

**SIF - FARMACOGENETICA****Newsletter Numero 51 – Maggio 2013**

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

Sommario

- Il polimorfismo del *KCNH2* (1956, C>T) rappresenta un nuovo *biomarker* associato alla risposta ai calcio-antagonisti ed ai bloccanti dei recettori α e β in pazienti cinesi con ipertensione essenziale
- Studio di replicazione sulle varianti geniche di TPMT e ABCC3 significativamente associate alla perdita di udito indotta da cisplatino nei pazienti pediatrici
- Varianti nei geni responsabili del metabolismo del tamossifene: studio caso-controllo sul rischio di contrarre cancro al seno controlaterale nella popolazione WECARE
- Geni della riparazione del DNA associati con *outcome* clinico nel cancro ovarico epiteliale trattato con chemioterapia a base di platino
- La risposta sintomatica alla terapia con farmaci antiaritmici è modulata da un comune polimorfismo a singolo nucleotide in pazienti affetti da fibrillazione atriale
- Il profilo farmacogenetico del CD133 è associato al tasso di risposta e alla sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con cancro coloretale metastatico trattati con bevacizumab

IL POLIMORFISMO DEL *KCNH2* (1956, C>T) RAPPRESENTA UN NUOVO BIOMARKER ASSOCIATO ALLA RISPOSTA AI CALCIO-ANTAGONISTI ED AI BLOCCANTI DEI RECETTORI A E B IN PAZIENTI CINESI CON IPERTENSIONE ESSENZIALE

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

L'ipertensione essenziale è una patologia eterogenea che rappresenta il 95% di tutte le cause di ipertensione. L'ipertensione rimane un fattore di rischio maggiore per patologie cardiovascolari, nonostante gli importanti miglioramenti nella comprensione della fisiopatologia e la disponibilità di strategie terapeutiche efficaci. Diversi studi hanno ampiamente riportato come i fattori genetici siano determinanti importanti della suscettibilità all'ipertensione e alla risposta farmacologica. Il gene *human ether-a-go-go related gene* (*hERG* o *KCNH2*), codificante per la subunità α del canale del potassio *delayed-rectifier* (I_{kr}), è ampiamente espresso nelle cellule cardiache e muscolari lisce umane. Ricerche precedenti hanno mostrato l'associazione tra le anomalie funzionali di questi canali ed un aumento del rischio di sindrome del QT lungo e di patologie tumorali. Molti studi recenti, inoltre, hanno suggerito un possibile coinvolgimento dell'ossido nitrico (NO),

dell'angiotensina II (Ang II), dei bloccanti del recettore adrenergico (ADR) e dei bloccanti dei canali del calcio di tipo L nella modulazione delle proprietà dei canali KCNH2.

Tagliatela et al. (*Proc Natl Acad Sci USA*. 1997, 94: 11698–11703) hanno riportato che le specie reattive dell'ossigeno possono stimolare la *down-regulation* delle proteine del KCNH2 e ridurre la corrente I_{kr} . I recettori accoppiati a proteine G, come gli α -adrenergici (con le vie mediate dalla PLC, PKA e PKC) ed i β -adrenergici (tramite la via proteina Gs-adenilato ciclasi-cAMP-PKA-14.3.3) possono regolare l'espressione del canale KCNH2 e/o le sue caratteristiche di apertura. Inoltre, caMP/PKA/PKC possono anche interagire, direttamente o indirettamente, con i canali KCNH2. Da alcuni studi è emerso che l'Ang II può aumentare la corrente I_{kr} di circa il 30% tramite la via ATP-dipendente e PKC-mediata del recettore AT1. L'interazione tra il canale del calcio di tipo L ed il canale al potassio KCNH2 è regolata dell'endotelina-1 piuttosto che dalla via PKC-mediata. Infine, alcune proteine regolatorie come la Caveolina-1, la dinamina-2 e la ubiquitina giocano un ruolo importante nella modulazione delle proprietà dei canali KCNH2 o della loro degradazione.

Tutti i *pathway* considerati sono strettamente correlati ai processi patologici dell'ipertensione. Gli anelli aromatici Y652 e F656 del KCNH2 localizzati nel dominio S6 del canale sono necessari per il legame con diversi xenobiotici (doxazosina) o sostanze endogene (ormoni) e le mutazioni Y652A (1956, C>T) e F656A (1966-1967insT) possono attenuare la sensibilità a queste sostanze. La mutazione KCNH2 (2690, A>C), infine, può creare un sito di fosforilazione e risultare in un aumento della sintesi dell'aldosterone, indicando che questa mutazione può modificare l'attività del canale.

È stato ipotizzato, pertanto, che le mutazioni del canale KCNH2 (1956, C>T, 1966-1967insT e 2690, A>C) possano influenzare gli effetti dei farmaci antipertensivi.

In questo studio in aperto sono stati arruolati, in un periodo di 2 settimane, 453 pazienti eleggibili assegnati a ricevere una terapia antipertensiva per 4 settimane o più. Tutti i pazienti soddisfacevano i seguenti criteri di inclusione: pazienti maschi o femmine con frequenza cardiaca di 55-90 bpm, PA sistolica ≥ 140 mmHg e/o PA diastolica ≥ 90 mmHg. Criteri di esclusione erano rappresentati da: ipertensione secondaria, patologia coronarica, diabete, obesità (BMI > 30 kg/m²), ictus, disfunzione renale o epatica, patologie tumorali maligne, stato di gravidanza o PA $> 180/110$ mmHg. Infine, 83 dei 453 pazienti ritenuti eleggibili sono stati esclusi per l'esiguità del campione, perdita al *follow-up* e DNA non qualificato. Pertanto, solo 370 pazienti sono stati alla fine inclusi nello studio. I farmaci utilizzati sono stati β -bloccanti, α -bloccanti, calcio-antagonisti, ACE-inibitori e bloccanti del recettore AT1 dell'angiotensina.

La prevalenza dei genotipi CC, CT e TT del polimorfismo del gene KCNH2 (1956, C>T) era rispettivamente del 80.5%, 18.6% e 0.9%. La frequenza dell'allele T era del 10.1% e quella dell'allele C del 89.9%. In 85 pazienti selezionati a random non è stato trovato il polimorfismo KCNH2 (1966-1967insT). La frequenza dell'allele C del polimorfismo KCNH2 (2690, A>C) era del 2.9% e non è stata associata agli effetti dei farmaci antipertensivi.

La riduzione dei valori pressori dopo la somministrazione dei calcio-antagonisti è stata significativamente maggiore nei portatori dell'allele T (CT/TT) rispetto ai portatori del genotipo CC del polimorfismo KCNH2 (1956, C>T). Dopo aggiustamento per sesso, BMI ed età, i valori di *P* per le variazioni della PA diastolica e della PA media alla fine delle 6 settimane risultavano di 0.01 e 0.014 rispettivamente, mentre i valori di *P* per le variazioni nella PA sistolica alla fine delle 4 e delle 6 settimane erano rispettivamente di 0.193 e 0.059. I risultati dell'analisi specifica per genotipo e sesso hanno mostrato una differenza significativa nella riduzione dei valori di PA sistolica dopo 2 settimane (*P*=0.028).

Nei pazienti trattati con i bloccanti dei recettori α e β adrenergici è stata osservata una interazione significativa tra il genotipo KCNH2 (1956, C>T) e l'età e/o il sesso nelle variazioni della PA diastolica e PA media alla fine delle 4 e 6 settimane. L'analisi stratificata per sottogruppi di pazienti ha trovato una differenza significativa nei cambiamenti di PA diastolica e PA media tra i pazienti maschi portatori del genotipo CC e le femmine portatrici alla fine delle 6 settimane, anche se limitata ai pazienti di età >55 anni. Inoltre, è stata vista una differenza significativa nei cambiamenti di frequenza cardiaca, PA diastolica e PA media tra i pazienti portatori del genotipo CC di età ≤ 55 anni rispetto ai pazienti portatori di età >55 anni alla fine delle 4 settimane.

Lo studio indica che gli effetti ipotensivi dei calcio-antagonisti nei pazienti con ipertensione essenziale sono più marcati nei portatori dell'allele T piuttosto che nei *wild-type* del gene KCNH2 (1956, C>T), e che questa associazione è genotipo-sesso dipendente. Zhang et al. (*Circ Res*. 1999, 84: 989–998) hanno riportato un'alta

affinità del verapamil nel bloccare i canali $KCNH2$, simile all'affinità per i canali del Ca^{2+} , un blocco debole del diltiazem e nessun effetto della nifedipina. Questi studi suggeriscono che le azioni dirette sui canali $KCNH2$ dei calcio-antagonisti diidropiridinici sono meno probabili. L'effetto antiossidante dei calcio-antagonisti, invece, può giocare un ruolo chiave nell'aumentare l'attività dei canali $KCNH2$. Così, secondo i risultati di questo studio, i calcio-antagonisti possono interagire con le varianti dei canali $KCNH2$ più debolmente rispetto ai canali *wild-type*. Pertanto, l'inibizione dell'eccitabilità e della contrattilità delle cellule muscolari lisce da parte dei calcio-antagonisti è maggiore nei portatori delle varianti del $KCNH2$, e per questo l'effetto terapeutico nei pazienti in trattamento potrebbe essere superiore nei portatori dell'allele T del $KCNH2$ (1956, C>T). L'azione antiossidante dei calcio-antagonisti può spiegare l'effetto sui portatori dell'allele T, mentre il blocco dei canali del Ca^{2+} può spiegare l'effetto sui portatori del genotipo CC.

Il polimorfismo $KCNH2$ (1956, C>T) è stato associato agli effetti dei bloccanti dei recettori α e β , in maniera dipendente dal sesso e dall'età. È stato trovato che gli effetti degli α e β bloccanti sono superiori negli uomini portatori del genotipo CC rispetto alle donne e nei pazienti di età ≤ 55 anni. Alcuni studi hanno mostrato che l'attivazione della PKA e del cAMP nel reticolo endoplasmatico può aumentare l'espressione del $KCNH2$. Thomas et al. (*Arch Pharmacol.* 2004, 369: 462–472) hanno riportato che la doxazosina può bloccare direttamente il $KCNH2$ e la sensibilità viene influenzata dalla mutazione $KCNH2$ (1956, C>T), mentre altri studi hanno trovato che il celiprololo è coinvolto nella modulazione della funzione endoteliale ed ha effetti antiossidanti. Inoltre, i β -bloccanti possiedono una debole affinità con i canali $KCNH2$, mentre l'atenolo non blocca la corrente I_{kr} , ed i bloccanti dei recettori β_1 possono essere coinvolti nell'espressione degli α_1 , direttamente o indirettamente.

Fino ad ora, pochi studi hanno riportato il meccanismo di funzionamento di queste vie, e l'esatto meccanismo non è ancora chiaro. Questo studio indica che la regolazione dell'attività dei canali $KCNH2$ da parte dei recettori α e β adrenergici, dallo stress ossidativo, da proteine regolatorie, potrebbe avvenire tramite l'interazione con la regione S6.

In conclusione, il polimorfismo $KCNH2$ (1956, C>T), in base all'età ed al sesso, è risultato importante nel determinare la sensibilità ai farmaci coinvolti nella modulazione dell'espressione o delle proprietà dei canali $KCNH2$; potrà, pertanto, essere utile come nuovo *biomarker* per predire la risposta ai calcio-antagonisti ed ai bloccanti dei recettori α e β adrenergici nei pazienti con ipertensione essenziale.

Parole chiave: ipertensione essenziale, calcio-antagonisti, bloccanti dei recettori α e β , $KCNH2$

Riferimento bibliografico

[He F](#) et al. *PLoS one* 2013, 8(4): e61317.

STUDIO DI REPLICAZIONE SULLE VARIANTI GENICHE DI TPMT E ABCC3 SIGNIFICATIVAMENTE ASSOCIATE ALLA PERDITA DI UDITO INDOTTA DA CISPLATINO NEI PAZIENTI PEDIATRICI

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

Il cisplatino è uno tra gli agenti chemioterapici più efficaci nei bambini per il trattamento dei tumori solidi quali l'epatoblastoma ed il tumore al cervello. La sua efficacia nell'epatoblastoma a rischio standard è tale da poter essere impiegato anche in monoterapia con una sopravvivenza a 3 anni superiore all'80%. L'uso del cisplatino è limitato dal rischio di ototossicità indotta dal farmaco, che si manifesta in modo variabile in termini di frequenza e intensità e che può portare, nella sua forma più grave, alla perdita permanente bilaterale dell'udito. La sordità colpisce il 10-25% degli adulti, ma queste percentuali sono probabilmente sottostimate a causa della mancanza di controlli audiometrici prima del trattamento terapeutico e durante il follow-up. Nei bambini, l'ototossicità grave colpisce 26-90% dei pazienti, ma anche episodi di lieve intensità possono avere conseguenze negative sullo sviluppo cognitivo del linguaggio e sull'apprendimento. Fattori clinici quali la dose cumulativa massima di cisplatino impiegata, l'età precoce, l'irradiazione cranica e l'uso concomitante di aminoglicosidi e vincristina sono noti per influenzare la comparsa di questo effetto avverso, ma non sono ancora sufficienti per spiegare la grande variabilità inter-individuale riscontrata e per predire in

modo adeguato i pazienti più a rischio. Recentemente, alcuni polimorfismi nei geni codificanti per gli enzimi tiopurina-S-metiltransferasi (TPMT: rs12201199, rs1800460, rs1142345) e catecol-O-metiltransferasi (COMT: rs9332377, rs4646316) e per il trasportatore ABCC3 (rs1051640) sono stati associati ad un'umentata perdita dell'udito in pazienti pediatriche oncologiche trattate con cisplatino (Ross et al., *Nature Genetics* 2009, 41:1345-9). Lo scopo dello studio proposto da Kusala et al. è stato quindi quello di confermare il ruolo di queste varianti genetiche e di sviluppare un modello predittivo per l'ototossicità da cisplatino che tenga conto di fattori di rischio clinici e genetici.

I partecipanti di entrambi gli studi sono stati reclutati attraverso il consorzio multicentrico canadese di farmacogenomica per sorveglianza sui farmaci (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety, CPNDS): la coorte di replica usata da Kusala et al. è indipendente dalle precedenti coorti di scoperta e validazione di Ross et al. ed è costituita da 155 pazienti pediatriche in trattamento con cisplatino (87 casi con ototossicità di grado ≥ 2 e 68 controlli con profilo audiometrico normale (grado 0)) arruolati tra giugno 2008 e marzo 2011. Le genotipizzazioni sono state eseguite tramite appositi kit GoldenGate dell'Illumina ed i risultati sono stati presentati sia rispetto alla coorte di replica che alla coorte complessiva (combinazione di quelle iniziale e di replica) con 317 pazienti in totale (193 casi, 124 controlli). L'associazione tra i polimorfismi di TPMT e la perdita di udito indotta da cisplatino è stata confermata per tutte e tre le varianti polimorfiche considerate (rs12201199: OR=6,1, $p=0,0013$; rs1800460: OR=3,6, $p=0,038$; rs1142345: OR=4,5, $p=0,011$) ed è rimasta significativa anche nella coorte complessiva dopo un'analisi multivariata aggiustata per fattori clinici quali l'età, il trattamento con vincristina, la co-presenza di tumori a cellule germinali e l'irradiazione craniale (rs12201199: OR=8,9, $p=4 \times 10^{-5}$; rs1800460: OR=6,6, $p=7,3 \times 10^{-4}$; rs1142345 OR=6,1, $p=3,9 \times 10^{-4}$). Analogamente, sono risultati essere fattori genetici di rischio nella coorte combinata anche l'allele G di ABCC3 rs1051640 (OR=2,0, $p=3,3 \times 10^{-3}$; OR=1,8, significativo anche considerando solo la coorte di replica, $p=0,036$) e le due varianti di COMT rs9332377 e rs4646316 (rispettivamente, OR=1,9, $p=0,043$ e OR=1,8, $p=6,8 \times 10^{-3}$; non significative nella coorte di replica). È stato quindi sviluppato un modello predittivo che unisce 3 varianti geniche risultate significative nella coorte combinata (TPMT rs12201199, ABCC3 rs1051640 e COMT rs4646316) con variabili cliniche (età del paziente, il trattamento con vincristina, tumore a cellule germinali e l'irradiazione cranica). Questo modello migliora significativamente la previsione del rischio di sordità rispetto ad un modello basato esclusivamente sui fattori di rischio clinici (analisi ROC, area sotto la curva 0,79 vs 0,71, $p=0,00048$) e consente inoltre di migliorare l'identificazione dei pazienti ad alto rischio (con sensibilità del 50,3 ed una specificità del 92,7%) rispetto all'uso dei fattori genetici da soli. Il contributo genetico di TPMT è predominante nell'identificazione dei pazienti ad alto rischio, mentre quello di ABCC3 rs1051640 e COMT rs4646316 è risultato particolarmente importante per la stratificazione dei pazienti tra rischio standard ed intermedio. Considerando il meccanismo molecolare alla base delle associazioni rilevate, la perdita di attività TPMT dovuta al polimorfismo genetico potrebbe determinare un aumentato rischio nella tossicità da cisplatino, influenzando il cross-linking del cisplatino a livello delle purine del DNA. Un altro possibile meccanismo consiste nell'accumulo di S-adenosilmetionina, dovuto ad una riduzione nell'attività di TPMT. Per quanto riguarda ABCC3, esso è un trasportatore che media l'efflusso di anioni organici, xenobiotici e coniugati del glutatione. Uno dei meccanismi di detossificazione del cisplatino consiste proprio nella coniugazione del metabolita attivo da parte del glutatione, rendendo il composto più anionico. Ciò consente un'eliminazione aumentata del cisplatino, mediante estrusione del metabolita da parte di una pompa ATP-dipendente, come ABCC3. Sono tuttavia necessari ulteriori studi funzionali per chiarire esattamente il meccanismo mediante cui le varianti di TPMT, COMT e ABCC3 determinano l'ototossicità indotta dal cisplatino. Se questi risultati fossero ulteriormente confermati, l'uso di questi polimorfismi potrebbe rivelarsi utile per una migliore gestione clinica del cisplatino, favorendone un uso più sicuro.

Lo studio conferma che i polimorfismi di TPMT, combinati con quelli di ABCC3 e COMT, sono associati ad un'umentata incidenza di ototossicità in pazienti pediatriche in trattamento con cisplatino. Pazienti a più alto rischio di ototossicità moderata o severa potrebbero essere trattati con farmaci alternativi, essere monitorati per il loro profilo audimetrico o ricevere agenti otoprotettivi.

Parole chiave: cisplatino, ototossicità, oncologia pediatrica, farmacogenomica, studio di associazione, replicazione

Riferimento bibliografico: [Pussegoda K](#) et al. *Clin Pharmacol Ther* 2013 Apr 10 [Epub ahead of print].

VARIANTI NEI GENI RESPONSABILI DEL METABOLISMO DEL TAMOSSIFENE: STUDIO CASO-CONTROLLO SUL RISCHIO DI CONTRARRE CANCRO AL SENO CONTROLATERALE NELLA POPOLAZIONE WECARE

A cura della Dott.ssa Eleonora Turrini

Il gruppo *Early Breast Cancer Trailists' Collaborative* ha dimostrato che, in donne affette da tumore al seno di età inferiore ai 50 anni con recettore estrogeno positivo (ER+) o incognito, la somministrazione di tamossifene per una media di 5 anni diminuisce il rischio di contrarre cancro al seno controlaterale (CBC) rispetto a donne non trattate con il farmaco (HR=0.61, 95% CI 0.50, 0.73). Nonostante i chiari benefici terapeutici del tamossifene, la risposta clinica varia notevolmente da soggetto a soggetto. La presenza di varianti geniche nei geni responsabili del metabolismo e trasporto del tamossifene può alterare il metabolismo, l'attività e la distribuzione del farmaco e dei suoi metaboliti, influenzando l'efficacia del trattamento. I geni responsabili del metabolismo quali CYP2D6, CYP3A5 e SUL1A1 sono stati coinvolti nel rischio di recidive e nella sopravvivenza senza ricadute, spesso in maniera controversa, soprattutto per quel che riguarda il CYP2D6. Nessuno studio precedentemente condotto si è interessato del ruolo delle varianti geniche nei geni responsabili del metabolismo e rischio di sviluppare CBC. Il presente studio si interroga quindi sul ruolo di varianti geniche in CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, SULT1A1 e UGT2B15 ed il rischio di sviluppare CBC nella popolazione WECARE (*Women's Environment Cancer and Radiation Epidemiology*), tramite uno studio caso-controllo di donne affette da CBC (caso) e cancro al seno unilaterale (UBC) (controllo).

Nella popolazione in studio i casi sono rappresentati da donne il cui cancro al seno è stato diagnosticato prima dei 55 anni tra il 1985 e il 2000, il cancro era invasivo, ma non si era diffuso oltre i linfonodi regionali. A questo primo tumore ha fatto seguito un secondo tumore in situ o un cancro al seno controlaterale almeno un anno dopo. La popolazione dei controlli comprende pazienti con tumore al seno invasivo senza nessun'altra manifestazione di tumore negli anni successivi. Tutte le pazienti reclutate nello studio erano vive al momento in cui sono state contattate ed in grado di completare il questionario e di donare il campione di sangue. Un totale di 998 donne affette da CBC e 2112 affette da UBC sono state definite idonee per l'arruolamento come casi e controlli, rispettivamente. Di queste, 708 casi e 1399 controlli hanno completato il questionario e fornito il campione di sangue. Quattro soggetti sono stati esclusi perché non è stato possibile genotipizzare le mutazioni ATM, BRCA1 e BRCA2. Per minimizzare, inoltre, le differenze ancestrali nella frequenza del genotipo tutte le analisi sono state ristrette a donne di razza caucasica. L'analisi è stata condotta su 112 SNPs in 8 diversi geni: 6 in CYP2B6, 4 in CYP2C9, 9 in CYP2D6, 7 in CYP3A4, 17 in CYP3A5, 62 in CYP2C19, 3 in SULT1A1 e 4 in UGT2B15.

La popolazione dei casi e dei controlli è risultata simile per tutte le caratteristiche selezionate. 296 casi di CBC e 635 di UBC avevano alla diagnosi del primo tumore ER+. Di queste pazienti, il 36% dei casi e il 45% dei controlli ER+ hanno ricevuto il tamossifene come parte della loro terapia antitumorale. Dei 162 casi e 287 controlli ER- hanno ricevuto tamossifene 16 casi e 33 controlli. In seguito ad analisi multivariata, il tamossifene è stato associato ad una riduzione significativa del rischio di contrarre CBC in tutte le donne (RR=0.8, 95% CI 0.6 1.0, P = 0.04), ed in misura maggiore nelle donne ER+ (RR=0.6, 95%CI 0.4 1.0 P = 0.04). Tuttavia, nessuna associazione significativa è stata riscontrata per le varianti geniche e il rischio di contrarre CBC nelle donne che assumevano tamossifene. L'analisi non risulta significativa nemmeno in seguito all'utilizzo del modello co-dominante dell'ereditarietà, o a stratificazione per stato di ER, o considerando le mutazioni di BRCA o quando l'analisi è stata aggiustata a seconda della diversa chemioterapia. Nello specifico, tra le pazienti che hanno ricevuto tamossifene come parte del trattamento chemioterapico per il primo tumore al seno riscontrato, la variante rs1057910 di CYP2C9, nota per essere associata ad una ridotta attività dell'enzima, non è stata correlata al rischio di CBC (RR=1.3, 95%CI 0.7 2.4). Allo stesso modo, nonostante rs4244285 del CYP2C19 sia associato ad una mancata attività enzimatica, nel presente studio non è stata trovata alcuna evidenza con la successiva manifestazione di CBC. Nemmeno le varianti rs28371725 e rs3892097 del CYP2D6, associate rispettivamente a diminuzione e mancata attività dell'enzima, sono associate al rischio di CBC. Infine, neanche rs776746 del CYP3A5, variante associata a bassa attività enzimatica, è correlata al rischio di contrarre CBC in donne che assumevano tamossifene.

Nessuna associazione significativa, con approccio tagSNP, è stata trovata tra rischio di contrarre CBC come tumore secondario e le varianti genetiche analizzate nei geni responsabili del metabolismo del tamossifene, né in donne trattate né in quelle non trattate col farmaco.

Utilizzando l'approccio tagSNP, la variazione genetica in geni associati al metabolismo del tamossifene non è associata al rischio di CBC in donne che assumono il farmaco e non spiega l'insorgenza sporadica di CBC in donne che ricevono il tamossifene. Questo incentiva l'ampliamento dello studio verso l'approccio sistematico a livello dell'intero genoma.

Parole chiave: cancro al seno contro laterale, tamossifene, SNP

Riferimento bibliografico

[Brooks JD](#) et al. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2013, 4(1):35-48

GENI DELLA RIPARAZIONE DEL DNA ASSOCIATI CON *OUTCOME* CLINICO NEL CANCRO OVARICO EPITELIALE TRATTATO CON CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il cancro all'ovaio è la principale causa di morte tra tutte le malattie ginecologiche. Nel primo stadio, libero da sintomi, circa due/terzi dei pazienti sviluppa metastasi linfonodali e peritoneali; l'*overall survival* in caso di cancro in stadio avanzato è di 5 anni nel 20-25% dei casi e solitamente il trattamento chirurgico da solo è insufficiente, rendendo di fatto necessario il trattamento con chemioterapia. La prima linea standard di chemioterapia è una combinazione di platino con ciclofosfamide o paclitaxel somministrata dopo l'intervento; tuttavia il 30% dei pazienti presenta una resistenza intrinseca ad essa.

Il platino agisce mediante la formazione di cross-legami inter ed intra DNA, e quindi mediante modificazione della conformazione del DNA può avere effetti sulla replicazione e sintesi di quest'ultimo (Reed E. *Cancer Treat Rev.* 1998, 24(5):331-44). Uno dei meccanismi per mezzo del quale le cellule tumorali sviluppano resistenza al platino è un'aumentata capacità di riparare il DNA mediante 4 *pathway* principali: il BER (*base excision repair*), il NER (*nucleotide excision repair*), DSBR (*double strand break repair*) e MMR (*mismatch repair*).

Studi *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato che geni con un importante ruolo nel BER e nel NER sono coinvolti nella farmacocinetica dei farmaci basati sul platino e nella resistenza ad essi (Yu D et al. *Clin Cancer Res.* 2008, 14(9): 2878-86); di conseguenza polimorfismi in qualsiasi dei geni del BER o del NER potrebbero contribuire alle variazioni inter-individuali nella risposta farmacologica.

In questo studio sono stati analizzati 8 polimorfismi a singolo nucleotide dei geni XPC (rs2228000, rs2228001), XPD (rs1799793, rs13181) e XRCC1(rs1799782, rs25489, rs25487) ed investigata la loro associazione con la risposta a chemioterapia basata sul platino, in pazienti con cancro ovarico epiteliale. Sono stati inclusi un totale di 213 soggetti di nuova diagnosi, istologicamente confermati per cancro ovarico. L'età media era di 54 anni (range 22-75); le pazienti con cancro allo stadio iniziale avevano ricevuto tra i 3 ed i 5 cicli di chemioterapia dopo l'operazione chirurgica, mentre quelle in stadio avanzato tra i 6 ed i 9 cicli. *Overall survival* (OS) e *progression-free survival* (PFS) sono state entrambe utilizzate per valutare lo stato di sopravvivenza delle pazienti.

Tra tutti i soggetti, 140 (65.7%) hanno risposto alla chemioterapia di prima-linea (tempo medio di ricaduta = 35.5 mesi), mentre 73(34.3%) non hanno risposto (tempo medio di ricaduta = 4 mesi).

Dall'analisi della distribuzione degli SNPs è emerso che per rs2228000 Ala499Val, il genotipo Ala/Ala era significativamente più diffuso tra i pazienti con tumore in stadio avanzato rispetto a quelli in stadio iniziale (p= 0.03).

Per quanto riguarda l'associazione SNPs - *outcome* clinico, è stato osservata una significatività per XPC rs2228001; infatti le PFS medie per pazienti con genotipo Lys/Lys e Lys/Gln+ Gln/Gln erano rispettivamente di 25 e 12 mesi (p=0.039) e l'OS media di 31.1 e 27.8 mesi (p=0.048) evidenziando quindi un'associazione della sopravvivenza con il medesimo polimorfismo. Pazienti con le varianti Lys/Gln o

Gln/Gln avevano una PFS ed un OS medie minori rispetto a quelli con Lys/Lys. L'analisi multivariata di Cox ha infine suggerito che pazienti con cancro ovarico epiteliale con un allele Gln avevano un aumentato rischio di decesso (HR=1.75, 95% CI=1.06-2.91).

Nessuna ulteriore associazione è stata riscontrata per gli altri polimorfismi analizzati.

In conclusione, questo studio ha evidenziato una possibile correlazione tra lo SNP rs2228001 Lys933Gln del gene XPC e *outcome* clinico in pazienti affetti da cancro ovarico epiteliale trattati con chemioterapia basata sul platino, indicando in XPC un ipotetico *biomarker* nella chemioterapia personalizzata per pazienti affetti da questa tipologia di cancro

Parole chiave : cancro ovarico epiteliale, chemioterapia basata sul platino, geni della riparazione del DNA

Riferimento bibliografico

[Kang S](#) et al. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013, 14(2):941-6.

LA RISPOSTA SINTOMATICA ALLA TERAPIA CON FARMACI ANTIARITMICI È MODULATA DA UN COMUNE POLIMORFISMO A SINGOLO NUCLEOTIDE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBRILLAZIONE ATRIALE

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

La fibrillazione atriale è una delle più comuni forme di aritmia cardiaca ed è caratterizzata da una forte irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri. In presenza di tale anomalia, le normali contrazioni atriali vengono sostituite da movimenti caotici che risultano inefficaci ai fini della propulsione del sangue. La prevalenza della fibrillazione atriale è dello 0.5% nella popolazione adulta ed il rischio di esserne affetti aumenta con l'età e con la concomitante presenza di altre patologie cardiocircolatorie, come ipertensione arteriosa, ischemia e patologie valvolari. Recenti studi *genome-wide* hanno identificato tre loci sui cromosomi 4q25 (vicino al gene PITX2), 16q22 (nel gene ZFHX3) e 1q21 (nel gene KCNN3) che risultano essere associati alla fibrillazione atriale tipica o primitiva. Dato che le varianti geniche implicate nella suscettibilità individuale alla patologia possono avere un ruolo anche nella risposta farmacologica, gli Autori di questo studio hanno valutato l'impatto di 4 polimorfismi a singolo nucleotide (rs2200733 e rs10033464 sul cromosoma 4q25; rs7193343 e rs13376333, rispettivamente dei geni ZFHX3 e KCNN3) sulla risposta al trattamento terapeutico con farmaci antiaritmici, in un gruppo di pazienti affetti da fibrillazione atriale.

Lo studio prospettico è stato condotto su 676 pazienti caucasici, affetti da fibrillazione atriale (tipica o primitiva) ed iscritti al registro "Vanderbilt". Tali pazienti sono stati suddivisi in due coorti, di cui una esplorativa (N=478) e una di validazione (N=198). *Criteri di inclusione*: età superiore ai 18 anni; storia documentata di fibrillazione atriale; concomitante utilizzo di almeno un farmaco antiaritmico. La risposta alla terapia antiaritmica è stata definita come successo nel controllo del ritmo cardiaco, con una riduzione di almeno il 75% dei sintomi tramite trattamento per almeno 6 mesi con lo stesso farmaco. La mancata risposta alla terapia è stata, invece, definita come una riduzione inferiore al 75% dei sintomi da fibrillazione atriale, a cui è conseguita una modifica dell'approccio terapeutico o l'impiego di una terapia non farmacologica (ad es. ablazione del nodo atrio-ventricolare o impianto di pacemaker). Il DNA è stato estratto da sangue periferico tramite kit commerciale. La genotipizzazione degli SNPs rs2200733 e rs10033464 è avvenuta tramite tecnica di real-time PCR, reazione di *primer-extension* (iPlex reaction) e spettrometria di massa con desorbimento/ionizzazione laser assistito da matrice. Le restanti due varianti genetiche rs7193343 e rs13376333 sono state genotipizzate tramite saggi TaqMan.

Coorte esplorativa: l'83% (N=330/478) dei pazienti risponde alla terapia antiaritmica. Unicamente la variante genetica rs10033464 risulta associata alla risposta alla terapia con antiaritmici nei pazienti affetti da fibrillazione atriale tipica. Più specificatamente, i portatori dell'allele ancestrale per lo SNP rs10033464 rispondono meglio al trattamento antiaritmico rispetto ai portatori dell'allele mutato (OR=4.7; 95% CI: 1.83-12; P= 0.0013). Inoltre, i pazienti wild-type per la variante rs10033464 rispondono meglio agli antiaritmici di classe III (P=0.02), mentre i portatori dell'allele mutato rispondono meglio a quelli di classe I (P=0.02).

Coorte di validazione: il 72% (N=143/198) dei pazienti risponde alla terapia con antiaritmici. Come nella corte esplorativa, anche in quella di validazione la variante genetica rs10033464 è un fattore predittivo indipendente di risposta alla terapia con antiaritmici nei pazienti portatori dell'allele ancestrale rispetto ai portatori dell'allele mutato (OR: 1.5; 95% CI: 1.02-3.06; P=0.04).

Inoltre, in entrambe le coorti tale variante genetica è significativamente associata alla recidiva di fibrillazione atriale a 12 mesi di follow-up: i pazienti portatori dell'allele mutato per rs10033464 presentano una più frequente comparsa di fibrillazione atriale recidiva rispetto ai portatori dell'allele ancestrale (*Coorte esplorativa*: OR: 3.27, 95% CI: 1.7-6, P<0.001; *Coorte di validazione*: OR: 4.3, 95% CI: 1.98-9.4, P<0.001).

Questo studio dimostra un'importante interazione farmacogenetica tra un comune SNP sul cromosoma 4q25 (rs10033464) e la risposta alla terapia con farmaci antiaritmici in pazienti affetti da fibrillazione atriale. Il potenziale meccanismo tramite il quale le varianti genetiche sul cromosoma 4q25 possano modulare la risposta al trattamento antiaritmico non è al momento noto. Tuttavia, è noto che la variante rs10033464 è localizzata in prossimità di PITX2, un gene essenziale nello sviluppo embrionale del nodo seno-atriale e che alterazioni della funzionalità di PITX2 sono note indurre malformazioni cardiache, tra cui difetti cardiaci settali ed anomalie dell'asimmetria sinistra-destra. Dato che recentemente sono state individuate altre varianti, anch'esse localizzate a livello del cromosoma 4q25, come possibili fattori di suscettibilità a patologie cardiache, non si può escludere il loro coinvolgimento nella risposta alla terapia con farmaci antiaritmici. *Punti di forza dello studio*: il disegno dello studio con coorte esplorativa e di validazione; nonostante l'analisi sia retrospettiva, i pazienti sono stati arruolati in modo prospettico e la risposta alla terapia con farmaci antiaritmici è stata definita *a priori*, senza conoscere il genotipo del paziente. *Limiti*: non è stato possibile valutare nella corte di validazione l'effetto allelico tramite modello genetico additivo, a causa della ridotta numerosità del campione; sebbene entrambe le coorti dello studio risultino simili per le caratteristiche demografiche di base, i pazienti affetti da fibrillazione atriale tipica nella coorte di validazione presentano differenze rispetto a quelli nella coorte esplorativa per i parametri relativi alla dimensione atriale sinistra e alla frazione di eiezione ventricolare sinistra.

In conclusione, il polimorfismo rs10033464 sul cromosoma 4q25 modula la risposta alla terapia antiaritmica in pazienti affetti da fibrillazione atriale.

Parole chiave: fibrillazione atriale, farmaci antiaritmici, risposta alla terapia, cromosoma 4q25, rs10033464

Riferimento bibliografico

[Parvez B](#) et al. *J Am Coll Cardiol* 2012, 60(6):539-45.

IL PROFILO FARMACOGENETICO DEL CD133 È ASSOCIATO AL TASSO DI RISPOSTA E ALLA SOPRAVVIVENZA LIBERA DA PROGRESSIONE NEI PAZIENTI CON CANCRO COLORETTALE METASTATICO TRATTATI CON BEVACIZUMAB

A cura della Dott.ssa Virginia Paribello e del Dott. Vittorio Simeon

Il CD133 è una glicoproteina di membrana identificata come marker di cellule staminali in diversi tessuti, sia sani che tumorali. Studi recenti suggeriscono che il CD133 sia un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza globale e libera da malattia. La sua espressione nelle cellule tumorali è associata ad angiogenesi tumorale, a comparsa di recidiva e a radiochemioresistenza. Il CD133 è stato associato sia in vitro sia in vivo alla crescita e alla progressione tumorale (Ricci-Vitiani L et al. *Nature* 2007, 445: 111–115; Puglisi MA et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009, 13: 55–62). In particolare, nel cancro coloretale il CD133 è stato proposto come marker per l'identificazione delle cellule staminali tumorali (CSC), anche se i dati in letteratura sono alquanto discordanti (Ferrandina G et al. *Expert Opin Ther Targets* 2009, 13: 823–837; Pohl A et al. *Clin Colorectal Cancer* 2008, 7: 92–98). Infatti le CSC hanno molte caratteristiche comuni alle cellule staminali normali, compresa la capacità di autorinnovarsi, il controllo omeostatico, il sostentamento della crescita tumorale e il differenziamento, seppure aberrante come nel caso del cancro coloretale metastatico (mCRC). Di recente il valore di CD133 come marker delle cellule staminali tumorali

è stato messo in discussione dalla dimostrazione di una sua distribuzione ubiquitaria anche in cellule terminalmente differenziate.

Il bevacizumab (BV) è un anticorpo monoclonale efficace come chemioterapico nel trattamento in prima linea dei pazienti con mCRC.

In questo studio proposto da Pohl A et al. su *The Pharmacogenomics Journal* è stata analizzata la correlazione tra i livelli di espressione genica e le varianti germinali (rs3130, rs2286455 e rs2240688) potenzialmente funzionali in CD133 capaci di predire l'*outcome* clinico nei pazienti con cancro coloretale metastatico, trattati in prima linea con il 5-fluorouracile, oxaliplatino e BV. Ad ulteriore conferma, sono state studiate le possibili correlazioni tra le espressioni geniche delle cellule CD133, del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) e dei suoi recettori (VEGFR-1, -2 e -3). L'*endpoint* primario di questo studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposta alla terapia (RR). La PFS è stata calcolata dalla data del primo trattamento con FOLFOX/BV o XELOX/BV fino a progressione della malattia o morte. In mancanza di progressione della malattia o in caso di sopravvivenza del paziente all'ultimo follow-up, la PFS è stata calcolata alla data dell'ultimo follow-up. La risposta è stata valutata ogni sei settimane, definita e differenziata come segue:

- risposta completa (scomparsa di tutte le lesioni, risposta parziale, riduzione di almeno il 30% delle lesioni),
- malattia stabile (né sufficiente riduzione, né sufficiente progressione della malattia),
- progressione della malattia (aumento del 20% delle lesioni o comparsa di una o più nuove lesioni).

Per questo studio sono stati reclutati 91 pazienti (54 uomini e 37 donne, età media di 56 anni) con adenocarcinoma coloretale primario, sia metastatico che ricorrente (<http://www.clinicaltrials.gov>, NCT00070122) e genotipizzati con successo per rs3130, rs2240688 e rs2286455. Le distribuzioni etniche dei partecipanti allo studio sono state: 37 bianchi (41%), 21 asiatici (23%), 28 ispanici (31%) e 5 afroamericani (5%). Non ci sono state differenze significative nella distribuzione delle tre varianti genetiche di CD133 nei pazienti in studio. Tutti i pazienti hanno ricevuto il trattamento di prima linea con FOLFOX/BV o XELOX/BV tra aprile 2004 e gennaio 2009 presso l'University of Southern California/Norris Comprehensive Cancer Center o presso il Los Angeles County/University of Southern California Medical Center. Da 54 pazienti sono stati ottenuti campioni di tumore primario, mentre i campioni di sangue, disponibili per la genotipizzazione, sono stati ottenuti da tutti i 91 pazienti partecipanti. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso. Le informazioni del follow-up e i dati clinici sono stati raccolti attraverso un database prospettico e attraverso la revisione retrospettiva delle cartelle.

Dei 91 pazienti, 31 sono morti nel corso dello studio e non hanno raggiunto la sopravvivenza globale media. La durata del follow-up è stata di 28.7 mesi, la PFS media è risultata di 12.4 mesi (intervallo di confidenza 95%: 8,3-15,2). I livelli di espressione genica sono stati determinati quantitativamente dai 54 pazienti mediante real-time (RT)PCR, mentre le tre varianti della linea germinale del gene CD133 sono state determinate dal DNA genomico dei 91 pazienti mediante PCR con enzimi di restrizione. Gli alti livelli di espressione genica delle cellule CD133 (>7.76) erano associati significativamente ad una risposta tumorale maggiore (RR=86%) rispetto ai pazienti con livelli bassi (≤ 7.76 , RR=38%, $P=0.003$), indipendentemente dai livelli genetici di VEGF e dei suoi recettori. Tuttavia, non è stata evidenziata in questo studio alcuna differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione tra i pazienti con alti e bassi livelli di espressione di CD133. Nessuno dei tre polimorfismi di CD133 è risultato significativamente associato alla risposta tumorale e/o alla PFS. I livelli di espressione genica delle cellule CD133 erano associati significativamente ai livelli di RNA messaggero dei recettori (VEGFR-1, $P=0.01$ VEGFR-2 e -3, $P=0.05$). L'analisi combinata di due polimorfismi nel gene CD133 (rs2286455 e rs3130) ha mostrato un'associazione significativa delle varianti alleliche con la PFS (18.5 mesi vs 9.8 mesi, $P=0.004$). L'analisi multivariata ha dimostrato che le varianti alleliche nella popolazione in studio rappresentano un fattore prognostico indipendente alla sopravvivenza libera da progressione ($P=0.002$).

Questi risultati suggeriscono che il CD133 è un marker predittivo per il trattamento standard di prima linea con BV in mCRC. Tuttavia, questo studio ha diversi limiti. Tutti i pazienti sono stati trattati con FOLFOX/BV e XELOX/BV senza un braccio di controllo che abbia ricevuto solo FOLFOX / XELOX. Questo studio evidenzia che l'espressione di CD133 è diffusa sulla superficie della maggior parte delle cellule tumorali di campioni tissutali di cancro coloretale. Nonostante CD133 sia attualmente utilizzato come uno dei più

importanti marker di CSC, questa peculiarità non è associata ad una specifica funzione di regolazione dell'espressione di geni o proteine tipicamente alterati nei *pathway* delle CSC. Si può concludere, quindi, che CD133 non è necessario per il mantenimento dello status delle CSC, ma i risultati di questo studio dimostrano che i pazienti con alti livelli intra-tumorali di espressione genica di CD133 possono beneficiare del trattamento con l'inibitore dell'angiogenesi BV, associando a CD133 un ruolo predittivo nel trattamento anti-VEGF. I dati riportati da Pohl A et al. sono i primi a dimostrare questo tipo di associazione che di conseguenza necessita di essere validata ed ulteriormente studiata con altri studi prospettici.

Il CD133 è un marker predittivo per il trattamento standard di prima linea con BV nel mCRC.

Parole chiave: bevacizumab, CD133, cancro coloretale, marcatori predittivi

Riferimento bibliografico

[Pohl A](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2013, 13(2):173-80.



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

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

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

sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

SIF – FARMACOGENETICA

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

Registrazione del Tribunale di Milano n° 180 data 31/03/2010 - ISSN 2282-4758

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 Sarah Cargin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Raffaella Franca (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Virginia Paribello (Università di Salerno) Dott.ssa Gloria Ravagnini (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 redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF-Farmacogenetica" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
