso un andamento peggiore nei pazienti anziani ( $p=0,04$ ), mentre la variante G<sub>80</sub>A dell'RFC1 è stata associata ad una migliore PFS ( $p=0,039$ ). In particolare la PFS ad uno e due anni nei pazienti *wild-type* per il polimorfismo G<sub>80</sub>A dell'RFC1 era rispettivamente del 54% e del 38%, mentre per i pazienti portatori della variante in eterozigosi era dell'80% e del 68% per i portatori della variante in omozigosi ( $p=0,02$ ). Per quanto riguarda invece la OS, nei pazienti *wild-type* per il polimorfismo G<sub>80</sub>A era del 54% e 37% ad uno e due anni, mentre per i portatori della variante in eterozigosi ed omozigosi era rispettivamente del 77% e 65% ( $p=0,035$ ).

Il ruolo dei polimorfismi dell'MTHFR sullo sviluppo ed il trattamento delle malattie ematologiche è stato ampiamente dibattuto, e negli ultimi anni sono emersi dati contrastanti da vari studi. In uno studio precedente su 82 pazienti con ALL in terapia di mantenimento con basse dosi di MTX non seguite da terapia con leucovorin, non sono state trovate differenze significative nell'outcome di pazienti omozigoti *wild-type* e pazienti portatori delle varianti di entrambi i polimorfismi MTHFR; tuttavia è stata messa in evidenza un'associazione significativa tra la variante C677T ed un'aumentata tossicità. In questo studio questa associazione non è stata riscontrata, e questo potrebbe essere dovuto al fatto che questi pazienti sono stati trattati con alte dosi di MTX seguite da leucovorin che, riducendo la tossicità derivante dagli alti livelli plasmatici del farmaco, potrebbe compensare l'effetto del polimorfismo C677T. Tuttavia, come descritto nei risultati, nel nostro studio è stata riscontrata un'associazione tra le varianti del polimorfismo A1298C

dell'MTHFR ed una riduzione della tossicità ematologica ed epatica. La ridotta tossicità in soggetti con le varianti AC/CC del polimorfismo potrebbe essere dovuta ad una minore attività dell'enzima MTHFR, che porterebbe alla presenza di una maggiore quantità di substrati disponibili per la timidilato sintasi e quindi ad una maggiore sintesi di DNA. La ridotta attività enzimatica nei soggetti con questo polimorfismo potrebbe inoltre essere associata ad una minore sensibilità delle cellule al MTX, come emerso in uno studio in vitro su linfoblasti ottenuti da pazienti pediatriche con ALL. Anche per quanto riguarda il polimorfismo G<sub>80</sub>A dell'RFC1 i dati di letteratura sono contrastanti. In questo studio non è stata riscontrata associazione tra il polimorfismo in questione e lo sviluppo di tossicità o i livelli di MTX, ma i risultati mostrano una differenza significativa nella OS e PFS, con una prognosi migliore nei pazienti portatori della variante A<sub>80</sub> rispetto ai pazienti wild-type.

In conclusione, questo studio evidenzia una minore insorgenza di tossicità in soggetti con le varianti del polimorfismo 1298 dell'MTHFR, rispetto ai soggetti wild-type; inoltre esso riporta una prognosi migliore nei soggetti portatori della variante A<sub>80</sub> del gene RFC1 rispetto ai wild-type. Per meglio definire il ruolo dell'RFC1 sull'outcome, sarebbe utile eseguire studi sui livelli intracellulari di MTX e sull'affinità di legame dei substrati del trasportatore nei diversi genotipi.

**Parole chiave:** alte dosi di metotrexato, malattie linfoproliferative, MTHFR, RFC1

#### Riferimento bibliografico

Chiusolo P et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011 Oct 9. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cancer+Chemother+Pharmacol+%5bJour%5d+AND+2011%5bpdat%5d+AND+Chiusolo%5bauthor%5d&cmd=detailssearch>.

## IMPATTO DEL GENOTIPO DI ABCC2 SULLA RISPOSTA A FARMACI ANTIEPILETTICI IN PAZIENTI CAUCASICI AFFETTI DA EPILESSIA INFANTILE

A cura della Dott.ssa Eleonora Turrini

Circa il 3-5% dei bambini sviluppano convulsioni epilettiche che spesso richiedono un trattamento farmacologico a lungo termine. Il 30-40% dei pazienti sviluppa resistenza al trattamento nonostante l'individualizzazione della dose e un largo spettro di farmaci antiepilettici da poter utilizzare. La ridotta sensibilità dei canali ionici voltaggio dipendenti, target della terapia antiepilettica, è ritenuta in parte responsabile della resistenza al trattamento. Inoltre, una sovraespressione dei trasportatori di efflusso appartenenti alla famiglia ATP-binding cassette (ABC) è largamente ritenuta responsabile del fallimento terapeutico. Precedenti studi mostrano l'influenza dei polimorfismi di ABCC2 sull'attività del trasportatore stesso. Inoltre, è dimostrato che la carbamazepina è substrato di ABCC2 e che il polimorfismo 1249G>A (rs2273697) ne influenza il trasporto. Scopo del presente studio è stato quello di confermare l'associazione delle varianti di ABCC2 con la resistenza a farmaci anticonvulsivanti in pazienti caucasici adolescenti principalmente affetti da crisi parziali e generalizzate.

Tra marzo 2004 e ottobre 2005 sono stati arruolati 208 pazienti caucasici con diagnosi di epilessia (114 maschi, 94 donne, età media 11.3 ± 5.9 anni) presso l'ospedale di Neuropediatria e Riabilitazione neurologica di Vogtareuth, Germania. Il tipo di convulsioni epilettiche è stato caratterizzato come generalizzato, parziale o non classificabile secondo le linee guida della Classificazione Internazionale delle Convulsioni. Anche l'eziologia è stata classificata in idiopatica, sintomatica o non classificabile a seconda della storia clinica, degli esami neurologici e fisici, elettroencefalografia ed altri esami di *imaging* se necessario. La risposta al trattamento è stata definita come assenza delle convulsioni per un periodo di almeno 6 mesi. La terapia di prima linea è stata scelta sulla base della diagnosi e delle caratteristiche del paziente. Pazienti che hanno ricevuto un secondo farmaco, causa la persistenza delle convulsioni o scarsa tollerabilità del primo farmaco, sono stati considerati non responsivi e confrontati ai pazienti responsivi alla prima linea di trattamento secondo criteri già stabiliti nella precedente pubblicazione (Ufer M et al. *Pharmacogenet Genomics* 2009). Il genotipo dei pazienti per i polimorfismi di ABCC2 è stato analizzato

mediante *pyrosequencing* e campioni selezionati casualmente sono stati soggetti a sequenziamento per la validazione dei dati ottenuti.

I pazienti sono stati classificati in responsivi (32) e non responsivi (176) al trattamento di prima linea. 23 pazienti non responsivi non tolleravano il trattamento anticonvulsivante di prima linea. I pazienti non responsivi erano più giovani dei responsivi al momento della diagnosi ( $P = 0.001$ ). Nel 66.8% dei casi i pazienti erano affetti da epilessia con crisi parziali. La terapia di prima linea più utilizzata consisteva in carbamazepina e ossicarbamazepina (30.8%), seguivano l'acido valproico (28.3%), fenobarbitale (18.8%) e sultiam (13.9%).

La distribuzione del genotipo è stata valutata per l'equilibrio di Hardy-Weinberg sia nei responsivi che nei non responsivi. Le varianti alleliche erano così distribuite: 19.5% per ABCC2 -24C>T (rs717620), 20.7% per ABCC2 1249G>A (rs2273697), e 37.9% per ABCC2 3972C>T (rs3740066). Queste frequenze alleliche sono in linea con i dati ottenuti in altri due studi precedentemente pubblicati su popolazioni caucasiche sane. Portatori di varianti alleliche eterozigoti di ABCC2 1249G>A sono stati più frequenti nella popolazione dei responsivi al trattamento di prima linea rispetto ai non responsivi [OR=2.83 (1.28-6.25);  $P = 0.008$ ] e la stessa evidenza si è osservata nei responsivi al trattamento di seconda linea [OR=1.94;  $P = 0.046$ ]. Tale risultato è confermato anche se si combina il gruppo dei portatori delle varianti eterozigoti ed omozigoti 1249A nel gruppo dei responsivi di prima linea [OR=2.68 (1.25-5.78);  $P = 0.010$ ], che è rimasto significativo in seguito ad aggiustamento per età, sesso e tipo di convulsioni [OR=2.88 (1.23-6.73);  $P = 0.015$ ], ma non ha raggiunto la significatività per i responsivi alla seconda linea di trattamento. Non sono state riscontrate differenze significative per i responsivi alla terza e quarta linea di trattamento rispetto al genotipo ABCC2 1249G>A.

Quattro sono i principali aplotipi per i polimorfismi di ABCC2 -24C>T, 1249G>A, e 3972C>T presenti nella popolazione in studio nelle seguenti percentuali: 42.1% H1 (CGC), 19.2% H2 (CAC), 17.8% H9 (CGT) e 19% H12 (TGT). Una significativa sovraespressione dell'aplotipo H2, che contiene la variante 1249A, si è riscontrata nei responsivi al trattamento di prima linea rispetto ai non responsivi [OR=2.98 (1.38-6.44);  $P = 0.004$ ]. Inoltre, il diplotipo H2/H9 era marcatamente più rappresentato nei pazienti responsivi [OR=5.56 (1.18-1.18);  $P = 0.030$ ].

La differenza nella distribuzione del genotipo ABCC2 1249G>A era più pronunciata tra i 64 pazienti che hanno ricevuto dibenzazepina, carbamazepina o ossicarbamazepina. Tra i 58 pazienti non responsivi il 62.1% era portatore omozigote dell'allele 1249G ( $P = 0.005$ , in seguito a test di Fisher). La mancata risposta al trattamento di prima linea era dovuto a mancata efficacia (144 pazienti) o mancata tolleranza (23 pazienti). Esclusi dalla popolazione in studio i 23 pazienti con effetti avversi, nei 185 restanti i portatori della variante allelica 1249A erano più numerosi nei responsivi rispetto ai non responsivi al trattamento [OR=2.81 (1.29-6.12);  $P = 0.008$ ]. L'analisi di regressione logistica, che include età, sesso, tipo di convulsioni e tutti e 3 i polimorfismi di ABCC2, ha confermato l'associazione significativa dell'allele 1249A con la risposta al trattamento [OR=3.49 (1.42-8.60);  $P = 0.006$ ]. Nessuno dei polimorfismi di ABCC2 ha influenzato in modo significativo la dose richiesta di farmaco antiepilettico.

I dati emersi dallo studio rivelano una maggiore probabilità di risposta alla terapia antiepilettica per pazienti portatori della variante ABCC2 1249A, che è associata con un ridotto trasporto della carbamazepina. Sebbene non sia stato possibile confermare un impatto di ABCC2 -24C>T in questa popolazione di pazienti affetti principalmente da crisi parziali, i risultati suggeriscono come il genotipo di ABCC2 possa modulare la risposta agli anticonvulsivanti oltre all'ampiamente studiato ABCB1.

Gli autori dichiarano che, in aggiunta alla ridotta numerosità del campione, uno dei limiti dello studio è sicuramente il periodo di assenza di convulsioni valutato a soli 6 mesi, sebbene il tempo raccomandato dall'Associazione Internazionale contro l'Epilessia sia di almeno un anno.

**Parole chiave:** epilessia, trasporto di farmaci, ABCC2, resistenza alla terapia.

#### Riferimento bibliografico

Ufer M et al. *Pharmacogenet Genomics* 2011, 21:624–630.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pharmacogenet+Genomics+%5bJour%5d+AND+21%5bvolume%5d+AND+624%5bpage%5d+AND+2011%5bpdatt%5d&cmd=detailssearch>.



## LA METANALISI DEL MESE

### LO STATO MUTAZIONALE DEL GENE KRAS QUALE DETERMINANTE DELLA RISPOSTA AGLI ANTICORPI ANTI-EGFR E L'IMPATTO DI CHEMIOTERAPICI CONCOMITANTI IN PAZIENTI CON CARCINOMA COLORETTALE METASTATICO: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E METANALISI

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

La *European Medicines Agency*, l'ente regolatorio per i farmaci dell'Unione Europea, ha approvato l'impiego degli anticorpi monoclonali cetuximab e panitumumab, rivolti contro il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), nei pazienti con carcinoma coloretale metastatico che non albergano mutazioni per KRAS (*wild-type*). Questa decisione non si è basata su una revisione sistematica della letteratura, ma sulla base dei risultati di 5 studi randomizzati che avevano evidenziato che i pazienti con carcinoma coloretale metastatico con KRAS *wild type* ricevono un maggior beneficio clinico dal trattamento con cetuximab e panitumumab, rispetto ai pazienti con KRAS mutato. La presenza nel tumore di mutazioni nel gene KRAS, principalmente a livello dei codoni 12 e 13 del secondo esone, determina un'attivazione costitutiva della proteina K-ras, indipendente dalla presenza o meno dello stimolo proveniente dall'EGFR. In questo studio, gli Autori hanno condotto una revisione sistematica con metanalisi degli studi randomizzati controllati al fine di stabilire l'effetto dello stato mutazionale del gene KRAS sulla sopravvivenza in assenza di progressione di malattia (*progression-free survival*, PFS) e sulla risposta oggettiva in pazienti con carcinoma coloretale metastatico dopo trattamento con cetuximab o panitumumab. Il secondo obiettivo dello studio è stato quello di valutare se il beneficio del trattamento con anticorpi anti-EGFR fosse influenzato da farmaci chemioterapici concomitanti.

Dalla revisione sistematica della letteratura sono stati individuati 11 studi randomizzati controllati (per un totale di 8.924 pazienti) dai 198 studi inizialmente identificati. Due degli 11 studi selezionati valutavano cetuximab o panitumumab come monoterapia, i rimanenti 9 avevano valutato la somministrazione di anticorpi anti-EGFR in combinazione con altri chemioterapici concomitanti. Più specificatamente, in due studi gli anticorpi anti-EGFR erano stati somministrati in combinazione con irinotecan, in quattro studi in combinazione con oxaliplatino, e in tre studi con bevacizumab. L'efficacia del trattamento sulla base dello stato di KRAS è stata espressa utilizzando i rapporti di rischio (*hazard ratios*, HR) per la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e le differenze di rischio (RD) per la risposta obiettiva.

Gli autori hanno condotto una prima metanalisi per stabilire l'effetto della somministrazione di anticorpi anti-EGFR in aggiunta al trattamento chemioterapico. I risultati della metanalisi hanno evidenziato che nei pazienti con KRAS *wild-type* la somministrazione di anticorpi anti-EGFR in aggiunta al trattamento chemioterapico determina una riduzione del 20% nell'*hazard ratio* di progressione di malattia (11 *trials*, 4436 pazienti, HR: 0.80; 95% CI 0.64-0.99), che si traduce in un aumento dell'11% della risposta obiettiva (95% CI: 5%-17%). Nei pazienti con KRAS mutato, l'aggiunta di anticorpi anti-EGFR al trattamento chemioterapico non determina alcun beneficio, né in termini di PFS (3119 pazienti, HR 1.11, 95% CI: 0.97-1.27), né in termini di risposta obiettiva (RD: 3%, 95% CI: -1%-6%).

Di ogni studio è stata quindi calcolata una misura della modificazione dell'effetto, e i dati sono stati aggregati in una seconda metanalisi per stabilire l'interazione tra lo stato mutazionale di KRAS e l'effetto del trattamento, ossia per determinare chi, tra pazienti con KRAS *wild-type* o KRAS mutato, beneficiasse maggiormente dal trattamento con gli anticorpi anti-EGFR. I risultati della metanalisi hanno evidenziato che i pazienti con KRAS *wild-type* ricevono un beneficio maggiore dal trattamento con anticorpi anti-EGFR rispetto ai pazienti con KRAS mutato, come evidenziato da un diminuito HR di progressione di malattia (HR: 0.71, 95% CI: 0.57-0.90, P=0.005) ed una risposta obiettiva maggiore (RD: 15%, 95% CI: 8-22%, P<0.001). Infine, l'analisi condotta per determinare se l'entità di modificazione dell'effetto differisse tra i diversi chemioterapici concomitanti non ha evidenziato differenze significative sia per quanto riguarda la PFS (P=0.3) che la risposta obiettiva (P=0.6), suggerendo che il beneficio del trattamento con anticorpi anti-

EGFR, osservato nei pazienti con KRAS *wild-type*, non differisce in maniera significativa tra differenti regimi chemioterapici.

I risultati di questa metanalisi dimostrano che i pazienti con KRAS *wild-type* ricevono un beneficio maggiore dal trattamento con anticorpi anti-EGFR rispetto ai pazienti con KRAS mutato, confermando quindi che lo stato mutazionale del gene KRAS modifica l'effetto del trattamento con anticorpi anti-EGFR.

Questa metanalisi dimostra per la prima volta che lo stato mutazionale di KRAS predice la risposta al trattamento con anticorpi anti-EGFR in pazienti con carcinoma coloretale metastatico. L'inclusione nella metanalisi di studi randomizzati controllati ed il reclutamento di pazienti non selezionati per lo stato mutazionale di KRAS costituiscono i principali punti di forza dello studio. Tuttavia, come evidenziato dagli stessi Autori, la scarsa potenza statistica dello studio non permette di trarre evidenze conclusive riguardo l'effetto di farmaci chemioterapici concomitanti sul beneficio del trattamento con anticorpi anti-EGFR. Malgrado siano quindi necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo predittivo di KRAS in relazione a differenti regimi chemioterapici, la recente approvazione di anticorpi anti-EGFR unicamente nei pazienti KRAS *wild-type*, impedisce allo stato attuale di effettuare questo tipo di studi. La metanalisi ha inoltre evidenziato che in soli 6 degli 11 studi inclusi erano state specificate le mutazioni KRAS ricercate e quali quelle effettivamente riscontrate, mentre in nessuno degli studi inclusi erano state descritte le performance analitiche dei test genetici. A tale riguardo, occorre sottolineare che vari studi hanno suggerito che non tutte le mutazioni KRAS rispondono allo stesso modo al cetuximab, e quindi risulterebbe importante in una successiva metanalisi considerare l'effetto delle diverse mutazioni KRAS.

**Parole chiave:** KRAS carcinoma colo rettale, cetuximab e panitumumab, metanalisi.

#### Riferimento bibliografico

Adelstein BA et al. *Eur J Cancer* 2011, 47(9):1343-54.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Eur+J+Cancer+%5bJour%5d+AND+47%5bvolume%5d+AND+9%5bissue%5d+AND+1343%5bpage%5d+AND+2011%5bpd%5d&cmd=detailssearch>.

---

## 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](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 Sabrina Angelini (Università di Bologna) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Virginia Paribello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Gloria Ravagnani (Università di Bologna) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Eleonora Turrini (Università di Bologna)
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)



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

### DISCLAMER – 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.