



SIF - FARMACOGENETICA



Newsletter Numero 53 – Luglio 2013

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

Sommario

- Associazione tra i polimorfismi del CYP2B6 e la SJS/TEN indotta da nevirapina: studio di farmacogenetica
- Varianti genetiche associate con la dose di warfarina in individui afro-americani: uno studio di associazione genome-wide
- Effetto di polimorfismi comuni a singolo nucleotide nei geni del *pathway* metabolico dell'acido acetilsalicilico sulla reattività piastrinica di pazienti con diabete mellito di tipo 2
- La resistenza al trattamento con antidepressivi è associata a polimorfismi del gene della leptina, ad una riduzione dell'espressione dell'mRNA della leptina e ad un decremento dei suoi livelli sierici
- Ruolo degli SNPs di XRCC3, XRCC1, XPD, nell'outcome a chemioterapia in pazienti affetti da cancro al seno in stadio iniziale
- Farmacogenetica delle popolazioni indiane d'America: analisi del CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 nella Confederazione Salish e Tribù Kootenai

ASSOCIAZIONE TRA I POLIMORFISMI DEL CYP2B6 E LA SJS/TEN INDOTTA DA NEVIRAPINA: STUDIO DI FARMACOGENETICA

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

La sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) sono rare ma gravi patologie caratterizzate da vescicole cutanee ed erosioni delle membrane mucose. Entrambe sono complesse reazioni di ipersensibilità causate da farmaci in circa il 75% dei casi; infezioni virali e micoplasma sono state anche riportate come cause potenziali. La TEN colpisce nella popolazione generale ogni anno approssimativamente 0,4-1,2 individui per milione, mentre la SJS insorge più frequentemente, colpendo circa 1 individuo su 6 per milione ogni anno. Il tasso di mortalità è di circa il 10% nella SJS, 30% nella SJS/TEN sovrapposte e 50% nella TEN. Sebbene siano reazioni rare, un certo numero di farmaci sono spesso associati alla loro insorgenza, inclusi i sulfamidici, la carbamazepina, la fenitoina, l'allopurinolo e la nevirapina (NVP). La NVP è un analogo non-nucleosidico inibitore della trascrittasi inversa (NNRTI) ampiamente prescritto per l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Sebbene generalmente ben tollerata ed efficace, alcuni individui esposti alla NVP sperimentano severe reazioni avverse cutanee, incluse la SJS/TEN durante le prime settimane di terapia (in media 12 giorni dopo l'inizio della terapia). Diverse caratteristiche della ipersensibilità alla NVP suggeriscono che fattori genetici potrebbero giocare un ruolo predisponente importante. I risultati di studi recenti, che hanno valutato l'influenza della variabilità genetica nella risposta al trattamento con NNRTI, suggeriscono che lo sviluppo di SJS/TEN dipenda da un meccanismo immunitario. I dati provenienti da studi su cinesi Han e popolazioni del sud-est asiatico indicano una

correlazione tra alcuni alleli HLA (HLA-B*58:01 e HLA B*15:02)–la SJS/TEN indotta da allopurinolo o carbamazepina (Hung SI et al. *Pharmacogenet Genomics* 2006 16 4:297–306, TassaneeyakulW et al. *Pharmacogenet Genomics* 2009 19 9:704–709). Molti studi hanno analizzato il contributo genetico all'ipersensibilità da NVP, includendo rash ed altre reazioni avverse cutanee (Yuan et al. 2011 *AIDS* 25 10:1271–1280, Vitezica ZG et al. 2008 *AIDS* 22 4:540–541). L'HLA-DRB1*01 ed i polimorfismi del gene *CYP2B6* sono stati associati all'insorgenza di rash da NVP. Un altro studio recente ha identificato il coinvolgimento dell'allele HLA-B*35:05 nel rash da NVP in una popolazione Thai (Chantarangsu S et al. 2009 *Pharmacogenet Genomics* 19:139–146). Inoltre, un polimorfismo dell'*ABCB1* (membro 1 della sottofamiglia B dell'ATP-binding cassette) noto anche come *MDR1* (codificante la *multidrug resistance protein 1*) è stato associato ad un minore rischio di sviluppare epatotossicità (Ciccacci C et al. 2010 *Pharmacogenomics* 11 1:23–31). Il polimorfismo rs2125739 dell'*ABCC10* (codificante la *multidrug resistance-associated protein 7*) è stato recentemente associato con le concentrazioni plasmatiche di NVP (Liptrott NJ et al. 2012 *Pharmacogenet Genomics* 22 1:10–19). Diversi studi hanno, infine, sottolineato il ruolo nell'epatotossicità da NVP del polimorfismo del gene *CYP2B6* (516G>T), con il genotipo 516TT associato a più elevate concentrazioni plasmatiche (Rotger M et al. 2005 *Pharmacogenet Genomics* 15 1:1–5).

Ad oggi nessuno studio, tuttavia, ha valutato il coinvolgimento di fattori genetici nella SJS/TEN da NVP: i polimorfismi dei geni dei citocromi che metabolizzano il farmaco o di trasportatori sono stati studiati solo in relazione all'epatotossicità ed al rash cutaneo. Per questo, è stato condotto questo studio retrospettivo in una popolazione del Mozambico trattata con NVP, per verificare se la variabilità genetica dei geni dei citocromi metabolizzanti la NVP (*CYP2B6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*) o dei trasportatori (*ABCB1* e *ABCC10*) potrebbe essere coinvolto nella suscettibilità alla SJS/TEN.

Sono stati reclutati pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione a base di NVP (azidotimidina/stavudina+lamivudina e NVP) secondo i criteri DREAM (un'iniziativa integrata per il trattamento dell'AIDS in Mozambico) in 3 centri. I casi sono stati selezionati in base alla diagnosi clinica di sviluppo di esantema, soprattutto insorgente al tronco, coinvolgente più del 10% della superficie corporea e le mucose. In questi pazienti le lesioni cutanee non avevano dato prurito e dal clinico che ha fatto la diagnosi sono stati osservati distacchi cutanei. Sono stati anche scelti dei controlli dagli stessi centri sulla base dell'assenza di SJS/TEN durante almeno 4 anni di terapia con NVP. Il protocollo comprendeva il monitoraggio dei valori delle transaminasi, la carica virale e le cellule CD4 prima e dopo l'inizio della terapia. Sono stati analizzati gli esoni 4, 5 e 7 del gene *CYP2B6*, gli esoni 21 e 26 del gene *ABCB1*, l'esone 14 del gene *ABCC10*, l'rs2740574 e l'rs776746 del *CYP3A4* e del *CYP3A5* rispettivamente.

Sono stati reclutati retrospettivamente 27 pazienti che avevano sviluppato SJS/TEN (in media dopo 29 giorni di terapia con NVP) e 78 controlli. Tutti i pazienti erano donne. Non sono state riscontrate differenze significative nelle caratteristiche cliniche dei casi e dei controlli. La distribuzione dei genotipi G516T e T983C del *CYP2B6* ha evidenziato una differenza tra casi e controlli, suggerendo un'associazione significativa tra le varianti del *CYP2B6* e la suscettibilità alla SJS/TEN. L'SNP G516T in eterozigosi ed omozigosi è risultato più frequente nei casi rispetto ai controlli (51,9 e 29,6% vs. 48,7 e 16,7%, rispettivamente). Gli individui portatori delle varianti sembravano avere un rischio due volte maggiore di sviluppare SJS/TEN, sebbene la differenza non fosse significativa ($P=0,064$). inoltre, il rischio per un portatore della variante omozigote era 3.32 volte superiore rispetto al *wildtype* ($P=0,063$). La variante T983C in omozigosi è stata trovata solo nei casi (11.1 vs. 0% nei controlli). Inoltre è stata rilevata una più alta frequenza di eterozigosi tra i casi rispetto ai controlli (14.8 vs. 10.3%, rispettivamente). L'allele C, inoltre, è stato associato significativamente con un più alto rischio di SJS/TEN (OR 4.2, $P=0.0047$). Dallo studio non è emersa nessuna associazione tra gli SNP degli altri citocromi (*CYP3A4* e *CYP3A5*) e dei trasportatori (*ABCB1* e *ABCC10*). La valutazione degli aplotipi tra i due SNP del *CYP2B6* ha mostrato solo un paziente nel gruppo dei casi con entrambe le varianti di rischio, mentre l'aplotipo *wildtype* è risultato protettivo per l'insorgenza di SJS (OR=0.33, $P=0.0016$). L'aplotipo GC (contenente l'allele *wildtype* dell'SNP G516T e la variante del T983C) è sembrato contribuire alla suscettibilità alla SJS/TEN più dell'aplotipo TT (contenente la variante del G516T e l'allele *wildtype* del T983C). I pazienti con entrambi gli alleli *wildtype* (GG/TT) erano presenti solo nel gruppo di controlli (30.7% controlli vs.0% casi) mentre i pazienti con GG/CC e TT/TC erano presenti solo nel gruppo dei casi (circa 15%).

In questo studio è stata valutata l'associazione tra le varianti genetiche degli enzimi metabolizzanti e dei trasportatori e la SJS/TEN in pazienti del Mozambico con HIV in terapia con NVP. Queste patologie, sebbene rare, sono caratterizzate da elevata mortalità. Nonostante la fisiopatologia rimanga sconosciuta, studi precedenti suggeriscono un coinvolgimento del sistema immunitario alla base di una risposta citotossica contro le cellule epidermiche. Alcuni studi hanno riportato un'associazione tra alleli HLA-B e la SJS/TEN indotta da allopurinolo o carbamazepina in popolazioni asiatiche. Questi risultati non sono stati confermati in altre popolazioni, suggerendo un coinvolgimento di altri alleli. I risultati di questo studio evidenziano una forte associazione tra l'SNP T983C del *CYP2B6* e la suscettibilità alla SJS/TEN da NVP. Il fatto che nello studio il genotipo *wildtype* per entrambi gli alleli studiati (T983C e G516T del *CYP2B6*) sia stato trovato solo nel gruppo dei controlli, mentre i casi avevano i genotipi GG/CC e TT/TC, potrebbe suggerire che gli individui *wildtype* possono iniziare una terapia con NVP, mentre i portatori dei 2 genotipi a rischio dovrebbero evitare il trattamento. Questi risultati sono parzialmente comparabili con quelli recentemente riportati da Yuan et al. (*AIDS 2011 25 10:1271-1280*) che rilevano un'associazione tra il gene *CYP2B6* e severe reazioni avverse cutanee da NVP (*rash* di grado 3 e 4 ma non descritti come SJS/TEN). Ovviamente ulteriori studi su campioni più ampi e su altre popolazioni sono necessari per dimostrare l'utilità della genotipizzazione nella pratica clinica. Entrambi gli SNP danno origine a fenotipi *poor metabolizer* e, di conseguenza, potrebbero comportare elevate concentrazioni plasmatiche di farmaco. Gli elevati livelli circolanti in individui predisposti, portatori di specifici alleli HLA e/o recettori T, potrebbero facilitare una risposta immunitaria.

In conclusione, questo studio descrive, per la prima volta, la relazione tra le varianti genetiche del *CYP2B6* e l'insorgenza di SJS/TEN. In particolare è stato trovato che l'allele 983C conferisce un più alto rischio di insorgenza di queste reazioni avverse. È chiaro che, essendo la SJS/TEN una patologia complessa, il *CYP2B6* rappresenta solo uno dei tanti fattori coinvolti.

Un potenziale fattore di confondimento dello studio è rappresentato dalla diagnosi di SJS. Sebbene sia difficile differenziare l'eritema multiforme dalla SJS, l'approccio clinico è l'unico che permetta di differenziare le due sindromi. Un altro limite potrebbe essere la mancanza di dati sull'HLA. Infine, anche se il campione in studio non era sufficiente per trarre conclusioni definitive, le patologie in questione sono rare ed i 27 pazienti possono essere considerati sufficienti per uno studio preliminare. Non sono stati dichiarati conflitti di interesse.

Parole chiave: SJS/TEN, nevirapina, *CYP2B6*.

Riferimento bibliografico

[Ciccacci C](#) et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Jun 18. [Epub ahead of print].

VARIANTI GENETICHE ASSOCIATE CON LA DOSE DI WARFARINA IN INDIVIDUI AFRO-AMERICANI: UNO STUDIO DI ASSOCIAZIONE GENOME-WIDE

A cura della Dott.ssa Sara De Iudicibus e del Dott. Gabriele Stocco

La warfarina è l'anticoagulante orale più diffusamente prescritto, con più di 35 milioni di prescrizioni negli USA nel 2011. L'uso di questo farmaco è complicato da uno stretto indice terapeutico e la warfarina contribuisce al 33% dei ricoveri ospedalieri dovuti ad effetti avversi di farmaci in individui con un'età pari ad almeno 65 anni. Risulta infatti difficile ottenere un effetto anticoagulante rapido e riproducibile in quanto la dose ottimale varia in maniera sostanziale da un paziente all'altro ed è cruciale per un trattamento sicuro ed efficace. La variabilità di dose è influenzata da SNPs in geni che codificano per il citocromo CYP2C9, che metabolizza l'enantiomero S della warfarina, più attivo di quello R, e per il complesso vitamina K epossido reduttasi (VKORC1), il bersaglio terapeutico del farmaco. Studi condotti sia con un approccio a geni candidati che *genome-wide* hanno dimostrato in maniera riproducibile che genotipi di VKORC1 e CYP2C9 spiegano fino al 30% della variabilità totale nella dose di warfarina richiesta in pazienti di origine europea o asiatica. Il consorzio internazionale sulla farmacogenetica della warfarina (International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, IWPC) ha dimostrato infatti che il polimorfismo -1639 G>A nel gene

VKORC1 (rs9923231) e gli alleli CYP2C9*2 e CYP2C9*3, corrispondenti rispettivamente alle varianti degli SNPs rs1799853 ed rs1057910, possono essere utilizzati, in combinazione con variabili cliniche, per predire la dose ottimale di warfarina per ciascun paziente.

Purtroppo, queste varianti genetiche correlano con una frazione molto inferiore della variabilità interindividuale nella dose ottimale di warfarina in pazienti di origine africana, rispetto a quelli europei ed asiatici. Pazienti di origine africana non sono stati considerati da studi precedenti sulla warfarina effettuati con un approccio *genome-wide*. È importante notare che il genoma di soggetti di etnia africana presenta una riduzione nel fenomeno del linkage disequilibrium ed un' aumentata eterogeneità. Lo scopo di questo studio è stato dunque quello di identificare nuove varianti che contribuiscono alla dose di warfarina in pazienti afro-americani.

A tal fine, gli autori hanno eseguito un' analisi di associazione *genome-wide* in una coorte iniziale "discovery", validato in una coorte di replicazione. Pazienti afro-americani adulti (età maggiore o uguale a 18 anni) che assumevano una dose di warfarina stabile come terapia di mantenimento sono stati arruolati da siti appartenenti all' IWPC e dall'Università dell'Alabama in Birmingham (UAB), negli Stati Uniti. Pazienti arruolati da questi due centri ma che non sono stati considerati nella coorte "discovery" (arruolati dal sito locale dopo che i campioni sono stati inviati per la genotipizzazione *genome-wide* oppure afferenti a siti che si sono uniti al consorzio IWPC solo dopo l'invio dei campioni per la genotipizzazione da parte degli altri centri), hanno costituito la coorte di validazione. La genotipizzazione *genome-wide* è stata effettuata per i pazienti arruolati dall'IWPC, mediante l'uso dell'Illumina 610 Quad BeadChip, analisi eseguita presso il centro per medicina genomica RIKEN di Yokohama in Giappone; i partecipanti arruolati da UAB sono stati genotipizzati mediante piattaforma Illumina Human1M-Duo 3.0 presso l'Università di Washington in Seattle negli Stati Uniti. SNPs precedentemente associati con la dose di warfarina (i.e., VKORC1 -1639 G>A, CYP2C9*2 e CYP2C9*3) sono stati genotipizzati indipendentemente in laboratori locali per entrambe le coorti. Nella coorte di validazione sono stati genotipizzati, mediante metodica Sequenom (campioni IWPC) o Sanger (campioni UAB), gli SNPs che sono risultati associati in maniera significativa a livello *genome-wide* ($p\text{-value} < 5 \times 10^{-8}$) nella coorte "discovery" con la dose di warfarina; inoltre, per non trascurare segnali potenzialmente importanti, gli autori hanno tentato la validazione anche di SNPs con $p\text{-values}$ compresi fra 5×10^{-8} e 1×10^{-5} , che quindi approssimavano la significatività *genome-wide*. Come descritto in seguito, è stato identificato un unico segnale con piena significatività *genome-wide* mentre 12 SNP hanno raggiunto un livello di significatività borderline.

Per fornire dettagli sul meccanismo funzionale degli SNP identificati, la farmacocinetica della warfarina è stata valutata in una coorte indipendente di 60 pazienti afro-americani in trattamento con un dosaggio stabile di warfarina mediante un metodo HPLC che ha consentito di valutare i due enantiomeri del farmaco; tale quantificazione è stata eseguita in un campione di sangue raccolto 12-16 ore dopo la somministrazione di warfarina. Gli autori hanno quindi calcolato la clearance dei due enantiomeri, corretta per la superficie corporea. I dati fenotipici di questo studio, assieme ad una ristretta serie di genotipi (VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 e rs12777823) sono consultabili liberamente e possono essere scaricati dal sito web PharmGKB. L'analisi statistica è consistita in modelli lineari in cui è stata verificata l'associazione del fenotipo principale, la dose settimanale stabile di warfarina assunta da ciascun paziente (variabile dipendente), con il genotipo degli SNPs (variabile indipendente); tali modelli statistici sono stati aggiustati in base al genotipo VKORC1 -1639 G>A e al genotipo multi-locus CYP2C9*2 e CYP2C9*3, noti determinanti della dose di warfarina. La soglia di significatività è stata pari a 5×10^{-8} nella coorte "discovery" e $p < 0,0038$ (0,05 / 13 SNP) nella coorte di validazione.

La coorte "discovery" ha considerato 533 partecipanti e quella di replicazione 432. Tutti i pazienti arruolati hanno dichiarato di essere afro-americani e l'appartenenza a questo gruppo etnico è stata verificata mediante la valutazione di opportuni marcatori genetici. Per quanto riguarda l'analisi di genotipizzazione *genome-wide*, 557.286 SNPs sono stati caratterizzati in maniera soddisfacente nei pazienti arruolati da IWPC e 950.007 da UAB. I risultati dell'associazione con la dose di warfarina ottimale per ciascun paziente hanno dimostrato che età, peso, altezza, uso di aspirina o amiodarone sono risultati significativi nella coorte "discovery". Dopo l'aggiustamento specificato per i polimorfismi di VKORC1 e CYP2C9, nella coorte "discovery" è stata identificata una nuova associazione significativa a livello *genome-wide* ($p = 1,51 \times 10^{-8}$), fra la dose di warfarina richiesta ed il polimorfismo rs12777823, localizzato sul cromosoma 10, nell'ambito del cluster dei geni CYP2C. Questa associazione è stata confermata nella coorte di replicazione ($p = 5,04 \times 10^{-8}$).

⁵); la valutazione combinata delle due coorti mediante meta-analisi "fixed-effects" ha prodotto un p-value pari a $4,5 \times 10^{-12}$. Individui eterozigoti per l'allele A di rs12777823 hanno necessitato di una dose ridotta di 6,92 mg/settimana e quelli omozigoti di 9,34 mg/settimana. Calcoli di regressione hanno dimostrato che il polimorfismo rs12777823 spiega il 5% della variabilità nella dose di warfarina necessaria per i pazienti afro-americi, determinando in questa popolazione un miglioramento relativo della capacità di predire la dose ottimale di warfarina pari al 21%; tale proporzione è simile alla componente di variabilità nella dose determinata dalla presenza degli alleli CYP2C9*2 e CYP2C9*3 in pazienti di origine europea ed asiatica e molto superiore alla variabilità spiegata da questi stessi alleli in pazienti di origine africana, pari all'1-2% anche a causa della loro relativa rarità in questo gruppo etnico. Il meccanismo funzionale dell'associazione riportata fra la dose di warfarina ed il polimorfismo rs12777823 non sono note; tuttavia i dati farmacocinetici indicano un effetto sul metabolismo dell'enantiomero S del farmaco. Questo enantiomero è metabolizzato primariamente dal CYP2C9 e la natura stereoselettiva dell'associazione genetica suggerisce che rs12777823 potrebbe influire sull'attività di CYP2C9. È importante notare che il linkage disequilibrium fra questo SNP e altri SNP funzionali in CYP2C9 è basso, fatto che suggerisce un effetto indipendente e nuovo sulla capacità metabolica dell'enzima CYP2C9, che potrebbe avere implicazioni anche per altri farmaci substrati di questo enzima.

Il polimorfismo rs12777823 è comune in pazienti di origine afro-americana: in questo studio la frequenza dell'allele variante è risultata pari al 25% sia nella coorte "discovery" che in quella di validazione. Sebbene questo SNP risulti comune sia nella popolazione europea (frequenza dell'allele minore 14%) che asiatica (32%), rs12777823 non ha presentato associazioni significative con la dose di warfarina in studi *genome-wide* precedentemente effettuati in queste popolazioni. Questi dati suggeriscono quindi che l'associazione osservata in questo studio con la dose di warfarina in pazienti afro-americi potrebbe essere dovuta non a rs12777823 ma ad uno SNP causale in linkage disequilibrium con rs12777823 in soggetti di origine afro-americana ma non in altre popolazioni.

Questo studio ha identificato rs12777823 come uno SNP di CYP2C con effetti clinicamente rilevanti sulla dose di warfarina in pazienti di origine afro-americana, indipendenti dagli alleli CYP2C9*2 e CYP2C9*3. L'incorporazione di questa variante negli algoritmi di dosaggio potrebbe migliorare la predizione della dose di warfarina ottimale in pazienti afro-americi.

Parole chiave: warfarina, farmacogenomica, dose ottimale, *genome-wide*, CYP2C9.

Riferimento bibliografico

[Perera MA](#) et al. Lancet 2013 June 5 [Epub ahead of print].

EFFETTO DI POLIMORFISMI COMUNI A SINGOLO NUCLEOTIDE NEI GENI DEL *PATHWAY* METABOLICO DELL'ACIDO ACETILSALICILICO SULLA REATTIVITÀ PIASTRINICA DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2

A cura della Dott.ssa Eleonora Turrini

L'acido acetilsalicilico (ASA) inibisce l'aggregazione piastrinica attraverso l'acetilazione irreversibile della cicloossigenasi-1 (COX-1) e la conseguente inibizione del metabolismo dell'acido arachidonico (AA) in trombossano A2 (TxA2), un potente vasocostrittore ed agente pro-aggregante. La reattività piastrinica in pazienti che assumono ASA è influenzata da condizioni fisiologiche o patologiche che affliggono la farmacocinetica e farmacodinamica di ASA. I meccanismi responsabili di tale variabilità nella risposta terapeutica, in special modo nei pazienti diabetici, sono poco conosciuti. La percentuale di eliminazione di ASA e del suo metabolita, acido salicilico (SA), è presumibilmente il fattore che influenza maggiormente l'efficacia del farmaco. ASA è rapidamente deacetilato in SA nel fegato ed in misura minore nello stomaco, prima di raggiungere il sistema circolatorio ad opera di una carbossilesterasi 2 non specifica (HCE2). Altri 3 enzimi sono coinvolti nel metabolismo di ASA: UDP glucuronosiltransferasi 1A6 (UGT1A6), farmaco/catena di acido grasso media:CoA ligasi (ACSM2B) e CYP2C9. Svariate varianti genetiche sono state correlate ad un cambiamento nell'attività della famiglia UGT1A; cambiamenti dell'amminoacido T181A e R184S hanno come conseguenza una riduzione dell'attività dell'enzima del 30-50%. Inoltre, le

varianti R144C e I359L del CYP2C9 codificano per un enzima caratterizzato dal 5-30% di ridotta attività. Scopo del presente lavoro è stato quello di investigare l'associazione tra polimorfismi genetici in geni coinvolti nel *pathway* metabolico di ASA e la reattività piastrinica in una popolazione di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (T2DM) provenienti dal centro della Polonia.

La coorte dei pazienti in studio era costituita da 304 pazienti caucasici affetti da T2DM i quali hanno assunto ASA alla dose di 75 mg al giorno per almeno 3 mesi. Il comitato etico dell'Ospedale Medico Universitario di Varsavia ha approvato lo studio e tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato. La coorte in studio fa parte di uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato e aperto AVOCADO (*Aspirin Vs/Or Clopidogrel in Aspirin-resistant Diabetics inflammation Outcome*). Tutti i pazienti in studio assumevano ipoglicemizzante orale e/o insulina da almeno 6 mesi. La *compliance* alla terapia con ASA è stata determinata all'arruolamento sulla base dalla dichiarazione del paziente stesso e sulla misurazione dei livelli sierici di TxB2. I polimorfismi in studio sui geni responsabili del metabolismo di ASA sono stati scelti sulla base dei dati riportati in letteratura. Le analisi svolte comprendono la determinazione dei livelli di ASA e dei suoi metaboliti nel plasma, la valutazione della reattività piastrinica attraverso l'utilizzo di *VerifyNow Aspirin* (Accumetrics, San Diego, CA, USA) e PFA-100 (Dade-Behering International, Inc, Newark, DE, USA). L'analisi dei polimorfismi è stata effettuata grazie ad un custom Sequenom iPLEX *assay* combinato con una piattaforma Mass ARRAY.

Dall'iniziale coorte di 304 pazienti, dati clinici completi e campioni di sangue sono stati ottenuti per 298 pazienti. In seguito, 8 di questi sono stati eliminati dallo studio a causa di una sospetta mancata *compliance* alla terapia con ASA. Ulteriori 3 pazienti sono stati eliminati a causa di mancanza di dati biochimici e relativi al genotipo. Per i restanti 287 pazienti sono state raccolte tutte le informazioni utili: caratteristiche demografiche, dati clinici, risultati relativi alla reattività piastrinica, concentrazioni sieriche di TxB2, SA e concentrazione nelle urine di 11-dh-TxB2. L'analisi del genotipo è stata ottenuta per 18 SNPs, uno di questi risultato scarsamente genotipizzabile (rs1634312 di ACSMA2) e 4 SNPs sono stati eliminati dall'analisi in quanto tutti i soggetti in studio sono risultati omozigoti (rs28371685, rs28371686, rs9332131 per CYP2C9, rs3893757 per CES2). I restanti 17 SNPs (5 SNPs sul gene ACSM, 4 SNPs sul gene UGT1A6, 5 in CYP2C9 e 3 SNPs in CES2) sono stati genotipizzati senza alcun problema e sono risultati in equilibrio di Hardy-Weinberg. Per ciascun polimorfismo genotipizzato con successo, sono state inizialmente paragonate la reattività piastrinica, i livelli sierici di TxB2 e concentrazioni sieriche di SA e concentrazione nelle urine di 11-dh-TxB2 con i 3 gruppi allelici intesi come eterozigoti, omozigoti per l'allele minore o maggiore usando il test non parametrico Kruskal Wallis. Non sono state riscontrate differenze significative né nella reattività piastrinica, né nei livelli sierici di TxB2, 11-dh-TxB2 o i livelli sierici di SA e gli SNPs indagati, in seguito a correzione per confronto multiplo.

Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i polimorfismi indagati in geni coinvolti nel *pathway* metabolico di ASA e la reattività piastrinica o i livelli dei metaboliti di ASA in pazienti affetti da T2DM.

La mancanza di associazioni significative tra gli SNPs investigati e i fenotipi funzionali piastrinici, potrebbe essere spiegata dal numero limitato di varianti in studio, che rappresentano solo una piccola parte delle varianti geniche associate al metabolismo di ASA ed inoltre è dovuto al numero limitato di pazienti in studio.

Parole chiave: acido acetilsalicilico, Diabete mellito, SNPs in geni del *pathway* metabolico di ASA.

Riferimento bibliografico

[Postula M](#) et al. *Med Sci Monit.* 2013;19:394-408.

LA RESISTENZA AL TRATTAMENTO CON ANTIDEPRESSIVI È ASSOCIATA A POLIMORFISMI DEL GENE DELLA LEPTINA, AD UNA RIDUZIONE DELL'ESPRESSIONE DELL'MRNA DELLA LEPTINA E AD UN DECREMENTO DEI SUOI LIVELLI SIERICI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

La depressione maggiore è una patologia caratterizzata da episodi di umore depresso accompagnati da anedonia e da sintomi vegetativi, quali deficit cognitivi, disturbi del sonno e modificazioni del peso corporeo. Numerosi studi clinici ed epidemiologici dimostrano una comorbidità tra depressione maggiore ed obesità. Non esistono però evidenze di correlazione tra lo stato di depressione ed i livelli plasmatici di leptina, un ormone proteico codificato dal gene dell'obesità (OB) ed avente un ruolo chiave nella regolazione dell'appetito e del metabolismo lipidico. La leptina viene secreta dagli adipociti bianchi e, oltre a regolare l'equilibrio tra apporto e dispendio energetico, sembra agire a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), influenzando così numerose funzioni del sistema nervoso centrale, tra cui il sonno ed i processi cognitivi. Inoltre, uno studio su roditori ha dimostrato come la somministrazione sistemica ed ippocampale di leptina provochi una riduzione del comportamento depressivo nell'animale, suggerendo quindi un possibile effetto antidepressivo tra le attività dell'ormone. Obiettivo dello studio è stato quello di analizzare l'impatto di polimorfismi del gene della leptina sulla risposta al trattamento con farmaci antidepressivi in una coorte di pazienti affetti da depressione maggiore. È stato inoltre valutato se la risposta al trattamento con farmaci antidepressivi sia associata ai livelli di espressione dell'mRNA della leptina e alle sue concentrazioni sieriche.

Lo studio è stato condotto su un campione di pazienti caucasici (n=609) affetti da depressione maggiore ed arruolati per il progetto MARS (Munich Antidepressant Response Signature). Il campione è stato suddiviso in due coorti, di cui una esploratoria ed una di validazione. La severità della psicopatologia è stata valutata tramite la scala HAMD-21. Nello studio sono stati inclusi i pazienti con un punteggio della scala HAMD-21 superiore a 14. Il DNA è stato estratto da sangue periferico mediante kit commerciale. In totale, 17 polimorfismi esonici del gene della leptina sono stati selezionati per la coorte esploratoria, mentre 8 polimorfismi sono stati genotipizzati nella coorte di validazione. Nella coorte esploratoria gli SNPs sono stati determinati tramite spettrometria di massa MALDI-TOF, mentre nella coorte di validazione sono stati determinati mediante tecnologia Illumina BeadChips HumanHap 300. I livelli sierici di leptina sono stati rilevati in 83 pazienti mediante saggio radioimmunologico. L'espressione dell'mRNA della leptina è stata valutata in 24 pazienti attraverso lettura di array Illumina BeadScan, mediante microscopia confocale a scansione laser.

La *coorte esploratoria* comprendeva inizialmente 338 pazienti arruolati dal 2000 al 2006, affetti da depressione maggiore (85.2%) o da episodi depressivi nel disturbo bipolare (14.8%). Dopo esclusione dei pazienti con punteggio della scala HAMD-21 inferiore a 14, nell'analisi rimangono disponibili 251 pazienti trattati con farmaci antidepressivi, in associazione o meno ad uno stabilizzatore dell'umore o ad un farmaco antipsicotico. Dei 17 SNPs analizzati, 7 polimorfismi (rs4731423, rs10487506, rs2278815, rs4731426, rs12706832, rs11763517, rs3828942) risultano significativamente associati, dopo correzione per test multipli, ad una resistenza al trattamento con antidepressivi. Tra questi, nello specifico, i pazienti con genotipo AA per lo SNP rs10487506 sono caratterizzati da una lenta risposta parziale agli antidepressivi ($P=0.000039$) e da un tasso inferiore di remissione ($P=0.00040$). Data l'eterogeneità del trattamento farmacologico, è stata effettuata un'analisi stratificata per tipologia di antidepressivo somministrato in monoterapia da cui è emerso che i pazienti con genotipo AA per la variante rs10487506 presentano un tasso inferiore di remissione ed una ridotta risposta alla terapia quando trattati con antidepressivi triciclici (n=31) o mirtazapina (n=64). Nella *coorte di validazione* (n= 358 pazienti) viene confermata l'associazione tra genotipo AA per lo SNP rs10487506 ed il ridotto tasso di remissione ($P=0.021$), ma unicamente nel sottogruppo di pazienti trattati con antidepressivi triciclici (n=65). Nella coorte esploratoria in combinazione con quella di validazione, viene individuata un'associazione significativa tra due polimorfismi del gene della leptina (rs4731423 e rs3828942) ed un deficit delle performance cognitive, quali la capacità di memoria verbale a breve termine e l'attenzione selettiva. I livelli sierici di leptina risultano significativamente più bassi in 49 pazienti non-remitter (13.00 ± 9.37 $\mu\text{g/l}$) rispetto a quelli rilevati in 34 pazienti remitter (15.57 ± 16.05 $\mu\text{g/l}$), dopo correzione per età, sesso e BMI ($F_{4,79}=8.96$, $P=0.0037$). I livelli di espressione dell'mRNA della leptina sono stati rilevati in 12 pazienti remitter e in 12 pazienti non-responder. I pazienti non-responder mostrano un significativo declino dei livelli di espressione dell'mRNA durante il trattamento (periodo compreso tra l'inizio del trattamento – fino alla settimana 5: $p=0.010$; settimana 2 – settimana 5: $P=0.021$), mentre non si rileva nessuna variazione significativa della sua espressione nei pazienti remitter.

I risultati ottenuti dallo studio suggeriscono come alcune varianti del gene della leptina influenzino negativamente a) la risposta al trattamento con farmaci antidepressivi b) il raggiungimento della remissione c) le funzioni cognitive in pazienti affetti da depressione maggiore. Indipendentemente dalla configurazione

genotipica, la riduzione dei livelli di espressione dell'mRNA della leptina e delle sue concentrazioni sieriche in pazienti con scarsa risposta agli antidepressivi sottolinea una possibile interazione diretta tra il deficit di leptina e la resistenza alla risposta farmacologica. A conferma di ciò, dalla letteratura emerge come la leptina agisca normalizzando l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi surrene (HPA), la cui iperattività risulta essere associata ad una ridotta risposta al trattamento con antidepressivi. Inoltre, la correlazione di due varianti del gene della leptina con un deficit delle performance cognitive è in accordo con le evidenze relative al ruolo della leptina nella plasticità sinaptica ippocampale, nella neurogenesi adulta nel giro dentato e nello sviluppo cerebrale pre e neonatale. Infine, numerosi studi epidemiologici indicano un'elevata incidenza di depressione maggiore in soggetti affetti da obesità. Nonostante l'incremento ponderale sia fisiologicamente accompagnato da un aumento dei livelli di leptina, nei pazienti obesi si evidenzia la comparsa di resistenza dei recettori per la leptina, suggerendo come tale meccanismo possa essere considerato il fattore biologico alla base della correlazione tra obesità e depressione.

In conclusione, alcuni polimorfismi del gene della leptina correlano con la resistenza al trattamento antidepressivo nei pazienti affetti da depressione maggiore. Inoltre, la riduzione dei livelli di espressione dell'mRNA della leptina e delle sue concentrazioni sieriche risulta associata ad una ridotta risposta al trattamento con farmaci antidepressivi.

Tuttavia, essendo uno studio di disegno naturalistico, i risultati di questo studio richiedono una conferma in coorti di pazienti più ampie. Inoltre, sono necessari studi funzionali sull'espressione genica tessuto-specifica e sullo stato di metilazione della regione del gene della leptina al fine di valutare una possibile regolazione epigenetica dell'espressione del gene della leptina.

Parole chiave: antidepressivi, depressione, obesità, leptina.

Riferimento bibliografico

[Kloiber S](#) et al. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(7):653-62.

RUOLO DEGLI SNPS DI XRCC3, XRCC1, XPD, NELL'OUTCOME A CHEMIOTERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO AL SENO IN STADIO INIZIALE

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il cancro al seno è la principale causa di morte cancro-relata in donne al di sotto dei 75 anni e rappresenta il 30% di tutti in nuovi casi di cancro nella popolazione. Significanti passi avanti sono stati fatti nel suo trattamento, con grossi miglioramenti nell'outcome dei pazienti affetti da tale malattia. Le antracicline sono uno dei farmaci chiave che hanno permesso gran parte del successo nella cura di questo tipo di tumore. Esse esplicano la loro azione mediante diversi meccanismi,- tra cui intercalazione nel DNA, inibizione della topoisomerasi II, cross-legame del DNA-, che portano alla formazione di rotture del DNA a doppio filamento (DSB, double strand break); l'accumulo di DSB induce apoptosi, ma le cellule competenti hanno a loro disposizione un ampio range di meccanismi di riparazione come DSBR (double strand break repair), BER (base excision repair) e NER (nucleotide excision repair) in grado di revertire il danno indotto dalle antracicline. Sfortunatamente, fino ad oggi la ricerca di markers predittivi della sensibilità alla chemioterapia basata su antracicline non ha dato grandi risultati.

Lo scopo di questo studio è stato quello di investigare se il danneggiamento della capacità di riparazione del DNA dovuta alla presenza di SNPs in geni coinvolti nei meccanismi di riparazione possa essere correlata a miglioramenti dell'outcome di pazienti affetti da cancro al seno in stadi iniziali e trattati con chemioterapia adiuvante basata su antracicline.

Gli SNPs analizzati sono stati XRCC3 Thr241Met rs861539, XRCC1 Arg399Gln rs25487, XPD Lys751Gln rs13181.

Lo studio ha coinvolto un totale di 150 pazienti; l'età media era di 62.5 anni (range 35.5-82.5) ed il 73% delle pazienti erano in post-menopausa. Tutte le pazienti avevano ricevuto chemioterapia adiuvante secondo le linee guida al momento della diagnosi; in particolare, 84 (56%) hanno ricevuto uno schema contenente doxorubicina (n= 69) o epirubicina (n =15). 66 soggetti non hanno ricevuto chemioterapia con antracicline a

causa di comorbidità cardiaca o fragilità cardiaca correlata con l'età avanzata. Il DNA ottenuto da sangue periferico è stato genotipizzato per i tre polimorfismi.

Frequenze simili sono state osservate nel sottogruppo trattato con antracicline e nell'intero gruppo. XPD rs13181 Lys/Lys è risultato essere associato con una maggiore età alla diagnosi rispetto a Lys/Gln e Gln/Gln (66 vs 58 anni, $p=0.001$) e con lo stato postmenopausale (80 vs 67 %, $p=0.023$). Dopo un follow-up medio di 62 mesi (range 11-228), sono state registrate 53 morti cancro-relate e 65 eventi correlati con la malattia. Il 70% dei pazienti ha avuto una DFS (*disease free survival*) di 5 anni. Miglioramenti del tasso di DFS sono stati osservati in pazienti con genotipo XPD rs13181 Lys/Lys (80 vs 63%), XRCC1 rs25487 Arg/Arg (80 vs 64%) e XRCC3 rs861539 Met/Met (87 vs 66%); queste differenze, sebbene statisticamente significative nell'analisi uni variata, tuttavia non lo erano in quella multivariata.

Un totale di 84 pazienti aveva ricevuto chemioterapia basata su antracicline. In questo sottogruppo sono state osservati 39 eventi correlati con la malattia e 33 morti. Nel 74% dei casi si è registrata una DFS di 5 anni (CI 95% 64-84). In questo gruppo, l'analisi multivariata ha evidenziato che XRCC1 rs25487 Arg/Arg e (HR 0.4, CI 95% 0.2-0.9, $p=0.035$) e una massa tumorale > 5 cm (HR 65.4, CI 95% 1.6-25.6, $p=0.009$) erano fattori prognostici indipendenti per DFS.

Pazienti con genotipo Arg/Arg per XRCC1 presentavano un significativo miglioramento nella DFS a 5 anni se comparati con Arg/Gln e Gln/Gln (84 vs 46%, log-rank test, $p=0.026$); inoltre XRCC3 rs861539 Met/Met era associato con un outcome migliore rispetto a Thr/Met e Thr/Thr nell'analisi univariata (5 years-DFS 81 vs 56%, $p=0.049$) ma non nell'analisi multivariata. Per il 74% dei pazienti nel sottogruppo trattato con antracicline si è registrata un'OS (*overall survival*) di 5 anni (CI 95% 65-84); pazienti con XRCC3 rs861539 Met/Met avevano una miglior OS di quelli con varianti Met/Thr e Thr/Thr (100 vs 70%, $p=0.030$). L'analisi multivariata per OS ha confermato il valore di XRCC3 rs861539 Met/Met come fattore prognostico indipendente (HR 0.15, CI 95% 0.02-0.90, $p=0.048$); nessuna ulteriore associazione era stata identificata tra OS e XRCC1 rs25487.

In conclusione, questo studio ha messo in luce che XRCC3 rs861539 Met/Thr è un fattore prognostico indipendente in pazienti affetti da cancro al seno allo stadio iniziale, trattati con chemioterapia basata su antracicline.

Parole chiave: Tumore al seno, chemioterapia basata su antracicline, XRCC1, XRCC3, XPD.

Riferimento bibliografico

[Castro E](#) et al. *Clin Transl Oncol*. 2013 Jun 6. [Epub ahead of print].

FARMACOGENETICA DELLE POPOLAZIONI INDIANE D'AMERICA: ANALISI DEL CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 NELLA CONFEDERAZIONE SALISH E TRIBÙ KOOTENAI

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

Molti studi dimostrano che la prevalenza e la frequenza di varianti farmacogenetiche è altamente diversificata nelle varie popolazioni. L'assenza, ad oggi, di studi genetici nella popolazione indigena in Canada e in America Centrale/Sud comporta una scarsa conoscenza della farmacogenetica degli Indiani Americani e delle popolazioni Alaska Native (AI/AN). Sono circa 5,2 milioni gli AI/AN che vivono in USA. Essendo inseriti solo raramente in studi farmacogenetici, non ricevono prescrizioni individualizzate sulla base del proprio genotipo, subendo così una disparità di trattamento in merito alla propria salute ([Boyer BB et al. Pharmacol Ther 2011; 89:343-345](#)). Gli enzimi del citocromo P450 svolgono un ruolo fondamentale nell'eliminazione dei farmaci e nelle principali differenze interindividuali farmaco-risposta. Questi enzimi potrebbero avere nuove o comuni varianti genetiche negli AI/AN con diversa frequenza rispetto ad altre popolazioni ed influenzare così notevolmente la distribuzione e la risposta ai farmaci. [Fohner et al.](#) in questo studio, attraverso una collaborazione con la Confederazione Salish e la Tribù Kootenai (CSKT) nel nord-ovest del Montana, hanno risequenziato i geni del CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 e CYP2C9 per valutare le frequenze di varianti già conosciute degli enzimi del CYP e per scoprire eventualmente nuove varianti genetiche che potrebbero influenzare il metabolismo dei farmaci. La conoscenza di varianti genetiche nella

popolazione CSKT è un risultato clinicamente importante per poter definire in modo personalizzato il trattamento farmacologico in queste popolazioni.

Lo studio è stato approvato dal CSKT Tribal Council, Health and Human Services Department e dall' Institutional Review Boards (IRBs) dell'Università del Montana e dell'Università di Washington. Il CYP2D6 è stato sequenziato in 187 pazienti CSKT mentre il CYP3A4, il CYP3A5 e il CYP2C9 in 94 pazienti CSKT. Il DNA genomico è stato isolato dal sangue intero dei pazienti utilizzando il QIAamp DNA Blood Midi/Maxi kit (Qiagen, USA). La qualità e la concentrazione del DNA è stata determinata utilizzando uno spettrofotometro NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, USA). Le posizioni nucleotidiche sono state determinate in base alle sequenze umane di riferimento: CYP2D6 (M33388), CYP3A4 (AF280107), CYP3A5 (AF280107) e CYP2C9 (AL359672) ([Scheet P. et al. Am J Hum Genet 2006; 78:629-644](#) - [The Human Cytochrome P450 \(CYP\) Allele Nomenclature Database](#)).

Grazie all'analisi di sequenziamento sono state identificate 67 varianti in CYP2D6, 15 in CYP3A4, 10 in CYP3A5 e 41 in CYP2C9. Gli alleli più comuni del CYP2D6 in questa popolazione sono il CYP2D6*4 e *41 (20.86% e 11.23%). Per CYP2D6*3, *5, *6, *9, *10, *17, *28, *33, *35, *49, *1xN, *2xN e *4xN la frequenza è minore del 2% mentre per CYP3A5*3, il CYP3A4*1G e *1B la frequenza è rispettivamente del 92.47%, 26.81% e 2.20%. Di particolare interesse la scoperta dell'allele CYP2D6*10 in CSKT, anche se con una frequenza più bassa rispetto alle popolazioni asiatiche, dove l'allele è dominante e diffuso. La frequenza delle varianti alleliche in CYP2C9 è stata relativamente bassa: CYP2C9*2 (5.17%) e *3 (2.69%). In generale le frequenze alleliche in CYP2D6, CYP2C9 e CYP3A5 sono simili a quelle osservate negli americani di origine europea. Si è evidenziata una marcata divergenza nel gene CYP3A4 per l'allele CYP3A4*1G con una bassa associazione tra il CYP3A4*1G e CYP3A5*1 nei CSKT. Gli autori hanno ipotizzato una possibile associazione tra l'allele non-funzionale CYP3A5*3 e l'allele CYP3A4*1G con ridotta funzionalità che sarebbe in grado di determinare una diminuita clearance dei substrati del CYP3A.

Anche se non sono state identificate nuove varianti ad alta frequenza in questo studio, è evidente l'importanza del verificare e definire la frequenza di varianti del metabolismo dei farmaci nella popolazione CSKT. In particolare per CYP2D6, di complessa variabilità allelica e aplo tipica, sono state osservate frequenze diverse rispetto alle altre popolazioni, che spiegherebbero le differenze nel metabolismo dei farmaci per CSKT. Questi risultati evidenziano l'importanza di studi di farmacogenomica in popolazioni AI/AN e dimostrano che per CSKT le estrapolazioni da studi su altre popolazioni non sono un approccio sicuro, vista la differenza nelle frequenze alleliche. Questi dati, se confermati e validati in altri studi, potranno aiutare ad ottimizzare le terapie farmacologiche nelle popolazioni CSKT per i farmaci metabolizzati dai citocromi CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 e CYP2C9.

La possibile associazione tra l'allele non-funzionale CYP3A5*3 e l'allele CYP3A4*1G con ridotta funzionalità determinerebbe una diminuita clearance dei farmaci metabolizzati dal CYP3A nella popolazione CSKT.

Conflitto d'interesse: gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Parole chiave: CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2D6, Citocromo P450, popolazione indigena

Riferimento bibliografico

[Fohner A](#) et al. *Pharmacogenetics and Genomics* 2013, 23: 403-414.



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 Sara De Iudicibus (Università di Trieste) Dott.ssa Sarah Cargin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Virginia Paribello (Università di Salerno) Dott.ssa Gloria Ravegnini (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

DISCLAIMER – 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.