



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

Sommario

- Associazione tra un polimorfismo comune del gene *KCNJ11* (rs5219) e l'insorgenza di diabete in pazienti trattati con tacrolimus dopo un trapianto d'organo
- Valutazione prospettica dei polimorfismi degli enzimi metabolizzatori del docetaxel ed il suo profilo di tossicità in pazienti coreani affetti da tumore della mammella con linfonodi positivi operabili in trattamento con terapia adiuvante
- Varianti genetiche rare in confronto a varianti genetiche comuni in farmacogenetica: varianti in *SLCO1B1* e clearance del metotressato
- Un nuovo aplotipo del gene tiopurine-S-metiltransferasi associato con intolleranza a azatioprina
- Sopravvivenza nel melanoma avanzato BRAF V600-mutato trattato con vemurafenib
- Farmacogenomica del tumore del colon-retto: uno studio di associazione *genome-wide* per predire la tossicità dopo trattamento con 5-fluorouracile o FOLFOX

⇒ *La metanalisi del mese*

Polimorfismi dei geni *ERCC1* e *ERCC2* predicono l'outcome clinico della chemioterapia con oxaliplatino nel carcinoma gastrico e coloretale: una revisione sistematica e meta-analisi

ASSOCIAZIONE TRA UN POLIMORFISMO COMUNE DEL GENE *KCNJ11* (RS5219) E L'INSORGENZA DI DIABETE IN PAZIENTI TRATTATI CON TACROLIMUS DOPO UN TRAPIANTO D'ORGANO

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

L'insorgenza di diabete dopo un trapianto d'organo (*New-onset diabetes after transplantation*, NODAT) rappresenta una complicanza frequente nei pazienti trattati con tacrolimus, farmaco immunosoppressore inibitore della calcineurina utilizzato come terapia continuativa per evitare il rigetto dell'organo trapiantato. La ricerca di *markers* biologici in grado di predire il rischio di insorgenza di NODAT è importante per l'individualizzazione delle terapie. Recenti studi hanno identificato *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) associati al rischio di NODAT nei pazienti trattati con tacrolimus. Alcuni degli SNPs candidati sono stati precedentemente associati al rischio di insorgenza di diabete di tipo 2 (DM2) nella popolazione generale. Tra questi, l'SNP rs5219 (E23K) del gene *KCNJ11* (Kir6.2) è stato associato all'insorgenza di DM2 ed al 40% circa dei casi di diabete neonatale permanente. Il gene *KCNJ11* codifica per un componente del canale al K⁺ sensibile all'ATP implicato nella regolazione del rilascio di insulina a livello delle cellule pancreatiche. Questa funzione del canale può spiegare l'associazione tra il gene *KCNJ11* e l'insorgenza di DM2. Basandosi sull'associazione tra SNPs del gene *KCNJ11* e l'insorgenza di DM2, gli autori in questo studio

hanno comparato la frequenza di diversi SNPs del gene in questione in pazienti in trattamento con tacrolimus che abbiano sviluppato o meno diabete.

In questo studio sono stati arruolati 320 pazienti Spagnoli caucasici, che avevano ricevuto un trapianto di rene da cadavere (n=245) o di cuore (n=75) tra il 2006 ed il 2010, non diabetici al momento del trapianto. Il DM2 è stato definito seguendo le linee guida dell'OMS: glicemia a digiuno (*fasting plasma glucose*, FPG) >125 mg/dL (7.0 mmol/L) dopo 3 misurazioni consecutive. Il test di tolleranza al glucosio (*Oral glucose tolerance test*, OGTT) non è stato eseguito in tutti i pazienti, pertanto la diagnosi di diabete è stata eseguita basandosi sui valori di FPG. Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia standard triplice con tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisone. Il gruppo NODAT era formato dai 115 pazienti che hanno sviluppato DM2 nel corso del primo anno post-trapianto, mentre il gruppo no-NODAT era formato dai 205 pazienti che sono rimasti non diabetici. Il DNA dei pazienti è stato ottenuto dai leucociti plasmatici e l'SNP rs5219 del gene *KCNJ11* è stato genotipizzato tramite PCR-RFLP; inoltre le sequenze codificanti del gene *KCNJ11* di 50 pazienti (25 NODAT e 25 no-NODAT) sono state amplificate, sequenziate e confrontate con quelle di riferimento.

L'insorgenza di diabete è stata associata significativamente con l'età dei pazienti, il BMI e l'SNP rs5219. I portatori dell'rs5219 A (genotipi AA+AG) sono risultati essere più frequenti nel gruppo NODAT ($p=0.004$; OR=2.10, 95% CI=1.27–3.48). Anche dopo l'aggiustamento per età e BMI nell'analisi multivariata, l'associazione tra l'SNP e l'insorgenza di diabete è rimasta significativa ($p=0.030$; OR=4.12; 95% CI=1.16–13.40). Per identificare altre varianti del gene *KCNJ11* in *linkage disequilibrium* (LD) con l'rs5219, sono stati sequenziati gli esoni ed i nucleotidi intronici fiancheggiati da campioni di 25 pazienti NODAT e 25 pazienti no-NODAT (10 AA, 5 AG, 10 GG in ogni gruppo) e sono stati trovati 6 SNPs.

In questo studio è stata trovata un'associazione significativa tra l'SNP rs5219 del gene *KCNJ11* e l'insorgenza di NODAT. Il gene *KCNJ11* codifica per la subunità Kir6.2 del canale del potassio inward rectifier, la cui attività nelle cellule pancreatiche è necessaria per la secrezione di insulina. L'isoforma contenente la lisina in posizione 23 è stata correlata ad un'aumentata apertura del canale con analoghi nucleosidici e ridotta sensibilità all'effetto inibitorio dell'ATP in confronto all'isoforma con glutammina. Questo suggerisce che l'SNP E23K potrebbe predisporre al DM2 modificando la risposta del canale alla variazione dei nucleotidi citosolici. In questi pazienti il trattamento con tacrolimus potrebbe indurre rilascio di insulina e conseguente soppressione della trascrizione e del rilascio dell'ormone. E' comunque possibile che questo SNP non sia la causa diretta dell'aumentato rischio di diabete, data la presenza di almeno 6 varianti geniche del *KCNJ11* in LD. Oltre a non poter escludere una relazione causale tra le varianti in LD ed il rischio di NODAT, questo studio ha altri limiti, tra cui il limitato numero di pazienti e la mancata esecuzione in tutti i pazienti del test OGTT.

In conclusione in questo studio è emersa una associazione significativa tra l'SNP rs5219 del gene *KCNJ11* e l'insorgenza di diabete in pazienti trapiantati in trattamento con tacrolimus, che potrebbe essere utile per selezionare i pazienti a rischio. Tuttavia non è possibile escludere che responsabili dell'associazione siano le varianti in LD e non il polimorfismo in studio.

Parole chiave: tacrolimus, diabete, *KCNJ11*

Riferimento bibliografico

Tavira B et al. *Mol Genet Metab* 2012, 105(3):525-27

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Molecular+genetics+and+metabolism%22%5BJour%5D+AND+2012%5Bpdat%5D+AND+Tavira%2C+Beatriz%5Bauthor%5D&cmd=detailssearch>

VALUTAZIONE PROSPETTICA DEI POLIMORFISMI DEGLI ENZIMI METABOLIZZATORI DEL DOCETAXEL ED IL SUO PROFILO DI TOSSICITÀ IN PAZIENTI COREANI AFFETTI DA TUMORE DELLA MAMMELLA CON LINFONODI POSITIVI OPERABILI IN TRATTAMENTO CON TERAPIA ADIUVANTE

A cura della Dott.ssa Marzia Del Re e della Dott.ssa Michela Santoro

Il docetaxel è un farmaco che si è dimostrato molto efficace nel trattamento di diverse neoplasie, tra cui il tumore della mammella, del polmone e della prostata. Il docetaxel viene principalmente metabolizzato nel fegato ad opera dei citocromi P 450, dove le isoforme 3A4 e 3A5 sembrerebbero avere un ruolo fondamentale (CYP3A4 e CYP3A5). Per quanto riguarda invece l'eliminazione, il docetaxel ed i suoi metaboliti vengono principalmente eliminati attraverso l'escrezione biliare con le feci, dove i trasportatori della *ATP-binding cassette* ABCB1 e ABCC2 svolgono un ruolo fondamentale nel trasporto del docetaxel negli acidi biliari, mentre il trasporto del farmaco all'interno degli epatociti è regolato dal trasportatore SLCO1B3. Poiché il paziente portatore di un deficit enzimatico a carico del metabolismo del docetaxel può manifestare gravi tossicità in seguito al trattamento tra cui: neutropenia, mialgia, sindrome mano-piede, edema diffuso, sono stati condotti molti studi per cercare di identificare una correlazione tra le varianti di questi geni e le tossicità legate a trattamento con docetaxel. Lo studio di Kim et al. ha valutato le relazioni tra polimorfismi di CYP3A5, ABCB1, ABCC2 e SLCO1B3 e tossicità del docetaxel in una popolazione coreana affetta da tumore della mammella con linfonodi positivi operabili, in trattamento con adriamicina e ciclofosfamide, seguite da una terapia adiuvante a base di docetaxel.

Nello studio condotto da Kim et al. sono state arruolate 218 donne coreane di età compresa tra 18-70 anni con tumore della mammella con linfonodi positivi operabili; le pazienti presentavano una corretta funzionalità epatica e renale ed il trattamento consisteva in quattro cicli di adriamicina 60 mg/m² e ciclofosfamide 600 mg/m² il primo giorno ogni 3 settimane, seguite da 4 cicli di docetaxel 100 mg/m² al primo giorno ogni 3 settimane come terapia adiuvante. Lo studio è stato condotto retrospettivamente e per le analisi è stato analizzato DNA genomico estratto da sangue periferico; i polimorfismi valutati sono stati CYP3A5 6986A>G; ABCB1 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T; ABCC2 -24C>T, 1249G>A, 3972C>T e SLCO1B3 334T>G e 699G>A. L'analisi del polimorfismo del CYP3A5 è stata condotta tramite Real Time PCR, mentre tutti gli altri polimorfismi sono stati analizzati tramite SNaPshot (Applied Biosystems).

Le tossicità non ematologiche di grado 3 più frequentemente riscontrate sono state: mialgia 15%; sindrome mano-piede 4%, onicopatia 1%, edema/ritenzione idrica 1%; per quanto riguarda invece la tossicità ematologica, 94 pazienti hanno sviluppato neutropenia, di cui il 40,4% era di grado 3 ed il 59,6% di grado 4. Di tutte le tossicità solo la neutropenia ha mostrato una correlazione significativa con la variante polimorfica di ABCB1 3435C>T, in particolare la correlazione tra sviluppo di neutropenia in pazienti portatrici del genotipo ABCB1 3435 TT risultava essere statisticamente significativa ($P=0.015$). Non è stata trovata alcuna associazione tra gli altri genotipi e le tossicità registrate. Inoltre le pazienti sono state analizzate anche in base al loro stato menopausale all'inizio della chemioterapia adiuvante e, mentre nelle pazienti in premenopausa non è stata osservata associazione tra neutropenia e genotipo ABCB1 3435 TT, nelle pazienti in menopausa è stata osservata una forte associazione tra genotipo omozigote mutato e sviluppo di neutropenia ($P=0.048$).

Il genotipo omozigote mutato TT del polimorfismo del trasportatore ABCB1 3435 C>T mostra una correlazione statisticamente significativa per quanto riguarda lo sviluppo di neutropenia in pazienti con tumore della mammella in trattamento adiuvante con docetaxel.

I risultati di questo studio si sono dimostrati concordi con quelli precedentemente pubblicati, nei quali si riconoscono le varianti geniche di ABCB1 e CYP3A5 maggiormente implicate nella correlazione con lo sviluppo di tossicità in seguito a trattamento chemioterapico con docetaxel. Gli autori concludono inoltre che negli studi futuri volti alla conferma di questi risultati si debba includere l'analisi farmacocinetica a sostegno della farmacogenetica per ottimizzare maggiormente la personalizzazione della terapia.

Parole chiave: tossicità, polimorfismi, ABCB1, docetaxel, tumore della mammella

Riferimento bibliografico

Kim KP et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012 Jan 20. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271208>

VARIANTI GENETICHE RARE IN CONFRONTO A VARIANTI GENETICHE COMUNI IN FARMACOGENETICA: VARIANTI IN *SLCO1B1* E CLEARANCE DEL METOTRESSATO

A cura del Dott. Gabriele Stocco

Il metotressato è un analogo dell'acido folico utilizzato per il trattamento di alcune neoplasie, come la leucemia linfoblastica acuta (LLA), e di malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide. Il metotressato inibisce la sintesi dell'acido folico e, conseguentemente, i processi di sintesi del DNA, causando l'apoptosi cellulare. Differenze interindividuali nella *clearance* del metotressato determinano ampie differenze nell'esposizione dei pazienti al farmaco, con effetti sulla risposta clinica e sulla tossicità del trattamento. Uno studio *genome-wide* condotto in pazienti pediatriche con LLA ha identificato *SLCO1B1* come l'unico locus genico con SNPs associati in maniera significativa, a livello *genome-wide*, alla *clearance* del metotressato (Trevino et al. *J Clin Oncol* 2009, 27: 5972-78). *SLCO1B1* codifica per un trasportatore epatico di anioni organici, denominato anche OATP1B1, coinvolto nella farmacocinetica di molti farmaci, fra cui le statine e l'irinotecano. Molti SNPs sono stati identificati nel gene *SLCO1B1*, ma pochi di questi hanno degli effetti funzionali noti. Fra questi, lo SNP T521C (rs4149056) causa una sostituzione V174A a livello della proteina ed è una variante comune (frequenza dell'allele più raro pari a ~13% nella maggior parte delle popolazioni). La variante C per questo SNP è associata *in vitro* ad una ridotta funzionalità del trasportatore e ad una ridotta *clearance* dei farmaci, incluso il metotressato. Tuttavia, nell'analisi *genome-wide*, diversi altri SNP nel gene di *SLCO1B1*, fra cui alcuni rari (frequenza dell'allele più raro < 1%), sono risultati associati alla *clearance* del metotressato in maniera indipendente da T521C, indicando che la variabilità genetica a livello dell'intera sequenza di *SLCO1B1* è rilevante per i suoi effetti sulla *clearance* del metotressato.

Analisi che considerino gli effetti fenotipici di varianti rare in farmacogenomica sono ancora poco rappresentate; tuttavia, per l'implementazione clinica dei saggi farmacogenomici, è importante comprendere se le varianti rare dei geni hanno un ruolo significativo, in modo, se necessario, da indirizzare l'analisi farmacogenomica verso il sequenziamento completo del gene, piuttosto che verso la caratterizzazione delle varianti genetiche più comuni.

Su queste basi, lo scopo del presente studio è stato di identificare tutte le varianti di *SLCO1B1*, sia comuni che rare, per valutare la rilevanza del ruolo delle varianti rare nella farmacocinetica del metotressato.

Lo studio è dunque consistito nella fenotipizzazione accurata della *clearance* del metotressato in una popolazione di pazienti pediatriche con LLA e un'interrogazione completa delle varianti genomiche di *SLCO1B1*, mediante sequenziamento ad alta densità degli esoni del gene nei pazienti.

L'analisi di sequenziamento ad alta densità è stata condotta negli esoni di *SLCO1B1* in 699 pazienti pediatriche con LLA. Sono stati identificati 93 SNPs, 15 dei quali sono risultati non sinonimi, in grado cioè di determinare variazioni amminoacidiche nella struttura della proteina. Fra le varianti non sinonime, 3 sono risultate comuni, con una frequenza dell'allele più raro > 5%, 1 ha una frequenza bassa (frequenza dell'allele più raro nell'intervallo 1-5%) e 11 sono risultate rare (frequenza dell'allele più raro inferiore all'1%). Analisi bioinformatiche di predizione degli effetti delle varianti non sinonime identificate sulla funzionalità del trasportatore hanno messo in luce che gli SNPs non sinonimi con un effetto predetto di danno della funzionalità sono risultati più frequenti nei pazienti con la *clearance* più bassa del metotressato ($p = 2.3 \times 10^{-8}$). Studi funzionali *in vitro*, eseguiti per quattro delle nove varianti genetiche scoperte, hanno validato le associazioni osservate nei pazienti; infatti, l'espressione eterologa stabile di queste varianti in cellule HEK293, ha confermato una riduzione in un *range* dal 20% al 40% della loro capacità di trasporto del metotressato rispetto al gene *wild-type*, ($p < 0.05$). Globalmente, nella popolazione di pazienti considerata, la varianti di *SLCO1B1* hanno determinato il 10.7% della variabilità interindividuale nella *clearance* del metotressato; le varianti rare non sinonime hanno spiegato il 17.8% dell'azione di *SLCO1B1* ed hanno presentato effetti più grandi sul fenotipo delle varianti non sinonime comuni.

Questo studio sostiene che le varianti rare hanno un ruolo non trascurabile nella determinazione dei fenotipi di interesse farmacogenomico. Questo studio può costituire anche una *proof-of-principle*, per uno studio di *follow-up* di un'analisi *genome-wide*, mediante la caratterizzazione delle varianti rare nei geni identificati come significativi. Per i geni di rilevanza farmacogenomica, pertanto, può essere importante considerare approcci di caratterizzazione genomica basati sul sequenziamento ad alta densità, che consentano di identificare anche le varianti rare, soprattutto ora che tali metodi di sequenziamento stanno diventando sempre più realizzabili almeno dal punto di vista tecnico.

Questo studio ha messo in luce che il ruolo di varianti genetiche rare è importante e non trascurabile, per caratterizzare in modo completo la variabilità interindividuale di fenotipi di interesse farmacogenetico, come dimostrato nel caso di *SLCO1B1* e della clearance del metotressato in bambini con LLA.

Parole chiave: metotressato, leucemia linfoblastica acuta, *SLCO1B1*, clearance, varianti genetiche rare, sequenziamento

Riferimento bibliografico

Ramsey LB et al. *Genome Res* 2012, 22: 1-8

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Genome+research%22%5BJour%5D+AND+22%5Bvolume%5D+AND+2012%5Bpubdate%5D+AND+Ramsey%5Bauthor%5D&cmd=detailssearch>

UN NUOVO ALOTIPO DEL GENE TIOPURINE-S-METILTRANSFERASI ASSOCIATO CON INTOLLERANZA A AZATIOPRINA

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Azatioprina (AZA), un antagonista delle purine che inibisce il ciclo cellulare, è solitamente utilizzato come immunosoppressore, o come farmaco in sostituzione a steroidi in malattie autoimmuni come miastenia grave (MG), sclerosi multipla o artrite reumatoide. AZA richiede una bio-conversione a 6-mercaptopurine (6-MP) ad opera della glutatione S-transferasi (GST). 6-MP può essere metabolizzato dalla ipoxantina fosforibosiltransferasi (HPRT) a 6-TGN (6-nucleotidi tioguaninici), o dalla tiopurin S-metiltransferasi a metaboliti inattivi metil-tiopurinici; 6-TGN attivi incorporati nel DNA sono in grado di causare rotture nel doppio filamento ed interferire quindi con la sintesi dell'RNA e delle proteine. La risposta ad AZA è determinata da quale dei due *pathways* sarà favorito per il metabolismo di 6-MP: una iperattività di TPMT sposterebbe l'equilibrio verso il *pathway* operato da TPMT; al contrario un'attività bassa lo sposterebbe verso il *pathway* di HPRT con un incremento degli effetti collaterali dovuti all'accumulo di 6-TGN.

Le analisi farmacogenetiche indicano che l'efficacia terapeutica e/o la tossicità ad AZA potrebbero essere determinate da polimorfismi nel gene TPMT. Uno studio precedente aveva mostrato una distribuzione trimodale dell'attività di TPMT associata con un particolare alotipo, così che l'88.6% degli individui erano *wild-type* con una normale attività enzimatica, l'11.1% erano eterozigoti per TPMT*3A con un'attività intermedia e infine lo 0.3% erano omozigoti polimorfici con una scarsa attività enzimatica. Al momento, sono stati descritti 33 polimorfismi ritenuti essere associati con una diminuita attività di TPMT; i principali alleli mutati sono TPMT*2 (G238C, rs1800462), TPMT*3A (G460A/A719G, rs180460/rs1142345 – alotipo-), TPMT*3C (A719G, rs1142345). In aggiunta sono stati scoperti SNPs intronici (rs3931660, rs2518463, rs12529220) e silenti (rs17839843, rs2842934).

Lo studio ha coinvolto 76 pazienti italiani affetti da MG in trattamento con AZA. I pazienti sono stati suddivisi in gruppi in base al tipo di risposta ad appropriata dose di AZA (2-3mg/kg per die): responsivi sono considerati i pazienti che dopo un anno di *follow-up* risultavano completamente in remissione, avevano manifestazioni di MG minime (secondo standard precisi) o se il decorso clinico era stabile e se il dosaggio steroideo era stato ridotto del 50% rispetto ai livelli pre-AZA. I pazienti erano classificati come intolleranti se continuavano ad avere effetti collaterali sotto trattamento con AZA; i pazienti rimanenti erano considerati non responsivi. Gli steroidi sono stati somministrati in associazione con AZA a 66 pazienti (86.8%); nei restanti 10 pazienti AZA era somministrato come monoterapia in quanto gli steroidi erano controindicati o non tollerati. La coorte di controllo era rappresentata da 100 soggetti sani, non correlati tra loro.

Dei 76 pazienti arruolati, 40 erano responsivi, 14 non responsivi e 22 intolleranti (6/22 = intolleranza gastrica, 9/22 = epatotossicità, 1/22 = leucopenia, 1/22 = rash, 1/22 = neutropenia, 1/22 = anemia macrocitica, 3/22 = altro).

La strategia per l'identificazione di SNPs impiegata in questo studio utilizzava *primers*, che, in aggiunta alle sequenze esoniche rilevanti, permettevano anche l'amplificazione di 50 basi di sequenze introniche che fiancheggiavano gli esoni su ciascun lato; questo ha permesso l'identificazione di una variazione, non descritta precedentemente, situata 4 basi *upstream* dell'esone 7 (rs56019966) in uno dei pazienti intolleranti con genotipo eterozigote. L'analisi della distribuzione allelica di TPMT in base al tipo di risposta al

trattamento con AZA ha confermato la presenza di SNPs intronici ed esonici non correlati con particolari tipi di risposta; questi risultati suggeriscono che tali polimorfismi, alcuni di essi sinonimi, non influiscono sulla risposta al trattamento in questione probabilmente perché non apportano alterazioni alla funzione enzimatica di TPMT.

E' stata valutata l'associazione genotipo-intolleranza: tutti gli SNPs sono risultati in equilibrio di HW.

L'analisi tramite regressione logistica ha rivelato che nel modello di effetto codominante, il polimorfismo T140+114 A (rs3931660) era associato con intolleranza, dopo correzione di Bonferroni (P value corrected = 0.0039).

Forti evidenze di *linkage disequilibrium* sono state osservate tra lo SNP rs3931660 e ciascun polimorfismo dell'aplotipo TPMT*3A (G460A/A719G, rs180460/rs1142345) con $r^2 = 0.7$, delineando quindi un nuovo aplotipo (composto dalle 3 mutazioni), TPMT*3E

Sfruttando il metodo *solid spine* è stato definito un blocco esteso per 18 kb di 7 polimorfismi in LD nei 76 pazienti (rs1142345 A/G, rs2842934 C/T, rs1800460 G/A, rs2518463 T/C, rs17839843 C/T, rs12529220 A/T, rs3931660 T/A). In particolare, l'aplotipo 1 ATCCACG è risultato significativamente associato con intolleranza (OR = 2.08, 95% CI = 1.36-3.19, P = 0.0012) comparato con l'aplotipo 3, TACTGTA, più frequente.

In conclusione, questo studio ha permesso di mettere in evidenza un nuovo aplotipo TPMT*3E, di cui fanno parte i polimorfismi rs3931660, rs1800460, rs 1142345, in forte associazione con intolleranza a trattamento con AZA. TPMT*3E non è mai stato osservato in pazienti responsivi o non responsivi ad AZA.

Parole chiave: MG, azatioprina, aplotipo TPMT*3E

Riferimento bibliografico

Colleoni L et al. *J Clin Pharmacol* 2012 Feb 3. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Journal+of+clinical+pharmacology%22%5BJour%5D+AND+2012%5Bpdat%5D+AND+thiopurine+S-methyltransferase&TransSchema=title&cmd=detailssearch>

SOPRAVVIVENZA NEL MELANOMA AVANZATO BRAF V600-MUTATO TRATTATO CON VEMURAFENIB

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

Circa il 50% dei melanomi presenta mutazioni attivanti (V600) della serina-treonina protein chinasi BRAF, con attivazione costitutiva del *pathway* delle MAPK; il vemurafenib (PLX4032), sviluppato come potente inibitore chinasi specifico per la mutazione V600E di BRAF, si è dimostrato in grado, in uno studio di fase III (BRIM-3), di migliorare il *progression-free survival* e l'*overall survival*, in confronto alla dacarbazina, in pazienti con melanoma metastatico positivo alla mutazione V600 di BRAF (Chapman PB et al. *N Engl J Med* 2011, 364:2507-16; *SIF-Farmacogenetica* n°30: http://edicola.sifweb.org/edicola/farmacogenetica/numero/numero_30/articolo/1078). In questo studio, il *follow-up* medio era di poco meno di 4 mesi, quindi non sufficiente a stabilire gli *outcome* a lungo termine. E' stato quindi condotto uno studio di fase II in pazienti con melanoma metastatico positivo alla mutazione di BRAF V600, precedentemente trattato, con un periodo di *follow-up* più lungo.

Tra ottobre 2009 e marzo 2010, un totale di 344 pazienti è stato selezionato per partecipare allo studio in 13 centri (10 negli Stati Uniti e 3 in Australia); di questi, 328 pazienti sono stati sottoposti al test per rilevare le mutazioni V600 di BRAF e 184 (56%) sono risultati positivi. 23 pazienti sono stati esclusi per la presenza di metastasi al sistema nervoso centrale; altri criteri di esclusione sono stati la presenza di altri carcinomi invasivi negli ultimi 5 anni prima dell'arruolamento, funzioni ematologica, renale e epatica non adeguate.

Complessivamente il vemurafenib (960mg due volte al giorno, per os, fino a progressione della malattia o a comparsa di effetti tossici non accettabili) è stato somministrato a 132 pazienti (maschi: 81 – 61%; età media: 51,5 anni); il 49% dei pazienti aveva alti livelli di LDH, 7 avevano ricevuto una terapia anti-CTLA4 e 1 aveva una storia di metastasi cerebrali stabili. Il *follow-up* alla data *cutoff* di efficacia (1 luglio 2011) è stato di 12,9 mesi e alla data *cutoff* di sicurezza (31 gennaio 2011) di 10,4 mesi.

La risposta completa è stata raggiunta in 8 pazienti (6%) e una risposta parziale in 62 (47%), con un frequenza di risposta complessiva del 53% (95% CI, 44-62); la frequenza di malattia stabile è stata del 29% e solo 18 pazienti (14%) sono andati incontro a una progressione primaria.

Dei 70 pazienti che hanno risposto alla terapia, in 23 la risposta era mantenuta alla data di *cutoff* di efficacia e la durata media di risposta è stata di 6,7 mesi (95% CI, 5,6-8,6); la maggior parte delle risposte obiettive era evidente al momento della prima serie di visite (6 settimane), ma in alcuni pazienti la risposta è comparsa solo dopo una somministrazione del farmaco per più di 6 mesi. 33 pazienti (25%) erano liberi da malattia al momento del *cutoff* e il *progression-free survival* (PFS) medio è stato di 6,8 mesi (95% CI, 5,6-8,1).

Dei 132 pazienti, 62 (47%) erano vivi al 1 luglio 2011 e l'*overall survival* medio è stato di 15,9 mesi (95% C, 11,6-18,3); la frequenza di OS a 6 mesi è stata del 77% (95% CI, 70-85) ed è stata stimata del 43% a 18 mesi (95% CI, 33-53). Durante il periodo di *follow-up* 32 pazienti (24%) hanno ricevuto ipilimumab dopo la progressione della malattia durante la somministrazione di vemurafenib; l'OS medio rimaneva di 15,9 mesi anche escludendo dall'analisi questi 32 pazienti.

Molti pazienti sono andati incontro ad almeno un evento avverso, ma non severi o che hanno messo in pericolo di vita i pazienti; i più comuni sono stati artralgia, rash, reazioni di fotosensibilità, fatica, allucinazioni e molti pazienti hanno manifestato un aumento transitorio e asintomatico dei livelli degli enzimi epatici. 4 pazienti hanno interrotto l'assunzione del farmaco per gli eventi avversi, tra cui un'occlusione della vena retinica; un paziente è morto per la rapida progressione del melanoma e per insufficienza renale acuta, probabilmente correlata al farmaco. Per 59 pazienti (45%) la dose del farmaco è stata ridotta e al 64% (85) dei pazienti la somministrazione è stata interrotta per le reazioni avverse prima elencate; la dose media somministrata è stata di 1740 mg/die invece di 1920 mg/die previsti. Lo sviluppo di carcinoma cutaneo a cellule squamose o cheratoacantoma è stato segnalato in 34 pazienti (26%); il tempo di sviluppo del primo carcinoma cutaneo a cellule squamose o cheratoacantoma è stato di 8 settimane e le lesioni sono state rimosse attraverso intervento chirurgico senza richiedere l'interruzione della terapia farmacologica.

In conclusione, questo trial ha evidenziato un'alta frequenza di risposta al vemurafenib in pazienti con melanoma metastatico con mutazioni attivanti di BRAF, confermando i risultati osservati in uno studio di fase I e, visto il più lungo periodo di *follow-up*, fornendo informazioni importanti sulla sopravvivenza a lungo termine.

Il vemurafenib ha indotto una risposta clinica in più della metà dei pazienti con melanoma metastatico BRAF V600-positivo e la sopravvivenza media è stata di circa 16 mesi.

Gli autori sottolineano l'importanza di studiare gli approcci che potrebbero permettere di superare o prevenire l'insorgenza di resistenza secondaria (riattivazione del *pathway* delle MAPK per la presenza di forme tronche di BRAF, mutazioni secondarie di NRAS o MEK, *up-regulation* di COT o attivazione di vie di sopravvivenza alternative) per permettere ulteriori progressi nel trattamento del melanoma.

Conflitti di interesse: lo studio è finanziato da Hoffmann-La Roche, la ditta produttrice del farmaco.

Parole chiave: vemurafenib, BRAF V600, melanoma

Riferimento bibliografico

Sosman JA et al. *N Engl J Med* 2012, 366: 707-14

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=The+New+England+journal+of+medicine%5BJour%5D+AND+366%5Bvolume%5D+AND+707%5Bpage%5D+AND+2012%5Bpdat%5D&cmd=detailssearch>

FARMACOGENOMICA DEL TUMORE DEL COLON-RETTO: UNO STUDIO DI ASSOCIAZIONE *GENOME-WIDE* PER PREDIRE LA TOSSICITÀ DOPO TRATTAMENTO CON 5-FLUOROURACILE O FOLFOX

A cura del Dott. Vittorio Simeon

Il tumore del colon-retto (CRC) è la terza forma di neoplasia più frequente nel mondo occidentale. Numerosi *trial* clinici hanno evidenziato come il trattamento chemioterapico è in grado di aumentare la probabilità di sopravvivenza nei pazienti con CRC di stadio III o superiore. Il 5-fluorouracile (5-FU) è stato per molti anni il trattamento base nella terapia di prima linea del CRC e la combinazione con oxalipatino (FOLFOX) è diventata il regime terapeutico standard. Purtroppo la tossicità associata a questo tipo di terapia ne ha spesso oscurato i benefici portati ai pazienti. I pazienti trattati con 5-FU manifestano comunemente tossicità gastrointestinale ed ematopoietica, mentre i pazienti trattati con FOLFOX hanno un rischio molto alto di sviluppare neuropatie sensoriali. È noto che questi effetti collaterali sono dovuti al ristretto indice terapeutico dei farmaci antitumorali. Negli ultimi anni sono stati intrapresi numerosi studi di associazione tra i fattori ereditari dei pazienti e la risposta agli agenti chemioterapici. Nel caso del CRC gli studi svolti si sono concentrati su un'analisi di tipo *candidate-gene* in cui erano analizzate le varianti nei geni codificanti per le proteine coinvolte nell'assorbimento dei farmaci, nel metabolismo o di molecole target del farmaco. Lo studio di un numero di varianti sempre più ampio è diventato estremamente necessario per valutare l'intero contributo dei fattori ereditari nella risposta ai farmaci. Gli studi di associazione *genome-wide* (GWAS) possono essere fondamentali a questo scopo. Il grande vantaggio dei GWAS rispetto ai *candidate-gene* è la possibilità di identificare varianti in geni o *pathway* che non essendo direttamente collegabili alla farmacologia del trattamento terapeutico, potrebbero sfuggire all'identificazione e caratterizzazione.

Nello studio proposto da Fernandez-Rozadilla C et al. su *The Pharmacogenomic Journal* è stato descritto il primo studio GWAS su una coorte di pazienti con CRC trattati sia con 5-FU che con FOLFOX. Scopo dello studio è stato quello di individuare le varianti genetiche associate alle reazioni avverse (ADRs) del 5-FU e del FOLFOX, in particolare: gastrointestinali (diarrea, stomatite, nausea/vomito), ematologiche (anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia), e neurologiche (neuropatia associata all'oxalipatino).

La popolazione per la fase I del GWAS era composta di 221 pazienti con CRC reclutati attraverso il progetto EPICOLON II, uno studio multicentrico sulla prevalenza e la caratterizzazione clinico-patologica del CRC nella popolazione spagnola. I pazienti con cancro del colon avevano ricevuto una chemioterapia a base di 5-FU adiuvante o palliativa o FOLFOX, mentre i pazienti con cancro del retto avevano ricevuto una chemioterapia a base di 5-FU o FOLFOX o una combinazione di questi regimi con l'aggiunta della radioterapia. I pazienti con CRC che avevano ricevuto altri trattamenti chemioterapici erano esclusi dallo studio. La popolazione per la fase II era invece rappresentata da 791 pazienti con CRC reclutati presso 4 differenti centri: Ospedale Sant Pau ed Istituto Catalano Oncologico di Barcellona, Ospedale Gregorio Marañón di Madrid e Complesso Ospedaliero Universitario di Santiago. Il DNA è stato ottenuto da sangue periferico ed estratto utilizzando una metodica standard.

Sono state registrate le risposte avverse ai farmaci durante il trattamento chemioterapico di ogni paziente. Le risposte avverse sono state identificate come: anemia, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, nausea/vomito, diarrea, stomatite e neuropatia periferica associata al solo trattamento con FOLFOX. La severità di ogni reazione avversa è stata documentata seguendo le linee guida del WHO-*toxicity grading scale*. Gli individui che avevano sviluppato una ADR dovuta a chemioterapia erano considerati come casi per quel particolare fenotipo o evento avverso. Per classificare una ADR sono stati definiti il concetto di ritardo, come deviazione dal numero atteso di settimane di trattamento, e di riduzione della dose dell'agente chemioterapico. Questa procedura è stata definita per ogni ADR. La classificazione di un paziente come caso per una determinata ADR non escludeva la possibilità che questo paziente potesse essere classificato come caso per un'altra ADR. A causa del ridotto numero di casi per alcune ADR (come neutropenia e trombocitopenia) e dato che le cellule coinvolte in queste ADR derivano dalla stessa cellula staminale, è stato deciso di classificare questi due eventi, insieme ad anemia e leucopenia, come una singola ADR (evento avverso ematologico).

L'analisi di fase I è stata eseguita su 88 pazienti in terapia con 5-FU e 115 pazienti in terapia con FOLFOX. I risultati di quest'analisi hanno evidenziato un'associazione molto modesta tra polimorfismi e ADR. Il miglior p-value è stato di $1.076e-05$ che non ha raggiunto il *threshold* stabilito per gli studi GWAS di $10e-07$. Per questo motivo, nella fase II dello studio sono stati rianalizzati su una popolazione più ampia i 5 migliori risultati di associazione variante genotipica-ADR (classificati per p-value) con l'eccezione della neuropatia per cui sono stati analizzati i 10 migliori risultati, per via della specificità di questa ADR con la somministrazione del FOLFOX. Nella seconda fase dello studio sono stati inclusi i polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) già in precedenza associati, pubblicati in altri studi, a reazioni avverse da 5-FU e

FOLFOX, in modo da avere una panoramica più ampia delle associazioni possibili. Al termine dello studio di replicazione, soltanto una delle associazioni ha mostrato un valore statisticamente significativo in entrambi le fasi dello studio: il polimorfismo rs10876844 presente sul cromosoma 12 ed associato a diarrea in pazienti trattati con 5-FU (pooled P = 0.01; OR = 6.502 (1.552 – 27.230)). Inoltre altri sei SNPs, sebbene non significativi nella fase di replicazione, hanno mostrato valori di associazione statisticamente significativi nella pooled analisi delle due fasi. I polimorfismi associati erano: rs16857540, rs2465403, rs10784749, rs17626122, rs7325568 e rs4242761. Nessuno degli SNPs pubblicati in altri studi è risultato statisticamente significativo.

Il polimorfismo rs10876844 presente sul braccio lungo del cromosoma 12, è 24-26kb a monte dei geni METTL7B (precursore della metil-transferasi 7B) e ITGA7 (precursore dell'isoforma 7 dell'integrina alfa). La presenza di questa variante in una regione intergenica rende tuttavia difficile l'interpretazione dell'associazione con la ADR. Di conseguenza, saranno necessari ulteriori studi funzionali per chiarire l'associazione di questa variante con la diarrea in pazienti trattati con 5-FU. Delle altre sei varianti, gli SNPs rs16857540, rs2465403 e rs17626122 sono presenti nella regione intronica dei geni NLGN1, COLEC10 e PARD38. Mentre il collegamento tra i geni NLGN1 e COLEC10 e la stomatite non sembra essere molto chiaro, è stato dimostrato che la proteina PARD38 interagisce con SMAD3, che è uno dei membri del *pathway* di segnale di TGF-beta. Mutazioni di SMAD3 sono state già associate all'adenocarcinoma del colon retto. Una cosa da notare in questo studio è che per alcuni *markers* (in particolare rs2465403 e rs10876844) i *range* dell'OR sono eccezionalmente ampi, riflettendo in questo modo un possibile errore di tipo-I ma anche l'inadeguatezza dello studio nello stimare precisamente il rischio della variante dovuto alla bassa numerosità campionaria. Nonostante siano state prese precauzioni per minimizzare la perdita di potenza (ad esempio restringendo la *minor allele frequency* nell'analisi degli SNPs) e per migliorare la consistenza dei risultati (utilizzando una seconda fase di replicazione), è possibile che molti effetti di entità minore siano stati persi. Di conseguenza saranno necessari studi di *follow-up* in coorti più ampie per validare questi risultati ed approfondire le conoscenze nell'associazione tra varianti genetiche e suscettibilità alle ADR, oltre ad approfonditi studi di attività funzionale per chiarire il meccanismo biologico al di sotto di questi segnali di associazione.

Il polimorfismo rs10876844 presente sul cromosoma 12 è associato a diarrea in pazienti trattati con 5-FU.

Parole chiave: 5-FU, FOLFOX, Cancro del colon-retto, GWAS

Riferimento bibliografico

Fernandez-Rozadilla C et al. *Pharmacogenomics J* 2012 Feb 7 [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22310351>

LA METANALISI DEL MESE

POLIMORFISMI DEI GENI ERCC1 E ERCC2 PREDICONO L'OUTCOME CLINICO DELLA CHEMIOTERAPIA CON OXALIPLATINO NEL CARCINOMA GASTRICO E COLORETTALE: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

Nel carcinoma gastrico e coloretale in fase avanzata la combinazione di oxaliplatino con fluoropirimidine determina sia un aumento del tasso di risposta alla chemioterapia che un prolungamento del periodo senza progressione di malattia e della sopravvivenza, rispetto a una terapia con solo fluoropirimidine. L'attività citotossica dell'oxaliplatino può essere influenzata da polimorfismi genici che alterano l'attività o il grado d'espressione delle proteine appartenenti al sistema di riparazione per escissione di nucleotidi (*nucleotide excision repair* o NER). Studi *in vitro* hanno dimostrato un'associazione dei polimorfismi ERCC1 rs11615 C>T e ERCC2 rs13181 T>G con un'alterata capacità di riparazione del DNA, tuttavia gli studi clinici hanno

riportato risultati contrastanti riguardo l'influenza di queste due varianti sull'*outcome* clinico dei pazienti trattati con 5-FU/oxaliplatino. Gli autori di questo studio hanno pertanto condotto una revisione sistematica con meta-analisi per chiarire il ruolo dei polimorfismi ERCC1 rs11615C>T e ERCC2 rs13181T>G sulla risposta e sopravvivenza dei pazienti con carcinoma gastrico e coloretale dopo trattamento di combinazione con fluoropirimidine e oxaliplatino.

La ricerca degli studi rilevanti è stata effettuata attraverso la consultazione delle banche dati Medline ed Embase, utilizzando le parole chiavi "ERCC1", "ERCC2 o XPD" o "ERCC", "carcinoma gastrico o dello stomaco", "carcinoma del colon o coloretale", "polimorfismo o variante", "trattamento o chemioterapia". I criteri d'inclusione sono stati i seguenti: carcinoma gastrico avanzato, ricorrente o metastatico oppure carcinoma coloretale; unici regimi chemioterapici ammessi: FOLFOX (oxaliplatino + 5-FU/leucovorina) o XELOX (oxaliplatino + capecitabina); carcinoma istologicamente o patologicamente confermato; genotipizzazione per i polimorfismi ERCC1 rs11615C>T o ERCC2 rs13181T>G. Gli abstracts e gli articoli comprendenti meno di 45 pazienti, oppure non scritti in lingua inglese sono stati esclusi.

Dalla revisione sistematica della letteratura emergono complessivamente 17 studi (1787 pazienti totali), 14 dei quali riguardanti il polimorfismo ERCC1 C118T e 9 studi per il polimorfismo ERCC2 rs13181T>G. Per quanto riguarda il polimorfismo ERCC1 rs11615C>T, i risultati della meta-analisi evidenziano nel modello dominante un'associazione significativa con la sopravvivenza globale (OS) (TT+CT vs CC: HR: 1.51; 95%CI, 1.02-2.24), ma non con la risposta oggettiva o la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Dopo stratificazione per l'origine etnica dei pazienti, emerge che i portatori della variante T di origine asiatica, rispetto ai portatori del genotipo ERCC1 rs11615CC, presentano dopo trattamento con FOLFOX o XELOX una ridotta risposta oggettiva (OR, 0.53; 95% CI, 0.35-0.81), ridotta sopravvivenza libera da progressione (HR, 1.69; 95%CI, 1.05-2.70) e ridotta sopravvivenza globale (HR, 2.03; 95% CI, 1.60-2.59). Nei pazienti di origine caucasica il polimorfismo ERCC1 C118T non mostra alcun impatto significativo in termini di risposta obbiettiva, PFS o OS.

Per quanto riguarda il polimorfismo ERCC2 rs13181T>G, i risultati della meta-analisi evidenziano che i portatori dell'allele G dopo trattamento con FOLFOX o XELOX presentano una ridotta risposta obbiettiva rispetto ai portatori del genotipo TT (OR, 0.53; 95%CI, 0.37-0.78) ed una ridotta sopravvivenza libera da progressione (HR, 1.41, 95%CI, 1.06-1.89), mentre non si osservano differenze significative in termini di sopravvivenza globale. Dopo stratificazione per l'origine etnica dei pazienti, emerge che i portatori della variante G di origine caucasica, rispetto ai portatori del genotipo TT, presentano una ridotta risposta oggettiva (OR, 0.56; 95%CI: 0.35-0.88), ridotta PFS (HR: 1.41; 95%CI, 1.02-1.95), e ridotta sopravvivenza globale (HR: 1.42, 95%CI, 1.11-1.81). Nei pazienti di origine asiatica il polimorfismo ERCC2 rs13181T>G non ha alcun impatto significativo in termini di risposta obbiettiva, PFS o OS.

Il polimorfismo ERCC1 rs11615 C>T è un fattore prognostico e predittivo della risposta alla chemioterapia con oxaliplatino nei pazienti asiatici, mentre il polimorfismo ERCC2 rs13181T>G è associato all'*outcome* clinico nei pazienti di origine caucasica.

ERCC1 e ERCC2 costituiscono i principali componenti del sistema di riparazione per escissione di nucleotidi. Mentre la proteina ERCC1 è coinvolta nel riconoscimento degli addotti platino-DNA, ERCC2 è una elicasi ATP-dipendente che fa parte del complesso del fattore di trascrizione TFIIH, che gioca un ruolo cruciale sia nel processo di trascrizione che di riparazione del DNA. Precedenti studi *in vitro* hanno mostrato un'associazione dell'allele ERCC1 rs11615T con una maggiore espressione del corrispondente trascritto mRNA, mentre l'allele ERCC2 rs13181G è correlato con un ridotto numero di aberrazioni cromatidiche indotto da raggi X. I risultati di questa meta-analisi sono pertanto in linea con l'ipotesi che la maggiore capacità di riparazione del DNA nei portatori degli alleli ERCC1 rs11615T o ERCC2 rs13181G possa determinare una riduzione dell'effetto antineoplastico dell'oxaliplatino e conseguentemente una peggiore prognosi. Tuttavia, i risultati di questa meta-analisi dovrebbero essere interpretati con cautela perché basati su studi condotti prevalentemente in maniera retrospettiva e su un numero limitato di pazienti. Inoltre rimane da chiarire il meccanismo alla base del differente ruolo prognostico e predittivo dei polimorfismi ERCC1 rs11615 C>T e ERCC2 rs13181T>G tra i pazienti caucasici ed asiatici. Alla luce di queste limitazioni, sono necessari ampi studi prospettici che confermino i risultati di questa meta-analisi e che dimostrino l'utilità dello screening per i polimorfismi ERCC1 rs11615 C>T e ERCC2 rs13181T>G nella pratica clinica.

Parole chiave: oxaliplatino, ERCC1, ERCC2, risposta obbiettiva, sopravvivenza, meta-analisi

Riferimento bibliografico

Yin M et al. *Clin Cancer Res* 2011, 17(6):1632-40

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Clinical+cancer+research+%3A+an+official+journal+of+the+American+Association+for+Cancer+Research%22%5BJour%5D+AND+17%5Bvolume%5D+AND+1632%5Bpage%5D+AND+2011%5Bpd%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 Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Marzia Del Re (Università di Pisa) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott.ssa Michela Santoro (Università di Pisa) Dott. Vittorio Simeon (IRCCS – CROB) Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Supervisione	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano) Prof. Armando Genazzani (Università del Piemonte Orientale)

Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF

<http://edicola.sifweb.org/edicola/farmacogenetica/pagina/archivio>

Contatti: webmaster@sifweb.org

DISCLAMER – 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.
