



---

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

---

## Sommario

- Variante E23K del gene KCNJ11 e risposta terapeutica a sulfoniluree
- Polimorfismi del *CYP19A1* e risposta agli inibitori dell'aromatasi in pazienti con carcinoma mammario metastatico
- La mutazione T790M dell'*Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)* predice una più breve durata della risposta agli inibitori tirosin chinasi in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule
- Associazione tra il polimorfismo del gene per il recettore oppioide mu (*OPRM1* A118G) ed il potenziale di legame di tale recettore nel sistema nervoso centrale di soggetti fumatori
- Studio di associazione *genome-wide* per l'identificazione di marker genetici di tossicità ematologica in pazienti con cancro in terapia con gemcitabina
- Associazione di polimorfismi genetici di *ITPA* con il rischio di anemia indotta da ribavirina in pazienti con co-infezione da HIV/HCV in terapia di combinazione per l'HCV
- Effetti del genotipo *UGT1A6*, *UGT2B7* e *CYP2C9* sulla concentrazione plasmatica di acido valproico in bambini cinesi affetti da epilessia
- Effetti dei polimorfismi di *OCT1* sull'assorbimento cellulare, le concentrazioni plasmatiche e l'efficacia degli antagonisti 5-HT<sub>3</sub> tropisetron e ondansetron

## ⇒ *La metanalisi del mese*

- Influenza del polimorfismo *CYP4F2* sulla dose di mantenimento della terapia con warfarin: una revisione sistematica e meta-analisi

---

## **VARIANTE E23K DEL GENE KCNJ11 E RISPOSTA TERAPEUTICA A SULFONILUREE**

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il diabete di tipo 2 è una malattia molto comune caratterizzata da disordini dell'azione e della secrezione insulinica, ciascuno dei quali può essere la caratteristica predominante.

Mentre in passato i farmaci di prima linea erano i derivati della sulfoniluree, oggi le linee guida internazionali raccomandano le sulfoniluree solo dopo una modifica dello stile di vita o fallimento della metformina come monoterapia. Le sulfoniluree agiscono aumentando la liberazione dell'insulina tramite l'induzione della chiusura dei canali del potassio ( $K_{ATP}$ ) delle cellule beta del pancreas. Il canale  $K_{ATP}$  è formato da due subunità, quella esterna chiamata SUR1 o recettore1 codificata dal gene *ABCC8* e quella

interna, Kir 6.2, codificata da KCNJ11; la chiusura di tale canale gioca un ruolo critico nella secrezione di insulina, glucosio-stimolata.

In pazienti con diabete di tipo 2 è stata descritta una variabilità inter-individuale considerevole al trattamento con sulfoniluree e questa potrebbe essere spiegata almeno parzialmente da una componente genetica; in particolare, è noto un polimorfismo nel gene codificante Kir 6.2 (rs5219, E23K) associato con il rischio di diabete di tipo 2 nella popolazione caucasica; questo snp è mostrato essere in forte linkage disequilibrium con lo SNPs A1369S in ABCC8 (Florez JC et al. *Diabetes* 2004, ;53(5):1360-8; Inoue H et al. *Diabetes* 1997, 46(3):502-7). La variante di rischio per E23K sembra inoltre collegata ad un decremento della secrezione insulinica e per tali premesse questo gene appare essere un target logico per uno studio farmaco genetico (Sesti G et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91(6):2334-9; Hamming KS et al. *Diabetes* 2009, 58(10):2419-24). Gli studi farmacogenetici fin qui svolti hanno mostrato risultati controversi sulla popolazione caucasica e su quella asiatica.

Lo scopo di questo studio è stato quello di esaminare se gli effetti della terapia con sulfoniluree sul controllo glicemico erano correlati con il genotipo della variazione E23K del gene KCNJ11.

Sono stati arruolati 101 pazienti (50 maschi e 51 femmine); i soggetti erano eleggibili per lo studio se il trattamento con metformina aveva fallito nel mantenere il livelli di emoglobina A1c (HbA1c) < 7% (trattamento con massima dose tollerata a due visite consecutive in un periodo di 3 mesi); criteri di inclusione erano un livello di HbA1c tra 7 e 11%, un'età tra 35 e 70 anni e un indice di massa corporea (BMI) compreso tra 20 e 35kg/m<sup>2</sup>. Alla prima visita sono stati collezionati i dati antropometrici del paziente ed anche la durata del diabete e del trattamento con metformina; per le analisi genotipiche sono stati raccolti campioni di sangue. Il trattamento iniziale con le sulfoniluree prevedeva un dosaggio pari al 25-50% del dosaggio massimo approvato per ciascuna sulfonilurea specifica: in particolare 55 pazienti sono stati trattati con gliclazide, 29 con glimepiride, 14 con glibenclamide, 3 con glipizide. Se, dopo tre mesi di terapia, i livelli di HbA1c non erano <7% il dosaggio veniva aumentato. Il principale *outcome* dello studio era la variazione di tali livelli ( $\Delta$  HbA1c) dopo un periodo di 6 mesi (in accordo con il trial ADOP che aveva mostrato che il maggior responso a sulfoniluree si aveva proprio dopo sei mesi di trattamento).

Nell'intera coorte di pazienti con diabete di tipo 2, dopo sei mesi di trattamento è stata registrata la riduzione media maggiore di HbA1c (riduzione dell'1.05%); inoltre anche i livelli di colesterolo LDL e di trigliceridi erano significativamente diminuiti mentre quelli di HDL incrementati.

I risultati degli studi genotipici hanno mostrato che 37 soggetti erano omozigoti per l'allele *wild-type* E (genotipo EE), 47 erano eterozigoti (EK) e 17 erano omozigoti per l'allele K (KK) associato con diabete di tipo 2. Per quanto riguarda i dati antropometrici, l'unica differenza tra i tre gruppi genotipici era il valore di BMI ( $p = 0.026$ ). Sono stati quindi esaminati gli effetti del trattamento genotipo-relati; benché nel modello codominante non si avevano differenze significative tra i tre gruppi genotipici ( $p = 0.097$ ), tuttavia, considerando il modello log-additivo nei livelli HbA1c si osservava una riduzione incrementale dello 0.16% per ogni allele K addizionale (95%CI 0.01-0.32,  $p = 0.038$ ). Nel modello dominante in cui gli omozigoti per l'allele di rischio erano sommati con gli eterozigoti (KK+EK) e comparati con il gruppo dei soggetti *wild-type* (EE), la riduzione in HbA1c era significativamente più alta nel gruppo EK+KK rispetto al gruppo EE con una differenza media di 0.25% ( $p = 0.036$ ); in questo modello, predittori significativi della  $\Delta$  HbA1c erano anche HbA1c (valore registrato alla prima visita) ( $p < 0.001$ ) e il dosaggio di sulfonilurea ( $p = 0.024$ ). Infine è stato analizzato l'effetto delle differenti sulfoniluree in relazione al genotipo nel modello dominante. Nel sottogruppo più ampio (pazienti trattati con gliclazide,  $n=55$ ), l'effetto osservato era simile a quello osservato nel gruppo intero ( $p = 0.036$ ); anche nel sottogruppo trattato con glimepiride ( $n=28$ ), l'effetto era simile benché non significativo.

In conclusione in questo studio è stato dimostrato per la prima volta che l'effetto maggiore del trattamento con sulfoniluree è collegato alla presenza della variante 23K del gene KCNJ11 nella popolazione caucasica.

**Parole chiave:** Diabete di tipo 2, sulfoniluree, variante E23K del gene KCNJ11

#### Riferimento bibliografico

Javorsky M et al. *Eur J Intern Med* 2012, 23(3): 245-9

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22European+journal+of+internal+medicine%22%5bJour%5d+AND+23%5bvolume%5d+AND+3%5bissue%5d+AND+245%5bpage%5d+AND+2012%5bpdatt%5d&cmd=detailsearch>

## POLIMORFISMI DEL *CYP19A1* E RISPOSTA AGLI INIBITORI DELL'AROMATASI IN PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Circa l'80% dei carcinomi della mammella diagnosticati in post-menopausa esprimono recettori per gli estrogeni, ormoni che in questa popolazione di pazienti vengono prodotti principalmente a livello periferico grazie all'enzima aromatasi, codificato dal gene *CYP19A1*. Gli inibitori dell'aromatasi (AI) di terza generazione, tra cui l'anastrozolo, il letrozolo e l'exemestano, sono inibitori enzimatici potenti e specifici e sono diventati la terapia standard per i carcinomi della mammella positivi per i recettori ormonali in post-menopausa. Tuttavia, il tasso di risposta per i trattamenti di prima linea di pazienti con tumore metastatico è solo del 40%. Inoltre, è stata osservata una malattia progressiva in pazienti che hanno ricevuto un trattamento neoadiuvante e l'insorgenza di recidiva durante e dopo il completamento dei 5 anni di terapia adiuvante con questi farmaci. Queste osservazioni sottolineano l'importanza di avere a disposizione *markers* capaci di predire quali pazienti beneficeranno del trattamento con questi farmaci o con trattamenti alternativi. Una serie di SNP del gene *CYP19A1* sono stati studiati in passato per una possibile associazione con aumento del rischio di carcinoma della mammella, prognosi e livelli di ormoni sessuali, con risultati contrastanti. Più recentemente è stata valutata l'associazione tra la presenza di alcuni SNP e l'efficacia e la tossicità degli AI: in particolare, in pazienti con carcinoma metastatico positivo per i recettori ormonali in trattamento con letrozolo la presenza dei polimorfismi rs4646, rs10459592 ed rs4775936 del *CYP19A1* è stata associata ad una migliore efficacia.

In questo studio retrospettivo si è valutato se l'efficacia degli inibitori dell'aromatasi fosse associata a SNP rs4646, rs10459592 ed rs4775936 e la ripetizione TTTA<sub>n</sub> dell'introne 4 del *CYP19A1*. Lo studio è stato condotto in una coorte di pazienti con carcinoma della mammella metastatico ormono-sensibile. Sono stati inoltre genotipizzati SNP addizionali del *CYP19A1*, SNP di altri geni candidati coinvolti nel metabolismo degli estrogeni e nella farmacodinamica e farmacocinetica degli inibitori dell'aromatasi e 5 SNP dei geni dei recettori per gli estrogeni (*ESR1* ed *ESR2*).

Sono state individuate in un database del Royal Marsden Hospital, tra il 1994 ed il 2008, pazienti in post-menopausa con carcinoma della mammella in stadio avanzato ormono-sensibile che avessero ricevuto almeno 4 settimane di trattamento con AI di terza generazione. Per l'inclusione nello studio era inoltre necessaria la reperibilità di campioni di tessuto ottenuti da tumore primario o da recidiva, fissati in formalina ed inclusi in paraffina, da cui estrarre il DNA (con Qiagen DNeasy).

Sono state incluse nello studio 308 donne, con età media di 63 anni (38–85), di cui 11 (4%) presentavano una malattia metastatica alla diagnosi, mentre le rimanenti 297 (96%) erano in recidiva dopo un periodo medio di 6 anni (1–29 anni). In questo gruppo, 32/297 pazienti (11%) avevano ricevuto una terapia neoadiuvante, 143/297 (48%) una terapia adiuvante, 205/297 (69%) una radioterapia adiuvante; 244/297 pazienti (82%) hanno ricevuto una terapia adiuvante endocrina a base di tamoxifen nell'87% dei casi, a base di tamoxifen e AI in sequenza nel 9% dei casi ed a base di AI nel 4% dei casi. In 2 pazienti non erano disponibili informazioni sul trattamento adiuvante. In fase metastatica, 193 pazienti (63%) hanno ricevuto AI come trattamento di prima linea, mentre le rimanenti 115 (37%) hanno ricevuto altri trattamenti prima della terapia con AI. Il letrozolo è stato l'AI più usato (166/308 pazienti, 54%), seguito dall'anastrozolo (108/308, 35%) e dell'exemestano (34/308, 11%). Per prima cosa sono stati valutati i polimorfismi che avevano già mostrato in altri studi un'associazione con l'efficacia del letrozolo: la variante minore (T) dell'SNP rs4775936 è stata associata significativamente con un prolungato *time to treatment failure* (TTF;  $P = 0.012$ ); anche le ripetizioni TTTA nell'introne 4 del *CYP19A1* sono state associate con un TTF prolungato ( $P = 0.04$ ), mentre l'allele minore (T) dell'rs10459592 è stato associato ad una riduzione del TTF anche se non significativa ( $P = 0.052$ ). Tuttavia quando si effettua un aggiustamento per fattori prognostici noti (numero di siti di malattia, intervallo libero da malattia, grado alla diagnosi e tipo di recidiva) né la variante rs4775936 ( $P = 0.62$ ) né le ripetizioni TTTA<sub>n</sub> ( $P = 0.69$ ) mantengono un valore predittivo indipendente. Inoltre, non è stata trovata un'associazione tra l'rs4646 e l'*outcome* di pazienti con carcinoma mammario metastatico. Tra 56 SNP aggiuntivi esaminati, solo l'rs11636639 e l'rs8039089 del *CYP19A1* sono stati associati a variazioni significative del TTF ( $P = 0.001$  e  $P = 0.0002$  rispettivamente) nel *training data set* di 194 casi scelti casualmente; comunque le stesse varianti non sono state associate a variazioni significative del TTF nel *test*

set di 102 casi ( $P = 0.69$  e  $P = 0.97$ , rispettivamente per le varianti rs11636639 e rs8039089). Dall'analisi addizionale dell'intero *dataset*, sono risultati degni di ulteriori studi altri SNP, tra cui rs10046, rs1800796 e rs8039089.

Dal momento in cui gli AI di terza generazione sono entrati a far parte della terapia standard di pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario ormono-sensibile, sono stati effettuati numerosi sforzi per comprendere i meccanismi che potrebbero incidere sulla loro efficacia e tollerabilità. L'identificazione dei polimorfismi del *CYP19A1* ha portato a numerosi studi nel tentativo di individuare una possibile associazione tra SNP e variabilità degli effetti degli AI. Tuttavia si tratta di piccoli studi, la maggior parte con meno di 100 pazienti, con diversi *endpoint* e diversi SNP in studio, che hanno mostrato risultati contrastanti. Anche in questo studio sono presenti alcuni limiti, per lo più dovuti alla natura retrospettiva, alla eterogeneità della popolazione e dei trattamenti (tra cui l'uso di diversi AI) ed alla mancanza di dati riguardanti gli effetti avversi e l'aderenza al trattamento. Questa in particolare rappresenta una variabile importante per comprendere la relazione tra varianti genetiche e risposta farmacologica: l'aderenza al trattamento farmacologico può essere ridotta nel 10-20% delle pazienti che assumono AI per l'insorgenza di reazioni avverse muscoloscheletriche. Un recente studio di associazione genome-wide (GWAS) ha identificato 3 SNP vicini al gene *T-cell leukemia 1Aa (TCL1A)* che contiene un *estrogen-responsive element* ed un *link* con l'interleuchina 17, che giustificerebbero l'associazione di questi polimorfismi con gli effetti muscoloscheletrici.

In conclusione questo studio non supporta l'uso di varianti genetiche del *CYP19A1* per guidare la terapia con AI in pazienti con carcinoma mammario metastatico. E' probabile che varianti germinali siano rilevanti nel metabolismo e nella risposta agli AI e dovrebbero essere effettuati ulteriori studi (inclusi GWAS) per chiarire questa relazione.

**Parole chiave:** inibitori dell'aromatasi, tumore della mammella metastatico, *CYP19A1*

#### Riferimento bibliografico

Ferraldeschi R et al. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Mar 15 [Epub ahead of print]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22418701>

## LA MUTAZIONE T790M DELL'EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) PREDICE UNA PIÙ BREVE DURATA DELLA RISPOSTA AGLI INIBITORI TIROSIN CHINASICI IN PAZIENTI CON CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE

A cura della Dott.ssa Stefania Nobili

Mutazioni somatiche attivanti in esoni che codificano per il dominio tirosin chinasi del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) sono osservate in circa il 10% dei pazienti caucasici e fino al 50% in pazienti asiatici con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) (Da Cunha Santos et al. *Ann Rev Pathol* 2011, 6: 49-69). Si tratta di mutazioni puntiformi nell'esone 18 (G719A/C) e nell'esone 21 (L858R and L861Q) e di una delezione *in-frame* (del746\_A750) nell'esone 19. Tra queste, le più comuni presenti complessivamente nell'85-90% dei casi, sono la delezione nell'esone 19 e la sostituzione L858R nell'esone 21. Entrambe sono state associate ad aumentata sensibilità agli inibitori tirosin chinasi di EGFR gefitinib ed erlotinib e la loro presenza correla con una risposta obiettiva nel 75% circa dei pazienti trattati con questi farmaci (Bria et al. *Ann Oncol* 2011, 22: 2277-2285).

Nonostante ciò la somministrazione prolungata di gefitinib ed erlotinib in pazienti con mutazioni attivanti porta comunque a resistenza acquisita, verificandosi in genere progressione clinica dopo circa un anno dall'inizio del trattamento. Nel 50% dei campioni tumorali ottenuti dopo progressione di malattia si osserva una mutazione secondaria nel dominio tirosin chinasi dell'EGFR. Sono state in particolare identificate tre mutazioni secondarie associate a resistenza agli inibitori tirosin chinasi di EGFR: una mutazione puntiforme nell'esone 19 (D761Y), una nell'esone 20 (T790M) e un'inserzione (D770\_N771insNPG) nell'esone 20. La più comune (>90%) è la mutazione T790M che è dovuta alla sostituzione nucleotidica C>T in posizione 2369 nell'esone 20. Il meccanismo con il quale tale mutazione conferisce resistenza a gefitinib ed erlotinib non è stato ancora completamente chiarito.

La mutazione T790M è stata osservata generalmente con bassa frequenza (<5%) anche in pazienti non trattati con inibitori tirosin chinasi di EGFR (resistenza *de novo*) ed è stato suggerito che la piccola frazione di alleli contenente la mutazione divenga dominante in seguito alla pressione selettiva esercitata dagli inibitori tirosin chinasi di EGFR (Engelman et al. *J Clin Invest* 2006, 116: 2695-2706). Frequenze pretrattamento inferiori al 5% sono state osservate soprattutto in pazienti asiatici (Inukai et al, *Cancer Res* 2006, 66: 7854; Mock et al. *N Eng J Med* 2008, 361: 947-957), mentre la frequenza di tale mutazione in pazienti caucasici in campioni biotipici pretrattamento può raggiungere anche il 35% (Maheswaran et al *N Eng J Med* 2008, 359: 366-377; Rosell et al., *Clin Cancer Res* 2011, 17: 1160-1168).

Questo studio si propone di utilizzare un metodo estremamente sensibile, quale il MALDI-TOF MS (*matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*), per determinare la presenza della mutazione T790M nel gene EGFR prima o dopo il trattamento con inibitori tirosin chinasi di EGFR e di correlare i risultati ottenuti all'efficacia del trattamento.

Sono state utilizzate due coorti indipendenti di pazienti asiatici affetti da NSCLC. La prima, costituita da 107 campioni tumorali chirurgici ottenuti da pazienti non sottoposti a terapia con inibitori tirosin chinasi di EGFR (*TKI-naive*), è stata utilizzata come coorte di riferimento. La seconda, costituita da 88 campioni tumorali biotipici ottenuti da pazienti agli stadi III-IV sottoposti a trattamento con inibitori tirosin chinasi di EGFR (*TKI-treated*), è stata suddivisa in due sottogruppi, il più numeroso (n=76, tre dei quali esclusi per presenza di mutazioni diverse da quelle previste dallo studio) costituito da campioni ottenuti prima di sottoporre i pazienti al suddetto trattamento, l'altro (n=12) da campioni ottenuti post-trattamento.

L'analisi mutazionale è stata condotta su tutti i campioni mediante sequenziamento diretto e MALDI-TOF MS. In alcuni campioni (in 38 da pazienti *TKI-naive* e in 16 da pazienti *TKI-treated*) è stato possibile effettuare uno studio di validazione dei dati ottenuti mediante l'impiego di una tecnologia di sequenziamento di nuova generazione (NGS).

La tecnica MALDI-TOF MS si è rivelata molto più sensibile nella quantificazione della frequenza della mutazione T790M e delle mutazioni attivanti L858R e Del19 rispetto al sequenziamento diretto.

Mediante MALDI-TOF MS la mutazione T790M è stata determinata rispettivamente nel 25,2% dei pazienti *TKI-naive* e nel 31,5% dei 73 pazienti non precedentemente trattati (*TKI-treated*), mentre con sequenziamento diretto soltanto nel 2,8% e 2,7% (p<0,001). Tale mutazione è stata infine determinata con MALDI-TOF MS nell'83,3% e con sequenziamento diretto nel 33,3% dei campioni ottenuti post-trattamento (p=0,0143).

Anche la frequenza delle mutazioni attivanti L858R e Del19 è risultata più elevata con MALDI-TOF MS rispetto al sequenziamento diretto: nei pazienti *TKI-naive* sono state riportate mutazioni attivanti nel 44,9% dei casi con MALDI-TOF MS e nel 37,4% con sequenziamento diretto (p=0,0196); nei pazienti *TKI-treated* nel 76,7% dei casi verso il 54,8% (p<0,001). Nei pazienti analizzati post-trattamento con MALDI-TOF MS la mutazione è stata rilevata nel 100% dei casi e con sequenziamento diretto nel 75% (p=ns).

Tutti i pazienti *TKI-treated* che avevano una mutazione T790M presentavano anche mutazioni attivanti, mentre non tutti quelli che presentavano mutazioni attivanti avevano anche la mutazione T790M.

I pazienti con mutazioni attivanti e mutazione T790M avevano una progressione libera da malattia (PFS) significativamente più breve rispetto a quelli con mutazioni attivanti e senza mutazione T790M (6,7 vs 10,2 mesi, p=0,0298). Pazienti *wild-type* avevano infine una PFS più breve rispetto ai pazienti con mutazioni. La risposta oggettiva e la sopravvivenza assoluta non sono risultate però differenti in relazione allo stato mutazionale, in accordo con quanto osservato anche da altri autori (Maheswaran et al *New Engl J Med*, 2008, 359: 366-377; Rosell, *Clin Cancer Res* 2011, 17: 1160-1168): ad oggi, la mutazione T790M riscontrata pretrattamento può quindi costituire un fattore predittivo di PFS ma non di risposta obiettiva.

A sostegno del dato ottenuto e in relazione ad una serie di considerazioni sia di tipo tecnico che metodologico, avendo osservato assenza di mutazioni in cellule mononucleate del sangue periferico ottenute da 36 soggetti normali, gli autori escludono la presenza di falsi positivi e sottolineano che la frequenza di tutte le mutazioni studiate era simile tra MALDI-TOF MS e NGS, con concordanza statisticamente significativa nella determinazione della mutazione T790M (p<0,001); ciò non si verificava invece tra MALDI-TOF MS e sequenziamento diretto (p=0,1405). Gli autori riportano un limite di rilevamento degli alleli mutati per MALDI-TOF MS di 0-4-2.2% e per NGS pari a 3.71%. Per quanto riguarda il sequenziamento diretto è noto che il limite di rilevamento degli alleli mutati possa variare dal 10% al 25%.

Gli autori suggeriscono inoltre, in accordo anche con quanto osservato *in vitro* da Engelman et al. (*J Clin Invest* 2006, 116: 2695-2706), che la frequenza della mutazione T790M in campioni tumorali pre-trattamento

sia sottostimata in altri studi a causa del fenomeno della diluizione allelica, ovvero della presenza della mutazione T790M soltanto in una piccola frazione di alleli di EGFR che ne impedisce la corretta determinazione in quanto sotto i limiti di rilevazione di varie metodologie di sequenziamento. E' ragionevole ipotizzare che in seguito a trattamento con inibitori tirosin chinasi di EGFR, cloni resistenti con mutazione T790M potranno, almeno in parte aumentare, permettendo di evidenziare una maggiore frequenza di questa mutazione nei campioni tumorali di pazienti pre-trattati. In questo studio è stata osservata una maggiore frequenza della mutazione T790M nel sottogruppo di pazienti analizzati post-trattamento tuttavia questo risultato non è in grado di confermare quanto ipotizzato, non essendo disponibili dati relativi alla frequenza della mutazione T790M negli stessi pazienti prima del trattamento.

L'osservazione più rilevante riportata in questo studio è pertanto quella di avere determinato un'elevata percentuale di pazienti con mutazione T790M pretrattamento in una popolazione asiatica.

Alla luce di questi risultati potrebbe essere ragionevole pensare ad un'attenta rivalutazione di questo dato anche nei pazienti caucasici con metodologie sensibili, in casistiche più numerose rispetto a quelle ad oggi analizzate e soprattutto in studi in grado di confrontare nei medesimi pazienti la frequenza di questa mutazione pre- e post-trattamento.

Gli autori concludono che la determinazione precoce della mutazione T790M sia rilevante nell'ottica di utilizzare strategie terapeutiche in grado di superare o ritardare la chemioresistenza in pazienti con NSCLC ma sottolineano che l'impiego di inibitori tirosin chinasi irreversibili di EGFR in grado di revertire *in vitro* la resistenza dovuta alla mutazione T790M non ha ottenuto risultati altrettanto soddisfacenti negli studi clinici. Ciò potrebbe essere dovuto anche al coinvolgimento dell'amplificazione di c-Met nella resistenza agli inibitori tirosinchinasi di EGFR con la conseguente necessità di sviluppare strategie terapeutiche alternative basate sull'associazione di inibitori di EGFR e di altre *pathways* oncogeniche attive nel NSCLC.

**Parole chiave:** Inibitori tirosin chinasi di EGFR, carcinoma polmonare non a piccole cellule, mutazione T790M EGFR

#### Riferimento bibliografico

Su KY et al. *J Clin Oncol* 2012, 30: 433-440

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=J+Clin+Oncol+%5bJour%5d+AND+30%5bvolume%5d+AND+433%5bpage%5d+AND+2012%5bpd%5d&cmd=detailsearch>

## ASSOCIAZIONE TRA IL POLIMORFISMO DEL GENE PER IL RECETTORE OPIOIDE MU (OPRM1 A118G) ED IL POTENZIALE DI LEGAME DI TALE RECETTORE NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE DI SOGGETTI FUMATORI

A cura della Dott.ssa Donatella Carretta e della Prof.ssa Patrizia Romualdi

I meccanismi neurobiologici alla base della dipendenza da nicotina sono complessi e non ancora del tutto definiti. Diversi studi hanno evidenziato un ruolo del sistema oppioide endogeno, e del recettore mu (MOP) in particolare, nel mediare gli effetti di rinforzo positivo delle sostanze d'abuso, compresa la nicotina. La nicotina induce una *up-regulation* del MOP nelle regioni cerebrali coinvolte nei meccanismi della gratificazione e stimola il rilascio di peptidi endogeni che risulta nell'attivazione dei recettori MOP e nel rilascio di dopamina. Sono state individuate molte varianti del gene per il MOP (*OPRM1*); il più comune polimorfismo a singolo nucleotide (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) è il A118G. Nonostante questo SNP sia stato associato a diversi fenotipi di dipendenza da sostanze d'abuso, compresa la dipendenza da nicotina (in particolare per ciò che concerne la gratificazione, la gravità dell'astinenza e le ricadute), l'esatta funzione di tale polimorfismo non è stata ancora chiarita.

Allo scopo di definire i meccanismi sottostanti tale associazione nell'uomo, gli Autori del presente studio hanno investigato *in vivo* gli effetti del genotipo *OPRM1* A118G sul potenziale di legame (*binding potential*,  $BP_{ND} = B_{max}/kd$ ) del MOP in soggetti fumatori. E' stato inoltre indagato l'effetto della nicotina sul  $BP_{ND}$  del MOP e sul grado di gratificazione soggettiva sempre in relazione al genotipo.

Questo studio è stato effettuato tramite tomografie ad emissione di positroni (PET). Le regioni di interesse (ROI) selezionate sono strutture che svolgono un ruolo importante nel circuito meso-cortico- limbico della gratificazione: la corteccia cingolata anteriore (ACC), l'amigdala (AMY), il caudato (CAU), lo striato ventrale/nucleus accumbens (VST), il talamo (THA).

Nello studio sono stati arruolati due gruppi di soggetti precedentemente sottoposti a *screening* per il genotipo *OPRM1* A118G: un gruppo costituito da 22 soggetti fumatori (12 A/A, 10 \*/G) ed un gruppo di controllo formato da 20 soggetti non fumatori (10 A/A, 10\*/G) con caratteristiche demografiche omogenee per età e sesso. I soggetti con genotipo A/G e G/G sono stati considerati insieme e denominati \*/G. L'analisi del polimorfismo del *OPRM1* A118G è stata condotta tramite saggi di genotipizzazione SNP mediante Taqman (Applied Biosystems). I 22 soggetti fumatori sono stati sottoposti a due PET, con il radiofarmaco [<sup>11</sup>C]carfentanil, dopo una notte (14 ore) di astinenza dal fumo ed in due differenti sessioni, una 15 minuti dopo avere fumato una sigaretta contenete nicotina, l'altra dopo aver fumato una sigaretta priva di nicotina (placebo). Dopo aver fumato la sigaretta i soggetti hanno inoltre compilato un questionario per valutare il grado di gratificazione della sigaretta stessa. I dati sono stati raccolti in cieco. I soggetti non fumatori di controllo sono stati sottoposti ad una singola PET.

Indipendentemente dalla sessione, i soggetti fumatori con genotipo \*/G hanno mostrato un ridotto BP<sub>ND</sub> del MOP rispetto ai fumatori con genotipo omozigote per l'allele *wild-type* (A/A) in diverse ROI esaminate (AMY di sinistra:  $\beta = -0.32$ ,  $p = 0.004$ ; AMY di destra:  $\beta = -0.25$ ,  $p = 0.017$ ; ACC di sinistra:  $\beta = -0.27$ ,  $p = 0.01$ , THA di sinistra:  $\beta = -0.23$ ,  $p = 0.001$ ).

Considerando le due diverse sessioni, i dati rilevati dalla PET realizzata dopo sigaretta con nicotina hanno evidenziato che i fumatori con genotipo \*/G hanno un ridotto BP<sub>ND</sub> del MOP a livello dell'AMY di sinistra ( $\beta = -0.31$ ,  $p = 0.01$ ), della ACC di sinistra ( $\beta = -0.30$ ,  $p = 0.01$ ) e del THA di sinistra ( $\beta = -0.23$ ,  $p = 0.0004$ ). I soggetti che avevano fumato una sigaretta senza nicotina hanno mostrato un'associazione significativa con variante allelica G solo nell'AMY di sinistra ( $\beta = -0.34$ ,  $p = 0.005$ ) e nella ACC di sinistra ( $\beta = -0.24$ ,  $p = 0.018$ ).

Nel gruppo di soggetti non fumatori di controllo non sono state rilevate associazioni significative.

In entrambi i genotipi, il livello di gratificazione dopo sigaretta con nicotina era significativamente maggiore rispetto a quello riferito dopo sigaretta senza nicotina.

Inoltre, le alterazioni del BP<sub>ND</sub> del MOP correlavano in misura significativa con le variazioni della gratificazione soggettiva solo nei soggetti con genotipo \*/G: le variazioni del livello di gratificazione tra le 2 sessioni (sigaretta senza nicotina e sigaretta con nicotina) era associata in misura significativa alle differenze del BP<sub>ND</sub> del MOP nell'AMY, nel CAU, nella ACC e nel THA di destra.

Questo studio dimostra per la prima volta nell'uomo, *in vivo*, l'associazione tra la variazione genetica del MOP e la disponibilità al legame recettoriale. Questi dati sono in accordo con i risultati di precedenti studi preclinici nell'animale.

Nei soggetti con variante allelica *OPRM1* G le variazioni del livello di gratificazione associate alle differenze del BP<sub>ND</sub> del MOP nell'AMY, nel CAU, nella ACC e nel THA possono in parte spiegare i dati clinici di riduzione della gratificazione da nicotina, dell'astinenza e del rischio di ricadute associata a questo polimorfismo. Tali aree cerebrali hanno infatti un'alta densità recettoriale del MOP e svolgono un ruolo importante nei meccanismi della dipendenza in quanto appartenenti al circuito mesocorticolimbico della gratificazione.

Il limite di questo studio emerge dalle caratteristiche demografiche della popolazione reclutata; infatti, il numero di soggetti fumatori di sesso femminile era insufficiente per rilevare eventuali differenze di genere degli effetti di tale SNP. Sarebbe importante, infatti, in futuro studiare una popolazione femminile numericamente adeguata, in quanto è stato riportato che l'estradiolo altera la disponibilità del legame del MOP e che gli effetti comportamentali di questo polimorfismo sono sesso-specifici.

In conclusione, questo studio dimostra che nei fumatori il polimorfismo *OPRM1* A118G è associato alla riduzione del *binding potential* del MOP nell'amigdala, bilateralmente, e nel talamo e nella corteccia cingolata anteriore di sinistra, rispetto al genotipo *wild-type*.

I dati forniti dalle immagini PET del MOP potrebbero potenzialmente essere utili per identificare i fumatori più suscettibili alle ricadute consentendo in tal modo decisioni terapeutiche più adeguate e personalizzate.

**Parole chiave:** *OPRM1*, nicotina, dipendenza, tomografia ad emissione di positrono (PET).

**Riferimento bibliografico:**

Ray R et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108: 9268-73

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ray%20r%20pet%20>.

## STUDIO DI ASSOCIAZIONE *GENOME-WIDE* PER L'IDENTIFICAZIONE DI MARKER GENETICI DI TOSSICITÀ EMATOLOGICA IN PAZIENTI CON CANCRO IN TERAPIA CON GEMCITABINA

A cura del Dott. Vittorio Simeon

La gemcitabina è un analogo della deossicitidina utilizzato nel trattamento dei pazienti con tumore solido, sia come monoterapia che in combinazione con i derivati del platino. Le reazioni avverse (ADRs) a questo farmaco sono dose-limitanti e presentano una forte tossicità ematologica, incluse neutropenia, leucopenia, anemia e trombocitopenia. È stata evidenziata un'ampia variabilità interindividuale della tossicità da gemcitabina e la frequenza di una leucopenia/neutropenia severa nei pazienti trattati è del 13-35%.

Gli enzimi e i trasportatori implicati nella farmacocinetica della gemcitabina presentano un ampio numero di polimorfismi genetici e tali variazioni genetiche possono influenzare la risposta alla terapia con gemcitabina, comportando differenze nella tossicità e nell'efficacia del trattamento. In letteratura sono presenti numerosi studi di associazione caso-controllo sull'analisi dei geni candidati del metabolismo e del trasporto della gemcitabina; ciò nonostante non sono ancora stati identificati markers genetici utili a predire la tossicità di questo farmaco. Nello studio proposto da Kiyotani K et al., pubblicato su *Pharmacogenetics and Genomics*, è stata intrapresa un'analisi di associazione *genome-wide* (GWAS) con la genotipizzazione di oltre 610000 polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) allo scopo di identificare locus associati al rischio di leucopenia/neutropenia in pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia.

In questo studio GWAS sono stati selezionati, dalla BioBank Japan Project, 79 pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia, 21 dei quali con esperienza di ADR. Successivamente, per uno studio di replicazione, sono stati reclutati 33 pazienti con ADR e 62 pazienti senza ADR presso gli Ospedali Universitari di Sapporo e Wakayama. Sono state raccolte, utilizzando i registri ospedalieri, le informazioni cliniche sull'utilizzo del farmaco e sulle reazioni avverse. La definizione del grado di tossicità era in accordo con il Common Toxicity Criteria del National Cancer Institute. Tutti i partecipanti erano di origine giapponese. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Università di Tokyo e tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato.

Nello studio GWAS, sono stati genotipati 79 pazienti utilizzando il BeadChip Human610-Quad dell'Illumina. Il controllo di qualità degli SNP prevedeva un call rate  $\geq 0.99$  sia nel gruppo ADR che in quello non-ADR, ed un p-value per l'equilibrio di Hardy-Weinberg maggiore di  $1.0 \times 10^{-6}$  nel gruppo non-ADR. Inoltre, gli SNP con una minor allele frequency (MAF) minore di 0.01 sono stati esclusi dall'analisi. L'analisi finale del GWAS è stata effettuata su 470064 SNPs.

Per lo studio di replicazione sono stati presi in considerazione i migliori 100 SNP con p-value più basso dell'analisi GWAS e dopo valutazione del linkage disequilibrium (LD,  $r^2 > 0.8$ ) sono stati selezionati 70 SNPs per l'analisi. La valutazione degli SNP nello studio di replicazione è stata effettuata utilizzando la metodica dell'ABI PRISM 7900HT. Sia nello studio GWAS che in quello di replicazione, è stato applicato un test esatto di Fisher a tre modelli genetici: un modello di frequenza allelica, un modello dominante e un modello recessivo. È stato utilizzato un livello di significatività di  $1.07 \times 10^{-7}$  ( $0.05/470064$ ) per lo studio GWAS e di  $7.14 \times 10^{-4}$  ( $0.05/70$ ) per lo studio di replicazione. È stato inoltre calcolato uno score di predizione del rischio di leucopenia/neutropenia indotta da gemcitabina, assegnando un valore di 1 agli individui omozigoti per l'allele di rischio e un valore di 0 agli individui con gli altri genotipi (omozigote ed eterozigote per l'allele non a rischio); successivamente sono stati sommati i punteggi per ogni gene per ottenere lo score individuale di predizione. Sulla base di questo sistema, ogni paziente è stato classificato in uno dei cinque gruppi (gruppo 0, 1, 2, 3 o 4).



In questo studio sono stati complessivamente analizzati 174 pazienti, di cui 54 con ADR e 120 senza ADR, tutti trattati con gemcitabina in monoterapia. La distribuzione del sesso (percentuale di sesso femminile) era rispettivamente, nel gruppo ADR e nel gruppo non-ADR, di 45.0 e 41.8% nel GWAS ( $p=1.00$ ) e 35.5 e 30.2% nello studio di replicazione ( $p=0.636$ ). Non c'era alcuna differenza significativa nella distribuzione dell'età (media  $\pm$  SD) tra il gruppo ADR e il non-ADR ( $64.8 \pm 10.9$  vs.  $64.0 \pm 8.7$   $p=0.988$ , nel GWAS;  $64.2 \pm 9.9$  vs.  $64.9 \pm 9.0$   $p=0.527$ , nello studio di replicazione). Più di metà dei pazienti erano affetti da cancro del pancreas ( $N=99$ , 56.9%), ed i rimanenti pazienti da cancro del polmone ( $N=35$ , 20.1%), cancro del dotto biliare ( $N=32$ , 18.4%), ed altri tipi ( $N=8$ , 4.6%). Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i gruppi ADR e non-ADR sia nello studio GWAS che nello studio di replicazione (rispettivamente  $p=0.159$  e  $p=0.125$ ). Dei 470064 SNPs in analisi, i 100 con il p-value più basso mostravano una possibile associazione (da  $2.12 \times 10^{-4}$  a  $6.69 \times 10^{-6}$ ). Dei migliori 100 SNP selezionati, l'analisi è stata effettuata su 70, dato che 30 SNPs erano altamente correlati ( $r^2 > 0.8$ ) ad altri. Per validare i risultati dell'analisi GWAS, è stato effettuato lo studio di replicazione su 95 nuovi pazienti, dei quali 33 con ADR e 62 senza ADR. Il risultato combinato dei due studi suggerisce una possibile associazione per 4 loci: rs11141915 ( $p=1.26 \times 10^{-6}$ , OR=4.10, 95% CI: 2.21-7.62), rs1901440 ( $p=3.11 \times 10^{-6}$ , OR=34.00, 95% CI: 4.29-269.48), rs12046844 ( $p=4.56 \times 10^{-5}$ , OR=4.13, 95% CI: 2.10-8.14), e rs11719165 ( $p=5.98 \times 10^{-5}$ , OR=2.60, 95% CI: 1.63-4.14), sebbene nessuno di questi polimorfismi sia in grado di raggiungere la significatività genome-wide ( $p=1.07 \times 10^{-7}$ ). I quattro SNP identificati nello studio combinato sono dei predittori indipendenti della tossicità indotta da gemcitabina, come suggerisce un'analisi di regressione logistica multipla ( $p < 3.11 \times 10^{-3}$ ). Successivamente gli autori hanno intrapreso un'ulteriore analisi dell'effetto combinato dei quattro locus utilizzando uno score di predizione del rischio di tossicità ematologica. La proporzione dei pazienti con neutropenia/leucopenia indotta da gemcitabina era direttamente proporzionale all'incremento dello score di predizione (test del trend  $p=1.31 \times 10^{-14}$ ); l'incidenza di leucopenia/neutropenia di grado 3 e 4 era di 11.5% (13/113) nel gruppo combinato 0 e 1, 60.9% (28/46) nel gruppo 2, e 86.7% (13/15) nel gruppo 3. In una popolazione di controllo con soggetti sani volontari, le frequenze degli individui con score 0, 1, 2, e 3 erano rispettivamente 29.0, 45.3, 20.8, e 4.9%.

L'analisi combinata dei 4 SNP ha rivelato quindi che il numero di alleli a rischio ha un effetto cumulativo sul rischio di tossicità ematologica severa indotta da gemcitabina. Tra questi quattro, lo SNP che ha mostrato il p-value più basso, rs11141915, è localizzato nell'introne 3 del gene DAPK1. DAPK1 è un membro della famiglia delle serin/treonina chinasi in grado di mediare la morte cellulare indotta da interferon- $\gamma$  e l'apoptosi indotta dal tumor necrosis factor- $\alpha$ . È noto che DAPK1 è espresso nel midollo e nel sangue periferico ed è inoltre stato dimostrato che l'espressione di DAPK1 è associata alla resistenza al farmaco antineoplastico irinotecano in una linea cellulare di carcinoma gastrico.

Lo SNP rs120468044 è localizzato nella regione 5' del gene PDE4B. PDE4B è una isozima di fosfodiesterasi presente in vari leucociti, inclusi neutrofili e monociti, ed è in grado di giocare un ruolo fondamentale nell'attivazione dell'infiammazione cellulare. È stato dimostrato che l'espressione di PDE4B è incrementata nelle cellule del carcinoma polmonare non a piccole cellule resistenti alla gemcitabina. Queste evidenze suggerirebbero che PDE4B sia in grado di regolare la sensibilità delle cellule alla gemcitabina. I locus rs1901440 e rs11719165 sono presenti in regioni che non contengono geni riportati in letteratura.

In conclusione, questo studio GWAS su un totale di 174 pazienti giapponesi in monoterapia con gemcitabina, ha identificato 4 nuovi loci associati al rischio di leucopenia/neutropenia di grado 3 e 4. Ciò non esclude tuttavia la necessità di ulteriori studi di replicazione e di validazione per confermare questi dati. Infatti, non essendo disponibili informazioni dettagliate sul regime ed il dosaggio terapeutico con gemcitabina, analisi più approfondite, che tengano in considerazione queste informazioni, potrebbero migliorare la selezione personalizzata della chemioterapia a base di gemcitabina.

I polimorfismi rs11141915 del gene DAPK1, rs120468044 del gene PDE4B, ed rs1901440 e rs11719165 sono associati al rischio di leucopenia/neutropenia di grado 3 e 4 in pazienti in monoterapia con gemcitabina.

**Parole chiave:** gemcitabina, tossicità ematologica, GWAS

**Riferimento bibliografico:**

Kiyotani K et al. *Pharmacogenet Genomics* 2012, 22(4):229-35

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pharmacogenet+Genomics%5bJour%5d+AND+22%5bvolume%5d+AND+4%5bissue%5d+AND+229%5bpage%5d+AND+2012%5bpdatt%5d&cmd=detailssearch>

## ASSOCIAZIONE DI POLIMORFISMI GENETICI DI ITPA CON IL RISCHIO DI ANEMIA INDOTTA DA RIBAVIRINA IN PAZIENTI CON CO-INFEZIONE DA HIV/HCV IN TERAPIA DI COMBINAZIONE PER L'HCV

A cura del Dott. Gabriele Stocco

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è una delle condizioni di comorbidità più comuni in pazienti con l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). La prevalenza di questa co-infezione è particolarmente elevata nei paesi dell'europa meridionale e la sua rilevanza clinica è sottolineata dal fatto che le complicanze epatiche sono una causa di morte frequente in pazienti che presentano la co-infezione HCV/HIV. La terapia standard dell'infezione da HCV in pazienti che presentano la co-infezione da HIV è costituita dall'associazione dell'analogo dei nucleosidi purinici ribavirina con la citochina antivirale interferone nella sua forma farmaceutica pegilata. Questa terapia, pur efficace, presenta limiti di tollerabilità a causa della comparsa di effetti avversi, soprattutto di tipo ematologico, che possono determinare la riduzione nel dosaggio di ribavirina, influenzando in questo modo l'efficacia del trattamento antivirale. Fra gli effetti avversi ematologici associati alla terapia dell'HCV, l'anemia è particolarmente importante a causa delle sue implicazioni per l'esito del trattamento e della sua frequenza. L'anemia nel contesto della terapia dell'HCV può essere causata da entrambi i componenti del trattamento, in particolare da blocco midollare indotto dall'interferone pegilato oppure da anemia emolitica indotta da ribavirina. Recentemente, uno studio con approccio *genome-wide*, ha identificato che due varianti funzionali del gene ITPA sul cromosoma 20, che codifica per l'inosina trifosfatasi, sono fortemente associate con l'anemia indotta da ribavirina, in pazienti con infezione da HCV trattati con interferone pegilato e ribavirina (Fellay et al. *Nature* 2010, 464: 405-408): questa associazione è stata replicata da altri studi in diverse popolazioni.

L'obiettivo del presente studio è quello di confermare l'associazione dei polimorfismi di ITPA con l'anemia indotta da ribavirina in una coorte di pazienti che presentano la co-infezione HIV-HCV e trattati con la terapia di associazione ribavirina con interferone pegilato.

Lo studio è stato organizzato con un disegno prospettico osservazionale ed ha considerato 73 pazienti che presentavano la co-infezione da HIV/HCV e trattati con l'associazione interferone pegilato – ribavirina. I pazienti sono stati caratterizzati in termini clinici misurando i livelli di RNA per HCV, il genotipo di HCV, il livello di fibrosi epatica. Il trattamento è consistito in interferone pegilato alla dose di 180 µg per settimana e ribavirina aggiustata sulla base del peso (1000 mg/giorno per pazienti con un peso < 75 kg e 1200 mg/giorno per pazienti con un peso > 75 kg). La dose di ribavirina è stata modificata in base al grado di anemia presente, in particolare ai livelli di emoglobina: la dose è stata ridotta di 200 mg se i pazienti presentavano emoglobina sotto i 12 g/dl e di altri 200 mg se l'emoglobina scendeva sotto i 10 g/dl; il trattamento con ribavirina è stato interrotto se l'emoglobina scendeva sotto gli 8.5 g/dl. Pazienti con anemia sintomatica o con una riduzione marcata dell'emoglobina (sotto i 10 g/dl) sono stati trattati con eritropoietina umana. La durata del trattamento è stata di 48 o 72 settimane in pazienti con genotipo HCV 1/4 e di 24 o 48 settimane in quelli con genotipo HCV 3, a seconda della risposta alla terapia antivirale (valutata in termini di concentrazione serica di RNA per HCV alla settimana 4). La caratterizzazione farmacogenetica è consistita nella tipizzazione dei genotipi funzionali di ITPA (rs1127354 ed rs7270101 e di un polimorfismo del gene per IL28 (rs12979860).

I risultati dello studio hanno dimostrato che la riduzione dell'emoglobina durante il trattamento con l'associazione di ribavirina e interferone pegilato è risultata meno marcata nei soggetti con un genotipo variante CA per lo SNP funzionale di ITPA rs1127354, rispetto ai pazienti con il genotipo *wild-type* CC (alla 12 settimana,  $p < 0.0001$ ); i pazienti con il genotipo di ITPA *wild-type* CC hanno inoltre richiesto più frequentemente: riduzioni nella dose di ribavirina (*odds ratio* 11.81,  $p = 0.0039$ ) e somministrazione di eritropoietina (*odds ratio* 8.28,  $p = 0.0057$ ) rispetto ai pazienti con genotipo variante CA. I polimorfismi di ITPA tuttavia non sono risultati predittivi in maniera indipendente della risposta alla terapia antivirale, misurata come "*sustained virological response*" (cioè RNA di HCV non quantificabile nel siero di un paziente al termine della terapia).

Il polimorfismo rs1127354 del gene ITPA risulta dunque essere fortemente associato con l'anemia indotta da ribavirina in pazienti che presentano la co-infezione di HCV/HIV e in trattamento con la combinazione di interferone pegilato e ribavirina. Questa associazione farmacogenetica appare di potenziale utilità per supportare decisione cliniche nella terapia antivirale di pazienti con co-infezione da HCV/HIV, specialmente

per quelli che potrebbero necessitare di riduzioni importanti nella dose di ribavirina o di quelli che sono particolarmente a rischio di anemia e delle patologie associate, come per esempio pazienti anziani, quelli con disfunzioni renali croniche e quelli con emoglobinopatie.

Polimorfismi dello SNP rs1127354 del gene ITPA influenzano la concentrazione di emoglobina, la necessita' di ridurre la dose di ribavirina e di somministrare eritropoietina durante la terapia di combinazione per l'infezione da HCV con ribavirina ed interferone pegilato in pazienti che presentino la co-infezione HCV/HIV; in particolare, l'allele variante CA risulta avere un ruolo protettivo in questi pazienti nei confronti degli effetti anemizzanti della ribavirina rispetto al genotipo *wild-type* CC.

**Parole chiave:** inosina trifosfatasi, ribavirina, interferone pegilato, anemia, emolisi, eritropoietina, polimorfismi genetici, co-infezione da HCV/HIV, risposta virologica

#### Riferimento bibliografico

Domingo P et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Mar 19 [Epub ahead of print]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430973>

## EFFETTI DEL GENOTIPO UGT1A6, UGT2B7 E CYP2C9 SULLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI ACIDO VALPROICO IN BAMBINI CINESI AFFETTI DA EPILESSIA

A cura della Dott.ssa Eleonora Turrini

L'acido valproico (VPA) è il farmaco più comunemente prescritto per il trattamento dell'epilessia, compresa quella infantile. Sebbene VPA sia efficace nel controllo delle crisi epilettiche, esiste una grande variabilità interindividuale per quel riguarda la sua farmacinetica e farmacodinamica. Durante tutto il corso della terapia la concentrazione plasmatica richiede continuo monitoraggio ed aggiustamento della dose. Le differenze tra la dose di VPA somministrata e la concentrazione plasmatica raggiunta possono essere le conseguenze funzionali di polimorfismi genetici in geni che codificano per gli enzimi responsabili del metabolismo del farmaco. Il processo metabolico più importante della biotrasformazione di VPA è la coniugazione con acido glucuronico principalmente mediata da UGT1A6, UGT1A8 e UGT2B7. Circa il 10% della dose somministrata subisce il metabolismo del CYP2C9. I 3 polimorfismi più comuni del gene UGT1A6 sono T19G, A541G e A522C con frequenza allelica nella popolazione cinese rispettivamente dello 0.238, 0.220 e 0.247. La combinazione di diverse varianti porta ad un aumento della glucuronazione. Il polimorfismo maggiormente studiato di UGT2B7 è C802T che ha una frequenza del 32.8% nella popolazione cinese, sebbene la letteratura a supporto di un suo reale contributo sia discordante. CYP2C9 A1075C è presente nella popolazione cinese nel 3.3% dei soggetti ed è stato dimostrato indebolire l'attività catalitica per vari substrati sia *in vitro* che *in vivo*.

Obiettivo del presente studio è stato quello di valutare complessivamente gli effetti delle varianti alleliche di UGT1A6, comprese le loro combinazioni, UGT2B7\*2, CYP2C9\*3 sulle concentrazioni plasmatiche di VPA in una coorte di pazienti cinesi affetti da epilessia.

*Popolazione in studio* – 98 pazienti epilettici (56 maschi e 42 femmine), dell'età media di 7.8±7.5 anni e dal peso medio di 27.3±15.5 Kg, sono stati reclutati presso l'Ospedale Shengjing, Cina. Tali pazienti ai quali sono state diagnosticate crisi parziali o generalizzate erano trattati con VPA come monoterapia. Dopo almeno un mese di trattamento continuo con VPA, 2-3 mL di sangue sono stati prelevati per la valutazione della concentrazione plasmatica. La dose di VPA giornaliera media era di 17.2±15.5 mg/kg/die e la concentrazione plasmatica media 65.2±26.8 µg/mL. A causa della grande variazione interindividuale nel metabolismo di VPA, le concentrazioni plasmatiche di VPA allo stato stazionario erano aggiustate per dose e peso corporeo di ciascun paziente. Pazienti che assumevano farmaci in grado di modulare UGT1A6, UGT2B7 e CYP2C9, o con disfunzioni renali o epatiche sono stati esclusi dallo studio. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato ed il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università Medica della Cina.

*Analisi dei livelli di VPA e genotipizzazione* – La concentrazione di VPA è stata quantificata con immunodosaggio a fluorescenza polarizzata della Abbott TDx system. Il DNA è stato estratto da sangue intero e i polimorfismi sono stati analizzati attraverso PCR-RFLP o sequenziamento.

*Risultati* – La frequenza di tutti i genotipi analizzati è risultata in equilibrio di Hardy-Weinberg. Un *linkage disequilibrium* significativo è stato rilevato tra T19G, A541G e A522C del gene UGT1A6. I coefficienti D tra T19G e A541G, T19G e A522C ed infine A541G e A522C sono risultati rispettivamente 0.938, 0.941 e 1.000. Non si sono riscontrate differenze significative tra le frequenze dei genotipi di UGT1A6, UGT2B7 e CYP2C9 tra il presente studio ed altri studi condotti sulla popolazione cinese. Nessuna delle caratteristiche demografiche è risultata significativa in rapporto al genotipo, indicando che queste caratteristiche non influenzano la variazione di dose di VPA e nemmeno i suoi livelli plasmatici. Pazienti con doppia eterozigosi per UGT1A6 nelle posizioni T19G, A541G e A522C ricevevano dosi più alte di VPA rispetto a pazienti *wild type* o che presentavano un'unica eterozigosi ( $P = 0.010$ ). Sebbene concentrazioni plasmatiche più basse di VPA corrette per dose e per peso corporeo fossero osservate in pazienti con UGT1A6 con doppia eterozigosi verso sia quelli con eterozigosi singola che quelli *wild type*, la significatività statistica è raggiunta solo per i soggetti con doppia eterozigosi verso quelli con singola eterozigosi ( $P = 0.027$ ) e non verso i *wild type*. Comunque, questi risultati potrebbero essere influenzati dall'età media di 3 anni dei pazienti che presentano doppia eterozigosi per UGT1A6 confrontata con l'età media di 8 anni per i pazienti sia omozigoti *wild type* che con singola eterozigosi. Per testare questa possibilità, sono state fatte analisi statistiche aggiuntive solo nei pazienti tra 0-4 anni. È interessante osservare come pazienti più giovani che presentavano doppia eterozigosi per UGT1A6 mantenevano ancora una più alta dose di VPA e concentrazioni plasmatiche di VPA corrette per dose e peso corporeo più basse rispetto ai soggetti sia *wild type* che con singola eterozigosi. Non sono state evidenziate differenze significative tra dosi di VPA, concentrazioni o aggiustamenti della dose plasmatica di VPA con i genotipi UGT2B7\*2 o CYP2C9\*3 in questa coorte di pazienti.

In conclusione, tale studio dimostra che, in una popolazione cinese di bambini affetti da epilessia, la presenza di doppia eterozigosi per il gene UGT1A6 nelle posizioni T19G, A541G e A522C ha richiesto dosi più elevate di VPA, a causa di una maggiore glucurono-coniugazione. Non è stata invece riscontrata nessuna evidenza per UGT2B7\*2 e CYP2C9\*3 sulla popolazione in studio.

Inoltre, lo studio suggerisce che mutazioni in UGT1A6 potrebbero essere responsabili delle differenze nella concentrazione plasmatica di VPA tra i differenti gruppi di genotipo. Questa genotipizzazione potrebbe fornire informazioni utili per la personalizzazione della terapia in bambini affetti da epilessia. Ulteriori indagini sono richieste in una coorte di pazienti più ampia.

**Parole chiave:** epilessia, acido valproico, polimorfismi, UGT1A6, UGT2B7 e CYP2C9

#### Riferimento bibliografico

Guo Y et al. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012 Mar 6 [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Drug+metabolism+and+pharmacokinetics%22%5bJour%5d+AND+2012%5bpd+AND+Guo+Y%5bauthor%5d&cmd=detailsearch>

## EFFETTI DEI POLIMORFISMI DI OCT1 SULL'ASSORBIMENTO CELLULARE, LE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE E L'EFFICACIA DEGLI ANTAGONISTI 5-HT3 TROPISETRON E ONDANSETRON

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

Circa il 15-30% dei pazienti non rispondono sufficientemente alla terapia antiemetica durante la chemioterapia. Nei pazienti oncologici la nausea e il vomito sono trattati con gli antagonisti della serotonina, 5-idrossitriptamina 3 (5-HT3), tra i quali vi sono il tropisetron e ondansetron. Il tropisetron è principalmente metabolizzato dal CYP2D6 mentre l'ondansetron lo è solo parzialmente. I polimorfismi genetici in CYP2D6 influenzano la farmacocinetica e l'efficacia di questi due 5-HT3-antagonisti, ma questi polimorfismi sono in

grado di spiegare solo una piccola frazione della variabilità interindividuale nell'efficacia del trattamento antiemetico (R. Kaiser et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2805–2811).

Meno conosciuto è l'assorbimento cellulare di questi due 5-HT<sub>3</sub>-antagonisti. Gli autori dello studio in oggetto hanno scelto di valutare il ruolo del trasportatore epatico di cationi organici OCT1 (gene SLC22A1) nel mediare l'assorbimento cellulare di tropisetron e ondansetron nei pazienti oncologici e l'impatto dei suoi polimorfismi genetici nella variabilità della farmacocinetica e dell'efficacia terapeutica di questi farmaci. L'attività di OCT1 varia notevolmente tra gli individui a causa di comuni polimorfismi genetici, quali le sostituzioni Arg61Cys (R61C), Cys88Arg (C88R), Gly401Ser (G410S), Gly465Arg(G465R) e la delezione Met420 (M420del) come evidenziano R. Kerb et al. (*Pharmacogenetics* 2002; 12: 591–595).

Questo studio clinico di coorte è stato condotto presso la University Medical Center Charité e l'ospedale Krankenhaus Moabit, a Berlino (Germania). Nello studio sono stati inclusi 270 pazienti, con un'età media di 53,7 anni (range 18-83 anni), trattati con ondansetron o con tropisetron ma affetti da diversi tumori: 32% cancro al seno, 15,4% cancro ai polmoni, 14,2% non-Hodgkin, 5,4% malattia mieloma, 4,9% di Hodgkin e il 28,1% altri tumori. Dei pazienti, 104 hanno accettato di partecipare anche allo studio farmacocinetico.

Successivamente è stato condotto un secondo studio, che comprendeva 60 pazienti con cancro in trattamento antiemetico con ondansetron del University Medical Center in Göttingen con un'età media di 53,4 anni (range 19-81 anni). Di questi pazienti, il 66% presentava linfoma non-Hodgkin, l'11% malattia di Hodgkin, il 3,1% mieloma multiplo, il 3,1% cancro ai polmoni e il 16,8% altri tumori. Gli episodi di vomito acuto sono stati registrati dai pazienti in un diario, distinguendo i periodi da 0-4h e da 5-24h dall'inizio della chemioterapia. Il primo studio è stato approvato dal comitato etico della Università Humboldt di Berlino e il secondo dalla Georg-August University di Göttingen. Tutti i pazienti hanno dato consenso informato scritto.

Ai pazienti sono stati somministrati 5 mg di tropisetron al giorno (n=96) e 8 mg di ondansetron due volte al giorno (n=174 per la prima e n= 60 per il secondo studio). Le concentrazioni plasmatiche di ondansetron e tropisetron sono state misurate mediante HPLC.

Al fine di analizzare se OCT1 media l'assorbimento cellulare di tropisetron e ondansetron, sono stati effettuati saggi in vitro con cellule HEK293, cellule embrionali renali umane, dove OCT1 è sovraespresso. I pazienti sono stati genotipizzati per i cinque SNPs principali del gene OCT1, cioè R61C, C88R, G401S, G465R e M420del.

Sia tropisetron che ondansetron effettivamente antagonizzano il substrato ASP<sup>+</sup> del OCT1 (tropisetron IC<sub>50</sub>=8,5±1,4nm e ondansetron IC<sub>50</sub>=63±15,6nm). Per confermare il tropisetron e l'ondansetron quali substrati attivamente trasportati da OCT1 e non solo inibitori di OCT1, è stata misurata la captazione intracellulare di entrambi i farmaci. Rispetto alle cellule transfettate con plasmide vuoto, le cellule che sovraesprimono OCT1 hanno mostrato un accumulo intracellulare di tropisetron 2,3 volte superiore. Pertanto, i dati in vitro dimostrano che il tropisetron è trasportato da OCT1 e che i polimorfismi in OCT1 riducono il trasporto di tropisetron. Anche se l'ondansetron inibisce il trasportatore OCT1, non è stata evidenziata una diretta associazione all'OCT1 in vitro. L'ondansetron è più lipofilo e ha dimostrato una minore affinità per OCT1 rispetto a tropisetron. Questi dati suggeriscono che l'ondansetron può essere più incline a entrare nelle cellule per diffusione passiva rispetto al tropisetron e quindi essere meno dipendente da OCT1. È stato evidenziato che tutte le varianti di OCT1 riducono l'assorbimento di tropisetron (P<0.001) e quindi il trasportatore OCT1 pienamente attivo è wild-type.

Successivamente sono state determinate le concentrazioni plasmatiche di tropisetron e ondansetron e l'efficacia terapeutica in relazione al numero di varianti minori di OCT1 presenti. L'efficacia della terapia antiemetica è stata misurata valutando il numero di episodi di emesi nelle prime 24 ore dalla chemioterapia. I pazienti con OCT1 pienamente attivo hanno presentato episodi di emesi più di tre volte in meno rispetto ai pazienti con uno o due alleli in OCT1 attivo (0,35 rispetto a 1,17 episodi di vomito nelle prime 24 ore, P=0,007). In questi pazienti è stata evidenziata anche una maggiore concentrazione plasmatica di tropisetron e ondansetron. L'effetto è presente sia nelle prime 4h che dopo 20h dall'inizio della chemioterapia (P=0,003 e P=0,037, rispettivamente).

A causa del numero limitato di pazienti, gli autori non sono riusciti ad analizzare possibili interessanti associazioni tra il genotipo di CYP2D6 e le varianti del trasportatore OCT1. Tuttavia, in questo studio, sia per tropisetron che per ondansetron è stato dimostrato un modello coerente per lo studio della farmacocinetica e degli effetti antiemetici, che conferma l'influenza di OCT1 e CYP2D6 nel trattamento

antiemetico con questi farmaci. I risultati presentati in questo studio possono stimolare ulteriormente la ricerca sistematica sulle interazioni tra i polimorfismi che influenzano l'assorbimento cellulare e il metabolismo dei farmaci.

In aggiunta agli effetti già noti di CYP2D6, l'espressione di OCT1 può aumentare l'efficacia di tropisetron e potenzialmente di ondansetron limitando il loro assorbimento.

**Parole chiave:** SLC22A1, OCT1, 5-HT3 antagonisti, tropisetron, ondansetron

**Riferimento bibliografico**

Tzvetkov MV et al. *Pharmacogenomics J* 2012, 12: 22-29

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pharmacogenomics+J%5bJour%5d+AND+12%5bvolume%5d+AND+22%5bpage%5d+AND+2012%5bpd%5d&cmd=detailssearch>

## LA METANALISI DEL MESE

### INFLUENZA DEL POLIMORFISMO CYP4F2 SULLA DOSE DI MANTENIMENTO DELLA TERAPIA CON WARFARIN: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

La US Food and Drug Administration (FDA) nel 2007 ha raccomandato l'utilizzo di test farmacogenetici per la ricerca di due polimorfismi del gene CYP2C9 (rs1799853 e rs1057910) ed un polimorfismo per VKORC1 (rs9923321) in relazione all'impiego del warfarin, il più importante anticoagulante orale impiegato nella prevenzione a lungo termine di eventi tromboembolici. L'algoritmo basato sulla conoscenza dell'età del paziente, dell'altezza e dei genotipi CYP2C9 e VKORC1 è in grado di spiegare approssimativamente il 50% della variabilità nella dose richiesta di warfarin, mentre il rimanente 50% sarebbe imputabile ad altri fattori. L'enzima codificato dal gene CYP4F2 è un'ossidasi vitamina K<sub>1</sub>-dipendente ed i portatori della variante CYP4F2 rs2108622 C>T possiedono una ridotta capacità di metabolizzare la vitamina K<sub>1</sub>. Sulla base di queste evidenze, alcuni autori hanno ipotizzato che i portatori della variante rs2108622T del gene CYP4F2 possono avere elevati livelli della vitamina K<sub>1</sub> e richiedere una dose di warfarin maggiore per ottenere una determinata risposta anticoagulante (McDonald et al. *Blood* 2009;75:1337-1346). Tuttavia, gli studi finora condotti riguardo l'associazione tra polimorfismo CYP4F2 rs2108622 e la dose richiesta di warfarin hanno fornito risultati contrastanti. Gli autori di questo studio hanno condotto una meta-analisi degli studi pubblicati allo scopo di chiarire la relazione esistente tra polimorfismo CYP4F2 rs2108622 C>T e dose di mantenimento della terapia con warfarin.

La ricerca degli studi rilevanti è stata effettuata attraverso la consultazione delle banche dati PubMed, EMBASE e CNKI, utilizzando la seguente combinazione di parole chiavi: CYP4F2 OR (warfarin AND (gene OR genotype OR genetics OR alleles OR polymorphisms OR pharmacogenetics)). La ricerca è stata effettuata senza restrizioni di lingua. La meta-analisi degli studi riguardanti l'associazione tra genotipo CYP4F2 e la dose di mantenimento della terapia con warfarin è stata condotta mediante l'utilizzo del software Revman 5.0.2 (Cochrane Collaboration), mentre il software Stata version 11 è stato utilizzato per condurre analisi di meta-regressione.

Dalla revisione sistematica della letteratura emergono complessivamente 13 studi comprendenti 3246 pazienti, 12 dei quali pubblicati in lingua inglese ed 1 studio in lingua cinese. Il warfarin era stato prescritto principalmente per malattia tromboembolica venosa, fibrillazione atriale, sostituzione di valvole cardiache ed embolismo polmonare. I risultati della meta-analisi mostrano che i portatori dell'allele rs2108622T richiedono una dose giornaliera di warfarin maggiore del 11% rispetto ai pazienti con genotipo rs2108622CC (95% CI: 6-17%, P<0.0001). La dose di mantenimento del warfarin nei portatori di un solo allele

rs2108622T risulta aumentata del 10% (95% CI: 4-15%, P=0.0006), mentre nei pazienti omozigoti TT l'aumento è del 21% (95% CI: 9-33%, P=0.0007). In tutte le analisi effettuate è stata riscontrata eterogeneità tra gli studi (valori p del test Q di Cochran compresi tra 0.002 e 0.2), pertanto per la stima dell'effetto globale è stato utilizzato un modello a effetti casuali.

Al fine di identificare i fattori responsabili dell'eterogeneità osservata, sono state condotte analisi di meta-regressione. Nessuna delle variabili considerate (età media dei pazienti, rapporto maschi/femmine, utilizzo di farmaci a rischio d'interazione, anno di pubblicazione e numero di pazienti inclusi) ha tuttavia mostrato un'associazione significativa con l'eterogeneità osservata. Infine, sono state condotte analisi per sottogruppi allo scopo di valutare l'influenza dell'etnia sulla dose di mantenimento della terapia con warfarin. In totale, 640 pazienti erano di origine asiatica (4 studi), 2122 di origine caucasica (6 studi), 223 pazienti di origine africana (1 studio), mentre per 261 pazienti l'origine etnica non era stata specificata. L'analisi per sottogruppi ha evidenziato nei portatori dell'allele rs2108622T di origine caucasica un aumento della dose richiesta di warfarin (differenza media: 11%, 95% CI: 7-15%, P=0.00001), paragonabile a quello osservato nella popolazione asiatica (differenza media: 9%, 95%CI: 4-15%, P=0.0009). Le frequenze genotipiche del polimorfismo rs2108622 non differivano in maniera significativa tra pazienti caucasici ed asiatici.

I portatori della variante rs2108622T del gene CYP4F2 richiedono una dose di mantenimento di warfarin maggiore del 11% rispetto ai pazienti con genotipo rs2108622CC.

I risultati di questa meta-analisi confermano che il polimorfismo CYP4F2 rs2108622C>T costituisce un determinante genetico della dose del warfarin. Particolare cautela deve tuttavia essere posta nell'interpretazione di questi risultati sia perchè l'impatto della variante rs2108622 sulla dose di mantenimento del warfarin risulta di modesta entità sia perchè l'analisi non ha tenuto conto degli altri determinanti noti della variabilità individuale della dose di warfarin. Uno studio di associazione genome-wide ha infatti dimostrato che il polimorfismo CYP4F2 rs2108622 rende conto solamente di 1-2% della variabilità della dose richiesta di warfarin, mentre il 40% circa della variabilità sarebbe imputabile alle varianti dei geni VKORC1 e CYP2C9 ed un restante 15% circa da età e sesso (Takeuchi et al., Plos Genet 2009; 5(3): e1000433.doi: 10.1371/journal.pgen.1000433). Relativamente alle differenze di dosaggio del warfarin tra pazienti caucasici ed asiatici, studi precedenti hanno suggerito che tali differenze possono essere dovute alla differente distribuzione delle varianti VKORC1 e CYP2C9 tra queste due popolazioni. Per esempio, le varianti alleliche dei polimorfismi CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 sono presenti nei caucasici in una percentuale compresa tra il 10-20%, mentre nella popolazione asiatica rappresentano meno del 5%. L'osservazione quindi che le frequenze genotipiche del polimorfismo CYP4F2 rs2108622 non differiscono tra caucasici ed asiatici esclude un coinvolgimento della variante rs2108622 come possibile fattore in grado di determinare differenze di dosaggio del warfarin tra pazienti caucasici ed asiatici. Studi futuri dovranno valutare se gli algoritmi che includono, oltre agli altri determinanti noti, anche il polimorfismo CYP4F2 rs2108622 sono in grado di predire con maggiore accuratezza la dose di mantenimento della terapia con warfarin e se, più in generale, l'utilizzo degli algoritmi guidati dalla farmacogenetica possa determinare un miglioramento della sicurezza e dell'efficacia della terapia anticoagulante orale.

**Parole chiave:** warfarin, dose di mantenimento, CYP4F2, rs2108622, meta-analisi.

#### Riferimento bibliografico

Liang R et al. Thromb Res. 2011 Dec 20 [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Thrombosis+research%22%5bJour%5d+AND+2011%5bpd%5d+AND+Liang%5bauthor%5d&cmd=detailsearch>



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: tel. 02-29520311.

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

## **SIF – FARMACOGENETICA**

### **Newsletter del Gruppo di lavoro sulla Farmacogenetica della Società Italiana di Farmacologia**

*Registrazione del Tribunale di Milano n° 180 data 31/03/2010*

[http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif\\_gruppo\\_farmacogen.php](http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php)

Direttore	Prof. Emilio Clementi (Università di Milano)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Donatella Carretta (Università di Bologna) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Stefania Nobili (Università di Firenze) Dott.ssa Virginia Paribello (Università di Salerno) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Prof.ssa Patrizia Romualdi (Università di Bologna) Dott. Vittorio Simeon (IRCCS – CROB) Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste) Dott.ssa Eleonora Turrini (Università di Bologna) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Supervisione	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano) Prof. Armando Genazzani (Università del Piemonte Orientale)

### **Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF**

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

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

### **DISCLAMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le



---

informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF-Farmacogenetica" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96).

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---