



---

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

---

## Sommario

### ⇒ Il punto di vista dell'avvocato

- La farmacogenetica: questioni giuridiche

### ⇒ Dalla letteratura

- *Outcome* e fattori predittivi della terapia con sunitinib in tumori stromali gastrointestinali (GIST) dopo fallimento di imatinib
- Effetti dei polimorfismi di *TRAILRI* e *TNFR1A* sulla risposta alle terapie anti-TNF in pazienti con artrite reumatoide ed artrite psoriasica
- Valutazione farmacogenetica del risultato clinico in pazienti con tumore al seno metastatico trattati con docetaxel più capecitabina
- Ruolo delle varianti genetiche della via dei folati nella tossicità indotta da alte dosi di metotressato e nella sopravvivenza in pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta

### ⇒ La metanalisi del mese

- Polimorfismi funzionali del metabolismo dei folati e risposta alla chemioterapia nel carcinoma coloretale: una revisione sistematica e meta-analisi

---

## ***IL PUNTO DI VISTA DELL'AVVOCATO***

## **LA FARMACOGENETICA: QUESTIONI GIURIDICHE**

A cura dell'Avv. Francesca Della Bella

Il notevole progresso instauratosi in ambito scientifico ha posto all'attenzione dei giuristi nuove questioni da risolvere.

Gli sviluppi della medicina sono - e saranno sempre di più - correlati agli sviluppi in campo genetico e farmacogenetico, per cui la tutela del diritto alla riservatezza assumerà un ruolo primario.

Ecco, quindi, la necessità dell'intervento del legislatore.

Il problema principale per quest'ultimo è causato dalla natura positiva del diritto.

Esso infatti - può intervenire solo in un momento successivo - quando la scienza ha già tracciato il sentiero ed occorre regolarlo.

Nel caso della farmacogenetica, il ruolo del legislatore è ancora più complesso, in quanto deve bilanciare le libertà individuali ed il rispetto di esse, con gli sviluppi scientifici che possono produrre benefici necessari per la società.

Emergono, dunque, due aspetti rilevanti sui quali pare importante riflettere - da una parte la conservazione del campione di materiale biologico - dall'altra gli aspetti di anonimizzazione dello stesso.

Vista l'attualità e l'importanza della questione, è utile confrontarsi anche con l'esperienza degli altri paesi europei, per una auspicabile collaborazione.

### **1) LA CONSERVAZIONE NON ANONIMA DEI CAMPIONI DERIVANTI DA ATTIVITA' DIAGNOSTICA**

Conservare in modo non anonimo campioni di materiale genetico per future analisi farmacogenetiche, costituisce un aspetto molto controverso.

Da un punto di vista meramente legale, la questione è di non facile soluzione posto che la normativa italiana sul punto è piuttosto esigua.

Per risolvere la *vexata quaestio*, la mia indagine prende le mosse dal testo chiave, ossia l'"*Autorizzazione generale al Trattamento dei dati genetici del 24.06.2011*" e dalla lettura combinata del diritto alla riservatezza e del diritto alla salute.

Entrambi i diritti sono costituzionalmente garantiti, l'uno - quello alla riservatezza - dall'art. 2 della Costituzione che attraverso una creazione giurisprudenziale è stato collocato tra i diritti inviolabili dell'uomo, l'altro - quello alla salute - dall'art. 32 che recita "*la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo ed interesse della collettività*".

La salute, pertanto, costituisce un diritto fondamentale dell'uomo, ma anche un interesse della collettività, nel senso che trascende il singolo e rientra nel patrimonio sociale comune.

Attualmente, la possibilità e le modalità di conservazione dei campioni sono stabilite nel consenso informato fornito dal paziente e regolato dall'*Autorizzazione*, previo un colloquio esaustivo sulle implicazioni che ne possono derivare, "*ogni test genetico deve essere preceduto da una consulenza genetica*". La possibilità di conservare il campione biologico, di eseguire nuove indagini a scopo di cura o a scopo di ricerca e di essere informati sui risultati di queste indagini sono ratificate nel consenso. Al momento della esecuzione di un nuovo test genetico sul materiale conservato il paziente viene chiamato e gli viene fornito un nuovo colloquio.

Tuttavia, l'*Autorizzazione generale* non risolve del tutto la *querelle* giuridica.

Invero, rimane l'esigenza di capire se e come i campioni prelevati possano essere conservati in modo non anonimo per future analisi farmacogenetiche.

I dati genetici raccolti nel corso di una attività diagnostica, potrebbero - infatti - essere utilizzati per altre successive ricerche (richiamando quindi il diritto alla salute nel suo senso più ampio) e ciò comporterebbe necessariamente una sempre crescente richiesta di confidenzialità.

Si avrebbe quindi un contemperamento di interessi tra il diritto alla riservatezza dei propri dati genetici e il diritto alla salute, in quanto il trattamento del profilo genetico e farmacogenetico probabilmente influenzerà le opzioni terapeutiche di ogni singolo individuo.

Ma allora cosa tutelare maggiormente?

Il diritto alla riservatezza, che garantisca la non connessione tra i dati e gli identificatori personali con conseguenti svantaggi da un punto di vista scientifico o il diritto ad accedere ai risultati ed ai vantaggi globali che potrebbero derivare da una ricerca *ad hoc* sul paziente, con conseguente eventuale discriminazione?

La risposta è difficile ed il punto è cruciale.

Le analisi farmacogenetiche costituiscono un patrimonio importantissimo perché permettono di aumentare le possibilità che la ricerca generi risultati utili e costi ridotti.

La conservazione anonima garantisce ovviamente una tutela completa della confidenzialità, tuttavia, non consente alcun intervento di utilità clinica sul soggetto, né di comunicargli i suoi risultati. E soprattutto può entrare in conflitto con le necessità di salute pubblica. Il "problema" se così vogliamo chiamarlo, della farmacogenetica è che le informazioni scientifiche che può dare in termini di correlazione genotipo del paziente e risposta al farmaco possono richiedere intervalli di tempo ampi tra somministrazione del farmaco e risposta; penso in particolare alle eventuali conseguenze severe di terapie croniche con nuovi farmaci, che si manifestino dopo anni di trattamento; per poter stabilire un nesso di causalità tra evento avverso e dato farmacogenetico bisogna poter risalire alle informazioni farmacogenetiche di ogni singolo individuo trattato

col farmaco, poterle correlare ai dati clinici, e, poter eventualmente condurre ulteriori analisi farmacogenetiche.

La *querelle* rimane al momento insoluta e si focalizza sul bilanciamento tra il diritto alla privacy ed il diritto collettivo di sapere e di beneficiare delle sperimentazioni farmacogenetiche.

Tutelare in modo completo la confidenzialità, compromette in qualche modo i vantaggi ed i benefici di utilità clinica che rientrano nella tutela del diritto alla salute.

Ma conservare i campioni in modo non anonimo per dar maggior rilievo alla tutela della salute, giuridicamente sarebbe possibile? In che modo?

Le risposte che ho trovato sul punto sono molto vaghe, perché si ribadisce solamente che la tutela della riservatezza non va compromessa e che è molto delicata.

Credo che per poter davvero superare questa *impasse*, bisognerebbe mutare la traduzione del concetto di "privacy" e del concetto di "riservatezza", al fine di servirsi di questi strumenti in modo proficuo anche dalla scienza.

Quando si parla di tutela della riservatezza si intende "la modalità di gestione e di controllo delle informazioni" ed i limiti all'acquisizione ed alla diffusione delle notizie relative a vicende personali, per consentire comunque al soggetto di essere protetto nella propria sfera privata.

Ritengo sia da qui che debba muovere, eventualmente, la novità.

Il concetto di sfera privata-personale negli anni ha subito grandi mutamenti - prova ne è la legge sulla privacy che si deve adeguare di continuo alle situazioni giuridicamente rilevanti che interessano i dati personali.

Impossibile non citare a questo punto la frase di S. Sica nel "Commento al d.lgs. 30 giugno 2003 n. 196 - La nuova disciplina della privacy" che recita: "il soggetto non ha più diritto a che in assoluto di sé non si sappia, mentre ha certamente diritto a conoscere che cosa, perché e come di sé si sa".

Corre l'obbligo, pertanto, richiamare anche le teorie elaborate da Rodotà nel suo "Tecnologie e diritti".

Iniziamo - dunque - dal concetto di "privacy" che significa letteralmente: vita privata.

Dunque, se il concetto di "vita privata", venisse tradotto con il suo significato letterale, avremmo semplicemente una parola che significa "attinente alla persona".

Se il termine "privacy" venisse tradotto con il significato che gli è proprio e non inesorabilmente con il termine "segreto", allora i dati attinenti alla persona potrebbero tradursi nel concetto di "informazioni".

E, seguendo questo percorso logico, le "informazioni" potrebbero essere intese come "prodotti".

Muovendo da tale sequenza allora si potrebbe avere un iter differente da seguire, ossia non più quello "persona - informazione - segretezza" ma quello "persona - informazione - circolazione - controllo".

E' d'uopo richiamare sempre Rodotà quando sostiene che "il titolare del diritto alla privacy può esigere forme di circolazione controllata, piuttosto che interrompere il flusso delle informazioni che lo riguardano".

Tuttavia, una siffatta lettura del termine *privacy* potrebbe comportare un problema di utilizzo delle informazioni.

Per risolvere tale questione, si potrebbero legare queste informazioni al segreto professionale del medico responsabile.

Ne deriverebbe - pertanto - che la sua violazione venga punita ai sensi dell'art. 622 c.p.

Detto reato si applica a chiunque riveli un segreto professionale senza giusta causa, ed è punibile se questa violazione avviene per trarne un profitto illecito, o anche semplicemente se questa violazione è tale da causare potenzialmente danno al titolare del segreto rivelato. In conclusione, ritengo che sia prima la bioetica a dover elaborare le risposte alle continue richieste del progresso, in quanto il diritto ha natura positiva e può intervenire soltanto successivamente.

Rimane - comunque - ferma la necessità di predisporre un quadro normativo in grado di individuare modalità e limiti di utilizzo dei test genetici nel rispetto dei diritti dell'uomo, che vanno bilanciati con l'interesse della ricerca e del progresso che se - sapientemente uniti - darebbero a mio avviso una ulteriore tutela della persona umana.

## 2) LA FARMACOGENETICA IN EUROPA

Alla luce di quanto sopra esposto, è interessante vedere quale sia - invece - la situazione europea sul test farmacogenetico.

Tra le fonti internazionali si annovera la *Declaration of Helsinki* del 1964 che detta alcuni principi basilari riguardanti il consenso nella ricerca e nella sperimentazione biomedica al fine di rispettare costantemente i diritti fondamentali dell'individuo.

In Europa, diversi paesi quali Olanda, Inghilterra, Germania e Francia, solo per citarne alcuni, hanno introdotto già da qualche anno i test farmacogenetici all'interno dei servizi diagnostici forniti dalle strutture sanitarie pubbliche.

Se questi servizi venissero attivati anche in Italia, si potrebbe realmente personalizzare la terapia farmacologica con vantaggi sia per il paziente sia per il Servizio Sanitario Nazionale.

La diffusione limitata del test farmacogenetico dipende dal parziale vuoto legislativo che consente ai predetti test di essere gestiti dal genetista che, tuttavia, manca delle competenze farmacologiche necessarie.

Nei predetti paesi europei, invece, il test è molto diffuso e gestito anche da altre figure professionali altamente specializzate, quali i farmacologi.

Non nascondo che sui motori di ricerca giuridica italiana e straniera, alla voce "test farmacogenetico", non vengono prodotti risultati se non poche elaborazioni dottrinali.

Da indagini svolte direttamente sulle riviste di settore in lingua inglese e tedesca (Pharma Times, Medicine Personalized, Das Biotechnologie und Life Sciences Portal Baden-Württemberg), è emerso un quadro normativo europeo molto esiguo in materia di protezione dei dati sensibili ottenuti da test farmacogenetici.

I predetti test possono portare alla divulgazione di informazioni sensibili e, di conseguenza, il consenso informato è un prerequisito necessario anche nei paesi più interessanti ed all'avanguardia in questo ambito.

Si sostiene, infine, che la protezione adeguata per la privacy e la riservatezza sia fondamentale ma che la divulgazione possa essere giustificata in "talune circostanze eccezionali", non meglio specificate.

In conclusione, anche laddove la sperimentazione farmacogenetica è maggiormente diffusa, rimangono delle carenze a livello normativo, delle preoccupazioni e delle critiche da parte dei ricercatori sulle modalità di utilizzo di tale strumento.

**Parole chiave:** privacy ed interesse pubblico collettivo, ruolo del farmacologo nella farmacogenetica

## **DALLA LETTERATURA**

### **OUTCOME E FATTORI PREDITTIVI DELLA TERAPIA CON SUNITINIB IN TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI (GIST) DOPO FALLIMENTO DI IMATINIB**

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il trattamento dei tumori stromali gastrointestinali è stato permesso dalla scoperta di mutazioni *gain of function* in due particolari geni, importanti target dal punto di vista biologico, KIT e PDGFRA. Queste osservazioni hanno permesso l'introduzione di imatinib (IM), una piccola molecola inibitore delle tirosin-kinasi quali KIT, BCR-ABL e PDGFRs; sebbene imatinib abbia rivoluzionato l'outcome di pazienti con GIST CD-117 positivi e sia attualmente approvato come prima linea di trattamento, tuttavia tale terapia è temporalmente limitata poiché la maggior parte dei pazienti tende a sviluppare resistenza.

Ad oggi, l'unico farmaco di seconda linea approvato per il trattamento di GIST è sunitinib (SU), un agente multitarget, inibitore delle tirosin-kinasi, di KIT, PDGFRA/B, ma anche di VEGFR (recettore del fattore di crescita vascolare ed endoteliale, FLT3 (FMS-like tirosin-kinasi 3) e molti altri. SU possiede proprietà anti-angiogenica e citostatica e compete per il legame con l'ATP, prevenendo così la fosforilazione di recettori delle TK. L'attività di SU è stata valutata in due *trials* di fase II ed in uno di fase III e benefici oggettivi sono stati osservati nel 60% di pazienti, trattati dopo fallimento di IM. Gli eventi avversi riportati durante questa terapia sono stati frequenti, in particolare ipertensione arteriosa, ipotiroidismo, fatica, diarrea, nausea, mucositi, sindromi piedi-mani.

Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare fattori predittivi dell'*outcome* e della tossicità della terapia di seconda linea con SU in pazienti affetti da GIST inoperabili o metastatici con particolare attenzione sull'impatto di polimorfismi selezionati nei geni VEGFA e VEGFR2 in un sottogruppo di soggetti che avevano sviluppato tossicità SU-relata.

Lo studio ha coinvolto 137 pazienti affetti da GIST inoperabili e/o metastatici CD117 positivi.

Tutti i pazienti sono stati trattati inizialmente con una dose di 50 mg/die per cicli di sei settimane (quattro settimane on e due settimane off), tuttavia la dose poteva essere diminuita a 37.5 mg/die o 25 mg/die per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio; il paziente è stato trattato fino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. Il *follow-up* medio per i pazienti è stato di 23 mesi (range: 6-68).

Il DNA genomico è stato estratto solo per 39 soggetti, ed è stato genotipizzato per 5 SNPs: quattro per il gene VEGFA (rs699947, rs30250396, rs2010963, rs833061) e due per VEGFR2 (rs1531289, rs1870377). Tutti i polimorfismi sono risultati in equilibrio di Hardy-Weinberg; per ognuno di essi, i modelli dominante, recessivo e moltiplicativo sono stati testati per l'associazione con OS (*overall survival*), PFS (*progression-free survival*), ed eventi avversi al trattamento.

Gli eventi avversi nel gruppo di 137 pazienti sono stati frequenti (127/137, 93%) e nel 31.4% dei casi sono stati valutati come di grado 3-4. In particolare il 65% ha accusato fatica, il 43% ipertensione arteriosa, il 40% sindrome mani-piedi, il 31% ipertiroidismo. Due morti (grado 5) dovute a emorragia o perforazione tumorale sono state assegnate come reazione a SU. La progressione della malattia durante trattamento con SU è stata osservata nel 77% dei casi (n = 105). La PFS media è stata di 43 settimane con una PFS di un anno stimata con un tasso del 42%.

Mediante analisi univariata, due fattori sono risultati significativamente associati con PFS ed OS più corte: genotipo tumorale (mutazioni in KIT - esone 11- o PDGFRA,  $p = 0.04$  e  $p = 0.04$  rispettivamente) e assenza di ipertensione arteriosa durante trattamento con SU ( $p = 0.0001$ ). nell'analisi multivariata gli stessi due fattori hanno un valore indipendente predittivo per PFS ed OS.

In un sottogruppo di pazienti è stata infine analizzata l'associazione tra il genotipo per VEGFA e VEGFR2 ed effetti avversi SU-indotti. In particolare i risultati ottenuti hanno mostrato come un alto rischio di sviluppare ipotiroidismo durante la terapia sia associato con la presenza dell'allele C per il polimorfismo rs833061 (-460 T>C) (OR: 10.1;  $p = 0.041$ ) e dell'allele T per lo SNP rs3025039 (936 C>T) (OR: 10.5;  $p = 0.015$ ). Non sono state trovate correlazioni tra la presenza di SNPs e ipertensione arteriosa, sindrome mani-piedi, tossicità epidermica/mucositi, e diarrea.

Dato il numero limitato di casi, non è stato possibile valutare la correlazione tra polimorfismi nei geni VEGFA/VEGFR2 ed outcome alla terapia ma è stata osservata un chiaro legame tra SNPs del gene VEGFA e ipotiroidismo SU-indotto. Il meccanismo molecolare dell'ipotiroidismo non è ad oggi completamente chiaro, tuttavia recenti studi suggeriscono che l'inibizione di VEGFR potrebbe indurre regressione vascolare in differenti organi, in predominanza nella tiroide; ciò potrebbe essere collegato a alla proteina VEGF e agli eventuali effetti di polimorfismi e di sensibilità a SU (Baffert F et al., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006).

In conclusione, polimorfismi del gene VEGFA correlano con lo sviluppo di effetti avversi durante il trattamento con SU in pazienti affetti da tumore stromale gastrointestinale; in particolare l'allele C per lo SNP rs833061 e l'allele T per rs3025039, sembrano essere associati con lo sviluppo di ipotiroidismo SU-indotto.

**Parole chiave:** GIST, Sunitinib, VEGFA

#### Riferimento bibliografico

[Rutkowski P et al.](#) *BMC Cancer* 2012, 12(1):107 [Epub ahead of print]

## EFFETTI DEI POLIMORFISMI DI *TRAILR1* E *TNFR1A* SULLA RISPOSTA ALLE TERAPIE ANTI-TNF IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE ED ARTRITE PSORIASICA

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Il *Tumour Necrosis Factor Alpha* (TNF $\alpha$ ) è una citochina pro-infiammatoria che lega i recettori TNFR1 e TNFR2 e gioca un ruolo chiave nella patogenesi dell'artrite reumatoide (AR) e dell'artrite psoriasica (APs). Sebbene l'introduzione dei farmaci anti-TNF $\alpha$  abbia apportato un notevole miglioramento nella gestione di

queste patologie, un'ampia percentuale di pazienti non trae adeguato beneficio da queste terapie o sperimenta effetti avversi. Marcatori farmacogenomici potrebbero migliorare l'efficacia delle terapie biologiche tramite una corretta selezione dei pazienti. Diversi geni sono stati investigati in relazione alla risposta alle terapie anti-TNF $\alpha$  nell'AR, tra cui i più studiati sono stati quelli del TNF $\alpha$  (*TNFA*, promoter del *TNF*, aplotipi del *TNFA* e recettori del TNF) ed i geni dei recettori per la porzione Fc delle IgG, *FCGR3A* e *FCGR2A*. I risultati di questi studi sono contraddittori e non sono ancora stati identificati markers genetici utili.

Data l'importanza dei recettori di morte associati ai recettori del TNF $\alpha$  nel mantenere l'omeostasi del sistema immunitario e la loro implicazione in patologie infiammatorie croniche, è stato ipotizzato che alcuni polimorfismi nei geni codificanti per TNFR, quali rs20575 (C626G) del *Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand Receptor 1 (TRAILR1)* e rs767455 (G36A) del gene *Tumor Necrosis Factor Receptor 1A (TNFR1A)*, possano influenzare la risposta terapeutica. In questo studio, pertanto, sono stati analizzati gli effetti di questi polimorfismi sulla risposta alle terapie anti-TNF $\alpha$  in pazienti con AR e APs.

Sono stati reclutati pazienti ambulatoriali del Dipartimento di Reumatologia di due ospedali, localizzati in diverse regioni della Spagna. Tutti erano di origine Caucasica e rispondevano ai criteri classici per AR e APs. All'inizio dello studio sono stati valutati la Proteina C Reattiva (PCR, mg/dl), il Fattore Reumatoide (FR, positivo se > di 25 UI), la velocità di eritrosedimentazione (VES, mm/h), l'*Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e la terapia prescritta. L'attività di malattia è stata valutata utilizzando il *Disease Activity Score 28 (DAS-28)* basato su quattro parametri, inclusa la VES. L'efficacia è stata valutata a tre e sei mesi dall'inizio della terapia anti-TNF $\alpha$ , tramite i criteri dell'*European League Against Rheumatism (EULAR)*.

Sono stati inclusi 145 pazienti (90 con AR e 55 con APs) che iniziavano per la prima volta una terapia anti-TNF $\alpha$ . L'età media dei pazienti con AR era di 61.3 anni e nell'83% dei casi si trattava di pazienti di sesso femminile; la durata media della malattia in questi pazienti era di 16.1 anni, nell'86.7% dei casi erano positivi al FR e nel 95.6% avevano ricevuto DMARDs (77.8% metotrexato, 17.8% leflunomide); dei 90 pazienti, 75 erano in trattamento con infliximab (infusione di 3 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 e poi ogni 8 settimane), 8 con etanercept (50 mg/settimana sc) e 7 con adalimumab (40 mg/settimana sc).

I pazienti con APs avevano un'età media di 51.4 anni, nel 43% dei casi erano donne, la durata di malattia era di 16.2 anni, il 9.1% era positivo per FR ed il 92.7% aveva assunto DMARDs (74% metotrexate e 17.8% leflunomide); 27 erano in trattamento con infliximab (5 mg/kg in infusione), 19 con etanercept e 9 con adalimumab (agli stessi dosaggi dei pazienti con AR).

Le frequenze dei genotipi per l'intera popolazione in studio sono state 32.6 per AA, 47.2 per AG, 20.2 per GG del *TNFR1A*, e 26.9 per GG, 49.7 per GC, 23.4 per CC del *TRAILR1*, compatibili con l'equilibrio di Hardy-Weinberg ( $p > 0.5$ ) e simili alle frequenze osservate nella popolazione Caucasica. Non sono state osservate differenze significative tra la distribuzioni dei genotipi e le caratteristiche cliniche all'inizio dello studio. Il 73% dei pazienti con AR hanno ottenuto una risposta secondo i criteri EULAR a tre mesi ed il 57.7% a sei mesi; la remissione ( $DAS\ 28 < 2.6$ ) è stata raggiunta dal 12.2% dei pazienti a tre mesi e dal 12.5% a sei mesi. Tra i pazienti con APs, il 67.3% dei pazienti ha ottenuto una risposta a tre mesi ed il 74.5% a sei mesi; la remissione è stata raggiunta nel 43.6% dei pazienti a tre mesi e nel 50.9% a sei mesi.

Nei pazienti con AR, il genotipo rs20575 CC del *TRAILR1* è stato associato significativamente con risposta buona o moderata a tre (CC 91.7% vs CG/GG 68.2%;  $P = 0.019$ ) e sei mesi (CC 82.6% vs CG/GG 56.1%;  $P = 0.019$ ). L'allele C ha mostrato un'associazione non significativa a 3 mesi ( $p = 0.1$ ) ma significativa a 6 mesi (C = 71.1% vs G 54.5%;  $P = 0.016$ ). Analizzando solo i 75 pazienti trattati con infliximab, è stata ottenuta un'associazione significativa con la risposta a tre mesi (CC 90.5% vs CG/GG 66.7%;  $P = 0.03$ ) ed a sei mesi (CC 80% vs CG/GG 53.7%;  $P = 0.03$ ). Per i pazienti con APs non è stata trovata associazione tra i polimorfismi del *TRAILR1* e la risposta alla terapia, ma l'associazione risultava significativa se l'analisi veniva ristretta ai pazienti trattati con infliximab.

Il genotipo AA del *TNFR1A* è stato associato ad una risposta a tre mesi peggiore nei pazienti con AR trattati con anti-TNF $\alpha$ : tra i pazienti non-responders il 39.3% aveva un genotipo AA vs il 19.3% con genotipo AG/GG ( $P = 0.04$ ). L'associazione tra l'allele A e la non risposta a tre mesi non ha invece raggiunto la significatività (non responders con allele A nel 30.1% vs allele G 19.5%;  $P=0.07$ ).

Invece, nei pazienti con APs il genotipo AA del *TNFR1A* è stato associato con una risposta migliore a tre mesi (AA 85% vs AG/GG 58.9%;  $P = 0.04$ ), come l'allele A (A 76.7% vs G 58.3%;  $P = 0.03$ ). Non è stata trovata associazione tra polimorfismi e risposta agli anti-TNF analizzando le donne separatamente.

In questo studio sono stati analizzati gli effetti dei polimorfismi dei geni *TRAILR1* e *TNFR1A* sulla risposta ad infliximab, etanercept e adalimumab in pazienti con AR e APs, in modo da trovare dei markers che possano essere utili per ottimizzare l'uso di queste terapie. Dai risultati ottenuti emerge un tasso di risposta a queste terapie maggiore nei pazienti con APs rispetto ai pazienti con AR, come in studi precedenti, suggerendo un ruolo più importante del TNF $\alpha$  nella fisiopatologia dell'APs.

Nei tessuti colpiti da patologie infiammatorie immuno-mediate, come AR e APs, l'apoptosi sembra essere ridotta e questa riduzione potrebbe essere la causa dell'infiammazione cronica. L'apoptosi può essere indotta attraverso una via estrinseca, tramite il legame di un ligando ad un recettore che contiene un dominio di morte citoplasmatico (recettori di morte), inclusi il TNFR1 ed il TRAILR1. L'attività pro-apoptotica degli anti-TNF $\alpha$  tramite la via estrinseca è stata precedentemente riportata nell'AR e nel morbo di Crohn, anche se non è stato confermato da altri studi. Ci sono evidenze dell'espressione del TRAIL nell'AR e nell'APs, in cui può indurre arresto del ciclo-cellulare ed apoptosi delle cellule pro-infiammatorie. Polimorfismi che alterino la funzione del TRAILR1 potrebbero influenzare la risposta ai trattamenti anti-TNF $\alpha$ : cambiamenti nel C626G causano sostituzione di un'arginina con una treonina, che potrebbe alterare il legame del TRAIL al suo recettore. Il genotipo CC del *TRAILR1* è stato associato ad una risposta migliore a 3 e 6 mesi nei pazienti con AR, rispetto ai genotipi CG e GG. La mancanza di associazione tra il CC e la migliore risposta nei pazienti con APs potrebbe essere dovuta a differenze negli anti-TNF usati. Per questo è stata eseguita un'analisi per i pazienti trattati con infliximab ed è stata trovata un'associazione significativa per i pazienti con AR, ma solo a sei mesi per l'APs. Inoltre, è possibile che il polimorfismo del *TRAILR1* sia correlato al sesso, dato che le donne rappresentano una proporzione maggiore nei pazienti con AR rispetto ai pazienti con APs; comunque, non è stata trovata una differenza significativa quando l'analisi è stata condotta solo sulle pazienti di sesso femminile. Valutando il polimorfismo del gene *TNFR1A*, sono stati ottenuti effetti opposti sulla risposta farmacologica dei pazienti con AR e APs: il genotipo AA del *TNFR1A* e l'allele A sono stati associati ad una migliore risposta a tre mesi nei pazienti con APs e ad una non risposta a tre mesi nei pazienti con AR.

In conclusione, questo è il primo studio che mostra come polimorfismi del gene *TRAILR1* influenzino la risposta ai farmaci anti-TNF $\alpha$  nell'AR e nell'APs, e che i polimorfismi del gene *TNFR1A* sembrano avere effetti opposti nelle due patologie. Ulteriori studi sono richiesti per confermare la rilevanza clinica di queste scoperte.

Un limite di questo studio è il relativamente piccolo numero di pazienti con APs. Inoltre sono stati inclusi diversi tipi di farmaci anti-TNF, che possono interagire in maniera differente con i recettori studiati: infliximab e adalimumab sono anticorpi monoclonali, il primo chimerico ed il secondo umano; l'etanercept invece è una proteina di fusione tra la porzione extracellulare del recettore del TNF e l'Fc delle IgG1 umane. Tutti e tre i farmaci posseggono comunque la porzione Fc delle IgG1 e possono esercitare gli stessi effetti, quali l'induzione dell'apoptosi.

**Parole chiave:** terapia anti-TNF $\alpha$ , artrite reumatoide ed artrite psoriasica, *TRAILR1* e *TNFR1A*

#### Riferimento bibliografico

[Morales-Lara MJ](#) et al. *Joint Bone Spine* 2012 Apr 3 [Epub ahead of print].

---

## VALUTAZIONE FARMACOGENETICA DEL RISULTATO CLINICO IN PAZIENTI CON TUMORE AL SENO METASTATICO TRATTATI CON DOCETAXEL PIÙ CAPECITABINA

A cura della Dott.ssa Elisa Paolicchi

Il tumore al seno è il tipo di tumore più frequentemente diagnosticato e la principale causa di morte nelle donne a livello mondiale. Grazie agli *screening* di prevenzione, sempre un numero maggiore di tumori sono diagnosticati allo stadio precoce, sfortunatamente 1/3 di questi sviluppa metastasi, la cui prognosi rimane infausta, con una mediana di sopravvivenza di 2-3 anni e il 26.7% di 5 anni. La chemioterapia per il tumore

al seno metastatico (MBC) è composta da antracicline e taxani i due agenti più attivi. Per i pazienti in cui le antracicline hanno fallito è stata dimostrata l'efficacia di docetaxel + capecitabina, anche se la risposta obiettiva è di circa il 40% dei pazienti. I polimorfismi genetici negli enzimi che metabolizzano i farmaci possono influenzare il 20-25% di tutte le terapie ed estendersi fino all'alterazione della risposta alla terapia.

Il citocromo P450 (CYP450) gioca un ruolo critico essendo coinvolto in circa l'80% di tutti i metabolismi dei farmaci di fase I. Inoltre sono stati riportati polimorfismi del CYP450 associati con il rischio di tumore al seno, differenziazione, risposta clinica alla terapia ormonale e risposta e sopravvivenza dopo alcuni trattamenti di chemioterapia. Non ci sono però evidenze che mostrino polimorfismi genetici del CYP450 correlati alla risposta clinica della terapia con docetaxel + capecitabina in pazienti MBC.

L'obiettivo dello studio è valutare l'impatto degli SNPs di CYP450 sulla risposta obiettiva (OR), la progressione libera da malattia (PFS) e la sopravvivenza globale (OS), con lo scopo di identificare fattori predittivi e prognostici.

In questo studio prospettico a singolo istituto, sono stati arruolati, tra gennaio 2007 e giugno 2010, pazienti con MBC trattati precedentemente con antracicline. I criteri di inclusione erano donne con età > di 18 anni, ECOG di 0-2, normali funzioni cardiache (LVEF>50%), epatiche (transaminasi  $\leq 1.5 \times$  ULN; alcalina fosfatasi  $\leq 2.5 \times$  ULN; bilirubina  $\leq 1.0 \times$  ULN), renali (creatinina sierica  $\leq 1.5 \times$  ULN) e midollo osseo (neutrofili  $> 1.5 \times 10^9$  /L, piastrine  $> 100 \times 10^9$  /L, emoglobina  $> 9$  g/dL); almeno una lesione misurabile secondo i criteri RECIST e aspettativa di vita di almeno 3 mesi. Sono state inclusi pazienti che avevano effettuato una terapia ormonale o chemioterapia o radioterapia (irradiamento del midollo osseo  $<$  del 25%) conclusa almeno 4 settimane prima dell'arruolamento. I criteri di esclusione includevano: precedenti esposizioni a docetaxel o capecitabina, metastasi attive al SNC, infezioni attive, malattie concomitanti, gravidanza o allattamento e lo sviluppo di altri tumori nei 5 anni prima dello studio. Le pazienti hanno ricevuto docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ , d1) e capecitabina ( $950 \text{ mg/m}^2$ , due volte al giorno, al giorno 1-14) ogni 3 settimane. Il DNA genomico è stato estratto da sangue periferico venoso prima della somministrazione del farmaco attraverso il metodo standard del fenolo-cloroformio. Gli SNP sono stati selezionati attraverso l'utilizzo di DMET, il quale ha integrato 1936 variazioni genetiche in 225 geni associate con il metabolismo di fase I-II, lo smaltimento e il trasporto dei farmaci. DMET ha identificato 438 variazioni genetiche nel CYP450. Sono state incluse nello studio solo le 79 variazioni genetiche la cui frequenza dell'allele minore (MAF) fosse  $> 10\%$  nella popolazione cinese (riferimento a HapMap Project database). 66 SNPs sono stati genotipizzati attraverso lo spettrometro di massa, 13 attraverso PCR. Per verificare i risultati, il 5% dei campioni di DNA è stato selezionato casualmente e ripetuto in duplicato. L'espressione del recettore estrogenico, progestinico e HER-2 è stata esaminata nel tessuto di tumore primario di 48 pazienti e nelle lesioni metastatiche di 20 pazienti. La risposta al trattamento è stata divisa in due tra *responders* (CR+PR) e *non responders* (SD+PD). È stato verificato l'equilibrio di Hardy-Weinberg, Pearson's or Fisher's  $\chi^2$  Test. Il Log-rank test e la regressione di Cox sono stati usati per valutare gli effetti degli SNPs sulla PFS e OS. L'*end point* è stato investigare le varianti alleliche del CYP450 in relazione alla OR, la PFS e la OS in MBC.

Nello studio sono stati arruolati un totale di 69 pazienti con età mediana di 55 anni (*range* 29-75). Tra 68 pazienti valutabili, la risposta era del 27.9% con una risposta non completa, 19 risposte parziali (27.9), 27 malattie stabili (39.7%) e 22 malattie in progressione (32.4%). La mediana della PFS e OS era di 6 mesi (95% CI, 5.3-6.7) e 17.1 mesi (95% CI, 13.0-21.2), rispettivamente. Nessuna delle variabili cliniche è stata statisticamente associata all'OR. Invece ER+ e il post-menopausa status è risultato associato con una più lunga PFS ( $P = 0.034$  and  $P = 0.040$ ), inoltre l'ECOG performance status di 0 e il post-menopausa status è stato associato con una più lunga OS (OS  $P = 0.001$  and  $P = 0.023$ ). I pazienti *responder* avevano una significativa più lunga PFS rispetto ai *non responders* (mediana, 8.7 [95% CI, 7.0-10.4] vs. 5.2 [95% CI, 2.7-7.7] mesi,  $P = 0.002$ ). Nell'analisi univariata, non sono state identificate associazioni tra il genotipo e l'OR o OS dopo la correzione di Bonferroni ( $P = 0.0006$ ). Solo 1 SNP CYP1A1 rs1048943 A[G (Ile462Val), era significativamente associato con la PFS. I Pazienti portatori del genotipo CYP1A1 rs1048943 GA/GG avevano una significativa PFS più lunga rispetto al genotipo AA (mediana, 8.3 [95% CI, 4.3-12.0] vs. 5.3 [95% CI, 3.6-7.0] mesi,  $P = 0.0003$ ). Inoltre pazienti con il genotipo GA/GG mostravano una più lunga OS rispetto al genotipo AA (mediana, 20.8 [95% CI, 19.3-22.3] vs. 15.7 [95% CI, 10.7-20.7] mesi,  $P = 0.035$ ). Il polimorfismo CYP1A1 rs1048943 A>G, con la regressione di Cox è risultato significativamente predittivo ( $P = 0.004$ ).

Lo studio ha tentato di spiegare le differenze inter-individuali nella risposta a terapia in relazione agli aspetti farmacogenetici. Anche se non è stato identificato nessun impatto prognostico del polimorfismo di CYP450 sulla OR o OS, uno SNP (CYP1A1 rs1048943 A>G) è stato correlato con la PFS in analisi univariata ( $P = 0.0003$ ) e l'associazione è rimasta significativa in analisi multivariata ( $P = 0.004$ ). Questo SNP, quindi sembra essere un potenziale biomarker per la sopravvivenza dopo chemioterapia con docetaxel+capecitabina in MBC. Inoltre questo SNP è stato correlato precedentemente con il rischio di tumore al polmone, al seno, al linfoma non-Hodgkin, al tumore all'esofago, alla leucemia mieloide cronica, al tumore al colon-retto, al colangiocarcinoma, al tumore alla prostata e al tumore ovarico epiteliale.

In conclusione, lo studio identifica la forte associazione tra le varianti del gene CYP450 e la sopravvivenza. Anche se necessitano ulteriori studi per validare il risultato, questo è un passo verso la personalizzazione e l'ottimizzazione della chemioterapia palliativa in MBC.

**Parole chiave:** tumore al seno, chemioterapia, citocromo P450, polimorfismo

#### Riferimento bibliografico

[Dong N et al. J Cancer Res Clin Oncol 2012 Mar 17 \[Epub ahead of print\].](#)

## RUOLO DELLE VARIANTI GENETICHE DELLA VIA DEI FOLATI NELLA TOSSICITÀ INDOTTA DA ALTE DOSI DI METOTRESSATO E NELLA SOPRAVVIVENZA IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

A cura della Dott.ssa Raffaella Franca e del Dott. Gabriele Stocco

Nei pazienti pediatriche affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA), la somministrazione del metotressato ad alte dosi (HD-MTX) nella fase di consolidamento della terapia rappresenta un punto cardine dei protocolli di cura. Tuttavia, nonostante l'attento monitoraggio dell'eliminazione del farmaco dopo ogni infusione e la somministrazione della leucovorina come terapia di "salvataggio", l'insorgenza di episodi di tossicità severa da HD-MTX è una complicazione clinica comune e spesso ancora imprevedibile. Il MTX è un antimetabolita che inibisce diversi enzimi nella via dei folati (<http://www.pharmgkb.org/pathway/PA2039>, Mikkelsen et al., *Pharmacogenet Genomics*. 2011), riducendo i livelli intracellulari del 5,10-metilen-tetraidrofolato (5,10-metilen-THF), che si forma dal THF grazie all'enzima trifunzionale 5,10-metilen-THF deidrogenasi/ 5,10-metilen-THF cicloidrolasi/ 10-formil-THF sintetasi (MTHFD1). L'enzima metilenetetraidrofolato reductasi (MTHFR) converte il 5,10-metilen-THF a 5-metil-THF, la forma circolante di folato più comune necessaria alla metilazione dell'omocisteina, che incanali i gruppi metilici verso le reazioni di metilazione di substrati quali il DNA e le proteine. Il 5,10-metilen-THF è anche coinvolto nella conversione della deossitimidina monofosfato (dUMP) a deossitimidina monofosfato (dTMP), reazione catalizzata dalla timidilato sintasi (TYMS). L'azione del MTX è dunque legata al blocco della sintesi *de novo* delle purine, tramite la riduzione indiretta dei livelli intracellulari di 5,10-metilen-THF e al blocco della sintesi delle pirimidine, tramite l'inibizione diretta dell'enzima TYMS. I geni codificanti per MTHFD1, MTHFR e TYMS sono notoriamente polimorfici. La variante rs2236225 (1958G>A) di MTHFD1 comporta la sostituzione aminoacidica Arg653Gln associata ad una ridotta attività enzimatica; l'importanza clinica di questo SNP non è stata ancora ben definita. Gli SNP non sinonimi rs1801133 e rs1801131 nel gene MTHFR (677C>T e 1298A>C, rispettivamente) riducono l'attività enzimatica e comportano l'accumulo di omocisteina. Entrambe le varianti sono state associate sia con l'efficacia che con la tossicità da MTX, anche se in letteratura esistono dati inconsistenti. La resistenza al MTX è stata invece correlata all'espressione di TYMS, i cui livelli sono influenzati da due diversi polimorfismi. Il primo consiste in un numero variabile di "tandem repeats" da 28 bp (rs34743033) nella regione regolatrice enhancer del promotore del gene TYMS, le cui varianti più comuni nella popolazione sono i ripetuti doppi (2R) e tripli (3R). Il secondo polimorfismo (rs 2853542) è caratterizzato da una sostituzione G>C al nucleotide 12 della seconda ripetizione nell'allele 3R (3RC>3RG), con conseguenze funzionali: diversi studi hanno infatti riportato che genotipi contenenti la variante 3RG (TYMS 2R/3RG, TYMS 3RC/3RG e TYMS 3RG/3RG) sono associati ad una maggiore

attività trascrizionale *in vitro* e ad una maggiore espressione di RNA messaggero di TYMS *in vivo*. Il ruolo predittivo dei polimorfismi di TYMS nella sopravvivenza dei pazienti pediatrici affetti da LLA è stato già stabilito: i pazienti con LLA omozigoti per l'alterazione genetica 3R/3R hanno una probabilità maggiore di prognosi non favorevole rispetto (Krajinovic et al, Lancet 2002); tuttavia non è stato ancora ben delineato il contributo dei polimorfismi di TYMS nella tossicità clinica da MTX.

In questo studio sono stati arruolati 167 pazienti pediatrici con LLA, presso l'Ospedale Pediatrico di Lubiana dal 1993 al 2009 e trattati con HD-MTX (generalmente 4 cicli a 2 o 5g/m<sup>2</sup>) nella fase di consolidamento della terapia secondo i protocolli BFM90, BFM95 e ICBFM02; questa popolazione rappresenta la quasi totalità di pazienti pediatrici con LLA della Slovenia per il periodo dello studio. Nessuna delle varianti genetiche considerate è risultata significativamente associata alla sopravvivenza. E' stato invece riportato un effetto protettivo statisticamente significativo dell'allele 1958A di MTHFD1 per la comparsa di epatotossicità di grado 2 o superiore rispetto al genotipo wild-type (modello logistico multivariato aggiustato per sesso, protocollo e gruppo di rischio: p=0,005, Odds Ratio:0,04, 95%CI: 0,01-0,36). I genotipi contenenti la variante 3RG (TYMS 2R/3RG, TYMS 3RC/3RG e TYMS 3RG/3RG) sono stati invece associati con una significativa riduzione della leucocitopenia  $\geq 2$  (p=0,005, Odds Ratio:0,3, 95%CI: 0,13-0,69) e della trombocitopenia  $\geq 2$  (p=0,002, Odds Ratio:0,23, 95%CI: 0,09-0,59) ed anche piu' in generale ad un numero inferiore di episodi di tossicità da HD-MTX di grado  $\geq 2$ . I polimorfismi di MTHFR non sono emersi come significativamente associati alla tossicità se non negli studi di interazione tra gene e gene: modelli logistici multivariati hanno infatti riportato un effetto sinergico tra rs1801133 e TYMS rs34743033 per l'incidenza di leucocitopenia  $\geq 2$  (p=0,015, Sinergy Factor:10,03, 95%CI: 1,57-6414) e di trombocitopenia  $\geq 2$  (p=0,02, Sinergy Factor:7,58, 95%CI: 1,37-41,96), mentre hanno mostrato un'effetto antagonista tra rs1801133 e MTHFD1 rs2236225 (p=0,022, Sinergy Factor:0,02, 95%CI: 0,00-0,58) nell'epatotossicità  $\geq 2$ .

Questo studio ha messo in luce che varianti genetiche e interazioni gene-gene, in particolare per i geni TYMS, MTHFD1 e MTHFR nella via dei folati potrebbero essere usate come predittive di tossicità da metotressato ad alte dosi nella fase di consolidamento della LLA, ma conferme in uno studio prospettico più ampio sono necessarie per conclusioni definitive sull'applicazione di queste osservazioni nell'individualizzazione della terapia.

**Parole chiave:** metotressato, leucemia linfoblastica acuta, tossicità, sopravvivenza, polimorfismi, ciclo dei folati.

#### Riferimento bibliografico

[Erčulj N et al. Leuk Lymphoma](#) 2012 Feb 3 [Epub ahead of print].

### LA METANALISI DEL MESE

## POLIMORFISMI FUNZIONALI DEL METABOLISMO DEI FOLATI E RISPOSTA ALLA CHEMIOTERAPIA NEL CARCINOMA COLORETTALE: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

A cura del Dott. Salvatore Terrazzino

Il metabolismo dei folati costituisce il bersaglio dei farmaci antimetaboliti pirimidinici, 5-fluorouracile (5-FU) e capecitabina, comunemente utilizzati nel trattamento del carcinoma coloretale metastatico. Il meccanismo d'azione principale delle fluoropirimidine consiste nell'inibizione dell'enzima timidilato sintasi (TS), codificato dal gene TYMS, attraverso la formazione di un complesso ternario tra l'enzima TS, il derivato attivo del 5-FU (5-FdUMP) ed il 5,10-metilene-tetraidrofolato. Tale effetto inibitorio può essere incrementato mediante espansione del pool dei folati ridotti, cosa che può essere ottenuta farmacologicamente con la somministrazione di acido folinico (leucovorina), un derivato formilico del tetraidrofolato (THF). Il gene MTHFR catalizza la conversione del 5,10-metilene-THF in 5-metil-THF,

pertanto è stato ipotizzato che una diminuita attività enzimatica MTHFR potrebbe determinare un aumento della concentrazione di 5,10-metileneTHF e conseguentemente una migliore risposta al 5-FU dovuta alla formazione di un complesso ternario più stabile. Diversi studi hanno esplorato il valore predittivo delle varianti funzionali TYMS 5'UTR e MTHFR 677C>T nella risposta al trattamento con fluoropirimidine in pazienti con carcinoma coloretale, tuttavia i risultati fino ad ora ottenuti sono discordanti. Gli Autori di questo studio hanno condotto una revisione sistematica con meta-analisi degli studi farmacogenetici per chiarire il ruolo dei polimorfismi TYMS 5'UTR (rs45445694) e MTHFR 677C>T (rs1801133) come fattori predittivi sia dell'insorgenza di eventi avversi che della risposta terapeutica al trattamento chemioterapico con fluoropirimidine, in pazienti con carcinoma coloretale.

La ricerca degli studi è stata effettuata fino al giugno 2010 attraverso la consultazione delle banche dati elettroniche Medline ed EMBASE, utilizzando la combinazione delle seguenti parole chiavi:

*Farmaco:* (capecitabine or tegafur or 5-fluorouracil or 5-FU or 5FU or fluorouracil);

*Malattia:* (colon or colonic or colorectal) and (cancer or carcinoma or malignant or malignancy);

*Gene:* (MTHFR or methyltetrahydrofolate-reductase) or (thymidylate-synthase or TYMS).

Sono stati ricercati gli studi randomizzati controllati e studi osservazionali, sia retrospettivi che prospettici, riportanti dati sulla risposta terapeutica e/o riguardanti gli effetti avversi. Sono stati esclusi gli studi con meno di 20 pazienti e quelli non pubblicati in inglese.

Dei 514 articoli inizialmente identificati, 24 studi pubblicati tra il 1994 ed il 2010 soddisfacevano i criteri di inclusione. La dimensione del campione dei singoli studi variava tra 24 e 1328 pazienti. Le frequenze alleliche erano comprese tra 0.13 a 0.55 per l'allele TYMS 2R e tra 0.20 a 0.53 per l'allele MTHFR 677T. Relativamente al polimorfismo TYMS 5'UTR, i risultati aggregati di 13 studi (2257 pazienti totali) evidenziano un maggior beneficio clinico nei pazienti portatori dell'allele TYMS 2R, rispetto ai pazienti portatori del genotipo 3R/3R (RR=1.36, 95% CI:1.11-1.65), P=0.003). I risultati aggregati di 7 studi (2349 pazienti) mostrano inoltre che i portatori dell'allele TYMS 2R presentano un rischio maggiore di manifestare effetti avversi alle fluoropirimidine rispetto ai pazienti con genotipo 3R/3R (RR=2.04, 95%CI: 1.42-2.95, P=0.0001).

Relativamente al polimorfismo MTHFR 677C>T, i risultati aggregati di 9 studi (1977 pazienti) evidenziano un ridotto rischio di risposta terapeutica nei pazienti 677CC, rispetto ai portatori dell'allele 677T (RR: 0.80, 95%CI: 0.66-0.98, P=0.03). Nel modello recessivo (677CC+CT vs TT) non si evidenziano associazioni significative nè con la risposta clinica (RR: 1.18, 95%CI: 0.91-1.54, P=0.21), nè con gli effetti avversi (RR: 1.24, 95%CI: 0.87-1.78, P=0.24). Tutte le analisi di sensibilità condotte hanno sostanzialmente confermato la validità dei risultati globali.

Tra i pazienti con carcinoma coloretale i portatori della variante TYMS 2R hanno una probabilità maggiore di rispondere al trattamento con fluoropirimidine, tuttavia presentano un rischio più elevato di manifestare effetti avversi.

I punti di forza di questa meta-analisi riguardano la strategia di ricerca degli studi rilevanti, l'ampio numero di studi inclusi e la solidità statistica dei risultati, come evidenziato dalle analisi di sensibilità. Tuttavia, gli Autori riconoscono alcune limitazioni. In primo luogo, il numero complessivo di pazienti inclusi nella meta-analisi è piuttosto limitato e pertanto la meta-analisi potrebbe avere una potenza statistica inadeguata per escludere l'assenza di associazione tra il polimorfismo MTHFR 677C>T e gli effetti avversi. Un'altra rilevante limitazione riguarda la differenza negli schemi di trattamento tra gli studi e la mancanza di uniformità nella definizione degli endpoint clinici considerati; ciò può aver contribuito a determinare l'eterogeneità osservata tra gli studi. Malgrado siano state evidenziate associazioni significative, l'impatto o "effect size" dei polimorfismi TYMS e MTHFR risulta comunque modesto. Secondo il parere degli Autori, i risultati della meta-analisi non suggeriscono allo stato attuale l'utilizzo nella pratica clinica della genotipizzazione per i polimorfismi TYMS 5'UTR e MTHFR 677C>T. Risulta tuttavia rafforzata l'ipotesi di un modello poligenico nella risposta clinica al trattamento con 5-FU, in cui ciascun singolo polimorfismo ha un impatto limitato. Secondo questa ipotesi, unicamente l'analisi simultanea di tutti i polimorfismi rilevanti nella risposta terapeutica e/o nell'insorgenza di effetti avversi potrebbe considerare gli effetti additivi, sinergici e compensatori delle varianti polimorfiche e quindi essere di potenziale utilità clinica per l'ottimizzazione della terapia con fluoropirimidine.

**Parole chiave:** carcinoma coloretale, 5-FU, MTHFR, TYMS, meta-analisi.

**Riferimento bibliografico**

[Jennings BA et al.](#) *Pharmacogenet Genomics*. 2012, 22(4):290-304.



**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:	Avv. Francesca Della Bella (Milano) Dott.ssa Raffaella Franca (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Elisa Paolicchi (Università di Pisa) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) 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](mailto:webmaster@sifweb.org)

---

### **DISCLAIMER – 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.

---

---