



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

Sommario

- Le concentrazioni plasmatiche di Letrozolo in donne in postmenopausa con carcinoma mammario sono associate a varianti genetiche del CYP2A6, all'indice di massa corporea (BMI) ed all'età
- Identificazione di predittori farmacogenetici della risposta al trattamento con atorvastatina in soggetti cileni con ipercolesterolemia
- Farmacogenetica della metformina e suo impatto sui livelli plasmatici all'equilibrio del farmaco e sull'emoglobina glicosilata A1c
- Polimorfismi del gene VEGF possono influenzare l'efficacia della terapia con talidomide in pazienti affetti da mieloma multiplo
- Una comune variante 5'-UTR in MATE2-K è associata ad una scarsa risposta alla metformina

⇒ *La metanalisi del mese*

- Associazione dose-dipendente tra genotipo UGT1A1*28 e neutropenia indotta da irinotecan: anche a basse dosi il rischio aumenta

LE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI LETROZOLO IN DONNE IN POSTMENOPAUSA CON CARCINOMA MAMMARIO SONO ASSOCIATE A VARIANTI GENETICHE DEL CYP2A6, ALL'INDICE DI MASSA CORPOREA (BMI) ED ALL'ETÀ

A cura della Dott.ssa Giusy Russomanno

Gli estrogeni svolgono un importante ruolo nella iniziazione e nella promozione del cancro al seno positivo al recettore per gli estrogeni e/o per i progestinici; pertanto in caso di positività ai recettori ormonali le pazienti sono candidate alla terapia endocrina. Il letrozolo, uno dei più potenti e selettivi inibitori competitivi di terza generazione dell'aromatasi, enzima limitante nella biosintesi degli estrogeni a partire dagli androgeni, è attualmente ampiamente utilizzato nel carcinoma mammario in stadio precoce come terapia adiuvante nelle donne in postmenopausa positive ai recettori ormonali e per la terapia prolungata nelle pazienti che hanno già ricevuto 5 anni di terapia adiuvante con tamoxifene. Nonostante la sua comprovata efficacia, non tutti le pazienti ottengono benefici dall'utilizzo del letrozolo. Inoltre una percentuale significativa di pazienti è ad aumentato rischio di gravi effetti avversi a lungo termine (sintomi muscoloscheletrici, perdita di massa ossea e fratture). I meccanismi alla base della variabilità nella risposta interindividuale non sono stati ad oggi chiariti e non esistono biomarkers utili nell'identificazione delle pazienti responsive al trattamento con letrozolo. Un fattore che sembra contribuire alla risposta alla terapia del carcinoma mammario è la variabilità nel metabolismo dei farmaci, come è stato già dimostrato per il

tamoxifene da Goetz M.P. et al. (*J Clin Oncol* 2005, 23: 9312–9318). Il letrozolo è eliminato prevalentemente attraverso il metabolismo ad opera degli enzimi del CYP, che lo convertono in 4,4'-metano-bisbenzotrile, farmacologicamente inerte. Jeong S et al. (*Cancer Chemother Pharmacol* 2009, 64: 867–875) hanno dimostrato, in uno studio *in vitro*, che il letrozolo è un inibitore competitivo del CYP2A6 ed ha effetti marginali sugli altri CYPs presi in esame.

A partire da questi presupposti, lo studio in esame si è riproposto di identificare i pathways del metabolismo del letrozolo e i CYPs coinvolti, utilizzando microsomi di fegato umano (HLMs) *in vitro*. Successivamente è stata verificata l'ipotesi che varianti genetiche a carico degli enzimi responsabili del metabolismo del letrozolo *in vitro* potessero essere predittive delle concentrazioni plasmatiche di letrozolo in pazienti con carcinoma mammario.

L'associazione tra la concentrazione plasmatica di letrozolo e le varianti genetiche del CYP2A6 e del CYP3A5 è stata verificata nel trial *Exemestane and Letrozole Pharmacogenomic* (ELPH). ELP è un trial clinico prospettico multicentrico in aperto, in cui circa 250 donne a braccio sono state randomizzate ad un trattamento per due anni con letrozolo (2,5 mg/die) o exemestano (25 mg/die) entrambi somministrati per via orale.

Il CYP2A6 (Spearman $r = 0.45$; $P = 0.04$) e il CYP3A ($r = 0.72$; $P = 0.0002$) sono stati identificati come principali responsabili del metabolismo del letrozolo in 4,4'-metano-bisbenzotrile *in vitro*. Le concentrazioni plasmatiche di letrozolo sono state determinate in 284 pazienti, 241 pazienti randomizzate al braccio del letrozolo e 43 che sono state randomizzate all'exemestano ma sono passate al letrozolo entro un mese. Le pazienti sono state analizzate per i polimorfismi di CYP2A6 e CYP3A5.

E' stata osservata una elevata variabilità inter-paziente nella distribuzione delle concentrazioni plasmatiche del letrozolo. Le concentrazioni plasmatiche di letrozolo correlano positivamente con l'età (Pearson $r = 0.17$; $P = 0.0035$) e negativamente con il BMI ($r = -0.26$; $P < 0.0001$). Le pazienti analizzate per le varianti polimorfiche di CYP2A6 sono state divise in gruppi in base al fenotipo previsto dal genotipo, come per il metabolismo della nicotina, ossia in metabolizzatrici normali, intermedie o lente. Le variazioni genetiche a carico del CYP2A6 sono risultate significativamente associate alle concentrazioni plasmatiche di letrozolo *in vivo* ($R^2 = 0.229$; $P = 2.49 \times 10^{-16}$). Nessuna associazione significativa è stata invece trovata per il CYP3A5. L'analisi multivariata ha evidenziato che nel modello statistico che inserisce età e BMI nell'analisi della regressione si ha un incremento del valore di predittività del CYP2A6 (R^2 da 0.229 a 0.323). La differenza assoluta nella variazione delle concentrazioni plasmatiche di letrozolo attribuibile ad età e BMI è di circa il 9.4%.

Questo studio evidenzia che esiste una grande variabilità nelle concentrazioni plasmatiche di letrozolo nella coorte di pazienti, tuttavia il 32.3% di questa variabilità è attribuibile ai polimorfismi del CYP2A6 e a fattori demografici (età e BMI). I polimorfismi del CYP2A6 da soli sono responsabili del 23% della variabilità inter-paziente. Alla luce di questi risultati, il letrozolo dovrebbe essere aggiunto alla lista dei pochi substrati del CYP2A6 clinicamente rilevanti. È interessante notare che circa il 68% della variabilità nelle concentrazioni plasmatiche del letrozolo è legata a fattori ancora da indagare, sicuramente potrebbero essere coinvolte altre varianti genetiche rare del CYP2A6 non prese in esame in questo studio. Inoltre eventuali interazioni farmacologiche potrebbero essere co-responsabili delle variazioni plasmatiche delle concentrazioni di letrozolo, tuttavia il loro impatto è a tuttora da chiarire, in quanto gli inibitori e gli induttori del CYP2A6 sono decisamente meno caratterizzati rispetto a quelli di altri CYPs.

Il CYP2A6 è il principale responsabile della clearance del letrozolo in vivo. I polimorfismi del CYP2A6, insieme a BMI ed età, potrebbero essere utili predittori dell'efficacia del letrozolo e del rischio di eventi avversi.

Conflitto d'interesse: RF Tyndale fa parte della Nicogen Research Inc., una compagnia che si occupa di nuovi approcci nel trattamento della cessazione all'abitudine al fumo; è inoltre consulente per la Novartis ed è editore associato della rivista *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, ma dichiara di non essere stato coinvolto nella decisione di pubblicare questo articolo. NL Henry ha ricevuto fondi da AstraZaneca. Gli altri autori dichiarato di non avere conflitti di interesse.

Parole chiave: Letrozolo, carcinoma mammario, CYP2A6

Riferimento bibliografico:Desta Z et al. *Clin Pharmacol Ther* 2011 Nov;90(5):693-700<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Clin+Pharmacol+Ther.%5bJour%5d+AND+90%5bvolume%5d+AND+5%5bissue%5d+AND+693%5bpage%5d+AND+2011%5bpdatt%5d&cmd=detailssearch>**IDENTIFICAZIONE DI PREDITTORI FARMACOGENETICI DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON ATORVASTATINA IN SOGGETTI CILENI CON IPERCOLESTEROLEMIA**

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Al giorno d'oggi le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morte, con il metabolismo lipidico diventato il primo fattore di rischio. Secondo lo studio INTERHEART, 52 paesi nel mondo suggeriscono che le strategie terapeutiche più efficaci nella cura di queste patologie dovrebbero avere come target gli elevati livelli di colesterolo LDL (LDL-c) ed i bassi livelli di HDL (HDL-c). Al momento il trattamento dell'ipercolesterolemia prevede l'impiego dell'inibitore della 3-idrossi-3 metilglutaril-CoenzimaA (HMG-CoA) reductasi, conosciuta come statina. Generalmente le statine sono ben tollerate, anche se possono causare miopatia, il rischio della quale è dovuto a reazioni avverse concentrazione plasmatica-dipendente. Le statine sono metabolizzate a livello intestinale ed epatico dal citocromo P-450 (CYP450), in particolare dalla famiglia CYP3A che include le isoforme CYP3A4 e CYP3A5. CYP3A gioca un ruolo importante nel metabolismo umano e nella biotrasformazione degli xenobiotici; inoltre, come è noto da tempo, l'azione di un farmaco può essere condizionata dalle caratteristiche individuali del soggetto che lo assume come età, sesso, etnia e fattori genetici. Gran parte delle differenze interindividuali nella risposta osservate sono dovute a polimorfismi genetici in geni codificanti enzimi del metabolismo, o proteine coinvolte nel trasporto (come ABCB1).

Date le premesse, lo studio in questione è stato volto ad investigare variazioni genetiche che possono interferire con l'efficacia del trattamento; in particolare l'attenzione è stata posta sullo SNP di *cyp3A5*1* (rs776746) che è uno degli alleli chiave responsabile delle variazioni nella risposta al farmaco, e sul polimorfismo CYP3A4 -290A > G (rs2740574), che, situato sul promotore, altera l'efficacia trascrizionale aumentando l'espressione proteica; similmente polimorfismi situati sul gene ABCB1 (in particolare 2677G>A>T, rs2032582, 3435C>T, rs1045642) sono associati ad una compromissione delle pompe di efflusso con un aumento dei livelli intracellulari di farmaco.

Lo studio ha coinvolto un totale di 142 individui non correlati con un'età media di $56,4 \pm 10,7$ anni, affetti da ipercolesterolemia. I soggetti sono stati trattati con 10 mg/die per un mese; pazienti con ipercolesterolemia familiare, diabete, malattie epatiche, malattie renali, disordini endocrinologici e malattie maligne sono stati esclusi.

La distribuzione genotipica di tutti i polimorfismi è risultata essere in equilibrio di Hardy-Weinberg.

Comparando l'abbassamento lipidico come risposta al trattamento con atorvastatina con i 4 polimorfismi analizzati, è stata osservata un'associazione tra SNP rs2740574 e outcome. Infatti individui con genotipo mutato in eterozigosi AG (assenza di casi di omozigosi per l'allele polimorfico) esibivano una forte riduzione nel colesterolo totale e nell'LDL-c; inoltre mostravano un aumento dei livelli di HDL-c ($P < 0.001$). In aggiunta, è stata osservata una differenza significativa *genotipo-dipendente* nei livelli basali e post-trattamento del colesterolo totale e dell'LDL-c.

Per valutare l'effetto di -290 A>G sul gene CYP3A4 e quindi sulla sua attività è stato utilizzato il rapporto tra 6 β -idrossicortisolo e cortisolo libero; un totale di 28 campioni di urine sono stati analizzati (20 provenienti da soggetti con genotipo AA ed 8 da portatori del genotipo AG): l'attività enzimatica di CYP3A4 nelle urine era più bassa in soggetti con la variante allelica G rispetto ai pazienti *wild-type* ($AA = 2.5 \pm 1.7$ vs $AG = 0.79 \pm 0.4$, $P = 0.009$). Nessuna associazione ulteriore è stata osservata tra il genotipo per gli altri polimorfismi considerati e la risposta farmacologica.

In conclusione, i risultati mostrano che il trattamento con atorvastatina (10mg/die per un mese) è efficace nel ridurre i livelli sierici di LDL-c. Nonostante questo, una variabilità nella risposta terapeutica è stata osservata: in particolare per lo SNP rs2740574 la presenza dell'allele G determina una migliore risposta al farmaco associata in vivo con una minor attività enzimatica di CYP3A4.

Parole chiave: ipercolesterolemia, atorvastatina, CYP3A

Riferimento bibliografico

Rosales A et al. *Clin Chim Acta* 2012 Feb 18;413(3-4):495-501

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+Chim+Acta%5bJour%5d+AND+2011%5bpdatt%5d+AND+rosales%5bauthor%5d&cmd=detailssearch>

FARMACOGENETICA DELLA METFORMINA E SUO IMPATTO SUI LIVELLI PLASMATICI ALL'EQUILIBRIO DEL FARMACO E SULL'EMOGLOBINA GLICOSILATA A1C

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Nell'ultimo decennio la metformina ha dimostrato la sua capacità di ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti con diabete di tipo 2 obesi. In aggiunta alla riduzione della glicemia, la metformina induce una piccola riduzione del peso corporeo ed ha come principali effetti avversi disturbi gastrointestinali e molto raramente acidosi lattici. Il meccanismo molecolare dell'effetto antidiabetico non è stato ancora completamente chiarito, ma sembra coinvolgere la via della serina-treonina chinasi11 e l'attivazione della proteina chinasi-attivata dall'adenosina monofosfato. Il farmaco in questione è una base forte ed al pH fisiologico esiste virtualmente solo in forma cationica. Pertanto il suo passaggio attraverso le membrane cellulari è fortemente dipendente da trasportatori. L'assorbimento intestinale di metformina è probabilmente mediato dal trasportatore di membrana plasmatica delle monoamine (PMAT), trasportatore attivato dai protoni appartenente alla famiglia dei carrier dei soluti (SLC), localizzato sulla membrana apicale delle cellule epiteliali del piccolo intestino e dei tubuli renali. I trasportatori per i cationi organici 1 (OCT1 o SLC22A1) e 2 (OCT2 o SLC22A2) sono trasportatori polifunzionali che consentono l'uptake di metformina a livello epatico (OCT1) e renale (OCT2). OCT1 è inoltre espresso negli enterociti e nelle cellule tubulari renali. Infine i trasportatori per l'estrusione di farmaci e tossine 1 (MATE1 o SLC47A1) e 2 (MATE2 o SLC47A2), localizzati all'apice delle cellule tubulari renali, sono antiporti H⁺/farmaco che facilitano l'estrusione di metformina nelle urine. Varianti genetiche di OCT1, OCT2, MATE1 e MATE2 sono state associate ad una farmacodinamica ed una farmacocinetica alterata della metformina.

In questo lavoro, gli autori hanno valutato la distribuzione degli alleli minori dei geni OCT1, OCT2, PMAT, MATE1 e MATE2, inclusi i diplotipi (specifiche combinazioni di due alplotipi) degli alleli con ridotta funzione del gene OCT1, in una coorte di pazienti Danesi con diabete di tipo 2. Inoltre hanno valutato in 159 pazienti l'associazione tra gli SNP in studio e le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio di metformina e la riduzione di emoglobina glicosilata A1c (HbA1c) dopo 6 e 24 mesi di terapia.

Lo studio in questione (*The South Danish Diabetes Study*, SDDS) è uno studio prospettico, randomizzato, controllato con placebo, parzialmente in cieco, multicentrico, in cui sono stati arruolati 371 pazienti con diabete di tipo 2 (229 uomini e 142 donne, divisi in 8 gruppi) nella regione della Danimarca del Sud tra il Gennaio 2003 ed il Luglio 2007. I pazienti sono stati trattati per 24 mesi, durante i quali hanno eseguito 15 visite. La concentrazione plasmatica all'equilibrio del farmaco è stata valutata durante le visite 8, 9 e 10 (a 3, 6, e 9 mesi di terapia) e l'HbA1c alle visite 1, 9 e 15 (a 0, 6 e 24 mesi). Sono stati stabiliti i seguenti criteri di inclusione: età tra 30 e 70 anni, peptide-C a digiuno > di 300 pmol/l, BMI > di 25 kg/m², diabete da più di 2 anni, HbA1c tra l'8 ed il 12%; criteri di esclusione invece erano i seguenti: intolleranza a metformina e glitazoni, creatinina sierica < di 120 µmol/L, ALT/AST 2,5 volte il limite normale, colesterolo totale > di 10 mmol/L, trigliceridi totali > di 8 mmol/L, Hb inferiore al range normale, trattamento con glitazoni nei 30 giorni precedenti, classe NYHA III o IV, lavoro notturno, gravidanza, vista ridotta, inconsapevolezza di ipoglicemia, disturbi mentali, abuso di alcol, patologia sistemica o di un organo maggiore clinicamente rilevante, ipertensione incontrollata > di 180/110mmHg, trattamento con steroidi, malattia polmonare severa e storia di patologia maligna. I pazienti sono stati randomizzati a metformina 500 mg o placebo (inizialmente

1 compressa 2 volte al giorno ai pasti per un totale di 1 g, dopo 4 settimane 2 compresse 2 volte al giorno, per un totale di 2 g), rosiglitazone 4 mg o placebo (1 compressa al giorno, dopo 8 settimane 1 compressa 2 volte al giorno per un totale di 8 mg) ed insulina NPH (*neutral protamine hagedron*, alla dose iniziale di 12 unità) o aspart. La concentrazione plasmatica di metformina è stata ottenuta tramite *solid-phase extraction* (SPE) e sistema HPLC su prelievo ematico effettuato 10-20 h dopo la somministrazione serale di metformina. Il DNA è stato estratto tramite il kit Maxwell 16 Blood DNA Purification da sangue venoso prelevato all'inizio dello studio. Molti SNP sono stati genotipizzati con TaqMan realtime PCR. L'SNP rs11760365 è stato genotipizzato usando la tecnica del pirosequenziamento; rs72552763, rs34130495, ed rs4299914 sono stati genotipizzati con sequenziamento. Il software Haploview è stato utilizzato per stimare l'equilibrio di Hardy-Weinberg (HWE) e la frequenza degli SNP e degli aplotipi, mentre per la valutazione dei diplotipi dei 4 alleli con funzione ridotta del gene OCT1 è stato utilizzato il software PHASE (PHylogenetics And Sequence Evolution).

Dei 371 pazienti arruolati, 184 sono stati randomizzati a metformina; ripetute misurazioni dei livelli plasmatici di metformina all'equilibrio sono stati ottenuti in 159 pazienti. La concentrazione media di metformina all'equilibrio è stata di 576 ng/L, ma con un ampio range (da 54 a 4133 ng/L). La correlazione ρ intraclasse è stata stimata essere di 0.55, pertanto il 55% della variabilità totale era dovuta alla variabilità interindividuale. La riduzione assoluta di HbA1c tra la visita 1 e la 9 (nei primi 6 mesi) e tra la visita 1 e 15 (nei 24 mesi dello studio) è stata in media compresa tra l'1.5 ed il 2% e tra l'1.3 ed il 2%. Sono state valutate 7 varianti genetiche del gene OCT1: rs12208357, rs461473, rs34104736, rs34130495, rs72552763, rs622342 ed rs34059508, tutte in HWE. Sono stati stimati nella coorte 9 aplotipi, 5 con frequenza maggiore del 5%. L'SNP rs622342 era in completo LD con altri 3 SNP: rs461473 ($r^2=0.08$), rs34130495 ($r^2=0.08$), and rs34059508 ($r^2=0.03$). Comunque nessun SNP era in perfetto LD ($r^2=1$). C'era un LD completo tra rs72552763 ed rs34059508 ($r^2=0.1$). La delezione rs72552763 è stata associata con una riduzione statisticamente significativa della concentrazione plasmatica all'equilibrio di metformina ($P=0.02$). Per l'SNP rs34130495 la concentrazione plasmatica di metformina era di 600 ng/ml nei wild-type e 380 ng/ml negli eterozigoti, anche se non è stata raggiunta la significatività statistica (Wald test aggiustato $P=0.08$). Per i 4 alleli con funzione ridotta rs12208357, rs34130495, rs72552763, and rs34059508, i 5 aplotipi H1-H5 hanno dato origine a 12 diplotipi. I pazienti con diplotipo H2/H4 hanno mostrato una concentrazione plasmatica di metformina significativamente minore rispetto ai pazienti wild-type H1/H1 (146 ng/ml versus 642 ng/ml; $P=0.001$). E' stato anche valutato l'impatto dei diplotipi con ridotta funzione del gene OCT1 sulla riduzione iniziale di HbA1c in % durante i primi 6 mesi di terapia e sono stati riscontrati i seguenti valori: WT/WT (n=74): 0%, WT/RF (n=64): 0.2%; RF/RF (n=11): 1.1%. Non è stata riscontrata una differenza significativa tra la risposta dei pazienti omozigoti WT ed eterozigoti ($P=0.32$), mentre la differenza di risposta tra omozigoti WT e omozigoti varianti è risultata significativa ($P=0.004$). Una differenza significativa è emersa inoltre nella riduzione di HbA1c tra la visita 1 e la 15: WT/WT: 0%, WT/RF: 0.5%, RF/RF: 0.8%; ($P=0.043$). Anche l'SNP rs34130495 ha influenzato significativamente la variazione iniziale di HbA1c: gli eterozigoti hanno mostrato una riduzione di HbA1c nei primi 6 mesi di 1.1% più bassa dei WT ($P=0.003$), mentre gli omozigoti per la variante dell'rs461473 hanno mostrato una riduzione dell'1.7% in più rispetto ai pazienti WT ($P=0.046$). L'SNP rs316019 del gene OCT2 non è stato associato a cambiamenti significativi né della concentrazione plasmatica di metformina né dei valori di HbA1c, come i due SNP del gene MATE1, rs2252281 ed rs2289669. L'SNP rs34399035 del gene MATE2 non ha mostrato influenze significative sui livelli plasmatici di metformina, ma potrebbe influenzare i cambiamenti a lungo termine dei valori di HbA1c: gli eterozigoti hanno mostrato una riduzione di HbA1c nei 24 mesi di 1.1% più bassa dei WT ($P=0.06$). Infine, gli SNP rs2685753, rs3889348, rs4720572, rs4299914 ed rs6971788 di PMAT hanno influenzato significativamente solo la concentrazione plasmatica di metformina.

In questo studio è stata valutata la concentrazione plasmatica all'equilibrio di metformina nel campione più ampio di pazienti con diabete di tipo 2 fino ad ora studiato per la farmacocinetica di questo farmaco. Date le numerose misure prese per evitare il rischio di ridotta compliance, la grande variabilità interindividuale riscontrata nei risultati sembrerebbe essere una variabilità interindividuale vera, che riflette una variazione nella escrezione renale, nel volume di distribuzione o nella biodisponibilità del farmaco. La concentrazione plasmatica del farmaco è risultata significativamente minore nei pazienti eterozigoti per l'SNP rs72552763 di OCT1. In topi knockout è stato dimostrato il ruolo dell'OCT1 come principale trasportatore epatico di metformina, pertanto in pazienti con le varianti del gene OCT1 con ridotta funzione una minore quota di

metformina è trasportata negli epatociti, il volume di distribuzione si riduce con riduzione dell'emivita e della concentrazione plasmatica. L'OCT1 è stato localizzato inoltre sia nella membrana plasmatica del rene che dell'intestino, e la ridotta concentrazione plasmatica del farmaco potrebbe essere dovuta ad una combinazione di ridotto assorbimento intestinale, aumentata clearance renale e ridotto volume di distribuzione. Nessun altro SNP dei geni OCT1, OCT2, MATE1, o MATE2 ha avuto un impatto sulla concentrazione plasmatica di metformina e l'effetto dei carriers dei soluti sulla distribuzione di metformina nei compartimenti in periferia necessita ulteriori studi. L'iniziale riduzione di HbA1c è stata influenzata dall'SNP rs34130495 dell'OCT1: invece della riduzione aspettata di HbA1c, 6 mesi dopo l'inizio del trattamento, i pazienti con l'allele minore hanno mostrato un livello di Hb glicosilata di 1.1% maggiore di quello dei pazienti omozigoti WT. Comunque la riduzione di HbA1c a lungo termine è risultata non significativa e questo potrebbe indicare una riduzione nel tempo dell'effetto dell'SNP. La riduzione iniziale dell'HbA1c è stata significativamente associata all'SNP rs461473 dell'OCT1 (P=0.046). La riduzione iniziale e prolungata di HbA1c è stata quindi influenzata significativamente dall'aumento di numero di alleli con ridotta funzione dell'OCT1 e questo può essere spiegato dal fatto che il farmaco deve entrare nell'epatocita per esercitare il suo effetto. La riduzione di HbA1c a lungo termine potrebbe essere inoltre associata all'rs34399035 del MATE2. E' il primo studio che riporta un impatto del gene MATE2 sulla farmacodinamica in pazienti con diabete di tipo 2. MATE2 è espresso nel rene, ma mancano studi di espressione in altri organi. Dato il numero limitato di pazienti con gli alleli rs34399035 ed rs461473, il loro impatto sulla clearance della metformina e sull'HbA1c deve essere valutato in ulteriori studi. Nessun altro allele ha dimostrato di influenzare significativamente la riduzione di Hb glicosilata inizialmente o dopo 24 mesi.

In conclusione in questo studio è emersa una grande variabilità interindividuale nella concentrazione plasmatica all'equilibrio di metformina nei pazienti con diabete di tipo 2. In linea con studi precedenti, si può affermare che l'attività di OCT1 influenza la farmacocinetica della metformina ed è associata ad una minore riduzione dei valori assoluti di HbA1c sia all'inizio della terapia che dopo un lungo periodo di mantenimento. Ulteriori studi sono necessari per valutare la rilevanza clinica di questi risultati.

Parole chiave: metformina, diabete mellito tipo 2, HbA1c, OCT1

Riferimento bibliografico

Christensen MM et al. *Pharmacogenet Genomics* 2011, 21:837–850.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pharmacogenetics+and+Genomics%5bJour%5d+AND+21%5bvolume%5d+AND+837%5bpage%5d+AND+2011%5bpdatt%5d&cmd=detailssearch>

POLIMORFISMI DEL GENE VEGF POSSONO INFLUENZARE L'EFFICACIA DELLA TERAPIA CON TALIDOMIDE IN PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO

A cura della Dott.ssa Eleonora Turrini

Il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) è un potente agente proangiogenico. In svariate patologie l'aumento dell'espressione di VEGF, con conseguente aumento dell'angiogenesi VEGF-indotta, è correlato alla crescita di tumori e a metastasi. Nel mieloma multiplo l'aumento dell'angiogenesi è associato con l'aumento dell'attività della malattia e la sopravvivenza. L'espressione di VEGF in risposta a svariati stimoli è soggetto ad elevata variabilità interindividuale ed i polimorfismi genetici possono contribuire a giustificare tale variabilità. Alcuni polimorfismi sono associati ad un incremento dell'espressione di VEGF, come ad esempio l'allele -2578C o il -634C, mentre altri sono associati ad una diminuzione dell'espressione di tale gene come l'allele 936T o -460T. La terapia standard per il trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo, con meno di 65 anni di età, prevede melphalan a dosi elevate ed il supporto con cellule staminali (*high dose therapy*, HDT). Sebbene HDT sia un trattamento più efficace della chemioterapia convenzionale sulla progressione della malattia e la sopravvivenza, alcuni pazienti manifestano ancora una prognosi infausta con recidiva precoce dopo HDT e breve sopravvivenza. La talidomide, noto farmaco antiangiogenico ed immunomodulatorio, viene utilizzato in caso di recidive e, più di recente, come trattamento di prima linea per pazienti più giovani affetti da mieloma multiplo. Nel mieloma multiplo

l'angiogenesi indotta da VEGF sembra avere un ruolo importante nell'attività della patologia, la sopravvivenza e l'efficacia della talidomide.

Scopo del presente lavoro è stato quello di analizzare l'associazione dei polimorfismi di VEGF con il tempo al fallimento terapeutico (*time to treatment failure*, TTF) e la sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS) in pazienti di nuova diagnosi affetti da mieloma multiplo trattati con HDT. Inoltre, è stato valutato se i polimorfismi di VEGF influenzassero l'efficacia della talidomide, utilizzata come trattamento per pazienti con recidive. Il TTF e l'OS sono stati calcolati dalla data di infusione delle cellule staminali alla data di progressione della malattia dopo HDT o morte, rispettivamente. Il tempo al trattamento successivo (*time to next treatment*, TNT) è stato usato come *follow-up* dopo la recidiva al trattamento ed è stato definito come il tempo intercorso tra la prima recidiva al trattamento e l'inizio della successiva, progressione senza nuovo trattamento o morte.

Dall'Agosto 1994 all'Agosto 2004, 348 pazienti (59% maschi, età <60 anni per il 71%) affetti da mieloma multiplo e trattati con HDT sono stati arruolati da vari ospedali della Danimarca. 185 pazienti erano inclusi in protocolli di trattamento ad alte dosi nel gruppo di studio *Nordic Myeloma*, mentre i restanti 163 erano trattati con regimi terapeutici al di fuori del protocollo. Le informazioni inerenti il trattamento alla recidiva erano state raccolte tra Febbraio e Maggio 2008. La talidomide è stata utilizzata nel trattamento delle recidive sia da sola che in associazione con steroidi o altri chemioterapici per 176 pazienti. TTF e OS sono state calcolate rispettivamente dal trapianto di cellule staminali alla progressione della malattia dopo HDT o alla morte. Tali studi sono stati approvati dal comitato etico danese. I polimorfismi sono stati analizzati con tecnologia Applied Biosystems per la discriminazione allelica, con ABI7900HT. Per ogni analisi sono stati inseriti controlli e per il 10% dei campioni è stata ripetuta l'analisi. Inoltre per 10 pazienti sono stati confrontati i risultati della genotipizzazione del DNA estratto dal midollo osseo e dalla leucoferesi ed i risultati sono stati identici. Il metodo Kaplan-Meier è stato utilizzato per disegnare le curve di sopravvivenza ed il modello di Cox è stato utilizzato per analizzare le differenze del TTF, TNT e OS tra i vari gruppi in studio. I polimorfismi sono stati analizzati anche per la deviazione dall'equilibrio di Hardy-Weinberg grazie al software Haploview.

Il *follow-up* medio dei 348 pazienti era di 94.3 mesi e l'OS media era di 69.8 mesi.

Associazione tra il genotipo di VEGF, TTF dopo trattamento a dosi elevate e OS – La frequenza dei polimorfismi -2578 (rs699947), -460 (rs833061), +405 (rs2010963) e +936 (rs3025039) è paragonabile ai risultati ottenuti in altre popolazioni caucasiche in studi precedenti. Non è emersa alcuna associazione tra i polimorfismi analizzati e TTF o OS.

Associazione tra i differenti aplotipi di VEGF, TTF dopo trattamento a dosi elevate e OS – Un forte *linkage disequilibrium* (LD) è stato osservato per -2578 e -460 ($D' = 0.96$), per -460 e +405 ($D' = 0.98$), per -2578 e +405 ($D' = 0.95$) mentre era più debole per +936. Gli aplotipi più comuni, tra gli 8 generati in accordo ai dati ottenuti del LD, erano -2578A/-460C/+405G (ACG), -2578C/-460T/+405C (CTC) e -2578C/-460T/+405G (CTG) presenti rispettivamente nel 45.1%, 23.7% e 20.3%, mentre le frequenze degli altri aplotipi erano intorno al 5% o inferiori. Nessuna differenza in TTF dopo trattamento ad alte dosi o OS è stata osservata per gli aploipi più comuni quando divisi in gruppi a seconda del numero di copie degli aplotipi.

Efficacia della talidomide in relazione ai genotipi ed aplotipi di VEGF – Né i diversi genotipi per i polimorfismi analizzati di VEGF, né i tre aplotipi più comuni ACG, CTC, CTG analizzati hanno mostrato un'influenza sulla risposta al trattamento con talidomide. Ciononostante, pazienti trattati con talidomide che non presentavano copie dell'aplotipo ACG presentavano TNT superiore rispetto a pazienti con 1 o 2 copie di ACG: 13.7 mesi rispetto a 9.2 mesi rispettivamente ($P = 0.007$). Nessuna associazione è stata evidenziata per pazienti con aplotipo CTC e CTG e l'efficacia del trattamento con talidomide. L'efficacia della talidomide in pazienti con copie di ACG non si traduce in un aumento di OS dopo recidiva in seguito al trattamento farmacologico iniziale.

L'aplotipo -2578A (rs699947), -460C (rs833061), +405G (rs2010963) del gene VEGF potrebbe influenzare l'efficacia del trattamento con talidomide in pazienti affetti da mieloma multiplo. Nei pazienti che non presentano alcuna copia di ACG il tempo intercorso tra due recidive era significativamente più lungo rispetto a pazienti portatori di 1 o 2 copie dell'aplotipo, 13.7 mesi vs 9.2 ($P = 0.007$).

Ulteriori analisi dovranno confermare tali evidenze ed approfondire il significato funzionale di questi polimorfismi. In particolare sarà importante valutare tali risultati in uno studio prospettico, confrontando i risultati ottenuti in campioni di sangue e in campioni di midollo osseo, esaminando anche l'angiogenesi a livello midollare. In futuro sarà forse possibile selezionare pazienti affetti da mieloma multiplo che beneficerebbero del trattamento con talidomide in base al loro genotipo.

Parole chiave: VEGF, polimorfismi, talidomide, mieloma multiplo, angiogenesi

Riferimento bibliografico

Andersen NF et al. *Int J Cancer* 2011 Dec 3 [Epub ahead of print].

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Vascular+endothelial+growth+factor+%28VEGF%29+gene+polymorphisms+may+influence+the+efficacy+of+thalidomide+in+multiple+myeloma&TransSchema=title&cmd=detailssearch>

UNA COMUNE VARIANTE 5'-UTR IN MATE2-K È ASSOCIATA AD UNA SCARSA RISPOSTA ALLA METFORMINA

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

I processi di eliminazione nel rene sono guidati, in parte, da trasportatori trans-membrana espressi sulle membrane basolaterali e apicali delle cellule epiteliali renali, mediante secrezione tubulare. MATE1 (*Multidrug And Toxin Extrusion 1*) è un antiporto H⁺/catione organico presente sulla membrana apicale dei tubuli renali e dei canalicoli biliari, che utilizza un contro gradiente protonico per guidare il flusso trans-membrana di cationi organici nelle urine e nella bile. Vari farmaci, tra cui la metformina, e sostanze endogene, come la guanidina, sono substrati di MATE1. Jablonski et al. (*Diabetes* 2010, 59: 2672–2681) hanno evidenziato in pazienti diabetici un'associazione significativa tra le varianti genetiche di MATE1 e la risposta alla metformina. La proteina di efflusso polispecifica MATE2 è meno conosciuta.

Poco si sa invece del ruolo dell'isoforma MATE2, di cui ad oggi sono state identificate due isoforme di MATE2. Una di queste, MATE2-K (SLC47A2), è stata caratterizzata e identificata come trasportatore di membrana presente principalmente nel rene (Masuda S. et al. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17: 2127–2135).

Il presente studio è stato condotto per identificare e caratterizzare funzionalmente le varianti genetiche nella regione codificante e nella regione promotrice basale di MATE2-K.

Gli autori hanno caratterizzato le varianti genetiche di MATE2-K ipotizzando una possibile associazione tra queste e la risposta alla metformina, utilizzando immunoblotting assay, real-time PCR e un modello proteico comparativo. L'analisi genetica delle varianti di MATE2-K è stata determinata da campioni di DNA genomico raccolti da quattro diversi gruppi etnici di americani sani (di origine europea, africana, cinese e messicana) partecipanti allo studio di Farmacogenetica Sophie (n=68 per ciascun gruppo).

Sono state individuate quattro varianti non sinonime nella regione codificante e quattro varianti nella regione del promotore basale di MATE2-K nelle diverse popolazioni etniche. Due delle varianti non sinonime, -c.485C>T (Pro162Leu) e c.1177G>A (Gly393Arg), sono state individuate e associate significativamente ad un assorbimento minore di metformina. Recentemente, Kajiwara et al. (*J Hum Genet* 2009, 54: 40–46) hanno scoperto che la variante non sinonima Gly211Val di MATE2-K era associata ad una perdita completa dell'attività di trasporto. Il modello proteico ha confermato l'effetto deleterio delle varianti non sinonime sulla funzione di trasporto delle MATE2-K e questi risultati suggeriscono che i livelli di diminuita attività sono dovuti in gran parte ad una diminuzione dell'espressione proteica di MATE2-K. Il modello proteico ha anche dimostrato che la variante Gly393Arg, in cui la glicina è sostituita con l'arginina, carica positivamente, diminuirebbe l'interazione di leganti cationici con MATE2-K. Questo è coerente con il ridotto assorbimento di composti cationici nelle cellule che esprimono la variante Gly393Arg, nonostante l'osservazione che l'espressione della proteina totale per Gly393Arg è paragonabile a quella di MATE2-K di riferimento.

La variante più comune, g.-130G>A (frequenza allelica >26%), è stata associata ad un significativo aumento dell'attività luciferasica e ad un ridotto legame con MZF-1, repressore trascrizionale. Gli autori hanno ipotizzato che MZF-1 potrebbe legarsi alla regione che comprende g.-130G>A e che MZF-1 avrebbe una maggiore affinità di legame per l'allele g.-130G che per l'allele g.-130A. I risultati dell'EMSA confermano questa ipotesi. La forza di legame del complesso DNA-MZF-1 è ridotta in presenza della variante g.-130G>

A. Questi dati suggeriscono che MZF-1 potrebbe svolgere un ruolo importante nella regolazione dell'espressione dei livelli di MATE2-K nel tessuto renale. Gli autori hanno poi verificato l'effetto della comune variante 5'-UTR, g.-130G>A, in uno studio retrospettivo di 253 pazienti diabetici (189 caucasici e 64 afroamericani) con diabete mellito di tipo 2, in cui la metformina è somministrata in monoterapia. L'ipotesi era che i pazienti con questa variante avrebbe eliminato la metformina più rapidamente, con minore effetto terapeutico. I risultati clinici hanno confermato l'ipotesi.

I pazienti diabetici di tipo 2, omozigoti per la variante g.-130G>A, hanno avuto una risposta significativamente meno efficace. La risposta alla metformina è stata valutata nei pazienti come variazione relativa dell'emoglobina glicosilata (HbA1c), rispetto ai pazienti con l'allele di riferimento, g.-130G. La variazione relativa dell'emoglobina glicosilata è stata ottenuta nei primi 90-270 giorni, dopo l'avvio della terapia con metformina, nel modo seguente: (HbA1c durante trattamento - HbA1c basale) / HbA1c basale. I risultati hanno evidenziato una riduzione relativa del 2,7% di HbA1c vs 15% in tutti gli altri pazienti (N=189 caucasici, P=0,002). L'associazione si è confermata più debole combinando pazienti caucasici e afroamericani. Tuttavia, escludendo i cinque pazienti con la variante c.485C>T, l'associazione è stata riconfermata. Quindi, gli autori hanno ipotizzato che la variante c.485C>T avrebbe un'azione contrastante con gli effetti della variante al 5'-UTR. È interessante notare che recenti studi di associazione della risposta glicemica alla metformina in circa 3000 pazienti europei diabetici di tipo 2 hanno individuato significativi SNPs (P < 0,0001) nei geni dei trasportatori della metformina.

In conclusione, la variante comune 5'-UTR di MATE2-K, g.-130G>A, significativamente associata ad una ridotta risposta alla metformina in pazienti con diabete di tipo 2, comporterebbe un minore effetto terapeutico in questi pazienti. Nuovi studi saranno necessari per apportare maggiori informazioni sul meccanismo mediante il quale MATE2-K contribuisce alla riduzione degli effetti antidiabetici e su come la variante g.-130G>A, in particolare, moduli la risposta alla metformina.

La variante comune 5'-UTR, g.-130G>A, di MATE2-K è significativamente associata ad una ridotta risposta alla metformina.

Parole chiave: metformina, MATE2-K, polimorfismi

Riferimento bibliografico

Choi JH et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2011, 90(5):674-684

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Clin+Pharmacol+Ther%5bJour%5d+AND+90%5bvolume%5d+AND+5%5bissue%5d+AND+674%5bpage%5d+AND+2011%5bpd%5d&cmd=detailsearch>

La metanalisi del mese

ASSOCIAZIONE DOSE-DIPENDENTE TRA GENOTIPO UGT1A1*28 E NEUTROPENIA INDOTTA DA IRINOTECAN: ANCHE A BASSE DOSI IL RISCHIO AUMENTA

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

L'irinotecan in combinazione con 5-FU e leucovorina è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma coloretale metastatico. Il suo metabolita attivo, SN-38, viene inattivato in forma di glucuronide a livello epatico (SN-38G) dall'enzima uridina difosfato-glucuronosil transferasi 1A1 (UGT1A1). Il polimorfismo UGT1A1 *1/*28, caratterizzato dall'introduzione di un dinucleotide extra timidina-adenina a livello della regione TATA box del promotore del gene, determina una diminuzione del trascritto mRNA con conseguente riduzione dell'attività enzimatica. Sulla base dei risultati di quattro studi clinici, che avevano evidenziato un aumento del rischio di neutropenia nei pazienti con genotipo UGT1A1*28/*28, nel 2005 la FDA ha raccomandato in questi pazienti una riduzione della dose iniziale di irinotecan. Successivamente, risultati contrastanti erano stati riportati da una meta-analisi comprendente nove studi per un totale di 821 pazienti (Hoskins et al., *J Natl Cancer Inst* 2007, 99:1290-5), che avevano evidenziato un aumento del rischio di neutropenia nei pazienti UGT1A1*28/*28 dopo somministrazione di irinotecan ad alto

e medio dosaggio, ma non dopo basse dosi di irinotecan. In questo studio, gli Autori hanno condotto una meta-analisi aggiornata al fine di definire il rischio di neutropenia nei pazienti UGT1A1*28/*28 in relazione alla dose somministrata di irinotecan.

La ricerca è stata condotta consultando le banche dati elettroniche Medline, PubMed e Embase (dal 1980 fino al 15 Aprile del 2010), utilizzando le parole chiavi "irinotecan", "UGT1A1" e "neutropenia o farmacocinetica". Criteri d'inclusione: a) stratificazione dei pazienti per il polimorfismo UGT1A1*1/*28; b) endpoint clinici di interesse: neutropenia (grado III e IV) o grado di glucuronazione di SN-38 (rapporto AUC SN-38G/AUC SN-38 espresso come ng x h/ml); c) numero di pazienti con e senza neutropenia. Criteri di esclusione: pubblicazioni non in lingua inglese; studi aventi un numero totale di pazienti inferiore a 20; studi con meno di 4 pazienti aventi genotipo UGT1A1*28/*28; studi riportanti dati di tossicità ematologiche diverse dalla neutropenia; studi pediatrici. La misura dell'associazione tra genotipo UGT1A1 e neutropenia è stata espressa come rischio relativo (RR), mentre l'associazione tra genotipo UGT1A1*1/*28 e grado di glucuronazione di SN-38 è stata espressa come differenza media (MD). Gli studi sono stati stratificati in tre gruppi in base al dosaggio di irinotecan: basso (<150 mg/m²); medio (150-250 mg/m²) ed alto dosaggio (≥250 mg/m²).

Associazione tra genotipo UGT1A1 e rischio di neutropenia. Tra i 68 studi potenzialmente rilevanti, sono stati inclusi nella meta-analisi 15 studi clinici comprendenti in totale 1998 pazienti. I risultati complessivi della meta-analisi evidenziano un aumento del rischio di neutropenia tra i pazienti UGT1A1*28/*28, rispetto ai pazienti portatori della variante wild-type UGT1A1*1 (RR: 2.20; 95% CI:1.82-2.66; P<0.001). L'analisi effettuata dopo stratificazione degli studi per il dosaggio di irinotecan evidenzia un rischio maggiore di neutropenia nei pazienti con genotipo UGT1A1*28/*28 sia quando irinotecan viene somministrato a dosaggio alto (3 studi comprendenti in totale 217 pazienti) (RR: 7.22, 95% CI: 3.10-16.78; P<0.001), sia a dosaggio medio (9 studi comprendenti 1481 pazienti) (RR: 2.00, 95% CI: 1.62-2.47; P<0.001), che a dosaggio basso (4 studi comprendenti 300 pazienti) (RR: 2.43, 95% CI: 1.34-4.39; P=0.003). Inoltre, il rischio di neutropenia indotto da irinotecan ad alto dosaggio risulta maggiore di quello osservato nei pazienti trattati con dosaggio medio o basso (RR: 7.22; 95% CI: 3.10-16.78 versus RR: 2.04; 95% CI: 1.67-2.49).

Associazione tra genotipo UGT1A1 e grado di glucuronazione di SN-38. Tra i 72 studi potenzialmente rilevanti, sono stati inclusi nella meta-analisi 9 studi comprendenti in totale 581 pazienti. I risultati complessivi della meta-analisi mostrano un grado di glucuronazione di SN-38 maggiore nei pazienti portatori della variante UGT1A1*1, rispetto ai pazienti con genotipo UGT1A1*28/*28 (differenza media ponderata: 2.44 ng x h/ml; 95% CI: 1.73-3.14, P<0.001). Inoltre, l'analisi dopo stratificazione per il dosaggio di irinotecan evidenzia una differenza media ponderata (WMD) del grado di glucuronazione di SN-38 a medio o basso dosaggio (WMD: 1.62; 95% CI: 0.57-2.68; P=0.002) inferiore rispetto a quella osservata dopo somministrazione di irinotecan ad alto dosaggio (WMD: 3.08; 95% CI: 2.14-4.02, P<0.001).

La presenza del genotipo UGT1A1*28/*28 determina un aumento del rischio di neutropenia non solo dopo somministrazione di irinotecan ad alto e medio dosaggio, ma anche nel caso di regimi chemioterapici comprendenti basse dosi di irinotecan. La modalità dose-dipendente del grado di glucuronazione di SN-38 spiega come il rischio di neutropenia nei pazienti UGT1A1*28/*28 possa aumentare considerevolmente quando irinotecan viene somministrato ad alto dosaggio.

Per valutare le possibili implicazioni di questi risultati nella pratica clinica occorre considerare i risultati di un'altra meta-analisi, condotta dagli stessi Autori, che ha evidenziato che il genotipo UGT1A1*28/*28 è associato ad un aumento del rischio di diarrea di grado severo dopo somministrazione di irinotecan ad alto o medio dosaggio, ma non a basso dosaggio (Hu ZY et al., *Eur J Cancer* 2010, 46:1856-65). Nel caso di regimi chemioterapici comprendenti irinotecan a dosaggio alto, a giudizio degli Autori sembra pertanto essere giustificata la raccomandazione di una riduzione della dose iniziale di irinotecan nei pazienti UGT1A1*28/*28, dato l'aumentato rischio sia di neutropenia che di diarrea di grado severo (neutropenia: RR: 7.22; diarrea: RR 2.32). Tale raccomandazione può essere ritenuta appropriata anche nel caso di somministrazioni di irinotecan a dosaggio medio (neutropenia: RR: 2.00; diarrea: RR 1.79), mentre nel caso di basse dosi di irinotecan (neutropenia: RR: 2.43; diarrea: RR: 0.65, 95% CI: 0.27-1.58) la decisione di ridurre la dose nei pazienti UGT1A1*28/*28 dovrebbe tener conto, secondo gli Autori, anche dell'eventuale

presenza di fattori clinici associati al rischio di tossicità da irinotecan (bassa conta basale di neutrofili, sesso femminile), o altri fattori genetici di rischio (UGT1A1*93, ABCC1 IV11 -48C>T o SLCO1B1*1b).

Parole chiave: irinotecan, neutropenia, UGT1A1, meta-analisi

Riferimento bibliografico

Hu ZY et al. *Clin Cancer Res* 2010, 16(15):3832-42

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+Cancer+Res%5bJour%5d+AND+16%5bvolume%5d+AND+3832%5bpage%5d+AND+2010%5bdat%5d&cmd=detailssearch>



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; sif.informazione@segr.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 Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Virginia Paribello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Gloria Ravagnani (Università di Bologna) Dott.ssa Giusy Russomanno (Seconda Università di Napoli) 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

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.