



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

Sommario

- Polimorfismi ed aplotipo in ABCC2 associati con farmacoresistenza in pazienti Cinesi affetti da epilessia
- Effetti di polimorfismi genetici del SCN1A e del recettore GABA su tollerabilità ed efficacia della carbamazepina in pazienti Cinesi con epilessia parziale: follow-up longitudinale di 2 anni
- Polimorfismi in geni chiave per la farmacocinetica e farmacodinamica del metotressato sono associati con la risposta al trattamento in pazienti con artrite reumatoide
- Significato clinico di haplotype-tagging SNPs nel gene ERCC2 in pazienti affetti da cancro al polmone non a piccole cellule trattati con chemioterapia a base di platino
- Analisi farmacogenetica di BR.21, trial clinico randomizzato di fase II su erlotinib in pazienti con cancro polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato
- Comuni varianti alleliche del gene farnesildifosfatosintasi influenzano la risposta ai bifosfonati in donne affette da osteoporosi

POLIMORFISMI ED APLOTIPO IN ABCC2 ASSOCIATI CON FARMACORESISTENZA IN PAZIENTI CINESI AFFETTI DA EPILESSIA

A cura della Dott.ssa Eleonora Turrini

L'epilessia affligge circa 50 milioni di persone in tutto il mondo. È ormai ampiamente riconosciuto come i fattori genetici giochino un ruolo fondamentale nella patogenesi e nell'efficacia della terapia per questa patologia. Non sono ancora note le ragioni per le quali così tanti pazienti epilettici mostrino resistenza verso i farmaci antiepilettici (*antiepileptic drugs*, AEDs). Un potenziale meccanismo riconosciuto come responsabile dello sviluppo di resistenza è la sovraespressione dei trasportatori di efflusso a livello della barriera emato-encefalica, che causerebbe una ridotta concentrazione del farmaco nei tessuti bersaglio. Trasportatori quali ABCB1 ed ABCC2 sono ritenuti responsabili del trasporto di AEDs nel cervello. Il ruolo dei polimorfismi di ABCB1 nella resistenza agli AEDs è tutt'ora controverso. Per quel che riguarda ABCC2, il suo ruolo a livello cerebrale non è ancora del tutto chiaro, ma alcuni studi hanno rivelato che l'espressione di ABCC2 è sovraregolata in pazienti affetti da epilessia.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'associazione tra polimorfismi di ABCC2 ed ABCB1 e l'efficacia terapeutica degli AEDs in una popolazione cinese affetta da epilessia.

Sono stati arruolati 537 pazienti cinesi (326 maschi, 211 femmine, età media 16.7 ± 11.7 anni) affetti da epilessia e trattati con AEDs dall'ospedale Xiangya, dal secondo ospedale Xiangya dell'Università del centro sud e dall'ospedale provinciale Hunan. I pazienti sono stati classificati secondo i criteri della Associazione Internazionale contro l'epilessia. Tutti i pazienti ed i genitori, se necessario, hanno firmato il consenso informato e lo studio è stato approvato dal Comitato Etico di Xiangya. I pazienti sono stati considerati

responsivi alla terapia con AEDs se non hanno presentato convulsioni per un minimo di un anno dopo aver ricevuto la terapia. La resistenza alla terapia è stata definita dalla comparsa nel paziente di almeno 4 crisi convulsive nell'ultimo anno ed in terapia con almeno 3 AEDs diversi alle massime dosi tollerate.

L'analisi del genotipo è stata fatta su DNA isolato dal sangue utilizzato anche per il monitoraggio farmacocinetico. I polimorfismi rs1045642 per ABCB1, rs717620, rs3740066 e rs2273697 per ABCC2 sono stati analizzati con PCR-RFLP ed il sequenziamento automatico è stato condotto *random* su campioni selezionati dei pazienti.

I pazienti responsivi a AEDs erano 320 (16.4 ± 12.3 anni) ed i resistenti alla terapia 217 (17.0 ± 10.7 anni). Il farmaco più comunemente utilizzato è stato la carbamazepina (65.4%), seguita da acido valproico (64.6%), oxycarbamazepina (65.4%), fenobarbitale (20.9%), lamotrigina (17.7%), fenitoina (15.8%), topiramato (14.0%) e levetiracetam (11%). I tre polimorfismi in analisi per ABCC2 sono stati analizzati in tutti i pazienti (320 responsivi e 217 non responsivi) e tutti sono risultati in equilibrio di Hardy-Weinberg. I pazienti portatori del polimorfismo rs717620 (CT + TT) sono risultati in misura significativamente maggiore nei pazienti resistenti al trattamento rispetto ai pazienti responsivi (OR=4.06 [1.79-9.20], $P = 0.001$; OR=1.57 [1.08-2.29], $P < 0.01$). Il polimorfismo di ABCC2 rs2273697 non è stato associato in modo significativo alla farmacoresistenza in seguito ad aggiustamento per età, sesso e tipo di convulsioni. Il polimorfismo ABCC2 rs3740066 (CT + TT) è più rappresentato nei pazienti resistenti al trattamento rispetto ai responsivi (OR=1.49 [1.02-2.18], $P = 0.038$). Inoltre, in una coorte indipendente di giovani pazienti responsivi e resistenti, il genotipo CT o TT per questo polimorfismo era sovrarappresentato nei non responsivi (OR=1.95 [1.11-3.43], $P = 0.020$; OR=3.30 [1.29-8.40], $P = 0.013$). Nella popolazione in studio non è stata osservata nessuna differenza significativa tra i pazienti responsivi e resistenti per il polimorfismo ABCB1 rs1045642. I polimorfismi di ABCC2 e rs2273697 erano in forte *linkage disequilibrium* ($D\text{-prime} = 0.694$) e lo stesso si è verificato per rs717620 e rs3740066 ($D\text{-prime} = 0.699$). Il test degli aplotipi ha mostrato come la frequenza dell'aplotipo ABCC2 TGT nei pazienti resistenti fosse significativamente diversa rispetto al gruppo dei responsivi, rispettivamente per rs717620, rs2273697 e rs3740066 (21% nei pazienti resistenti rispetto a 14.2% nei responsivi, $P = 0.05$).

I dati ottenuti dal presente studio suggeriscono come i polimorfismi ed un aplotipo di ABCC2 possano influenzare la risposta a farmaci antiepilettici in una popolazione di pazienti cinesi affetti da epilessia. In particolare i polimorfismi rs717620 e rs3740066 e l'aplotipo TGT per, rispettivamente, rs717620, rs2273697 e rs3740066 sono stati associati a resistenza a farmaci antiepilettici. Nessun coinvolgimento è stato riscontrato per ABCC2 rs2273697 o ABCB1 rs1045642.

L'epilessia è una patologia molto complessa e la maggior parte dei pazienti sono stati trattati con diversi AEDs a varie dosi e ciò rende la comprensione del complesso meccanismo della resistenza ancora più difficile. Inoltre non esiste un fenotipo caratteristico per la definizione della resistenza e non si può escludere nemmeno il ruolo di polimorfismi in altri geni, che tuttavia non sono stati presi in considerazione in questo studio. Quindi altre indagini sono necessarie per confermare i risultati ottenuti in questo studio, in una popolazione più ampia e considerando il ruolo di polimorfismi in altri geni candidati.

Parole chiave: polimorfismi di ABCB1 e ABCC2, epilessia, aplotipi

Riferimento bibliografico

Qu J et al. *CNS Neurosci Ther* 2012 May 28 [Epubahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22630058>

EFFETTI DI POLIMORFISMI GENETICI DEL SCN1A E DEL RECETTORE GABA SU TOLLERABILITÀ ED EFFICACIA DELLA CARBAMAZEPINA IN PAZIENTI CINESI CON EPILESSIA PARZIALE: FOLLOW-UP LONGITUDINALE DI 2 ANNI

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

L'epilessia è provocata in genere da uno sbilanciamento tra neurotrasmissione eccitatoria ed inibitoria, ed i farmaci antiepilettici al momento disponibili cercano di ripristinare questo equilibrio, alcuni (carbamazepina, fenitoina e lamotrigina) riducendo l'ipereccitabilità neuronale ed altri (valproato, gabapentin e vigabatrin)

inducendo ipoeccitabilità. La carbamazepina (CBZ), utilizzata in Cina come farmaco di prima linea nei pazienti con epilessia parziale, agisce legando la subunità α di tipo 1 del canale del sodio (SCN1A) e, secondo alcuni studi, potenziando la trasmissione GABAergica. Alcuni studi hanno mostrato che il 70% dei pazienti epilettici riesce a mantenere una remissione prolungata, mentre il rimanente 30% sviluppa resistenza farmacologica nonostante l'utilizzo di una politerapia. In uno studio precedentemente condotto dagli autori, il 40% dei pazienti con epilessia parziale di nuova insorgenza aveva interrotto la terapia con CBZ per inefficacia, effetti avversi o altri fattori, e nei pazienti in cui la terapia risultava efficace la remissione veniva mantenuta per circa un anno. La variabilità dell'effetto dalla CBZ era stato correlato a polimorfismi del gene *SCN1A*.

In questo studio è stata valutata l'associazione tra efficacia e tollerabilità di trattamenti a lungo termine con CBZ e la presenza di polimorfismi del gene *SCN1A* e dei geni *GABRA1*, *GABRB2* e *GABRG2*, codificanti rispettivamente le subunità α_1 , β_2 e γ_2 del recettore GABA, in pazienti Cinesi di etnia Han con epilessia parziale di nuova insorgenza.

Sono stati arruolati 448 pazienti (229 maschi e 219 femmine; età media di 30.4 anni, con 141 adolescenti di età superiore ai 12 anni e 307 adulti), con diagnosi di epilessia parziale idiopatica di nuova insorgenza e che iniziavano per la prima volta una terapia antiepilettica. Dei 448 pazienti, 145 soffrivano di epilessia parziale semplice, 196 di epilessia parziale complessa, 153 di epilessia con secondaria generalizzazione (alcuni soffrivano di più di un tipo di epilessia). Il trattamento è stato eseguito dall'aprile del 2008 e all'aprile del 2011. Sono stati esclusi pazienti in gravidanza o allattamento, pazienti con disturbi psichiatrici, pazienti affetti da convulsioni non-epilettiche e pazienti con altre condizioni mediche che possano influenzare la funzione renale ed epatica. I pazienti sono stati trattati con CBZ (dosaggio per adolescenti: 200 mg/die, con aumento settimanale di 100 mg fino a raggiungere la dose adeguata; dosaggio per adulti ed anziani: 200 mg/die, con aumento giornaliero di 100 mg fino a raggiungere la dose adeguata) e sono stati valutati ogni tre mesi i seguenti *outcome* primari: i livelli sierici del farmaco tramite *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC); la tollerabilità tramite *retention rates* (proporzione di pazienti che hanno continuato la terapia per un periodo definito, in questo caso per i tre mesi precedenti la valutazione); l'efficacia della terapia tramite la riduzione del numero di episodi (*seizure free*, SF, efficacia del 75%–SF, efficacia del 50–75%, efficacia <50%). In caso di resistenza alla terapia o di reazioni avverse gravi, la CBZ è stata sostituita con un altro antiepilettico. È stata infine condotta un'analisi dell'efficacia della terapia in rapporto alla presenza dei polimorfismi in studio.

Sono state riscontrate differenze significative a 24 mesi nei *retention rates* analizzati in base al polimorfismo rs3812718 A/G del gene *SCN1A* ($P = 0.038$). Il *retention rate* globale è stato del 50.7%, mentre per il genotipo GG è stato del 57.3%, per il genotipo AG del 52.3% e per il genotipo AA del 43.8%. Differenze significative sono state riscontrate anche per il polimorfismo rs2290732 A/G del gene *GABRA1* ($P = 0.001$): per il genotipo AA il *retention rate* è stato del 62.9%, per il genotipo AG del 52.5% e per il genotipo AA solo del 28.2%. Non sono state riscontrate differenze significative nei *retention rates* per gli altri SNPs. Le dosi di mantenimento ed i livelli sierici di CBZ sono risultati significativamente più elevati, dai 3 ai 12 mesi di follow-up, in soggetti portatori del genotipo AA del rs3812718 rispetto ai portatori del genotipo GG ($P < 0.05$). Non è stata riscontrata differenza significativa per gli altri SNPs. La percentuale di pazienti con buona risposta (SF) si è ridotta durante il follow-up per i portatori dei genotipi AA o AG+GG del polimorfismo rs2298771 dell'*SCN1A*, mentre è aumentata gradualmente la percentuale di pazienti con risposta minore (75%–SF, 50–75%, e <50%). Dai 3 ai 15 mesi inoltre è stata riscontrata una migliore risposta per i portatori del genotipo AA rispetto al genotipo AG+GG ($P < 0.05$). Non è stata riscontrata differenza significativa di efficacia per gli altri SNPs.

Nel trattamento dell'epilessia, la ripresa di malattia e la resistenza alla terapia rappresentano una sfida importante. La CBZ può indurre *up-regulation* dell'*SCN1A* e di trasportatori di farmaci, causando una riduzione della risposta dei canali voltaggio-dipendenti e quindi lo sviluppo di tolleranza o resistenza farmacologica. In questo studio è emersa un'associazione tra *retention rates* durante trattamento a lungo termine con CBZ e diversi genotipi del gene *SCN1A* e dei geni del recettore GABA. Tra questi ultimi, solo l'rs2290732 A/G del gene *GABRA1* è stato correlato positivamente con i *retention rates*. Uno studio recente ha mostrato un'associazione significativa tra resistenza farmacologica e rs2279020 del *GABRA1*, che in questo studio è risultato in alto LD con l'rs2290732. La dose di mantenimento ed i livelli sierici di CBZ sono risultati significativamente più elevati, fino a 12 mesi di follow-up, nei portatori del genotipo AA dell'rs3812718 rispetto al genotipo GG. La mancanza di significatività durante il secondo anno di follow-up

potrebbe essere dovuta a cambiamenti nella dimensione del campione, dato che alcuni pazienti hanno interrotto la terapia. Le dosi di mantenimento ed i livelli sierici nei portatori di diversi genotipi dell'rs3812718 hanno mostrato un'associazione inversa con la tollerabilità alla CBZ. Il polimorfismo dell'rs2298771 può alterare la struttura e la funzione dell'SCN1A, bersaglio della CBZ; questa potrebbe essere la causa della diversa efficacia della terapia tra i portatori di diversi genotipi.

In conclusione, da questo studio emerge che le variazioni nelle dosi di mantenimento e nei livelli sierici di CBZ in relazione al polimorfismo rs3812718 del gene *SCN1A* possono in parte essere responsabili della diversa tollerabilità associata ai vari genotipi. Anche l'rs2290732 del *GABRA1* potrebbe influenzare la tollerabilità alla CBZ mentre il polimorfismo rs2298771 dell'*SCN1A* comporterebbe variazioni dell'efficacia farmacologica, per alterazioni della struttura e della funzione del canale. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati.

Parole chiave: carbamazepina, epilessia parziale, *SCN1A*, *GABRA1*, *GABRB2* e *GABRG2*

Riferimento bibliografico

Zhou BT et al. *CNS Neurosci Ther* 2012 May 17 [Epubahead of print].

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591328>

POLIMORFISMI IN GENI CHIAVE PER LA FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA DEL METOTRESSATO SONO ASSOCIATI CON LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

A cura del Dott. Gabriele Stocco

L'artrite reumatoide è una malattia cronica e debilitante, che necessita di trattamenti prolungati ed a lungo termine. La terapia farmacologica è una componente importante del trattamento ed i farmaci antireumatici che modificano l'andamento della malattia (*disease-modifying anti-rheumatic agents*, DMARDs) costituiscono la terapia principale, con effetti positivi dimostrati sia a breve che a lungo termine. Ci sono diversi DMARDs disponibili, fra cui la ciclosporina A, l'azatioprina ed il metotressato (Edison e Gilliland, *Clin Pharm Ther* 2012, 91, 561-566); nella pratica clinica proprio il metotressato è riconosciuto come il farmaco principale per l'artrite reumatoide, sulla base dell'esistenza di una sostanziale esperienza clinica, efficacia accertata, risposta anche a lungo termine e costi contenuti. In particolare, il trattamento con metotressato riduce non solo l'attività della malattia a breve termine, ma anche l'incidenza di complicazioni a lungo termine, come le erosioni ossee. Tuttavia, esiste ancora una significativa variabilità inter-individuale nella risposta al trattamento, per cui circa un terzo dei pazienti non risponde in maniera soddisfacente alla terapia con metotressato sia per mancanza di efficacia che per la comparsa di effetti avversi. In conseguenza di questa variabilità inter-individuale nella risposta e per il fatto che attualmente non esistono test predittivi disponibili, il metotressato rappresenta un farmaco interessante da considerare come oggetto di un'indagine farmacogenetica, al fine di identificare caratteristiche molecolari predittive della risposta che permettano di massimizzare la risposta e minimizzare gli effetti avversi. Il meccanismo molecolare d'azione del metotressato ai dosaggi impiegati per il trattamento dell'artrite reumatoide, inferiori a quelli impiegati in oncologia, non è del tutto compreso ma si ritiene che gli effetti anti-infiammatori, mediati dal rilascio di adenosina, siano più importanti delle azioni antiproliferative. Il metotressato entra nella cellula mediante l'azione del trasportatore per i folati (SLC19A1/RFC): è stato dimostrato che una ridotta attività di questo trasportatore è associata alla resistenza al metotressato. Una volta all'interno della cellula, il metotressato va incontro ad una reazione di coniugazione con una o più molecole di acido glutammico, di cui sono responsabili principalmente due enzimi: gamma-folipoliglutammato sintasi (FPGS) e glutamil idrolasi (GGH). I metaboliti poliglutammato del metotressato sono considerati le specie attive, responsabili dell'inibizione di vari enzimi, come diidrofolato reduttasi (DHFR), la timidilato sintasi (TYMS) e 5-aminoimidazolo 4-carbossimide ribonucleotide trasformilasi (ATIC), con un effetto indiretto sull'enzima metilen tetraidrofolato reduttasi (<http://www.pharmgkb.org/pathway/PA2039>, Mikkelsen et al., *Pharmacogenet Genomics* 2011, 21, 679-686). L'associazione di polimorfismi di questi geni con la risposta al metotressato è stata descritta da vari ricercatori, anche se molti di questi studi hanno considerato polimorfismi in uno o pochi geni rilevanti per il metabolismo del metotressato.

L'obiettivo di questo studio è stato di esaminare diversi geni importanti per la farmacocinetica e farmacodinamica del metotressato, per determinare se dei polimorfismi (SNP), selezionati in modo da caratterizzare in modo esaustivo la variabilità genetica di ogni singolo gene (Tag SNPs), risultassero associati con variabili di esito per la risposta al metotressato, in un gruppo di pazienti con artrite reumatoide e con una buona caratterizzazione clinica.

Lo studio ha arruolato 309 pazienti di etnia caucasica, di cui 147 hanno risposto in maniera soddisfacente alla terapia mentre 162 hanno presentato fallimento della terapia, 101 per mancanza di risposta e 61 a causa della comparsa di effetti avversi da metotressato (principalmente a livello gastrointestinale ed epatico). Per l'analisi farmacogenetica sono stati considerati 10 geni coinvolti nella farmacocinetica e farmacodinamica del metotressato: il suo trasportatore (SLC19A1/RFC), geni coinvolti nella poligluttammazione (GGH, FPGS), nella *pathway* dei folati (DHFR, SHMT1, MTHFD1), nella sintesi delle purine (ATIC), nella sintesi delle pirimidine (TYMS), nella *pathway* dell'adenosina (AMPD1, ATIC) ed ITPA. Per ciascun gene, Tag SNPs sono stati selezionati sulla base dei dati di caratterizzazione degli aplotipi delle linee cellulari HapMap CEU; inoltre sono stati aggiunti all'analisi altri SNPs, in genere funzionali, comunemente considerati in letteratura per questi geni. L'analisi dei polimorfismi genetici è stata effettuata utilizzando la metodica di spettrometria di massa Sequenom iPLEX. Dei 129 SNPs esaminati, 11 sono risultati associati con l'efficacia della terapia con metotressato ed in particolare 4 SNPs nel gene ATIC, 6 nel trasportatore SLC19A1 e 1 SNP nel gene GGH; 5 SNPs sono risultati associati in maniera significativa con la comparsa di effetti avversi da metotressato ed in particolare 3 SNPs del gene DHFR e 2 SNPs del gene FPGS. Nel 2011 è stato pubblicato uno studio con un approccio simile, con l'obiettivo cioè di caratterizzare tutta la variabilità genetica associata ad un set di geni candidati per la risposta al metotressato in pazienti con artrite idiopatica giovanile, che ha identificato come significativi ATIC ed ITPA (Hinks et al., *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 1395-1400). Inoltre, nel presente studio, come in vari altri pubblicati in letteratura, gli effetti di singoli geni sulla risposta al metotressato nell'artrite reumatoide sono relativamente contenuti e perciò sembrano rilevanti degli approcci di analisi che considerino gli effetti della combinazione di polimorfismi (Dervieux et al., *Pharmacogenet Genomics* 2012, 22, 1-9). Studi ulteriori, soprattutto di tipo prospettico, sono necessari per confermare queste osservazioni che, se confermate, potranno costituire la base per la comprensione e la messa a punto di strategie per migliorare la risposta alla terapia con metotressato nell'artrite reumatoide.

Polimorfismi in geni chiave per la farmacocinetica e farmacodinamica del metotressato possono influenzare la risposta al farmaco in pazienti con artrite reumatoide: in particolare, si sta consolidando in letteratura la rilevanza dei polimorfismi di ATIC.

Parole chiave: ATIC, metotressato, farmacogenetica, polimorfismo, RFC, artrite reumatoide

Riferimento bibliografico

Owen SA et al. *Pharmacogenomics J* 2012 Mar 27 [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22450926>

SIGNIFICATO CLINICO DI HAPLOTYPE-TAGGING SNPS NEL GENE ERCC2 IN PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO AL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE TRATTATI CON CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il cancro al polmone è una delle principali cause di morte nel mondo dovuta a carcinoma.

Ad oggi la chemioterapia combinata basata sull'uso di derivati del platino è considerata essere la gold standard per il trattamento di NSCLC (tumore al polmone non a piccole cellule) metastatico e localmente avanzato. Nonostante una buona risposta iniziale, normalmente si assiste ad una comparsa di resistenza; ciò unito alla mancanza di terapie sostitutive risulta in una prognosi non promettente per tali pazienti.

L'attività del cisplatino si esplica attraverso la formazione di addotti cisplatino-DNA; la rimozione di questi addotti avviene ad opera del sistema di riparazione NER (*nucleotide excision repair*) che coinvolge almeno 30 polipeptidi diversi, tra cui ERCC1 e ERCC2 (conosciuto come XPD). A tutt'oggi sono stati identificati diversi polimorfismi in geni codificanti proteine coinvolte in questo *pathway*; questi possono modulare la

capacità di riparazione del DNA e contribuire alla variazione inter-individuale nella risposta a chemioterapia. Sebbene la relazione tra polimorfismi in ERCC2 e attività del platino sia stata più volte riportata, in pazienti affetti da tumore esofageo, gastrico, colon-rettale, alla vescica, e al polmone, tuttavia l'associazione ERCC2 – *outcome*, in tumori solidi trattati con chemioterapia basata sul platino, risulta ancora non chiara. A tale scopo in questo lavoro è stato valutato se *haplotype tagging* SNPs (ht SNP) in ERCC2 fossero associati o meno con *overall survival* e tossicità in pazienti affetti da NSCLC inoperabile.

Lo studio ha coinvolto 129 pazienti trattati in prima linea con chemioterapia basata sul platino; 96 erano maschi (74.4%), l'età media alla diagnosi era di 63 anni (*range* 38-78) e 59 (45.7%) avevano una diagnosi istologica di carcinoma a cellule squamose.

I pazienti sono stati trattati con platino (cisplatino o carboplatino) 20-25 mg/m² settimanalmente; o bisettimanalmente cisplatino 40 mg/m² nei giorni 1 e 15; oppure ogni 3 settimane 60-75 mg/m² con l'aggiunta di gemcitabina (1000 mg/m² nei giorni 1 e 8) o taxano (docetaxel settimanalmente 20-25 mg/m² nei giorni 1 e 8; bisettimanalmente 40 mg/m² nei giorni 1 e 15; oppure trisettimanalmente 60-75 mg/m² nel giorno 1; paclitaxel settimanalmente 60 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 per 4 settimane; o trisettimanalmente 175mg/m²). I cicli di trattamento erano ripetuti ogni 3-4 settimane.

Allo scopo di selezionare polimorfismi rilevanti in ERCC2 è stato impiegato un approccio a due step; per prima cosa sono stati scelti gli SNPs riportati essere associati con rischio di carcinoma polmone e con un'alterata capacità di riparazione del DNA; secondariamente sono stati aggiunti all'analisi *haplotype-tagging* SNPs allo scopo di assicurarsi una buona copertura per la ricostruzione dell'aplotipo.

I polimorfismi di ERCC2 sono stati analizzati secondo l'aplotipo; le analisi hanno determinato la presenza o meno di associazione tra SNPs, caratteristiche del pretrattamento e dati di *outcome*.

Sono stati valutati un totale di 8 SNPs (rs13181, rs1799787, rs238405, rs238415, rs238416, rs3616874, rs50871, rs50872). Le frequenze alleliche sono risultate tutte in equilibrio di HW.

Mediante analisi univariata è stata identificata un'associazione significativa tra lo stadio tumorale dei pazienti e il polimorfismo rs50872 nell'intero gruppo, e tra il pattern di risposta e lo SNP rs238405 limitatamente al gruppo trattato con taxano; inoltre un'associazione significativa è stata riscontrata tra OS e rs50872 nell'intera coorte di pazienti, tra OS e rs238405 in gruppo trattato con taxano e tra OS e rs238416 nel gruppo in trattamento con gemcitabina. Rs50872 era inoltre ulteriormente associato con anemia, mucositi, astenia. In seguito ad aggiustamento per questi parametri il tempo di sopravvivenza medio per i pazienti omozigoti per l'allele A (AA) è risultato essere significativamente più corto rispetto a quelli con genotipo GG ed AG ($p = 0.022$). rs238405 nel gruppo trattato con tassani, dopo aggiustamento per il gruppo che aveva dato risposta, era significativamente relato con OS in un modello di rischio proporzionale di Cox ($p = 0.017$). Nessuna significatività tuttavia è stata riscontrata dopo analisi multivariata.

Associazione htSNPs e OS. Rs50872 è risultato significativamente associato con OS (log-rank test, $p = 0.009$). MSD (*median survival duration*) per di genotipo GG, AG, AA era 35.75 (95% CI 24.41-47.09), di 36.07 (HR 1.02 [0.54-1.92], 95% CI 25.20-46.94) e di 16.75 (HR 3.49 [1.41-8.62], 95% CI 5.73-27.77) mesi, rispettivamente.

Rs50872 era anche significativamente associato con PFS (*progression-free survival*) (log-rank test, $p = 0.032$). PFS per pazienti con genotipo GG, AG e AA (per il medesimo SNP rs50872) era 13 (95%CI 0-31.80), 12.6 e 4.21 (95% CI 1.82-6.61) mesi, rispettivamente.

La stessa analisi è stata eseguita in un sottogruppo trattato con la combinazione platino-taxano ed è stato osservato come il genotipo per lo SNP rs238405 fosse significativamente correlato con OS; la MSD per rs238405 TT, TA ed AA era 27.07 (95% CI 7.17-46.97, log-rank test, $p = 0.012$), 35.75 (95% CI 23.62-47.88) e 51.61 (95% CI 26.24-76.98) mesi, rispettivamente. Lo stesso SNP inoltre era significativamente associato con PFS (log-rank test, $p = 0.008$); PFS per soggetti con genotipo TT e TA era rispettivamente di 6.18 (95% CI 5.31-7.05) e 14.18 mesi (PFS per genotipo AA non ottenuta).

Infine è stato valutato il sottogruppo in trattamento con gemcitabina-platino; in questo gruppo il polimorfismo rs238416 era associato con la sopravvivenza; la MSD per rs238416 genotipo CT era 20.32 mesi (95% CI 13.30-27.34), (MSD per genotipo CC e TT non è stata ottenuta). Rs238416 era inoltre significativamente associato con PFS (log-rank test, $p = 0.033$); PFS per rs238416 genotipo CT era 6.21 mesi (95% CI 4.45-7.98) (PFS per genotipo CC e TT non è stata ottenuta).

In conclusione, questo studio ha messo in evidenza come gli *haplotype tagging* SNPs del gene ERCC2 rs50872 (nel gruppo intero di pazienti), rs238405 (limitatamente al gruppo in trattamento con taxano-platino) e rs238416 (gruppo gemcitabina-platino) siano associati con *overall survival* in pazienti affetti tumore al polmone non a piccole cellule, non operabili, trattati con la chemioterapia a base di derivati del platino come prima linea.

Parole chiave: NSCLC, chemioterapia a base di platino, ERCC2

Riferimento bibliografico

[Kim SH](#) et al. LungCancer 2012May 17 [Epubahead of print]

ANALISI FARMACOGENETICA DI BR.21, TRIAL CLINICO RANDOMIZZATO DI FASE II SU ERLOTINIB IN PAZIENTI CON CANCRO POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE IN STADIO AVANZATO

A cura del Dott. Vittorio Simeon

È nota l'associazione di alcuni polimorfismi con l'efficacia e la tossicità degli inibitori tirosin chinasi (TKIs) del recettore per l'*epidermal growth factor* (EGFR). Il gene EGFR contiene numerose varianti polimorfiche e molte di queste possono causare modificazioni funzionali: i polimorfismi 216G>T e EGFR-191C>A della regione promotrice di EGFR possono alterare l'espressione dell'mRNA; la sequenza polimorfica ripetuta di un dinucleotide CA localizzato nella regione *enhancer* dell'introne 1 e denominata CADR (CA), può variare da 14 a 22 ripetizioni ed è fortemente associata ad un' aumento di espressione di EGFR in presenza di alleli con minori ripetizioni; il polimorfismo a livello del codone 497 induce una sostituzione arginina-lisina ed è stato associato con un aumento della sopravvivenza e della tossicità cutanea in pazienti con cancro del colon-retto trattati con anticorpi monoclonale anti-EGFR. È ipotizzabile che alcuni di questi polimorfismi possano essere anche dei fattori prognostici oltre che predittivi di risposta. In letteratura sono noti anche altri polimorfismi associati a questo tipo di terapia, come il trasportatore ABCG2, associato sia al trattamento con gefitinib che erlotinib.

In questo lavoro proposto da Geoffrey Liu et al. pubblicato su *Journal of Thoracic Oncology*, è stato preso in analisi il potenziale ruolo prognostico e predittivo di questi polimorfismi, svolgendo una sottoanalisi del trial clinico randomizzato BR.21 per il trattamento con erlotinib in pazienti con cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato. Il braccio placebo di BR.21 è stato utile ai fini della valutazione prognostica di questi polimorfismi mentre il braccio della terapia con erlotinib ha aiutato a chiarire il significato predittivo di questi polimorfismi.

Nello studio clinico BR.21 erano stati precedentemente arruolati 731 pazienti, di cui 243 nel braccio placebo e 488 in trattamento con erlotinib. Dopo approvazione del comitato etico sono stati recuperati i campioni crioconservati presso la biobanca di Kingston, Ontario. Non tutti i campioni conservati sono risultati accessibili e solo di alcuni la qualità era ottimale, portando ad campione finale di 156 pazienti nel braccio in trattamento con erlotinib e 86 nel braccio di controllo.

Sono state comparate le informazioni cliniche e demografiche dei pazienti a cui è stato possibile effettuare l'analisi del DNA. Un'analisi di regressione logistica è stata utilizzata per valutare il valore predittivo della tossicità cutanea. Sono stati costruiti dei modelli multivariati con i dati farmacogenetici dopo aver aggiustato per le covariate individuali predittive per la sopravvivenza o per la tossicità. È stato utilizzato il *likelihoodratio test* (LRT, impostato con $\alpha=0.05$) per determinare se l'aggiunta dei polimorfismi al modello di base risultava significativo.

Il DNA derivato dalle biopsie in paraffina proveniente da 30 pazienti con NSCLC metastatico è stato comparato con il DNA estratto da linfociti dei rispettivi pazienti. Questa procedura è stata effettuata per determinare se i polimorfismi in analisi erano in regioni rappresentanti *hotspot* di perdita dell'eterozigosità ed instabilità genomica. Il tasso di concordanza era di più del 93% tra DNA estratto da linfociti e il suo corrispondente da tessuto tumorale paraffinato.

Il potenziale significato prognostico di questi polimorfismi è stato valutato nel braccio di controllo trattato con placebo. Nessuno dei polimorfismi in analisi era associato alla sopravvivenza generale (OS) dei pazienti, anche dopo aggiustamento per i fattori prognostici noti (perdita di peso, stato di performance ECOG,

mutazioni di EGFR e numero di terapie precedenti). Anche se statisticamente non significativo, EGFR CADR ha mostrato un trend di associazione (HR=1.7; 95% CI 1.0 – 3.1; p=0.07) con la sopravvivenza libera da progressione (PFS), con crescente lunghezza dell'allele associata ad una peggiore PFS. Anche nel braccio in terapia con erlotinib nessuno dei polimorfismi era associato con PFS e OS, non evidenziando quindi alcun ruolo predittivo di risposta.

Nei pazienti in terapia con erlotinib è stata registrata una frequenza del 79% di rash cutanei di primo grado. La presenza del genotipo T/T di EGFR-216 era associato con un OR aggiustato di 8.8 (95% CI: 1.2 – 72) rispetto ai soli portatori di G/G (p=0.04). Questo risultato è in stretta associazione con risultati precedenti in pazienti con cancro del polmone.

Lo studio condotto da G. Liu et al. ha alcuni punti di forza: l'uso di dati provenienti da un trial clinico randomizzato ha permesso di determinare in modo ottimale quali associazioni possono essere definite predittive (braccio dei pazienti trattati con erlotinib) e quali prognostiche (braccio dei pazienti in terapia con placebo) senza alcun bias di selezione di terapia; l'utilizzo del gruppo di controllo con placebo ha permesso di ridurre l'errore di segnalazione degli eventi tossici; la somministrazione dell'erlotinib come monoterapia ha contribuito a minimizzare il confondimento dato dall'utilizzo di terapie concomitanti permettendo così una buona analisi della sopravvivenza, nonostante l'unica piccola contaminazione da crossover di altre terapie dopo la progressione della malattia. Ci sono comunque alcuni limiti in questa analisi farmacogenetica. Questo studio è un'analisi di sottogruppo non programmata condotta sulla coorte selezionata per il trial clinico BR.21. Questo ha fatto sì che per molti pazienti non fosse disponibile il campione biologico necessario, comportando quindi un ridotto numero campionario e una bassa potenza dello studio.

Le associazioni precedentemente evidenziate tra i polimorfismi di EGFR ed OS non sono state quindi replicate in questo studio (Liu W et al., *Cancer Res* 2011, 71(7): 2423-7). È comunque da escludere del tutto un forte effetto predittivo sull'OS o la PFS di questi polimorfismi in pazienti in terapia con erlotinib. A causa del ridotto numero campionario, tuttavia, non possono essere esclusi effetti relativamente modesti sull'OS e la PFS, anche se tali modificazioni non sono candidate ad interferire con la pratica clinica dei pazienti con NSCLC in stato avanzato.

Il polimorfismo T/T di EGFR-216 è fortemente associato al rischio di rash cutanei in pazienti affetti da NSCLC metastatico ed in terapia con erlotinib.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato supportato dall'Istituto di Ricerca sul Cancro dell'Ontario

Parole chiave: carcinoma polmonare non a piccole cellule, erlotinib, EGFR

Riferimento bibliografico

Liu G et al. *J Thorac Oncol.* 2012, 7(2):316-22

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=pharmacogenetic%20analysis%20of%20BR.21>

COMUNI VARIANTI ALLELICHE DEL GENE FARNESIL DIFOSFATO SINTASI INFLUENZANO LA RISPOSTA AI BIFOSFONATI IN DONNE AFFETTE DA OSTEOPOROSI

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello

L'osteoporosi è una malattia complessa, risultante dall'interazione di fattori genetici e acquisiti, e rappresenta un'importante problema di salute tra le donne in post-menopausa. Tuttavia è ancora poco conosciuta la farmacogenomica dell'osteoporosi e la possibile influenza dei fattori genetici sulla terapia antiosteoporotica (Gennari L. *ClinRev Bone MinerMetab* 2010, 8: 77–94). E' di grande interesse chiarire i fattori genetici coinvolti e identificare i soggetti a più alto rischio nella popolazione per ottimizzare strategie di prevenzione. L'osteoporosi è caratterizzata da riduzione di massa ossea e da modificazioni della microarchitettura delle ossa, a cui nel tempo segue una riduzione della resistenza ossea e un maggiore rischio di frattura. Le ossa vengono continuamente rimodellate da un'unità di rimodellamento, osteoclasti e osteoblasti, che riassorbono piccoli volumi di tessuto. Questa fase di riassorbimento osseo è seguita da formazione di osso neo-sintetizzato. La massa ossea, quindi, diminuendo provoca uno squilibrio nel processo di rimodellamento osseo. Vari farmaci, tra cui i bifosfonati, gli estrogeni e i modulatori selettivi del recettore estrogenico, si sono dimostrati efficaci nell'aumentare la densità ossea e nel diminuire il rischio di fratture (JA Kanis et al. *Bone* 2003, 33:293–300; JP Brown et al. *CalcifTissueInt* 2002, 1:103–111). I bifosfonati,

come l'alendronato e il risedronato, sono oggi i farmaci antiosteoporotici più utilizzati. Questi farmaci inibiscono la funzione osteoclastica, inibendo l'enzima farnesildifosfatossintasi (FDP, noto anche come farnesilpirofosfatossintasi o FPP) inibendo, quindi, la via metabolica dell'acido mevalonico. Il blocco di tale via fa sì che non vengano sintetizzati metaboliti, come farnesilpirofosfato e geranilpirofosfato, essenziali per consentire la modificazione post-traduzionale (prenilazione) delle piccole proteine G (*small G proteins*). La perdita di proteine prenilate induce disfunzione cellulare e, indirettamente, morte per apoptosi degli osteoclasti (FP Coxon et al. *Curr Opin Pharmacol* 2006, 6: 307–312; RG Russell et al. *Osteoporos Int* 2008, 19: 733–759).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare l'influenza dei polimorfismi di FDP sulla densità minerale ossea (BMD) e sulla risposta ai farmaci. Sono state reclutate 1186 donne in postmenopausa in Cantabria, una regione nel nord della Spagna. Le partecipanti hanno fornito consenso informato e lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della ricerca clinica di Hospital UM Valdecilla. Nello studio sono state incluse 191 donne con osteoporosi, a cui è stata misurata la BMD al basale e dopo trattamento con farmaci antiosteoporotici (alendronato, risedronato e raloxifene) per almeno 12 mesi. La maggior parte delle donne avevano osteoporosi primaria (N=168). Le più comuni cause secondarie di osteoporosi nel gruppo in studio erano ipertiroidismo (N=5), iperparatiroidismo (N=3) e terapia con glucocorticoidi (N=5). L'età media delle donne in studio è stata di 66 ± 9 anni (range 43-89 anni). La risposta della BMD alla terapia farmacologica è stata stimata come variazione percentuale media annua. Alla maggior parte delle pazienti è stata somministrata vitamina D e calcio. Il DNA è stato isolato da sangue periferico. Dopo genotipizzazione sono stati individuati quattro SNPs: *rs2297480*, situato nella regione 5' del gene FDP, 778 bp a monte del sito di inizio traduzione; *rs11264359*, uno SNP intronico a +4125 dal sito di inizio della traduzione; *rs17367421*, SNP intronico a +8543 e *rs17456*, un polimorfismo non sinonimo a +11607. Dopo genotipizzazione in un primo gruppo di 500 donne, lo SNP *rs17456* ha mostrato una bassa frequenza allelica, minore dello 0,3%. Pertanto, non è stato ulteriormente analizzato. La frequenza di genotipizzazione dei restanti tre polimorfismi è stata del 97,3%. Essi erano in forte *linkage disequilibrium* (*rs11264359-rs2297480*, $P < 1 \times 10^{-10}$; *rs17367421-rs11264359*, $P = 0,003$; *rs17367421-rs1197480*, $P = 0,005$). Gli alleli *rs2297480* e *rs17367421* non sono risultati associati a BMD. È stata notata un'associazione marginalmente significativa della BMD con *rs11264359*, con una $P = 0,043$ a livello dell'anca e una $P = 0,07$ a livello della colonna vertebrale, ma che non ha raggiunto la significatività. Nelle donne trattate con bifosfonati, l'89% ha registrato un aumento della BMD della colonna vertebrale e il 68% un aumento della BMD dell'anca. Si è evidenziata una significativa associazione tra l'allele *rs2297480* e le variazioni della BMD dell'anca indotta da bifosfonati ($P = 0,001$), indipendentemente dal farmaco somministrato. Lo SNP *rs11264359* è stato ugualmente associato alla risposta farmacologica. Tuttavia, non si è evidenziata alcuna associazione tra l'allele *rs17367421* e le variazioni nella densità minerale ossea dopo terapia con bifosfonati. I cambiamenti della BMD a livello della colonna lombare hanno mostrato una risposta ai genotipi simile a quella osservata a livello dell'anca, ma non si è raggiunta significatività statistica. Tra le donne trattate con raloxifene, si è osservato un aumento del 71% della BMD a livello della colonna (0-3% all'anno nel 65% e più del 3% all'anno nel 6%) e 53% a livello dell'anca (0-3% all'anno nel 47% e più del 3% all'anno nel 6%). Non è stata osservata alcuna associazione tra le variazioni della BMD dopo terapia con raloxifene e uno qualsiasi dei polimorfismi studiati. In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che comuni polimorfismi del gene FDP influenzano la risposta ai bifosfonati, ma non influiscono sulla risposta al raloxifene. Questi risultati confermati in altri studi di popolazione, anche più ampi, potrebbero diventare parte integrante di una strategia individualizzata di terapia anti-riassorbimento osseo.

Questo studio presenta due limiti principali.

L'assunzione di calcio è stata inferiore alle attuali disposizioni e non sono disponibili informazioni complete sui livelli di vit. D nelle pazienti, pur essendo ampiamente riconosciuta, ad oggi, l'influenza dei livelli di vit. D sulla risposta dei farmaci anti-riassorbimento (S. Adami et al. *Osteoporos Int* 2009, 20: 239–244). Pertanto, non si può escludere che bassi livelli di calcio /disponibilità di vit. D in realtà abbia compromesso la significatività dei risultati. In più, ad oggi non si conoscono gli effetti e le associazioni biologiche tra i polimorfismi di FDP sui livelli di calcio e vit. D. Tenendo in debito conto questi elementi è probabile che abbiano potuto confondere le associazioni osservate tra il genotipo, farmaco e risposta.

Ulteriore limitazione importante di questo studio è che gli autori non hanno potuto analizzare la possibile influenza dei genotipi sul rischio fratture, conseguenza clinicamente rilevante nella patologia osteoporotica.

C'è una significativa associazione tra gli alleli rs2297480/rs11264359 e le variazioni della densità minerale ossea dopo terapia con bifosfonati.

Parole chiave: osteoporosi, densità minerale ossea, osteoclasti, alendronato, risedronato, raloxifene

Riferimento bibliografico

[OlmosJM](#) et al. *Pharmacogenomics* J2012, 12: 227-232



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@sigr.it; sif.informazione@sigr.it; sifcese@comm2000.it.

SIF – FARMACOGENETICA

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

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

http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif_gruppo_farmacogen.php

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

Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF

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

Contatti: webmaster@sifweb.org

DISCLAMER – Leggere attentamente

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

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.