



SIF - FARMACOGENETICA



Newsletter Numero 83 – Aprile 2016

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

Sommario

⇒ Oncologia

- Studio di polimorfismi dei geni correlati all'angiogenesi come fattori predittivi e prognostici del trattamento con sunitinib in pazienti affetti da carcinoma renale a cellule chiare metastatico
- Farmacocinetica e farmacogenetica della ciclofosfamide in bambini affetti da linfoma non Hodgkin a cellule B
- Coppie di microRNA-mRNA correlate con l'*outcome* clinico in AML: da studi in vitro su linee cellulari ai pazienti affetti da AML

⇒ Immunomodulazione

- I polimorfismi a singolo nucleotide del gene HSP90AA1 influenzano la risposta al trattamento con glucocorticoidi in pazienti affetti da SLE

⇒ Neurologia

- HLA-DRB1*16:01-DQB1*05:02 è un nuovo fattore di rischio genetico per il danno epatico indotto da flupirtina
- Farmacogenetica del risperidone e rischio cardiovascolare nei bambini e negli adolescenti
- Farmacogenomica degli antipsicotici in pazienti al primo episodio di psicosi: un ruolo per i geni del sistema glutamatergico

⇒ Cardiovascolare

- La terapia con ACE-inibitori personalizzata sulla base di fattori clinici e farmacogenetici in pazienti con malattia coronarica in fase stabile: il modello di rischio PERindopril GENetic (PERGENE)
- La regolazione epigenetica di TRAF3 è associata alla ricorrenza vascolare in pazienti con precedente stroke ischemico

⇒ La metanalisi del mese

- Associazione dei polimorfismi della timidilato sintasi con la risposta alla chemioradioterapia pre-operatoria nel tumore del retto: revisione sistematica e meta-analisi

ONCOLOGIA**STUDIO DI POLIMORFISMI DEI GENI CORRELATI ALL'ANGIOGENESI COME FATTORI PREDITTIVI E PROGNOSTICI DEL TRATTAMENTO CON SUNITINIB IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA RENALE A CELLULE CHIARE METASTATICO**

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

Il carcinoma renale a cellule chiare è la forma tumorale più comune di cancro al rene a cui si attribuiscono circa 100.000 decessi all'anno in tutto il mondo. Ha un alto indice metastatico e risulta essere scarsamente responsivo alle terapie ad ora disponibili, tra cui si annoverano nefrectomia, embolizzazione, radioterapia, immunoterapia ed utilizzo di agenti biologici, tra cui sunitinib e pazopanib. Nello specifico, sunitinib rappresenta lo *standard of care* per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma renale a cellule chiare metastatico (mRCC). Sunitinib è una *small-molecule* somministrata per via orale che agisce come inibitore multitarget dei recettori delle tirosin-chinasi (TKi), tra cui VEGFR 1 e 3, PDGFR α/β , recettore Kit e CSF-1R. Dalla pratica clinica emerge, tuttavia, come una porzione consistente di soggetti affetti da mRCC non risulti rispondere alla terapia con sunitinib o manifesti una progressione della malattia, plausibilmente riconducibile all'insorgenza di resistenza dopo diversi cicli di trattamento con il farmaco. Numerose evidenze in letteratura supportano il ruolo di differenti polimorfismi in geni correlati alla farmacocinetica (ABCB1, CYP3A5) e alla farmacodinamica (IL-8, VEGFA, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) del sunitinib come potenziali fattori predittivi della prognosi e della risposta al trattamento con tale farmaco in pazienti affetti da RCC. Nello specifico, diversi studi hanno evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra alcune varianti in geni correlati all'angiogenesi (tra cui, VEGFA rs699947, VEGFA rs2010963, VEGFR1 rs9582036, VEGFR3 rs307826) e la sopravvivenza in tali pazienti, espressa come sopravvivenza globale (OS) o sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS). Sulla base delle evidenze riportate da studi precedenti, sono state selezionate 10 varianti in geni correlati all'angiogenesi e ne è stato ivi validato il loro ruolo come potenziali fattori predittivi della prognosi e della risposta alla terapia con sunitinib in pazienti affetti da mRCC.

Questo studio retrospettivo è stato condotto su 121 pazienti di etnia caucasica affetti da mRCC e in trattamento con sunitinib. Il tumore primario è stato asportato tramite nefrectomia parziale o radicale e l'insorgenza di successive metastasi è stata identificata mediante tomografia computerizzata (CT). Sunitinib è stato somministrato oralmente ad una dose di 50mg/die per più cicli di trattamento della durata di 6 settimane. Sono state eseguite scansioni di tomografia computerizzata prima dell'inizio del trattamento farmacologico ed alla fine del secondo ciclo di chemioterapia. Il tasso di controllo della malattia è stato valutato a 3, 6 e 9 mesi dall'inizio del trattamento ed è stato definito sulla base dei criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumor*). Sono state inoltre registrate le reazioni avverse indotte da sunitinib, quali ad esempio l'insorgenza della sindrome mano-piede e di ipertensione. Il DNA germinale è stato estratto da campioni di sangue periferico o da tessuti non cancerosi asportati durante l'intervento di nefrectomia. I campioni di DNA sono stati genotipizzati per 4 varianti del gene VEGFA (rs699947, rs1570360, rs2010963, rs3025039), 2 del gene VEGFR1 (rs9582036, rs9554320), 2 di VEGFR2 (rs1870377, rs2305948) e due del gene VEGFR3 (rs307821, rs307826).

L'età media dei pazienti arruolati per lo studio al momento delle nefrectomia era di 59 anni (IQR: 53.5-67.0). La sopravvivenza media dall'intervento è risultata essere pari a 24.7 mesi (IQR: 12.9-42.0) mentre la PFS (progression-free survival) è emersa essere in media di 14.0 mesi (IQR: 5.4-24.8). Dei 121 pazienti arruolati per lo studio, i dati relativi al tasso di controllo della malattia erano disponibili solo per 113 soggetti. Nello specifico, il tasso di controllo della malattia era pari al 79%, 63% e 55%, rispettivamente a 3, 6 e 9 mesi dall'inizio del trattamento con sunitinib. Non sono emerse associazioni statisticamente significative tra le 10 varianti genetiche in studio ed i parametri clinicopatologici analizzati, compreso il tasso di controllo della malattia valutato a 3, 6 e 9 mesi. Dall'analisi univariata di Cox è emerso un trend di associazione tra la variante VEGFA rs699947 e la progressione libera da malattia (Cox univariata: HR 0.535, 95 % IC 0.317-0.904, $P_{\text{non-aggiustato}}=0.019$). Tuttavia, dall'analisi bivariata di Cox e dopo correzione di Bonferroni per test multipli, la variante rs699947 non è emersa essere statisticamente associata alla PFS nei pazienti in studio

(Cox bivariata: HR 0.563, 95 % IC 0.321-0.987, $P_{\text{non-aggiustato}}=0.045$; $P_{\text{aggiustato}}=0.405$). Al contrario, sia dall'analisi univariata che da quella bivariata di Cox (corretta per la stadiazione TNM) la variante VEGFR1 rs9582036 è risultata essere statisticamente associata alla sopravvivenza globale anche dopo correzione di Bonferroni (Cox univariata: HR 0.294, 95 % IC 0.128-0.676, $P_{\text{non-aggiustato}}=0.004$; Cox bivariata: HR 0.241, 95 % IC 0.097-0.602, $P_{\text{non-aggiustato}}=0.002$; $P_{\text{aggiustato}}=0.018$). Infine, non è emersa alcuna correlazione statisticamente significativa tra le varianti in studio e l'insorgenza di reazioni avverse dovute alla somministrazione di sunitinib.

I risultati riportati in questo studio non confermano il ruolo di tutte e 10 le varianti ivi analizzate come potenziali fattori predittivi della sopravvivenza e della risposta a sunitinib in pazienti affetti da mRCC. Solo lo SNP VEGFR1 rs9582036 è risultato essere un potenziale fattore prognostico in tali soggetti. Nello specifico, sia i risultati riportati in questo studio che quelli presentati da un precedente lavoro condotto da Beuselinck e colleghi (*Acta Oncol* 2013;53:103–112), indicano come i portatori omozigoti dell'allele *wild-type* per tale variante (CC) abbiano una minor sopravvivenza globale (OS) rispetto ai portatori dell'allele mutato (AA+CA). *Limiti dello studio*: a) i campioni di DNA prelevati dai pazienti arruolati nello studio sono eterogenei, in quanto estratti da linfociti presenti nel sangue periferico o da campioni di tessuto sano prelevati in sede di resezione chirurgica; b) la numerosità di pazienti arruolati nello studio è ridotta. Sulla base dei limiti intrinseci al disegno di questo studio e non essendo stati validati 9 SNPs su 10 come fattori prognostici della malattia, una meta-analisi dei dati ad ora disponibili seguita da un ampio studio prospettico di validazione potrebbe costituire un valido approccio al fine di definire il reale impatto dei 10 SNPs ivi analizzati come fattori predittivi della sopravvivenza e della risposta al trattamento con sunitinib in pazienti affetti da mRCC.

Lo SNP VEGFR1 rs9582036 è un possibile fattore predittivo della sopravvivenza globale in pazienti affetti da carcinoma renale a cellule chiare metastatico ed in trattamento con sunitinib.

Parole chiave: sunitinib, carcinoma renale a cellule chiare metastatico, VEGFR1

Riferimento bibliografico

[Dornbusch J](#) et al. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016 Mar 3 [Epub ahead of print].

FARMACOCINETICA E FARMACOGENETICA DELLA CICLOFOSFAMIDE IN BAMBINI AFFETTI DA LINFOMA NON HODGKIN A CELLULE B

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

I linfomi non Hodgkin (LNH) rappresentano la neoplasia ematologica più frequente e costituiscono il 3% di tutti i tumori maligni e il 70% di tutti i linfomi. Le cellule neoplastiche dei LNH derivano da linfociti e possono esprimere il fenotipo di membrana di tipo B (più frequentemente), di tipo T o NK. Nel trattamento del LNH e di molti altri tumori dell'infanzia, viene largamente impiegata la ciclofosfamide, un agente chemioterapico alchilante in grado di interferire con il ciclo cellulare. La sua metabolizzazione da profarmaco a metabolita attivo avviene prevalentemente ad opera delle tre maggiori isoforme del citocromo P-450, CYP2B6, 2C19, 3A4, la cui espressione può variare notevolmente da individuo a individuo. Alterazioni interindividuali nel metabolismo della ciclofosfamide possono pertanto influenzare l'outcome clinico, sia in termini di tossicità che di risposta. Nel 2004, Yule et al (*Clin cancer res* 2004) hanno mostrato come una bassa clearance della ciclofosfamide nei suoi metaboliti attivi sia associata con un aumentato rischio di recidiva nei pazienti pediatrici LNH a cellule B (LNH-B). Date le suddette premesse, lo studio è stato ideato per corroborare il precedente studio di Yule *et al*, ed identificare nuovi fattori potenzialmente implicati nella risposta clinica e nell'incidenza di tossicità.

Lo studio ha coinvolto un totale di 49 pazienti con età ≤ 18 anni, in trattamento con ciclofosfamide come parte del trattamento standard per LNH-B. Ad ogni paziente, sono state somministrate 250mg/m² di ciclofosfamide, due volte al giorno, nei giorni 2,3,4 (6 dosi in totale). Sono stati analizzati un totale di 7 SNPs in CYP2B6 (rs3211371, rs2279349, rs3745274), 2C19 (rs4244285, rs12248560), GSTP1 (rs1695, rs2307424) e PXR (rs3814055). Per l'analisi farmacocinetica, di ogni paziente sono state prese in

considerazione le concentrazioni delle dosi 1 e 5 (giorni 1 e 4); analogamente, nei giorni 1 e 4 sono state determinate le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti non attivi. Sono stati quindi correlati i dati genetici e farmacocinetici.

Dall'analisi è emerso che i pazienti portatori di almeno una variante minore G dello SNP rs2279343 presentavano una clearance (CL) più bassa, rispetto agli individui *wild-type*, sia per la dose 1 (1.54 ± 0.11 L/h/m² vs 2.20 ± 0.31 L/h/m²; $p=0.033$) che per la dose 5 del trattamento (3.12 ± 0.17 L/h/m² vs 4.35 ± 0.37 L/h/m²; $p=0.0028$). Non sono state osservate altre associazioni significative.

Riguardo alla risposta clinica, gli autori hanno valutato mediante modello di Cox, se i valori di CL alle dosi 1 e 5 avevano un impatto sulla PFS. Tuttavia, nessun parametro farmacocinetico è risultato significativamente correlato con PFS.

La concentrazione plasmatica dei metaboliti della ciclofosfamide non sono risultati associati a recidiva della malattia. In particolare, i valori medi AUC_{0-6h} di dechloroetilciclofosfamide alla dose 1 e 5 erano del 74% e 38% più alti nei pazienti con recidiva rispetto a quelli che non mostravano ricomparsa della malattia (dose 1: 122.0 ± 92.2 ug/ml min vs 70.1 ± 37.6 ug/ml min; dose 5: 138.7 ± 86.8 ug/ml min vs 100.4 ± 55.6 ug/ml min). Tuttavia, data la bassa numerosità dei pazienti, tali differenze non raggiungevano la significatività statistica.

Questo studio aveva tra i suoi obiettivi quello di corroborare i risultati precedentemente ottenuti da Yule *et al.*, in particolare riguardo la CL di ciclofosfamide che nei pazienti liberi da malattia era risultata più alta rispetto a quelli che presentavano recidiva (rispettivamente 3.7 vs 2.2 litri/h/m² $P < 0.01$). Tuttavia, lo studio qui descritto non conferma tali risultati. Questo potrebbe essere dovuto a differenze tra i due studi nella dose di ciclofosfamide (100mg/m² vs 250mg/m², rispettivamente Yule *et al* vs Veal *et al*), o nella percentuale di pazienti di genere femminile (42% vs 14%). Inoltre, nel presente studio vi è una più alta percentuale di pazienti in età pediatrica con linfoma di Burkitt. Occorre tuttavia sottolineare che in entrambi gli studi il numero dei pazienti inclusi è piuttosto limitato (37 vs 49). Pertanto, differenze tra le caratteristiche demografiche e cliniche tra le due coorti e/o la bassa potenza statistica del presente studio possono spiegare le differenze nei risultati ottenuti.

In conclusione, questo studio ha mostrato che la farmacocinetica della ciclofosfamide è influenzata dal polimorfismo CYP2B6 rs2279343.

Parole chiave: linfomi non Hodgkin, ciclofosfamide, CYP2B6

Riferimento bibliografico

[Veal GJ](#) et al. *Eur J Cancer* 2016, 55:56-64.

COPPIE DI MICRORNA-MRNA CORRELATE CON L'OUTCOME CLINICO IN AML: DA STUDI *IN VITRO* SU LINEE CELLULARI AI PAZIENTI AFFETTI DA AML

A cura della Dott.ssa Giulia Sammarini

La leucemia mieloide acuta (AML) è una patologia ematologica caratterizzata dalla presenza di cellule mieloidi anormali ed immature nel midollo osseo. Nonostante i successi degli ultimi anni, la sopravvivenza globale (OS) dopo 5 anni risulta il 60% circa nei bambini e il 25% negli adulti. La citarabina, un analogo nucleosidico, è l'agente chemioterapico più utilizzato, in combinazione con un'antraciclina, per il trattamento dell'AML. Anche se questo regime terapeutico induce una risposta completa nel 65-80% dei casi, la maggior parte dei pazienti va incontro a ricadute entro i due anni dalla diagnosi. Questo può essere dovuto all'insorgenza di resistenza condizionata da vari fattori fra i quali il sottotipo molecolare e citogenetico, i diversi profili di espressione genica e l'epigenetica. In questo studio sono state caratterizzate le associazioni fra l'espressione dei miRNA e la risposta apoptotica indotta da citarabina in linee cellulari, al fine di identificarne dei candidati significativi di cui valutare l'associazione con mRNA ed OS nella coorte di 200 pazienti AML del The Cancer Genome Atlas (TCGA).

Per l'allestimento dello studio sono state utilizzate 9 linee cellulari (HL-60, MV-4-11, Kasumi-1, THP-1, AML-193, KG-1, ME-1 e MOLM-16), sulle quali è stata determinata la citotossicità indotta da citarabina

mediante saggio MTT. Le cellule sono state esposte a varie concentrazioni di farmaco, da 0 a 200 μM , e la rilevazione è stata eseguita 48h dopo il trattamento. Inoltre, dopo la somministrazione della citarabina, è stata valutata anche l'apoptosi, dopo 48h di trattamento, tramite il saggio Caspasi-Glo 3/7, in cui si ha una produzione di luminescenza proporzionale all'attività delle caspasi stesse.

In seguito, sono stati estratti i microRNA, analizzati mediante nCounter Human v2 miRNA Expression Assay kit, e, degli 800 analizzati, 412 sono risultati idonei per la successiva analisi utile per la determinazione delle diverse espressioni tra le linee cellulari sensibili e resistenti alla citarabina.

Dei 200 pazienti presenti nel database, 186 sono risultati idonei per la valutazione delle associazioni miRNA-mRNA e 173 per quella di mRNA-OS e miRNA-OS.

Basandosi sulle curve di citotossicità, HL-60, MV-4-11, KG-1 e ME-1 sono risultate sensibili alla citarabina, mentre le altre sono state classificate come resistenti. In seguito al trattamento citotossico eseguito sulle linee cellulari, 20 miR sono risultati associati con la vitalità cellulare (9 miR), o con l'attivazione delle caspasi (11 miR). Di questi 20, 18 sono stati riscontrati nei pazienti del TGCA e sono stati testati per l'associazione con i gruppi di rischio. Utilizzando il programma informatico miRBase², gli autori hanno determinato gli mRNA (5006), codificanti per 2830 geni, aventi i siti di legame per questi miRNA e le cui associazioni permettono di creare 7132 coppie miRNA-mRNA. Fra queste coppie, 23 hanno superato i criteri di esclusione di significatività e di attinenza con OS.

Ne è emerso che alcuni geni della famiglia HOX (HOXA9, HOXB7 e HOXA10) sono regolati dai miR e sono predittivi per una OS sfavorevole; inoltre, i ricercatori hanno osservato che miR-107-Myb, miR-378-granzima -coinvolto nella segnalazione dei granzimi- e il miR-10a-MAP4K4 potrebbero essere prognostici per l'esito clinico.

A causa dell'eterogeneità della patologia, comprendere i meccanismi molecolari che sottostanno all'insorgenza della resistenza alla citarabina, sarebbe di importanza fondamentale al fine di sviluppare dei modelli predittivi dell'outcome clinico e nuove strategie terapeutiche. Di tutti i miRNA differenzialmente espressi nelle cellule sensibili e in quelle resistenti, 4 (miR-107, miR-155, miR-29b, miR-196a) sono risultati associati con OS sfavorevole e miR-25 con OS favorevole nei pazienti affetti da AML.

Anche se sono necessarie ulteriori validazioni per stabilire l'importanza clinica-patologica delle coppie mRNA-miRNA, i dati preliminari di questo studio analizzati con RNA EMSAs, confermano le associazioni fra miR-107-Myb, miR-378-GZMB e miR-10a-MAP4K4. L'integrazione delle relazioni che intercorrono fra i miRNA significativi e le coppie miRNA-mRNA aprono alle opportunità di sviluppo di terapie dirette verso i miRNA come target.

Parole chiave: miRNA, citarabina, AML, *gene expression*

Riferimento bibliografico

[Bhise NS](#) et al. *Front Pharmacol* 2016, 6:324.

IMMUNOMODULAZIONE

I POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE DEL GENE HSP90AA1 INFLUENZANO LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON GLUCOCORTICOIDI IN PAZIENTI AFFETTI DA SLE

A cura delle Dott.sse Alessia Di Silvestre e Marianna Lucafò

Il lupus eritematoso sistemico (SLE) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata da una disfunzione multiorgano che colpisce il sistema neuronale, cardiovascolare, polmonare, renale, muscolo scheletrico e cutaneo. I glucocorticoidi (GC) sono farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica per tale patologia. La maggior parte dei pazienti affetti da SLE risponde bene alla terapia steroidea, ciò nonostante un'alta

variabilità interindividuale nell'efficacia del trattamento e nella tossicità è stata osservata tra i pazienti. Inoltre, i pazienti che non rispondono adeguatamente alla terapia con GC presentano un rischio maggiore di sviluppare effetti avversi. I GC penetrano nella cellula e si legano al loro recettore citoplasmatico (GR), che rilascia un gruppo di proteine tra cui le heat shock proteins HSP90. L'attività del GR, e quindi l'efficacia degli steroidi, è fortemente dipendente dall'interazione con la chaperonina HSP90, in quanto facilita il legame GC-GR.

Lo scopo di questo studio preliminare è di capire se polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) del gene HSP90AA1 possono influenzare la risposta al trattamento con GC in pazienti cinesi affetti da SLE.

Per lo studio sono stati arruolati 233 pazienti affetti da SLE trattati con prednisone per 12 settimane e per valutare il grado di risposta al trattamento con GC è stato utilizzato l'indice di attività della malattia (SLEDAI). I pazienti sono stati così suddivisi in due gruppi, sensibile (n=128) e non sensibile (n=105) ai GC. Gli SNP del gene HSP90AA1 sono stati selezionati tramite il database HapMap e il software Haploview e genotipizzati mediante il metodo multiplex SNaPshot. L'analisi logistica univariata ha mostrato che tre SNP sono significativamente associati con l'efficacia al trattamento con GC: rs7160651 (P=0.018), rs10873531 (P=0.014) e rs2298877 (P=0.026). Anche nell'analisi di regressione multivariata i tre SNP sono risultati significativamente associati con la risposta ai GC (rs7160651, P=0.024; rs10873531, P=0.019; rs2298877, P=0.037).

Anche se la funzione di questi polimorfismi non è ancora nota, gli autori ipotizzano che un'alterata espressione di HSP90 potrebbe essere alla base di una mancata risposta cellulare al trattamento con GC e gli SNP del gene HSP90AA1 potrebbero quindi contribuire a determinare la risposta del paziente.

In conclusione questo lavoro ha dimostrato per la prima volta che c'è un'associazione tra i polimorfismi a singolo nucleotide del gene HSP90AA1 e la risposta ai GC in pazienti affetti da SLE. rs7160651, rs10873531 e rs2298877 potrebbero influenzare la risposta al trattamento con GC in pazienti affetti da SLE.

Parole chiave: SNP, SLE, GC, GR, Hsp90

Riferimento bibliografico

[Zou YF](#) et al. *Springerplus* 2016, 5:222.

NEUROLOGIA

HLA-DRB1*16:01-DQB1*05:02 È UN NUOVO FATTORE DI RISCHIO GENETICO PER IL DANNO EPATICO INDOTTO DA FLUPIRTINA

A cura della Dott.ssa Stefania Cheli

Flupirtina è un analgesico non oppioide che sembra agire sull'apertura selettiva dei canali neuronali del potassio. Il farmaco è diventato disponibile in Germania e Austria dal 1984 ed in seguito in altri 10 paesi Europei. Flupirtina è stata implicata in alcuni casi di danno epatico grave, inclusi dei casi che hanno condotto a insufficienza epatica acuta e mortalità. In base ad una revisione da parte del PRAC (*Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), il farmaco è ora raccomandato dalle autorità di regolamentazione tedesche solo per un uso a breve termine nei casi in cui altri analgesici, come i farmaci anti-infiammatori non steroidei, sono controindicati. In uno studio caso-controllo effettuato in un ospedale di Berlino, la flupirtina era il farmaco con la più forte associazione a danno epatico acuto (*drug-induced liver injury DILI*), con un odds ratio (OR) di 40 [95% intervallo di confidenza (CI) 5,5-856,9]. Il modello di danno epatico osservato era prevalentemente epatocellulare e le biopsie del fegato hanno dimostrato una necrosi perivenulare con un'infiltrazione linfocitaria lieve-moderata. In un recente studio in vivo è stato riportato che i genotipi di NAT2, UGT1A1 e GSTP1 non influenzano il profilo metabolico, ma alcune evidenze riportano che i polimorfismi di GSTP1, rs1695 e il più raro rs1138272, che sono associati a

sostituzioni amminoacidiche, possono interessare la biodisponibilità orale del farmaco. Per ottenere ulteriori approfondimenti sui fattori genetici che influenzano la suscettibilità al danno epatico indotto da flupirtina, gli autori hanno analizzato sei casi che sono stati reclutati da uno studio di associazione genome-wide (GWAS) più ampio su DILI (iDILIC) causato da diversi farmaci.

Casi di DILI. Sono stati reclutati 11 soggetti (10 donne e un uomo, di età media alla data del DILI di 55 anni) sospettati di aver subito DILI legato a flupirtina, ma che avevano recuperato in seguito alla sospensione del farmaco. Tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto e lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Facoltà di Medicina, Università di Kiel. Solo 10 casi, classificati sulla base di una possibile correlazione tra DILI e flupirtina, sono stati inclusi nello studio. Questa valutazione di causalità è stata eseguita utilizzando la scala del *Council for International Organizations of Medical*, anche chiamata *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM), e da una revisione esperta da parte di due epatologi. Il modello di danno epatico è stato classificato secondo i *International Consensus Meeting Criteria*. L'analisi di GWAS è stata eseguita inizialmente sui sei casi disponibili di DILI correlati a flupirtina contemporaneamente a 614 casi che avevano avuto DILI (correlato ad altri farmaci). I genotipi del HLA imputati sono stati successivamente confermati, ove possibile, con la tipizzazione diretta del HLA. Altri quattro casi di DILI relativi a flupirtina, diventati disponibili successivamente, sono stati tipizzati per l'HLA utilizzando un saggio basato su sequenza. Questi casi sono serviti come coorte di replica per confermare l'associazione tra l'HLA e DILI. **Controlli europei.** Sono stati selezionati 10.588 controlli caucasici abbinati per etnia da diverse fonti disponibili: *Welcome Trust Case Control Consortium*, *POPulation REference Sample collection*, e lo studio clinico PGX40001, lo studio *dbGAP phs000346.v1*, *the hypergenes cohort*, *the National Spanish DNA Bank color*, *the Swedish Twin Registry cohort* e *the Italian Penicillin Tolerant Cohort*. **Genotipizzazione HLA.** La tipizzazione ad alta risoluzione degli alleli HLA-A, B, C, DRB1, DQA1 e DQB1 è stata eseguita su tutti i casi dal laboratorio della Histogenetics Company (Ossining, New York, Stati Uniti d'America). La determinazione allelica è stata basata sul database IMGT/HLA v.2.21.0. **SNP.** Per l'imputazione degli SNP, è stato utilizzato prima il software SHAPEIT (versione v2.r727) per migliorarne la precisione, poi IMPUTE2 (v.3) impiegando come pannello di riferimento i dati del Progetto 1000 Genomi (v3 rilascio). Inoltre, per migliorare la qualità dell'imputazione, è stato utilizzato anche un pannello ad etnia mista. SNP con valori di associazione inferiori a 0.005 sono stati esclusi dall'analisi. **Imputazione del HLA.** Per ciascuna coorte, gli alleli HLA sono stati desunti tramite HIBAG utilizzando specifici pannelli predittivi di riferimento per il *Genotyping Chip*. **Analisi statistica.** L'effetto della struttura della popolazione è stato valutato mediante l'analisi principale dei componenti con il programma smartPCA dal pacchetto EIGENSTRAT (v.3.0). L'associazione statistica di ogni variante genomica è stata determinata mediante regressione logistica utilizzando il primo dei sette componenti principali come covariata sotto un modello additivo. Le analisi di associazione sono state eseguite utilizzando PLINK 1.07. Il valore di soglia del P-value significativo per il GWAS è stato stabilito di 5×10^{-8} per correzione dei test multipli. In totale, sono stati imputati 217 alleli HLA nella coorte europea. Il valore di soglia del P-value significativo per l'associazione dell'allele HLA è stato impostato a $2,3 \times 10^{-4}$ per correzione dei test multipli (correzione di Bonferroni). Il test esatto di Fisher è stato usato per verificare l'associazione con HLA quando sono stati analizzati i dati delle frequenze alleliche dal database (<http://www.allelefreqencies.net>). Le analisi sono state effettuate con R (versione 3.0.2). **Caratteristiche cliniche dei sei casi analizzati.** I sei casi, utilizzati nell'analisi di GWAS, hanno mostrato un punteggio RUCAM compreso tra 3 e 8 (che indica una 'possibile' o 'probabile' correlazione causale). Per uno di questi casi il farmaco causale era ambiguo, con identici punteggi RUCAM per flupirtina e diclofenac. Per gli altri cinque casi, la flupirtina è risultata come unica causa di DILI. Ulteriori cinque casi si sono resi disponibili in seguito e hanno presentato punteggi RUCAM tra 2 e 7. Un unico caso che ha mostrato un punteggio di 2 è stato eliminato dallo studio.

GWAS e assegnazione degli alleli HLA. Tre dei sei casi inclusi nel GWAS sono risultati eterozigoti per due alleli HLA di classe II, DRB1*16:01 e DQB1*05:02, che hanno mostrato una frequenza allelica maggiore nei casi (0.25) rispetto ai controlli (0.013 per *16:01 e 0.017 per *05:02). Questi due alleli HLA hanno una frequenza simile ai controlli e sono *in linkage disequilibrium* ($r^2=0.8$). Solo un singolo caso di DILI (caso 5) è risultato negativo per l'aplotipo, per esso l'attribuzione del farmaco causale era ambigua. L'OR dell'aplotipo DRB1*16:01-DQB1*05:02 derivato è di 45 nei casi rispetto ai controlli (95% CI 8,0-251,3, $P=1,4 \times 10^{-5}$). SNP rs137931178 ha mostrato il più basso P-value nella regione MHC (OR=79, 95% CI 11,72-533,7, $P=7,2 \times 10^{-6}$) ed ha evidenziato una correlazione con gli alleli del HLA nei controlli ($r^2:0,7$ con

DRB1*16:01). La frequenza dell'aplotipo imputato era di 0.015 in 616 casi della coorte europea di DILI non correlati a flupirtina derivati dalla coorte iDILI, dato confrontabile con i controlli generali (0.013), suggerendo che l'associazione era specifica per i casi di DILI correlati a flupirtina. Sono stati utilizzati, poi, i dati di frequenza dell'aplotipo solo nella popolazione tedesca (*German pop 8*, n=39.689), dove la frequenza di DRB1*16:01 era di 0,026. OR corretto per la popolazione è risultato di 18,7 (95% CI 2,5-140,5, p=0,002).

Conferma dei genotipi del HLA e replica dell'associazione. I genotipi imputati del HLA sono stati confermati per due dei tre casi predetti dal GWAS come portatori dell'allele DRB1*16:01-DQB1*05:02. Non era invece disponibile il DNA del terzo caso positivo né dei casi negativi. Due dei quattro casi di replica erano eterozigoti per l'aplotipo imputato, ottenendo una frequenza di 0,25 per entrambi gli alleli, come nel GWAS. Questo ha suggerito una frequenza complessiva di 0,25 per l'aplotipo tra i 10 casi confermati di DILI, con il 50% di tutti i casi portatori eterozigoti dell'aplotipo di rischio. Nella coorte combinata, è stato stimato un OR specifico della popolazione tedesca per il trasporto di DRB1*16:01 di 18.74 (95% CI 4,31-81,42). Dopo correzione per confronti multipli per l'intera regione MHC, l'associazione è rimasta statisticamente significativa. **SNP rilevanti per il metabolismo di flupirtina.** I geni NAT2, UGT1A1 e GSTP1 sono coinvolti nel metabolismo di flupirtina e sono inoltre soggetti a polimorfismi comuni con effetti sul fenotipo ben consolidati. Tre casi (50% del gruppo) sono risultati acetilatori lenti per NAT2 con genotipi *5/*6 (due casi) e *5/*5 (un caso). Gli altri tre campioni sono risultati acetilatori veloci (*4/*5 due campioni e *4/*4 un campione). Tre casi sono risultati eterozigoti per GSTP1 rs1695, mentre gli altri tre omozigoti wild-type per quest'allele. La frequenza del UGT1A1, invece, non era significativamente differente dai controlli (OR=0.64, 95% CI 0,18-2,24, P=0.49).

E' stata identificata una nuova associazione tra gli alleli DRB1*16: 01-DQB1*05:02 e DILI correlato a flupirtina, dove i portatori di quest'aplotipo mostrano un rischio 19 volte maggiore di sviluppare una ADR clinicamente significativa.

Parole chiave: reazione avversa al farmaco, flupirtina, studio di associazione genome-wide, epatotossicità, allele HLA, farmacogenomica

Riferimento bibliografico

[Nicoletti P](#) et al. *Pharmacogenet Genomics* 2016 Mar 9 [Epub ahead of print].

FARMACOGENETICA DEL RISPERIDONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI

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

Il risperidone è efficace nel prevenire delirio, allucinazioni e comportamenti impulsivi ed aggressivi. L'FDA ha approvato l'uso del risperidone nei bambini per trattare l'irritabilità correlata all'autismo (5-16 anni), lo stato maniacale o misto del disturbo bipolare (10-17 anni) e la schizofrenia (13-17 anni). Sebbene ampiamente prescritto, il risperidone presenta alcuni rischi e solo pochi studi hanno valutato la sua farmacocinetica nei bambini e adolescenti o le reazioni avverse al farmaco in questa popolazione di pazienti. Si ritiene che i seguenti geni siano coinvolti nell'aumento di peso e negli effetti metabolici indotti dal risperidone: *HTR2C*, *DRD2*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *CYP2D6*. Considerando che i recettori per la serotonina influenzano direttamente i sistemi di controllo dell'appetito e della sazietà, il gene *HTR2C* gioca verosimilmente un ruolo importante, poiché codifica per il recettore della serotonina 5HT_{2C}. Un altro gene coinvolto nell'aumento di peso è il gene *DRD2* che codifica per il recettore della dopamina D₂ ed è associato all'obesità. I geni *LEP* e *LEPR*, che codificano, rispettivamente, per la leptina ed il suo recettore, sono stati correlati all'aumento di peso indotto dagli antipsicotici. La leptina, che è secreta solo dal tessuto adiposo, inibisce l'assunzione di cibo ed aumenta il consumo di energia. Il recettore 4 per la melanocortina (*MC4R*) è espresso nel sistema nervoso centrale, principalmente nell'ipotalamo, e gioca un ruolo critico nella regolazione dell'omeostasi dell'energia ad opera della leptina. Il gene che codifica per l'enzima P450 2D6 (*CYP2D6*) è uno dei farmacogeni più studiati; circa il 25% di tutti i farmaci, incluso il risperidone, è metabolizzato da questo enzima. Studi farmacocinetici hanno ipotizzato che la bassa attività del complesso

del citocromo possa essere associata ad un aumento dei livelli serici di risperidone che può portare indirettamente ad un aumento di peso.

Lo scopo del presente studio è valutare la frequenza di obesità, ipertensione, sindrome metabolica, resistenza all'insulina e dislipidemia in un campione di bambini ed adolescenti in terapia con risperidone, al fine di evidenziare eventuali associazioni tra dati clinici e farmacologici e polimorfismi dei geni *HTR2C*, *DRD2*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *CYP2D6*.

I pazienti dello studio erano pazienti ambulatoriali (età 8-20 anni) sottoposti a trattamento con risperidone per disturbi mentali e comportamentali. Criteri di esclusione: sovrappeso o obesità, presenza di malattie o farmaci noti per predisporre all'obesità o alla sindrome metabolica; disturbi mentali e comportamentali dovuti a disturbi fisici; uso di sostanze psicoattive; diagnosi di grave disabilità cognitiva; presenza di disturbi del comportamento alimentare e, in caso di femmine, gravidanza, allattamento o uso di contraccettivi.

Sono stati valutati i seguenti dati: genere (maschio o femmina), età cronologica, età ossea, durata del trattamento con risperidone (24 mesi prima dello studio al massimo), dose di risperidone, uso di altri psicofarmaci, peso, altezza, circonferenza addominale, pressione arteriosa, *body mass index* (BMI). Valutazioni di laboratorio: glicemia, colesterolemia, LDL, HDL, trigliceridi, insulina, transaminasi (AST e ALT), leptina, TSH. La relazione tra insulina e glicemia a digiuno è stata utilizzata per calcolare l'indice HOMA (*Homeostatic model assessment*) dell'insulino-resistenza (HOMA-IR).

Sono stati analizzati i seguenti SNPs tramite PCR, in accordo con *TaqMan allelic discrimination assay* (*Applied Biosystems*): *HTR2C*: SNP rs6318 (c.68G>C; p.Cys23Ser) e rs3813929 (c.-759C>T); *LEP*: SNP rs7799039 (-2548A>G); *LEPR*: SNPrs1137101 (c.668A>G, p.Gln223Arg); *DRD2*: SNP rs1799978 (c.-241A>G) e rs6277 (C957T); *MC4R*: SNP rs17782313; *CYP2D6*: SNP rs72552269 (c.100C>T, p.Pro34Ser, allele CYP2D6*10).

Il campione di pazienti era costituito da 120 soggetti (81,7% maschi) con un'età media di 13±3,1 anni, in trattamento con 0,04±0,03mg/kg/die di risperidone. Per quanto riguarda i parametri biochimici ed ormonali, solo i livelli di AST e leptina erano statisticamente differenti quando analizzati per genere: i livelli di AST erano più elevati nei maschi (p=0,009), mentre la leptina era più elevata nelle femmine (p=0,0001). Il risperidone in monoterapia è stato prescritto a 32 (26,7%) pazienti. In 49 (40,9%) pazienti, è stato utilizzato un altro psicofarmaco in associazione al risperidone; in 30 (25%) pazienti due psicofarmaci ed in 9 (7,5%) tre o più psicofarmaci. I farmaci prescritti in associazione al risperidone erano antidepressivi, psicostimolanti, clonidina, antiepilettici, litio, benzodiazepine o sedativi non benzodiazepinici.

Il presente studio ha mostrato che le concentrazioni di leptina hanno un'associazione significativa col gene *HTR2C*: gli eterozigoti per lo SNP rs3813929 avevano maggiori livelli di leptina rispetto agli emizigoti C/- or T/- (nei maschi) e agli omozigoti (C/C o T/T nelle femmine) (p=0,044). Un precedente studio ha riportato un'associazione tra le concentrazioni di leptina e un altro SNP del gene *HTR2C*. È noto che la leptina ha effetti positivi sul metabolismo del glucosio, agendo sull'ipotalamo con un effetto antidiabetico; l'aumento della sua concentrazione suggerisce una resistenza ai suoi effetti. L'associazione della leptina con il gene *HTR2C* può quindi essere legata al ruolo di questo gene nell'aumento di peso indotto dai farmaci antipsicotici. Per quanto riguarda il gene *MC4R*, è emersa un'associazione significativa dell'allele T dello SNP rs17782313 con maggiori livelli dell'indice HOMA-IR (p=0,047). Il recettore *MC4R*, codificato dal gene *MC4R*, ha un ruolo importante nel pathway della leptina. I risultati del presente studio suggeriscono che il gene *MC4R* giochi pertanto un ruolo nella modulazione della leptina. Nonostante dal presente studio non sia emersa alcuna associazione significativa tra il gene *MC4R* e il BMI, una meta-analisi effettuata in letteratura ha dimostrato l'associazione dello SNP rs17782313 con alterazioni del BMI. Lo SNP rs7799039 del gene *LEP* è risultato associato ad una maggiore frequenza di obesità in assenza dell'allele A (p=0,007). Questi dati concordano con un precedente studio, ma differiscono da altri in letteratura, probabilmente a causa delle differenze etniche; l'allele A sarebbe un fattore di rischio nelle popolazioni Asiatiche ma un fattore protettivo nelle popolazioni Europee. L'assenza dell'allele A dello SNP rs1137101 del gene *LEPR*, che codifica per il recettore della leptina, è stato anch'esso associato concentrazioni seriche di leptina più elevate (p=0,043). L'analisi del gene *CYP2D6* ha mostrato che l'assenza dell'allele C (genotipo T/T) è associato ad un aumento di peso e ad ipertensione (p=0,021 e p=0,039, rispettivamente). La presenza di omozigosi (C/C e T/T) era associata ad un maggiore indice HOMA-IR e la presenza dell'allele C a valori di ALT più elevati. In contrasto con questi dati, un precedente studio ha riportato che questo gene non è direttamente associato ad una maggiore frequenza di ipertensione o ad un aumento dell'indice HOMA-IR.

Un altro studio ha mostrato che le associazioni tra il gene *CYP2D6* e l'aumento di peso sono molto più evidenti nei *poor metabolizers* di risperidone. In letteratura, diversi SNPs del gene *DRD2* sono stati associati all'aumento di peso indotto dagli antipsicotici. In questo studio, non sono state osservate associazioni significative degli SNPs rs1799978 e rs6277 del gene *DRD2* con l'aumento di peso, ma entrambi gli SNPs erano associati all'indice HOMA IR.

Limitazioni dello studio: essendo uno studio basato su campionamento trasversale non è stato possibile registrare i parametri clinici e di laboratorio prima del trattamento. Inoltre, a causa di problemi logistici, mancano dati quali il tasso metabolico, la misura delle calorie introdotte e dell'attività fisica e i livelli serici del risperidone e del suo metabolita attivo. Infine, sebbene molti pazienti di questo studio non erano in monoterapia con risperidone e quindi altri psicofarmaci possono avere influito sull'aumento di peso e sulle complicanze metaboliche, più di un quarto del campione non ha utilizzato altri farmaci e non vi era differenza nella prevalenza di obesità, ipertensione e sindrome metabolica tra i gruppi.

In conclusione, il presente studio ha mostrato associazioni significative tra gli SNPs del gene *LEP* con il BMI, del *CYP2D6* con BMI, pressione arteriosa, livelli di ALT e indice HOMA-IR, dell'*HTR2C* e del *LEPR* con i livelli di leptina e dell'*MC4R* e *DRD2* con l'indice HOMA-IR, in bambini ed adolescenti in terapia con risperidone.

Parole chiave: risperidone, obesità, *LEP*, *LEPR*, *CYP2D6*, *HTR2C*, *MC4R*, *DRD2*, farmacogenetica

Riferimento bibliografico

[Dos Santos-Júnior A](#) et al. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016:5872423.

FARMACOGENOMICA DEGLI ANTIPSICOTICI IN PAZIENTI AL PRIMO EPISODIO DI PSICOSI: UN RUOLO PER I GENI DEL SISTEMA GLUTAMATERGICO

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il trattamento degli episodi psicotici con farmaci antipsicotici migliora l'*outcome* e riduce i tassi di recidiva. Tuttavia, la risposta al trattamento e la tollerabilità presentano una notevole variabilità interindividuale. Perciò, sarebbe di grande rilevanza riuscire a identificare nuovi strumenti per migliorare la comprensione dei meccanismi biologici alla base della risposta al trattamento e selezionare i pazienti che potrebbero beneficiare di una diversa strategia terapeutica. È stato suggerito che le aberrazioni nella trasmissione glutamatergica possano indurre anche disfunzioni nella trasmissione dopaminergica e giocare un ruolo nel determinare i sintomi associati alle malattie psichiatriche. I farmaci che antagonizzano i recettori glutamatergici N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) inducono effetti che mimano i sintomi positivi, negativi e cognitivi delle psicosi. Inoltre, alcune varianti genetiche di geni come *GRIA1*, *GRIN2A* e *GRM3* sono state associate ad un'umentata suscettibilità allo sviluppo di malattie psichiatriche. Sulla base di queste evidenze, è stato suggerito che le alterazioni della trasmissione glutamatergica possano contribuire alla variabilità dei sintomi di alcune malattie psichiatriche o della risposta ai farmaci antipsicotici.

Gli autori dello studio hanno valutato la relazione tra varianti di geni coinvolti nella trasmissione glutamatergica e risposta agli antipsicotici in un campione di pazienti al primo episodio di psicosi con minima esposizione precedente agli antipsicotici.

Il campione dello studio era costituito da 86 pazienti con una diagnosi di schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo bipolare con psicosi o depressione maggiore con sintomi psicotici secondo il DSM-IV. I pazienti sono stati reclutati presso l'Università dell'Illinois di Chicago (n = 40) o lo Western Psychiatric Institute and Clinic dell'Università di Pittsburgh (n = 46). I pazienti erano antipsicotici *naive* (n = 68) o avevano un'esposizione totale agli antipsicotici inferiore alle 18 settimane (n = 18). Tra i criteri di esclusione vi erano trattamento con antiepilettici o litio, storia di trauma cranico, abuso di alcool o sostanze illecite. I pazienti sono stati trattati per sei settimane con antipsicotici. Il trattamento di scelta è stato la monoterapia con risperidone, ma i clinici avevano la possibilità di optare per altre terapie. I sintomi sono stati valutati utilizzando la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). L'*outcome* principale dello studio era il cambiamento dello *score* BPRS da prima a dopo il trattamento. Gli *outcome* secondari erano il cambiamento degli *score*

relativi ai sintomi positivi e ai sintomi negativi. Le analisi sono state condotte sull'intero campione, su un sottogruppo di pazienti con schizofrenia / disturbo schizoaffettivo e su un sottogruppo di pazienti trattati solo con risperidone.

Lo studio era articolato in due parti: uno studio di *genome-wide association* (GWA) condotto utilizzando i Genome-Wide Human SNP Array 6.0 Affymetrix, e uno studio su geni candidati effettuato selezionando geni implicati nel sistema glutamatergico.

Le analisi del GWA sono state limitate ai polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) con una frequenza dell'allele minore (MAF) > 10%. Nel caso di regioni risultate associate all'*outcome* principale con una significatività *genome-wide*, l'analisi si è estesa a SNP meno comuni (MAF < 10%) e a SNP dal significato funzionale non rappresentati sull'*array*, genotipizzati utilizzando saggi TaqMan (rs10034345 e rs34144324) o sequenziamento Sanger (rs10681348). Le analisi sono state condotte attraverso una regressione lineare, utilizzando il cambiamento dello *score* BPRS come *outcome* e gli SNP come variabili, assumendo un modello additivo. Tutte le analisi sono state corrette per *score* BPRS al *baseline*, terapia calcolata in equivalenti di clorpromazina, diagnosi ed etnia. La parte di studio dedicata all'analisi dei geni candidati del sistema glutamatergico ha incluso 49 geni coinvolti nel trasporto, secrezione e metabolismo del glutammato.

Le analisi *gene-set* relative ai geni del sistema glutamatergico hanno identificato un totale di 30 geni associati alla variazione dello *score* BPRS con significatività nominale. In particolare, due SNP rs2069062 e rs1432544 del gene *GRM7* sono risultati associati alla variazione del BPRS ($p = 0.04$). Le analisi relative allo studio *genome-wide* hanno identificato due SNP del gene *GRID2* associati con significatività *genome-wide* ($p = 1.1 \times E-08$) con la variazione del BPRS. Le due varianti (rs9307122 e rs1875705) erano in completo *linkage disequilibrium*. Analisi effettuate su database pubblici suggeriscono che i due SNP siano associati con l'espressione di *GRID2* nell'ippocampo. L'associazione dei due SNP con la variazione dello *score* BPRS è stata confermata nel sottogruppo di pazienti con disturbi dello spettro della schizofrenia ($p = 2.3 \times E-08$) e nel sottogruppo di pazienti trattati esclusivamente con risperidone ($p = 1.4 \times E-08$).

Il gene *GRM7* codifica per il recettore metabotropico del glutammato 7, localizzato a livello dei terminali presinaptici dei neuroni glutamatergici e GABAergici. Il gene *GRID2* codifica per il recettore ionotropico per il glutammato GluD2, in grado di alterare le correnti glutamatergiche dei recettori AMPA.

Tra i limiti dello studio vi sono le dimensioni limitate del campione, che non offrivano un potere statistico sufficiente all'identificazione di varianti rare o con un piccolo *effect size*, e la decisione di includere pazienti con diverse diagnosi ed etnie.

In conclusione, i risultati dello studio suggeriscono un possibile ruolo delle varianti di due geni del sistema glutamatergico, *GRM7* e *GRID2*, nella risposta al risperidone.

Parole chiave: risperidone, psicosi, *GRM7*, *GRID2*

Riferimento bibliografico

[Stevenson JM](#) et al. *Transl Psychiatry* 2016, 6:e739.

CARDIOVASCOLARE

LA TERAPIA CON ACE-INIBITORI PERSONALIZZATA SULLA BASE DI FATTORI CLINICI E FARMACOGENETICI IN PAZIENTI CON MALATTIA CORONARICA IN FASE STABILE: IL MODELLO DI RISCHIO PERindopril GENetic (PERGENE)

A cura della Dott.ssa Valeria Conti

Gli inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina (ACE-inibitori, ACE-I) sono ampiamente utilizzati in prevenzione secondaria nei pazienti con malattia coronarica stabile. Tuttavia, la risposta alla terapia presenta un certo grado di variabilità. Nell'ambito dei diversi metodi per identificare i soggetti che potrebbero

maggiormente beneficiare di un trattamento con ACE-I, l'approccio genetico è quello di più recente introduzione. Gli autori di questo studio avevano dimostrato in precedenza che alcune varianti in geni coinvolti nel sistema Renina Angiotensina Aldosterone (RAAS) e nel pathway della bradichinina erano associate agli esiti della terapia con l'ACE-I perindopril. In particolare, tre SNPs, due nel recettore AT1 per l'angiotensina II e uno nel recettore BK1 per la bradichinina erano stati utilizzati per costruire uno score farmacogenetico (*Pharmacogenetic score, PGX*) basato su un punteggio da 0 a 6. Lo studio qui revisionato è un'estensione dello studio precedente ed è stato condotto con lo scopo di chiarire: 1) la relazione tra i fattori genetici identificati e il profilo di rischio/beneficio del perindopril; 2) costruire un modello di rischio utilizzando insieme informazioni cliniche e farmacogenetiche.

Questo studio chiamato *PERindopril GENetic association study* (PERGENE) è un sotto-studio del trial *EUROPA*, un trial randomizzato progettato per valutare gli effetti del perindopril (8 mg/die) sull'outcome clinico composto rappresentato da mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, e arresto cardiaco non fatale in 12.218 pazienti stabilizzati con malattia coronarica. Lo studio *EUROPA*, con un follow-up di 4 anni, aveva dimostrato che la terapia con perindopril riduceva del 20% il rischio di occorrenza dell'outcome clinico summenzionato. Nel corso di questo trial era stata collezionata una biobanca di campioni di sangue intero che è stata poi sfruttata nello studio PERGENE (qui revisionato). In questo studio, infatti, campioni di DNA genomico sono stati isolati da 9454 pazienti mediante un estrattore automatico ed è stata svolta un'analisi sulle varianti genetiche in 12 geni candidati coinvolti nei sistemi RAAS e KB attraverso la procedura *haplotype-tagging SNP procedure*.

Gli autori hanno calcolato uno score rappresentativo del rischio clinico e uno del rischio farmacogenetico e la popolazione in studio è stata divisa in terzili comprendenti il gruppo di pazienti a basso, medio e alto rischio. Due SNPs sono stati identificati tramite *allelic discrimination* con sonda Taqman (Applied Biosystems, Foster City, CA) e uno SNP tramite *Sequenom* (San Diego, CA). L'analisi di multivariata ha confermato la presenza di un'associazione tra i 3 SNPs (rs275651 e rs5182 nel recettore AT1 e rs12050217 nel recettore BK1) e gli effetti della terapia con perindopril.

Questi 3 SNPs erano le varianti già identificate nel lavoro precedente in cui gli autori avevano messo a punto il PGX score, basato sul conteggio del numero degli alleli che erano associati con una diminuzione dei benefici della terapia con perindopril. Dati completi delle caratteristiche sia cliniche sia farmacogenetiche sono stati collezionati in 8726 pazienti (metà nel gruppo trattato, metà nel gruppo placebo). Durante un periodo medio di 4.2 anni il 9 % dei pazienti aveva sperimentato le condizioni comprese nell'outcome primario. La terapia con perindopril si era dimostrata proteggere complessivamente la popolazione in studio: 346 pazienti (8%) avevano sperimentato le condizioni dell'outcome primario nel gruppo trattato contro 439 (10 %) nel gruppo placebo. L'assunzione di perindopril determinava una diminuzione del 2,23% del rischio di outcome primario in tutta la popolazione in studio. La riduzione del rischio in termini assoluti variava dall' 1,24% al 2,17% e 3,9% nel gruppo a basso, medio e alto rischio clinico rispettivamente. Di conseguenza, il number needed to treat (NNTs) era inversamente correlato all'aumento dello score di rischio clinico.

Gli autori hanno trovato una certa variabilità negli effetti della terapia all'interno dei gruppi di pazienti stratificati sulla base del profilo farmacogenetico. I benefici più consistenti erano associati a un PGX score <3 (73,5%), mentre nessun beneficio è stato rilevato per i pazienti con un PGX score >3 (26,5%). L'uso di perindopril nei pazienti con PGX score pari a 0 e a 1 comportava rispettivamente una riduzione di rischio in termini assoluti del 7,50% e del 4,3% e, di conseguenza, l'NNT era 55 per i pazienti con PGX score di 0 e 97 in quelli con PGX score pari a 1.

La riduzione del rischio nei pazienti con PGX score di 2 non era significativa; al contrario, un aumento pari all'1,32%, anch'esso non significativo da un punto di vista statistico, è stato trovato nei pazienti con un PGX score >3.

Dalla combinazione degli scores clinico e farmacogenetico, è stato possibile rilevare la mancanza di benefici terapeutici nell'intero spettro di rischio clinico nei pazienti trattati con perindopril con un PGX score >3.

L'aumento del rischio clinico comportava un aumento delle differenze di rischio tra pazienti in terapia con perindopril e placebo in tutti i livelli di score farmacogenetico e allo stesso tempo, l'NNTs diminuiva nei sottogruppi con più alto rischio clinico e basso PGX score suggerendo che il trattamento con perindopril nel lungo periodo aveva un rapporto costo efficacia positivo nei pazienti con PGX score da 0 a 2.

Questo studio dimostra che la combinazione di fattori di rischio clinico con fattori genetici possa essere uno strumento utile per la personalizzazione della terapia con l'ACE-I perindopril. L'aumento del punteggio nello score di rischio clinico e la diminuzione di quello relativo allo score farmacogenetico erano positivamente correlati ai benefici della terapia. Un dato molto importante è che nel 26% dei pazienti che avevano un PGX score >3 la terapia con perindopril era inefficace. Come già detto, lo score PGX è stato costruito su 3 SNPs che in uno studio precedente si erano rivelati essere determinanti genetici importanti nel predire la risposta al perindopril, precisamente per distinguere pazienti *responders* e non *responders* al trattamento.

I risultati di questo studio hanno permesso di tracciare un gradiente di effetti terapeutici del perindopril sfruttando la combinazione di dati clinici e genetici. Inoltre, gli studi eseguiti in precedenza non avevano mostrato nessuna associazione statisticamente significativa tra varianti genetiche e risposta alla terapia con perindopril. Tali studi avevano considerato solo inserzioni, delezioni e SNPs nel gene ACE senza considerare la complessità del sistema RAAS. Una limitazione di questo studio è l'impossibilità di verificare la capacità predittiva del modello di rischio combinato in popolazioni diverse, come i pazienti con scompenso cardiaco che erano stati esclusi nel trial EUROPA. Inoltre, in questo studio non è stato possibile verificare l'influenza di biomarcatori sierici molto importanti come quelli indicativi del grado di disfunzione endoteliale, come l'ossido nitrico o d'infiammazione, come la proteina C reattiva e il fattore di necrosi tumorale.

In conclusione, gli autori di questo studio hanno costruito e utilizzato un modello di rischio basato sulla combinazione di variabili cliniche e genetiche per predire il grado di efficacia dalla terapia con l'ACE-I perindopri, dimostrando l'importanza di combinare le informazioni cliniche e genetiche in un unico modello predittivo di risposta terapeutica.

Parole chiave: malattia coronarica, ACE- inibitori, perindopril, modello di rischio, farmacogenetica

Riferimento bibliografico

[Oemrawsingh RM](#) et al. *J Am Heart Assoc* 2016, 5(3) pii: e002688.

LA REGOLAZIONE EPIGENETICA DI *TRAF3* È ASSOCIATA ALLA RICORRENZA VASCOLARE IN PAZIENTI CON PRECEDENTE *STROKE* ISCHEMICO

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

I pazienti con *stroke* ischemico sono ad alto rischio di avere una ricaduta o nuovi eventi vascolari, come infarto del miocardio o morte vascolare. Per ridurre tale rischio vengono utilizzati farmaci anti-aggreganti (Born G, Patrono C *Br J Pharmacol* 2006,147(suppl 1):S241–51), tra cui acido acetilsalicilico, clopidogrel o una combinazione di entrambi, ma nonostante il trattamento il 10-20% dei pazienti presenterà un nuovo evento vascolare (Greer DM *CNS Drugs* 2010,24:1027–40). Studi di farmacogenetica hanno valutato la relazione tra le varianti genetiche, in particolare gli alleli del *CYP2C19* con ridotta funzione e bassi livelli del metabolita attivo del clopidogrel, ed un'elevata reattività piastrinica con elevato tasso di eventi cardiovascolari maggiori (Mega JL et al. *N Engl J Med* 2009,360:354–62; Shuldiner AR et al. *JAMA* 2009,302:849–57; Holmes MV et al. *JAMA* 2011,306:2704–14). Tuttavia, non sono stati individuati polimorfismi associati con l'insorgenza di nuovi eventi vascolari, pertanto nuovi approcci, come l'epigenetica, potrebbero contribuire a comprenderne la causa. Lo studio di Su e colleghi (Su J et al. *Biomed Res Int* 2014, 2014:450814) ha mostrato come una ridotta metilazione del promoter del gene *P2Y12* sia associata con un aumento della reattività piastrinica durante il trattamento con clopidogrel, suggerendo un potenziale ruolo dell'epigenetica anche nell'insorgenza di eventi vascolari dopo trattamento con clopidogrel. Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'intero epigenoma dei pazienti con *stroke* ischemico trattati con clopidogrel o aspirina per individuare siti di metilazione alterati associati con nuovi eventi ischemici (ricorrenza vascolare) successivi al primo.

Sono stati selezionati pazienti che avevano avuto uno *stroke* ischemico con successivo trattamento a base di clopidogrel o aspirina ed una successiva ricaduta vascolare nel primo anno di follow-up nonostante una

buona aderenza alla terapia anti-aggregante. I controlli sono stati selezionati tra i pazienti che avevano subito uno *stroke* ischemico in trattamento anti-aggregante, con buona aderenza, ma senza un secondo evento durante il primo anno di follow-up. Con ricaduta vascolare si intendeva un nuovo *stroke* ischemico, un infarto del miocardio, la malattia vascolare periferica o la morte cardiovascolare, valutata con contatto telefonico o una visita ogni 3 mesi. È stata inoltre condotta un'analisi di replicazione su 191 pazienti appartenenti a 3 coorti, delle quali 2 con pazienti con *stroke* ischemico e 1 con pazienti affetti da malattia cardiovascolare.

Da una coorte di 1900 pazienti con *stroke* sono stati selezionati 42 soggetti, 21 con *stroke* ischemico trattati con clopidogrel dopo un primo episodio e con un nuovo evento vascolare (nuovo *stroke* ischemico, infarto del miocardio, malattia vascolare periferica o morte cardio-vascolare) e gli altri 21 controlli che avevano subito solo uno *stroke* ischemico ed erano stati trattati con clopidogrel. Sono stati inoltre selezionati dalla stessa coorte 38 pazienti trattati solo con aspirina (19 con un nuovo evento vascolare durante il primo anno di follow-up, e 19 controlli), con gli stessi criteri di inclusione ed esclusione del gruppo trattato con clopidogrel. L'analisi *epigenome-wide* è stata effettuata su 485.577 siti CpG dell'intero genoma dei campioni dei 42 pazienti arruolati. Tra i siti CpG differenzialmente metilati (DMC) 73 sono stati associati con ricorrenza vascolare in pazienti con *stroke* trattati con clopidogrel, di cui 48 si presentavano a livelli più elevati mentre 25 a livelli inferiori nei pazienti con ricorrenza rispetto ai controlli. L'analisi di replicazione effettuata su 191 pazienti ha riguardato 3 siti CpG mappati su 3 geni coinvolti nell'aterosclerosi e nei processi vascolari (*ADAMTS2*, *XRCC1* e *TRAF3*). Il sito CpG cg03548645 del gene *TRAF3* è stato associato con la ricorrenza vascolare ($P=0.034$), anche dopo aggiustamento per possibili fattori di confondimento. Più bassi livelli di metilazione sono stati associati con ricorrenza vascolare e aumento dell'aggregazione piastrinica. La valutazione dei siti CpG del *TRAF3* nei pazienti trattati con aspirina non ha mostrato un'associazione significativa tra il cg03548645 e la ricorrenza vascolare. Tuttavia, un altro sito CpG, il cg14008679, è stato associato in questi pazienti con la ricorrenza vascolare.

In questo studio è stata effettuata la prima analisi del profilo di metilazione del DNA nei pazienti trattati con anti-aggreganti a causa di uno *stroke*, per valutare un'eventuale associazione con la ricorrenza vascolare. Lo studio ha rilevato 73 DMC associati con ricorrenza vascolare in pazienti trattati con clopidogrel per *stroke*. L'associazione con il cg03548645 del gene *TRAF3* è stata confermata con studi di replicazione. Questo gene codifica per una proteina della famiglia TRAF, che partecipa nella trasduzione del segnale del CD40 e del recettore del TNF per l'attivazione del sistema immunitario. Song e colleghi (Song Z et al. *PLoS One* 2011,6:e23239) hanno descritto l'associazione tra l'espressione del gene *TRAF3* e i livelli del CD40 nel danno vascolare mentre Pluvinet e colleghi (Pluvinet R et al. *Blood* 2008,112:3624–37) hanno sottolineato l'effetto anti-infiammatorio ed il ruolo terapeutico dell'inibizione del CD40. Nello studio di Zirlík (Zirlík A et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007,27:1101–7) è stato evidenziato un aumento dei livelli di espressione delle proteine TRAF2 e TRAF3 nei tessuti aterosclerotici rispetto ai tessuti normali. I risultati di questo studio hanno mostrato livelli significativamente ridotti di metilazione del sito CpG cg03548645 in pazienti con ricorrenza vascolare durante il trattamento con clopidogrel rispetto ai controlli nel primo anno di follow-up. Più bassi livelli di metilazione sono stati associati con più alti livelli di espressione (Jjingo D et al. *Oncotarget* 2012,3:462–74), ipotizzando che possa aumentare la trasduzione del segnale del CD40 ligando con conseguente aumento dell'interazione tra piastrine, della secrezione e della crescita del trombo in condizioni aterogene (Kuijpers MJ et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015,35:1374–81). La stessa associazione non è stata trovata in pazienti trattati con aspirina, pur con un trend di ridotta metilazione anche in questi pazienti, ma un altro sito CpG (cg14008679) ha mostrato un'associazione con la ricorrenza vascolare. L'ipotesi di un'associazione tra bassi livelli di metilazione del *TRAF3* e la ricorrenza vascolare in pazienti trattati con anti-aggreganti deve essere confermata da ulteriori studi.

In conclusione, la misurazione dei livelli di metilazione potrebbe in futuro essere utile per predire un rischio elevato di ricorrenza in pazienti trattati con anti-aggreganti dopo uno *stroke* ischemico ed aprire la strada alla gestione personalizzata della terapia.

Uno dei limiti dello studio è rappresentato dalla impossibilità di effettuare l'analisi di espressione dell'mRNA. Inoltre, le dimensioni del campione erano relativamente piccole, anche se il potere statistico era sufficiente per raggiungere la significatività statistica.

Parole chiave: *stroke* ischemico, *TRAF3*, anti-aggreganti

Riferimento bibliografico

[Gallego-Fabrega C](#) et al. *Stroke*. 2016 Mar 29 [Epub ahead of print].

LA METANALISI DELMESE

ASSOCIAZIONE DEI POLIMORFISMI DELLA TIMIDILATO SINTASI CON LA RISPOSTA ALLA CHEMIORADIOTERAPIA PRE-OPERATORIA NEL TUMORE DEL RETTO: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

A cura del Dott. Vittorio Simeon

Il cancro del colon-retto (CRC) rappresenta il terzo tipo di tumore più frequente ed anche la terza causa di morte legata alla patologia oncologica. Circa il 20% di questi casi interessa la giunzione rettosigmoide ed è classificata come tumore del retto.

Il trattamento chemioradioterapico a base di 5-fluorouracile (5-FU) seguito da chirurgia rappresenta attualmente la terapia standard per i pazienti con tumore del retto localmente avanzato (stadiazione TNM, stadio II-III). In seguito al trattamento radiochemioterapico ed alla chirurgia, il tasso di recidiva locale o a distanza a 5 anni varia rispettivamente dal 6 al 9% e dal 33 al 36%, mostrando di conseguenza dei risultati incoraggianti. Ciononostante, il trattamento manifesta degli importanti effetti avversi legati alla tossicità della chemioterapia e della radioterapia con disfunzioni a carico del sistema intestinale e di quello riproduttivo. Inoltre, alcuni pazienti sottoposti a questo tipo di trattamento mostrano una risposta scarsa o addirittura assente del tutto. Di conseguenza, è di grandissima importanza identificare in anticipo i pazienti che hanno una probabilità maggiore di risposta a questo tipo di terapia. La ricerca del miglior fattore predittivo di risposta ha coinvolto numerosi biomarcatori, tra questi i polimorfismi genetici del gene della timidilato sintasi (TYMS).

Il gene TYMS svolge un ruolo fondamentale nella sintesi del DNA e nella replicazione/proliferazione cellulare. Rappresenta il target terapeutico della 5-FU. Sono stati ampiamente descritti tre principali polimorfismi del gene TYMS. Il primo è situato nella regione 5'UTR (untranslated region) (rs34743033) e consiste in una doppia (2R) o tripla (3R) ripetizione in tandem di 28 basi nucleotidiche. L'efficienza trascrizionale del gene TYMS con 2 ripetizioni è più bassa rispetto a 3 ripetizioni. Un altro polimorfismo interessato è la sostituzione del nucleotide G>C nella porzione della seconda ripetizione dell'allele 3R (rs2853542). L'allele 3R(G) è correlato con un'attività trascrizionale maggiore e l'efficienza trascrizionale dell'allele 3R(C) è simile a quella degli alleli 2R. Con la combinazione dei due polimorfismi, il genotipo può essere suddiviso in due gruppi: alleli ad alta espressione (2R/3RG, 3R/3RG e 3RG/3RG) e a bassa espressione (2R/2R, 2R/3RC e 3RC/3RC). Il terzo polimorfismo noto è rappresentato da una inserzione di 6 basi al nucleotide 1494 (1494del6) nella regione 3'UTR, associata ad una elevata espressione intratumorale di TYMS in grado di ridurre la chemiosensibilità al 5-FU.

Sebbene l'associazione di questi polimorfismi con la risposta tumorale nel cancro del retto, in seguito a terapia chemioradioterapica pre-operatoria (pCRT), sia stata già studiata negli ultimi 10 anni, i risultati sono inconsistenti e inconclusivi. L'articolo pubblicato su *The Pharmacogenomic Journal* dal gruppo di Yang YC e colleghi affronta appunto questa problematica, analizzando per la prima volta con un approccio di revisione sistematica e di meta-analisi l'associazione dei tre polimorfismi di TYMS con la risposta tumorale alla pCRT nel cancro del retto.

La ricerca sistematica è stata condotta utilizzando come parole chiave: 'timidilato sintasi o TYMS', 'tumore o carcinoma del retto', 'polimorfismo o polimorfismi', 'chemioradioterapia o chemioradioterapia'. I criteri di inclusione erano i seguenti: 1) valutazione dell'associazione dei tre polimorfismi con la risposta alla pCRT; 2) valutazione della risposta come grado di regressione tumorale (TRG); 3) presenza dei dati sulla frequenza genotipica. I criteri di esclusione erano invece i seguenti: 1) assenza di specificità tra analisi del TRG e i

polimorfismi; 2) dati insufficienti o duplicati; 3) abstract, lettere o revisioni. Il TRG è stato definito nel seguente modo: grado 1, assenza totale di tumore; grado 2, presenza rara di cellule tumorali; grado 3, numero maggiore di cellule tumorali residue con una fibrosi predominante; grado 4, tumore residuo con fibrosi; grado 5, assenza totale di regressione. I pazienti sono stati suddivisi in responsivi o non responsivi (TRG 1–2 vs 3–5 or 1 vs 2–5). Quando la risposta in un singolo studio è stata valutata sia come TRG 1–2 vs 3–5 che come 1 vs 2–5, i dati in considerazione sono stati analizzati come due studi separati. L'odds ratio (ORs) grezzo è stato calcolato per stimare la forza di associazione tra i polimorfismi e la risposta al trattamento. Gli ORs sono stati poi raggruppati per l'analisi di associazione utilizzando un modello allelico additivo, dominante, codominante o recessivo. In caso di eterogeneità tra gli studi (calcolata col chi-quadro), gli ORs sono stati calcolati con l'utilizzo di un modello ad effetti fissi, altrimenti con un modello ad effetti casuali.

Dopo analisi della letteratura, e considerando criteri di inclusione e di esclusione, sono stati inclusi nella meta-analisi 11 studi. Tra questi studi selezionati, 7 studi includevano dati su 892 casi con analisi del polimorfismo 2R/3R, 7 studi su 715 casi con il polimorfismo 1494del6 e 6 studi con 616 casi analizzati per l'allele di espressione TYMS 5'UTR. Come prima ipotesi di studio è stata valutata l'associazione del polimorfismo 2R/3R. In tutta la popolazione in studio è stata identificata un'associazione significativa per il modello allelico (2R vs 3R, OR=1.54, 95% CI = 1.20–1.98, P = 0.001) e per quello codominante (2R2R vs 3R3R, OR = 3.22, 95% CI = 1.03–10.53, P = 0.044; 2R3R vs 3R3R, OR = 1.98, 95% CI = 1.31–3.00, P = 0.001). Nel sottogruppo in analisi TRG 1–2 vs 3–5, è stata evidenziata un'associazione significativa per il modello allelico (2R vs 3R, OR=1.40, 95% CI = 1.04–1.9, P = 0.03) e per quello codominante (2R3R vs 3R3R, OR = 1.74, 95% CI = 1.07–2.84, P = 0.025). Nel sottogruppo in analisi TRG 1 vs 2–5, è stata invece evidenziata un'associazione per il modello allelico (2R vs 3R, OR=1.88, 95% CI = 1.22–2.9, P = 0.004), per quello codominante (2R3R vs 3R3R, OR = 2.7, 95% CI = 1.2–6.01), P = 0.014) ed anche il dominante (2R2R or 2R3R vs 3R3R, OR = 2.85, 95% CI = 1.33–6.12, P = 0.007). Successivamente è stata analizzata l'associazione degli altri due polimorfismi. Nessuno dei due (1494del6 e l'allele di espressione TYMS 5'UTR) mostravano un'associazione significativa con la risposta alla terapia valutata come TRG.

Riassumendo, il risultato principale della presente meta-analisi è rappresentato dalla correlazione del polimorfismo TYMS 2R/3R con la risposta alla pCRT nel cancro del retto, mentre né 1494del6 né l'allele di espressione 5'UTR sono associati alla risposta al trattamento. Tuttavia, le conclusioni di questo studio dovrebbero essere prese in considerazione con cautela, date le seguenti limitazioni. Primo, la risposta in alcuni studi è stata valutata e raggrupata in modi diversi rendendo a volte difficile l'estrapolazione del dato. Secondo, il numero degli studi inclusi e dei rispettivi pazienti è comunque limitato. Terzo, la maggioranza degli studi è stato condotto in una popolazione caucasica, tranne uno condotto esclusivamente in una popolazione asiatica. Inoltre sarebbero da considerare le differenze tra i vari studi in base al tipo di chemioterapia utilizzata ed al dosaggio della radioterapia. Sfortunatamente, i dati ottenuti dagli studi in analisi non sono sufficienti per valutare la relazione tra polimorfismi e risposta nell'ottica di queste differenze. Un altro fattore che potrebbe limitare l'utilizzo di questi risultati è l'intervallo di tempo intercorso tra la terapia ed il trattamento chirurgico, differente tra i vari studi. In aggiunta, i campioni utilizzati per la genotipizzazione provengono da fonti diverse (sangue o tessuto).

Tutte le limitazioni elencate possono in qualche modo portare inaffidabilità alle conclusioni della presente meta-analisi. Di conseguenza, dovranno essere condotti ulteriori studi ben disegnati e con un'ampia popolazione che utilizzi regimi terapeutici omogenei di pCRT per confermare questi risultati.

Il polimorfismo 2R/3R del gene TYMS è associato alla risposta in pazienti con carcinoma del retto, valutata come grado di regressione tumorale, in seguito a trattamento chemioradioterapico a base di 5-FU pre-operatorio.

Parole chiave: TYMS, 2R/3R, CRC, 5-FU

Riferimento bibliografico:

[Yang YC](#) et al. *Pharmacogenomics J* 2016 Mar 22 [Epub ahead of print].



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.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.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)
Vice-Direttore	Prof. Diego Fornasari (Università di Milano)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Caporedattori	Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste) Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Sarah Cargin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Donatella Carretta (Università di Bologna) Dott.ssa Stefania Cheli (AO Polo Universitario "L. Sacco" di Milano) Dott.ssa Valeria Conti (Università di Salerno) Dott.ssa Alessia Di Silvestre (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Marianna Lucafò (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Prof.ssa Patrizia Romualdi (Università di Bologna) Dott.ssa Giulia Sammarini (Università di Bologna) Dott. Vittorio Simeon (IRCCS – CROB)

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.