

**SIF - FARMACOGENETICA****Newsletter Numero 84 – Maggio**

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

Sommario**⇒ Oncologia**

- *ABCB1* e *ABCB2* e rischio di metastasi a distanza da carcinoma della mammella in pazienti Thai trattate con tamoxifene
- I polimorfismi del GCR (N363S, ER22/23EK, Bcl-1) potrebbero influenzare la tossicità indotta dagli steroidi e l'indice di sopravvivenza in bambini con ALL
- MiR-16 media la risposta al trattamento con trastuzumab e lapatinib nel tumore ErbB-2-positivo alla mammella e gastrico tramite i suoi nuovi target CCNJ e FUBP1

⇒ Infettivologia

- tagSNP rs1495741 come marcatore molecolare utile per predire l'epatotossicità indotta da farmaci antitubercolari

⇒ Neurologia

- Farmacocinetica della lamotrigina e del suo metabolita n-2-glucuronide: influenza di polimorfismi dei geni UDP-glucuronosiltransferasi e dei geni trasportatori
- Analisi della correlazione tra varianti genetiche e la risposta al trattamento con litio in pazienti affetti da disturbo bipolare: uno studio di associazione *genome-wide*
- Test farmacogenetici per guidare le terapie psichiatriche: un'analisi retrospettiva multicentrica
- Un polimorfismo comune di *ABCB1* è associato con gli effetti collaterali degli antidepressivi PGP-dipendenti in un'ampia coorte di pazienti olandesi

⇒ La metanalisi del mese

- Rilevanza clinica dei polimorfismi C.1679T>G, C.1236G>A/HAPB3 e C.1601G>A del gene DPD come predittori di tossicità grave associata al trattamento con fluoropirimidine: una metanalisi

ONCOLOGIA**ABCB1 E ABCB2 E RISCHIO DI METASTASI A DISTANZA DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA IN PAZIENTI THAI TRATTATE CON TAMOXIFENE**

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

Il tamoxifene, modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni, riduce del 60% il rischio di ricorrenza di carcinoma della mammella. Circa il 40% dei pazienti comunque presentano una ricaduta di malattia locale o a distanza (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2005,365(9472):1687–1717, Fisher B et al. *J Natl Cancer Inst* 1998,90(18):1371–88). Il metabolismo del farmaco è legato all'azione del CYP2D6 epatico che porta alla formazione di metaboliti più attivi, come il 4-idrossitamoxifene e l'endoxifene (Hoskins JM et al. *Nat Rev Cancer* 2009,9(8):576–86). I polimorfismi del CYP2D6 sono stati studiati senza trovare evidenze a supporto di un'associazione con l'efficacia del farmaco (Schroth W et al. *JAMA* 2009,302(13):1429–36; Saladores P et al. *Pharmacogenomics J* 2015,15(1):84–94; XuY et al. *Ann Oncol* 2008,19(8):1423–9). Anche il CYP3A5 è coinvolto nel metabolismo del tamoxifene ed è stato studiato, con risultati contrastanti, l'impatto del polimorfismo CYP3A5 6986A>G sull'*outcome* di pazienti in trattamento con tamoxifene (Goetz MP et al. *J Clin Oncol* 2005,23(36):9312–8; Tucker AN et al. *Cancer Lett* 2005,217(1):61–72; Murdter TE et al. *Clin Pharmacol Ther* 2011,89(5):708–17). I metaboliti del tamoxifene si legano ai trasportatori della famiglia ABCB1, che essendo una pompa di efflusso possono limitarne l'ingresso in diversi tessuti target (Iusuf D et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2011,337(3):710–7). Il polimorfismo 3435C>T dell'ABCB1 è stato recentemente associato con un aumento del rischio di ricaduta in pazienti asiatiche che in trattamento con tamoxifene (Teh LK et al. *AAPS J* 2012,14(1):52–9). Un altro studio ha valutato l'effetto del polimorfismo dell'ABCB1 sull'efficacia a 3 anni in pazienti Thai (Sensorn I et al. *Pharmacogenomics Pers Med* 2013,6:93–8). Inoltre, un polimorfismo del gene ABCC2 è stato associato con l'*outcome* a 5 anni di pazienti giapponesi con carcinoma della mammella (Kiyotani K et al. *J Clin Oncol* 2010, 28(8):1287–93).

In questo studio sono state valutate le varianti genetiche del CYP3A5 (6986A>G), CYP2D6 (100C>T), ABCB1 (3435C>T) e ABCC2 (-24C>T) in pazienti Thai affette da carcinoma della mammella. È stata condotta un'analisi retrospettiva su pazienti con carcinoma primario della mammella che hanno sviluppato metastasi a distanza durante il trattamento con tamoxifene. Il rischio di metastasi a distanza entro 5 anni è stato valutato usando fattori prognostici clinici e genetici.

Sono stati selezionate pazienti con carcinoma della mammella primario visitate tra febbraio 1997 e gennaio 2008. Criteri di inclusione erano rappresentati da donne non in gravidanza, di età ≥18 anni, con conferma istologica di carcinoma della mammella primario positivo per il recettore degli estrogeni (ER+) e/o del progesterone (PR+), in trattamento adiuvante con tamoxifene 20 mg/die. Criteri di esclusione erano il trattamento con farmaci induttori o inibitori del CYP2D6, CYP3A4/5 o delle pompe di efflusso.

Lo studio retrospettivo è stato condotto su 73 pazienti (47 in pre-menopausa e 26 in post-menopausa) con carcinoma della mammella, con età media di 50 anni. Tutte presentavano un carcinoma della mammella invasivo senza diffusione a distanza, positivo per gli estrogeni ed in trattamento con tamoxifene per 5 anni. Il regime di chemioterapia adiuvante a cui erano state sottoposte consisteva nell'uso di ciclofosfamide, metotrexate e 5-fluorouracile, o di adriamicina o di adriamicina e tassani. Il *follow-up* medio era di 5 anni. La durata media del *follow-up* senza metastasi è stata di 48 mesi per le metastasi ossee, 93,5 per le metastasi polmonari e 22 per le metastasi epatiche. Le metastasi ossee sono state riscontrate con maggiore frequenza in pazienti in pre-menopausa, anche se la differenza non era statisticamente significativa (P=0,099). Le pazienti con dimensioni del tumore superiore a 5 cm hanno mostrato una maggiore incidenza di metastasi polmonari (P=0,033) ed epatiche (P=0,084). Non è stata riscontrata una differenza significativa tra la frequenza dei genotipi e lo sviluppo di metastasi in una particolare sede. I pazienti portatori della variante ABCC2-24CC presentavano una ridotta *disease free survival* (DFS) rispetto ai portatori della variante -24CT (P=0,044). Per le metastasi ossee, le pazienti portatrici delle varianti ABCC2-24CC e ABCB1 3435CT o TT presentavano una DFS significativamente più breve delle portatrici delle varianti ABCB1 3435CC e ABCC2-24CC o

ABCC2-24CT ($P=0,040$). Le varianti *CYP3A5 6986A>G* e *CYP2D6 100C>T* non hanno mostrato alcuna associazione con l'*outcome* del trattamento. La *distant metastasis-free survival* è stata associata con le dimensioni tumorali superiori a 5 cm ($P=0,004$), anche dopo aggiustamento per età, status mestruale, status linfonodale e fattori farmacogenetici ($P<0,001$). Inoltre, il genotipo *ABCC2 (CT vs CC)* è stato associato con un aumento del rischio di metastasi a distanza in 5 anni di trattamento con tamoxifene dopo aggiustamento per età, status mestruale, dimensioni tumorali e status linfonodale ($P=0,040$). Il genotipo combinato *ABCB1 e ABCC2* è stato associato con un aumento del rischio di metastasi a distanza dopo aggiustamento per età, status mestruale, dimensioni tumorali e status linfonodale ($P=0,020$). Nessuno dei fattori prognostici è risultato associato con un aumento del rischio di ricorrenza delle metastasi ossee. Inaspettatamente, il genotipo combinato *ABCC2-24CC* e *ABCB1 3453CT* o *TT* era significativamente correlato con un aumento del rischio di metastasi ossee dopo aggiustamento per età, status mestruale, dimensioni del tumore e status linfonodale ($P=0,040$). Per le metastasi polmonari ed epatiche il solo fattore predittivo significativo era rappresentato dalle dimensioni tumorali.

La variabilità nella risposta al tamoxifene in pazienti ER+ viene osservata soprattutto a causa di diversi fattori clinici prognostici e caratteristiche del tumore. Con il crescere delle conoscenze di genomica, la prognosi ed il trattamento del carcinoma della mammella possono essere spiegate almeno in parte dal ruolo della farmacogenetica. Il *CYP2D6* gioca un ruolo importante nella conversione del tamoxifene in endoxifene, il più potente metabolita attivo del farmaco (Lim YC et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005,55(5):471–8). La presenza della variante **10/*10* è stata associata con ridotti livelli del metabolita attivo rispetto all'allele **1/*1* e con un *outcome* sfavorevole (Xu Y et al. *Ann Oncol* 2008,19(8):1423–9; Kiyotani K et al. *Cancer Sci* 2008,99(5):995–9; Sukasem C et al. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012,13(9):4549–53, Lim HS et al. *J Clin Oncol* 2007,25(25):3837–45). Poche evidenze supportano l'associazione tra il *CYP3A5 *3/*3* e la risposta al tamoxifene (Wegman P et al. *Breast Cancer Res* 2007,9(1):R7). In questo studio non è stata trovata un'associazione tra la presenza degli alleli *CYP2D6*10 (100C>T)* e *CYP3A5*3 (6986A>G)* e l'aumento del rischio di ricorrenza a 5 anni. I risultati degli studi su *ABCC2* e *ABCB1* (Xu Y et al. *Ann Oncol* 2008,19(8):1423–9; Teh LK et al. *AAPS J* 2012,14(1):52–9) possono riflettere il ruolo dei trasportatori nel limitare la concentrazione del farmaco intracellulare. In questo studio è stata trovata un'associazione tra le combinazioni *ABCC2-24CC* e *ABCB1 3435CT+TT*, insieme con le dimensioni tumorali, e l'aumento del rischio di metastasi a distanza entro 5 anni. È necessario confermare questi dati in studi prospettici su larga scala.

In conclusione, questo studio ha valutato il valore prognostico di fattori farmacogenetici in pazienti in terapia adiuvante con tamoxifene. Il genotipo combinato *ABCC2-24C>T* e *ABCB1 3435C>T* è stato individuato come fattore correlato con la ricorrenza di malattia a distanza, in particolare metastasi ossee. Nuovi fattori prognostici sono necessari per migliorare l'*outcome* delle pazienti con carcinoma della mammella in terapia con tamoxifene.

Parole chiave: carcinoma della mammella, *ABCB1* e *ABCB2*, tamoxifene

Riferimenti bibliografici

[Sensorn I](#) et al. *Onco Targets Ther* 2016, 9:2121-9

I POLIMORFISMI DEL GCR (N363S, ER22/23EK, Bcl-1) POTREBBERO INFLUENZARE LA TOSSICITA' INDOTTA DAGLI STEROIDI E L'INDICE DI SOPRAVVIVENZA IN BAMBINI CON ALL

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

La leucemia linfoblastica acuta (ALL) è la forma più frequente di neoplasia nei bambini e grazie agli attuali protocolli di chemioterapia ha un tasso di sopravvivenza a lungo termine maggiore dell'80%. I glucocorticoidi (GC) sono farmaci ampiamente utilizzati nel trattamento delle ALL, ma presentano un'elevata tossicità tra cui: anomalie nel metabolismo del glucosio, disturbi neuropsichiatrici, ipertensione ed epatotossicità. I polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) del gene del recettore dei GC (GCR) possono

influenzare la sensibilità al farmaco. E' noto che i polimorfismi N363S e Bcl-1 aumentano la sensibilità ai GC, mentre il polimorfismo ER22/23EK determina una minore sensibilità al farmaco.

Lo scopo di questo studio è di valutare se un'alterata sensibilità ai GC dovuta a questi specifici SNP (N363S, ER22/23EK e Bcl-1) del gene del GCR può influenzare la suscettibilità alla tossicità indotta dagli steroidi.

Per lo studio sono stati arruolati, dal 1984 al 2006, da 6 centri ematologici e oncologici ungheresi, 346 bambini. Le manifestazioni cliniche relative alla tossicità da steroidi, la risposta al prednisone al giorno 8, la risposta priva di eventi a 5 anni (5-year event-free survival (EFS)) e la sopravvivenza dopo 5 anni (5-year overall survival (OS)) sono state analizzate e comparate in modo retrospettivo.

I pazienti sono stati trattati secondo il protocollo ALL BFM 90/95; un'alta dose di GC è stata somministrata a tutti i pazienti durante la fase 1 del protocollo 1 (60mg/m²/die di prednisone) e durante la fase 1 del protocollo 2 (10mg/m²/die desametasone). Il prednisone è inizialmente somministrato al 25% della massima dose e aumentato fino al giorno 5. La dose finale è mantenuta fino al giorno 28, in seguito la dose è diminuita per 9 giorni, a partire dal giorno 29.

L'epatotossicità è definita da alti livelli di alanina transaminasi, aspartato transaminasi e bilirubina totale. Sono considerate anomalie del metabolismo, il diabete che richiede il trattamento insulinico, glicosuria per almeno due giorni o iperglicemia. Sono definite anomalie del sistema nervoso centrale (CNS)/comportamentale: convulsioni, coma, paresi, comportamento alterato o psicosi indotta dagli steroidi. L'ipertensione è definita come pressione del sangue sopra al 95° percentile per età. Le valutazioni cliniche relative alla tossicità da GC sono state effettuate durante la fase ad alto dosaggio di GC (fase1/protocollo1 e fase1/protocollo2). Gli autori definiscono una buona o scarsa risposta al prednisone al giorno 8 del trattamento se il numero di blasti risulta minore o maggiore-uguale di 1000 per microlitro, rispettivamente.

Tutti i polimorfismi sono in equilibrio di Hardy-Weinberg. La frequenza del polimorfismo N363S è 32/346 e tutti i pazienti sono eterozigoti per questo SNP (9.24%). I pazienti eterozigoti per N363S presentano una maggiore epatotossicità rispetto ai non portatori del polimorfismo (P=0.004; OR, 3.6; 95% CI 1.59-8.28); lo stesso è stato osservato per le anomalie del metabolismo del glucosio (P=0.001; OR, 8.8; 95% CI, 2.85-27.37). Tutti i portatori hanno una buona risposta al prednisone rispetto ai non portatori (32/32 vs 26/314). I pazienti con tale polimorfismo presentano un significativo miglioramento degli indici EFS e OS a 5 anni rispetto ai *wild type* (P=0.012, 93% vs 71.86%; P=0.013, 91.23% vs 76.72%, rispettivamente).

La frequenza del polimorfismo ER22/23EK è del 3.46%. Non è stata trovata alcuna associazione tra polimorfismo ed epatotossicità, anomalie del metabolismo del glucosio, ipertensione e anomalie del CNS/comportamentali. Tutti i pazienti con polimorfismo ER22/23EK hanno una buona risposta al prednisone (10/10), mentre il 7.74% dei pazienti (26/336) non portatori dell'allele polimorfico hanno una scarsa risposta al farmaco. Non sono state osservate differenze significative negli indici ESF e OS a 5 anni tra i portatori del polimorfismo ed i *wild-type* (P=0.18 e P=0.17, rispettivamente). Il polimorfismo ER22/23EK potrebbe svolgere un'azione protettiva verso le anomalie del metabolismo del glucosio, in quanto riduce l'attività del GCR. I pazienti con questo genotipo non presentano glicosuria, diabete o altre anomalie legate al metabolismo del glucosio rispetto ai non portatori del polimorfismo (0% vs 4%). Inoltre i soggetti ER22/23EK non presentano anomalie nel CNS/comportamentali, come è stato riportato in letteratura.

L'analisi del polimorfismo Bcl-1 è stata effettuata su 257 pazienti. Le correlazioni tra tossicità indotta da GC, risposta al prednisone al giorno 8 e indici ESF e OS a 5 anni sono state effettuate comparando il genotipo GG vs CC+GC e CC vs GC+GG. Bcl-1 è stato analizzato anche in relazione al polimorfismo N363S. L'11.67% dei pazienti hanno genotipo GG, il 40.86% sono eterozigoti per GC, e il 47.47% sono omozigoti per CC, mentre 9 pazienti hanno la combinazione N363S e Bcl1. Non è stata osservata alcuna associazione tra i polimorfismi in questione ed epatotossicità, anomalie del metabolismo del glucosio, anomalie del CNS/comportamentali ed ipertensione. I pazienti con genotipo GG per Bcl-1 e per Bcl1-N363S rispondono bene al prednisone.

Non è stata trovata alcuna correlazione tra gli indici EFS e OS a 5 anni e l'allele G dello SNP Bcl-1.

In conclusione questo lavoro ha dimostrato per la prima volta che i pazienti con genotipo N363S sono più predisposti alla tossicità indotta dalla terapia con steroidi. Nonostante ciò, questi pazienti rispondono meglio al prednisone e hanno un maggior tasso di sopravvivenza. Il polimorfismo ER22/23EK potrebbe essere protettivo verso la tossicità indotta dai GC. Al contrario di quanto riportato in lavori recenti, non è stata

dimostrata nessuna correlazione tra l'allele G del polimorfismo Bcl-1 e la tossicità indotta dagli steroidi, l'esito terapeutico o il tasso di sopravvivenza.

Parole chiave: leucemia linfoblastica acuta, gene del recettore dei glucocorticoidi, polimorfismi a singolo nucleotide, tossicità legate agli steroidi, terapia personalizzata

Riferimento bibliografico

[Eipel O](#) et al. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016 Apr 5 [Epub ahead of print]

MiR-16 MEDIA LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON TRASTUZUMAB E LAPATINIB NEL TUMORE ERBB-2-POSITIVO ALLA MAMMELLA E GASTRICO TRAMITE I SUOI NUOVI TARGET CCNJ E FUBP1

A cura della Dott.ssa Giulia Sammarini

Circa il 15-20% del carcinoma alla mammella (BC) sovraesprime ErbB-2. Le attuali terapie per pazienti affetti da BC ErbB-2-positivo includono anticorpi monoclonali, trastuzumab (TZ) e pertuzumab, inibitori delle tirosin kinasi, lapatinib e un coniugato con l'anticorpo, TZ-DM1. Il 40-60% degli ErbB-2-positivi metastatici non risponde a TZ, mostrando una resistenza primaria o acquisita. Anche se lapatinib, un inibitore tirsoin chinasi, apporta benefici clinici ad un'ampia gamma di pazienti, il 25% raggiunge una risposta obiettiva, mentre la maggior parte sviluppa resistenza. I miRNA hanno funzioni regolatorie sul ciclo cellulare, e studi precedenti svolti dagli autori di questo progetto hanno dimostrato il ruolo di soppressore tumorale svolto da miR-16 in numerosi tipi di tumore, fra cui BC e carcinoma gastrico (GC). Ridotti livelli di miR-16 sono correlati ad una resistenza a radio chemio ed endocrino terapia in BC. È interessante notare che numerosi target di questo miRNA, fra i quali la ciclina D1 e la E1, sono stati visti essere coinvolti nella resistenza a TZ. In questo studio, gli autori hanno voluto esplorare il ruolo di miR-16 *in vitro* e *in vivo* nella crescita di BC e GC erbB-2-positivi.

Sono state realizzate colture di linee cellulari di GC ErbB-2-positivo sensibili o resistenti a TZ, le NCI-N87 e le SNU-I, e linee di BC umano ErbB-2-positivo, di cui due sensibili a TZ, le BT-474 e SKBR-3, e alcune intrinsecamente resistenti come le JIMT-1 e le HCC-1569. Inoltre, sono stati raccolti i campioni in paraffina di pazienti BC ErbB-2-positivi invasivi trattati con TZ adiuvante e ricoverati presso gli ospedali di Temuco (Cile), "J. A. Fernandez" e Aeronautico Centrale (Argentina).

TZ aumenta notevolmente l'espressione di miR-16 in entrambe le linee cellulari di BC e, spegnendo ErbB-2, si ottiene un considerevole aumento dei livelli del miRNA. Il trattamento di colture cellulari di GC induce una up-regolazione dell'espressione di miR-16 nelle cellule di NCI-N87, ma non è in grado di modularne l'espressione nelle SNU-I. L'aumento di espressione di miR-16, mediante trasfezione del suo precursore pre-miR-16, determina l'inibizione della proliferazione delle cellule sensibili a TZ e lapatinib, inoltre, questa forzata sovraespressione del miRNA provoca una significativa riduzione della proliferazione delle cellule aventi resistenza intrinseca o acquisita a TZ.

In virtù delle capacità inibitorie dimostrate da miR-16, gli autori hanno condotto uno studio preclinico in un modello xenograft murino di cellule JIMT-1 e, nel momento in cui il tumore raggiungeva un volume di 100mm³, i topi sono stati trattati con TZ o iniezioni di pre-miR-16, o una combinazione di entrambi. È stato riscontrato che il volume e i livelli di crescita dei tumori trattati con pre-miR-16 sono stati significativamente ridotti rispetto a quelli trattati con TZ. I risultati ottenuti da quest'analisi dimostrano che il miR-16 inibisce la crescita tumorale nei BC resistenti a TZ e lapatinib.

Da precedenti ricerche condotte da questi ricercatori, è emerso che i progestinici inducono la crescita di BC attraverso la via c-Myc che down-regola i livelli di miR-16. L'attivazione ErbB-2 delle kinasi regolatorie dei segnali extra-cellulari (Erk1/2) e delle cascate di fosfatidilinositolo-3-kinasi (PI3K)/AKT media l'effetto proliferativo di c-Myc. I risultati ottenuti dai ricercatori dimostrano però il fallimento di TZ nell'indurre una up-regolazione di miR-16 nelle linee cellulari BC resistenti e la sua incapacità di bloccare l'attivazione delle vie PI3K/AKT e Erk1/2 e, quindi, l'espressione di c-Myc. Al contrario, lapatinib può reversibilmente inibire l'autofosforilazione di ErbB-2 e, quindi, blocca la *pathway* di PI3K/AKT e Erk1/2, evidenziando così il suo ruolo inibitorio sulla crescita e può, inoltre downregolare c-Myc e incrementare i livelli di miR-16.

Analizzando il profilo di espressione genica delle cellule trasfettate con pre-miR-16, sono emersi 8 candidati significativamente sottoespressi: fra questi, due sono già stati precedentemente validati come target per miR-16 (il recettore per l'ormone della crescita e il *caudal type homeobox 2*), mentre due non sono ancora stati riportati in letteratura (CCNJ e FUBP1). La sovraespressione di miR-16 comporta una riduzione dei livelli di mRNA di CCNJ e FUBP1 nelle linee cellulari di BC e GC e dell'espressione proteica nei modelli di BC *in vitro* e *in vivo*. Dai dati ottenuti, è possibile determinare che esiste un meccanismo a feedback positivo che guida la crescita dei BC erbB-2 positivi: l'inibizione di c-Myc su miR-16 diminuisce i livelli di FUBP1 che, a sua volta, lega un elemento a monte del promotore di *MYC* accrescendo l'espressione di c-Myc e portando, alla fine, ad una downregolazione di miR-16.

Poiché sono stati riscontrati più alti livelli di miR-16 nelle cellule sensibili a TZ, BT-474 e SKBR-3, rispetto a quelle aventi resistenza intrinseca o acquisita, gli autori hanno predisposto un'analisi clinica per determinare il significato dei livelli di miR-16 nella risposta al trattamento adiuvante con TZ in una coorte di 19 pazienti affetti da BC primario ErbB-2-positivo. I livelli di miR-16 sono stati determinati negli estratti tumorali in paraffina ed è emerso che essi sono significativamente più alti nei pazienti responsivi piuttosto che in quelli che hanno avuta una recidiva. È stato possibile determinare le quantità di mRNA di CCNJ e FUBP1 solo in metà delle pazienti della coorte ed è stata riscontrata una correlazione inversa fra i livelli di miR-16 e questi suoi target. In seguito, è stata studiata l'espressione nucleare di FUBP1 tramite tecniche immunohistochimiche in una coorte di 42 BC ErbB-2-positivi trattati con TZ: l'analisi Kaplan-Meier ha rivelato che le pazienti aventi tumori FUBP1-positivi mostrano una sopravvivenza priva di ricadute minore (log-rank test, $p=0.012$) rispetto alle FUBP1-negative. È inoltre emerso che alti livelli di espressione di miR-16 e, quindi, bassi livelli di FUBP1, il suo target a valle, sono collegati alla risposta a TZ nei BC ErbB-2-positivi. Queste evidenze si pongono come basi per la determinazione del potenziale ruolo di miR-16 e FUBP1 come biomarker di sensibilità alla terapia con TZ.

In conclusione, alti livelli di miR-16 ed una espressione minima o nulla di FUBP1 sono correlati alla risposta al trattamento con trastuzumab nel carcinoma mammario primario ErbB-2-positivo.

Parole chiave: BC ErbB-2-positivo, trastuzumab, miR-16, FUBP1

Riferimento bibliografico

[Venturutti L](#) et al. *Oncogene* 2016 May 9 [Epub ahead of print].

INFETTIVOLOGIA

tagSNP rs1495741 COME MARCATORE MOLECOLARE UTILE PER PREDIRE L'EPATOTOSSICITÀ INDOTTA DA FARMACI ANTITUBERCOLARI

A cura della Dott.ssa Stefania Cheli

L'epatotossicità indotta da farmaci antitubercolari (ATDH) è considerata la più grave e diffusa reazione avversa nel trattamento della tubercolosi (TB). Tre dei quattro farmaci utilizzati come terapia di prima linea contro TB [isoniazide (INH), rifampicina e pirazinamide] sono associati ad epatotossicità. Nel fegato, INH è acetilato da N-acetiltransferasi 2 (NAT2) a formare acetilisoniazide e poi è idrolizzato ad acetilidrazina, che può essere ossidata dal citocromo P450 2E1 (CYP2E1) in molti intermedi epatotossici oppure acetilata a diacetilidrazina (non tossica). Una via alternativa può generare direttamente idrazina, un metabolita tossico. In precedenza è stato riportato che concentrazioni non tossiche di INH ed idrazina aumentano, *in vitro*, l'epatotossicità di pirazinamide. Inoltre è stato osservato che la rifampicina è un potente induttore dell'attività del CYP2E1, il quale riduce anche l'attività di NAT2. NAT2, enzima chiave nella detossificazione ed eliminazione di farmaci e nel metabolismo degli agenti cancerogeni, è altamente polimorfico e queste variazioni di sequenza si traducono in tre diversi fenotipi: acetilatore lento (SA), intermedio (IA), e acetilatore rapido (RA). In termini di farmacogenetica della TB, alcuni studi hanno

associato il profilo di SA di NAT2 con ATDH. Di solito, sono utilizzate le combinazioni di sette polimorfismi a singolo nucleotide (sette-SNP), vale a dire rs1801279 (G191A), rs1041983 (C282T), rs1801280 (T341C), rs1799929 (C481T), rs1799930 (G590A), rs1208 (A803G), e rs1799931 (G857A), per prevedere lo stato di acetilazione di NAT2. Tuttavia, un recente studio ha proposto due SNP (C282T e T341C), come marcatori alternativi per dedurre i fenotipi di NAT2 con una sensibilità ed una specificità simili alla convenzionale genotipizzazione a sette SNP nei caucasici. Di recente è stato trovato un nuovo tag SNP per NAT2, rs1495741, in grado di prevedere il profilo acetilatore nelle popolazioni di origine europea. Garcia-Closas e colleghi hanno descritto un SNP situato a circa 14 kb dal 3' del gene NAT2, che è in forte linkage disequilibrium con i sette-SNPs. E' stato constatato che tutti gli aplotipi caratterizzati come SA (NAT2*5C, *5A, *5B, *7B, e *6A) mostrano l'allele A del tag SNP rs1495741, mentre l'aplotipo definito RA (NAT2*4) presenta sia l'allele G che A (anche se ad una frequenza molto bassa). In quest'articolo viene valutato il livello di concordanza e l'accuratezza dei genotipi dei due-SNP e del tag SNP di NAT2 nel predire il fenotipo dedotto dai sette SNP in pazienti boliviani e argentini con TB.

Pazienti. Sono stati arruolati tra il 2009 e il 2014, un totale di 350 pazienti trattati per tubercolosi attiva presso l'Ospedale di Malattie Infettive 'Dr F. J. Muñoz' (Buenos Aires, Argentina). Il protocollo di studio è stato esaminato e approvato dal comitato etico dell'ospedale ed è stato eseguito rispettando i principi della Dichiarazione di Helsinki. I pneumologi hanno selezionato accuratamente i pazienti con TB, ottenuto il consenso informato scritto, ed eseguito l'estrazione del sangue e la raccolta dei dati clinici. Diciannove dei 350 pazienti sono stati esclusi per incompletezza dei dati clinici. I dati raccolti sono stati i seguenti: sesso ed età dei pazienti, indice di massa corporea ($<20 \text{ kg/m}^2$ è stato considerato indicativo di malnutrizione), nazionalità, sviluppo di ATDH, ecc. L'epatotossicità è stata definita quando il livello di alanina aminotransferasi era almeno tre volte superiore al limite del normale, con sintomi di epatite (nausea, vomito, dolore addominale e/o iporessia) e/o ittero riferito, o se il livello di alanina aminotransferasi era almeno cinque volte il limite superiore del normale in assenza di sintomi. Tutti i pazienti mostravano esami del fegato nella norma prima di ricevere i farmaci anti-TB. Questo ha permesso di differenziare i pazienti con fegato in buona salute dalla malattia epatica alcolica acuta o cronica. **Campioni di DNA.** Il DNA genomico è stato estratto utilizzando una piattaforma automatizzata con il kit QIAamp DNA Mini (Qiagen, Valencia, California, USA). Il DNA genomico estratto è stato poi analizzato in elettroforesi su gel di agarosio al 2%. **Genotipizzazione.** Sono stati analizzati sette dei più comuni polimorfismi di NAT2 (rs1801279, rs1041983, rs1801280, rs1799929, rs1799930, rs1208, e rs1799931) e anche il loro tag SNP, rs1495741. Per genotipizzare i polimorfismi di NAT2 è stato amplificato l'intero *open reading frame* attraverso una PCR e il suo prodotto è stato purificato e sequenziato su entrambi i filamenti da Macrogen Inc. (Seoul, Corea del Sud). Il software Bioedit v7.0.9 è stato adoperato per analizzare le sequenze utilizzando come sequenza genica di riferimento di NAT2 quella di GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/> NG_012246.1). Il web server NAT2PRED è stato utilizzato per dedurre il fenotipo acetilatore. Il tag SNP (rs1495741) di NAT2 è stato genotipizzato mediante PCR-RFLP. **Analisi statistica.** E' stato utilizzato il pacchetto di statistica SPSS (versione 17.0 per Windows; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). I dati non erano distribuiti normalmente e sono stati quindi presentati come mediana e percentile (25 e 75) o come percentuale per le variabili categoriche. L'analisi di concordanza è stata eseguita utilizzando il Coefficiente tau-b di Kendall (w) e la stima dell'accordo con il coefficiente κ di Cohen (k). E' stata eseguita una regressione binaria logistica con lo sviluppo di ATDH come variabile dipendente ed un modello dicotomico recessivo del tag SNP [A/G (IA) e G/G (RA) vs. A/A (SA)] o di due SNP [RA e IA vs SA]. L'odds ratio (OR) è stato stimato per valutare la forza di quest'associazione, mentre per valutare l'equilibrio dell'ereditarietà è stato adottato il test di Hardy-Weinberg. Un valore di p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati. In quest'articolo sono stati esaminati un totale di 331 pazienti con tubercolosi (120 donne e 211 uomini), l'età media era di 28,5 (23-36) anni e, sull'intera popolazione, 90 individui (27,4%) hanno mostrato ATDH. In termini di nazionalità, 163 (49,2%) pazienti erano argentini, 124 (37,5%) boliviani, 30 (9,1%) peruviani, 11 (3,3%) erano del Paraguay, e 3 (0,9%) di altre nazionalità. Tuttavia, i peruviani, paraguaiani e pazienti malati di TB di altre nazionalità sono stati esclusi da ulteriori analisi a causa del basso numero. **Accuratezza del tagSNP rs1495741 nel prevedere il fenotipo di NAT2 sulla base dei sette SNP.** In tutta la popolazione di pazienti con TB è stata riscontrata una notevole concordanza (95,5%) ed una stima quasi perfetta ($k=0,948$; $p<0.0001$) tra il tagSNP rs1495741 e il profilo di acetilazione predetto. Il tag SNP ha presentato una sensibilità del 97,0% e una specificità del 99,3% nel predire il fenotipo acetilatore lento di

NAT2. L'errore nella classificazione si è verificato con una frequenza molto bassa (<3%); infatti, è stato osservato un solo caso classificato erroneamente SA/RA (2,6%). In questo caso, il fenotipo dedotto attraverso il metodo dei sette SNP era SA, mentre il fenotipo dedotto usando il tag SNP era RA. Questo studio ha dimostrato che il genotipo AA del tag SNP di NAT2 (OR=2.667; 95%; IC=1,574-4,518; $p<0,0001$) è una variabile indipendente nel predire lo sviluppo di ATDH. Il modello ha mostrato un livello predittivo del 70,9%. Per ogni specifica popolazione sono stati osservati alti livelli di concordanza e accordo. Comunque, la sensibilità del genotipo del tag SNP nel predire il fenotipo acetilatore di NAT2 era più bassa nella popolazione boliviana (92,3%) rispetto agli argentini (100,0%). **Accuratezza del genotipo due-SNPs nel predire il fenotipo di NAT2 sulla base dei sette SNP.** Per identificare il miglior predittore dello stato di acetilazione, è stato esaminato anche il genotipo a due SNPs (C282T e T341C) proposto da Selinski e colleghi. E' stata trovata sia una buona concordanza (96,3%) che un accordo quasi perfetto ($\kappa=0,965$, $p<0,0001$) tra il genotipo a due SNPs e il profilo di acetilazione previsto in tutta la popolazione di pazienti affetti da TBC. I livelli di sensibilità (97,7%) e specificità (98,0%) erano simili a quelli del tag SNP rs1495741. L'errata classificazione si è verificata ad una frequenza molto bassa (<3%). Quando le popolazioni sono state analizzate in base ai gruppi (argentini e boliviani), sono rimasti alti i livelli di concordanza e accordo. In termini di sensibilità e specificità, non sono state osservate differenze tra argentini e boliviani.

In quest'articolo, gli autori hanno valutato l'accuratezza dei marcatori molecolari, i due-SNP (C282T, T341C) e il tagSNP rs1495741, nel predire il fenotipo di NAT2 in due popolazioni di pazienti con TB aventi differente background genetico. Entrambi i marcatori hanno mostrato di essere variabili indipendenti nel predire ATDH con la stessa forza dei sette SNP di NAT2.

Parole chiave: arylamine N-acetiltransferasi (NAT2), tossicità da farmaci, isoniazide, N-acetiltransferasi, tubercolosi

Riferimento bibliografico

[Chamorro JG](#) et al. *Pharmacogenet Genomics* 2016 Apr 21 [Epub ahead of print].

NEUROLOGIA

FARMACOCINETICA DELLA LAMOTRIGINA E DEL SUO METABOLITA N-2-GLUCURONIDE: INFLUENZA DI POLIMORFISMI DEI GENI UDP-GLUCURONOSILTRANSFERASI E DEI GENI TRANSPORTATORI

A cura della Dott.ssa Donatella Carretta

La lamotrigina (LTG) è un farmaco antiepilettico (*anti-epileptic drug*, AED) di seconda generazione, che è stato ampiamente utilizzato per le epilessie focali e generalizzate negli adulti e nei bambini, come monoterapia o in associazione ad altri AED. A seguito della somministrazione orale la LTG viene rapidamente e completamente assorbita nella circolazione sistemica con una concentrazione massima nel plasma dopo 1-3 ore. La via principale di eliminazione è il metabolismo epatico; l'escrezione renale di LTG non modificata è meno del 10%. L'inattivazione metabolica è catalizzata dalle UDP-glucuronosiltransferasi (UGT), principalmente le UGT1A4 e UGT2B7. Il principale metabolita, la LTG-N-2-glucuronide (LTG-glu) è escreto con le urine. Precedenti studi suggeriscono che il metabolismo e la distribuzione della LTG è mediato anche da alcuni trasportatori come la *ATP-binding cassette protein B1* (ABCB1) e il *solute carrier family 22, member 1* (SLC22A1).

Vi è un'ampia variabilità interindividuale nella farmacocinetica della LTG, che è influenzata da età del paziente, sesso, peso, assunzione concomitanti di altri farmaci, funzionalità renale ed epatica e gravidanza. Il *range* di riferimento della concentrazione ematica di LTG nei pazienti trattati con dosi terapeutiche è 2,5-15 mg/L.

I polimorfismi dei geni *UGT1A4*, *UGT2B7* e *ABCB1* possono modificare la *clearance* della LTG, quindi la sua concentrazione nel plasma e nel sistema nervoso centrale, e di conseguenza l'efficacia e la sicurezza del trattamento. In un'analisi multivariata effettuata su una popolazione Ispanica è stata osservata un'associazione del polimorfismo *UGT2B7* 161C>T (rs7668258) con il rapporto dose-concentrazione della LTG. In un altro studio è stato mostrato che i pazienti portatori del polimorfismo *UGT1A4* 142G>T (rs2011425) avevano una ridotta concentrazione di LTG (del 52%) rispetto ai pazienti con alleli *wild-type*. D'altro canto, uno studio precedente non ha mostrato associazioni del polimorfismo *UGT1A4* 142G>T con la farmacocinetica della LTG, mentre *UGT2B7* -161C>T influenzava in misura significativa la *clearance* orale della LTG. Lo scopo del presente studio è sviluppare un modello farmacocinetico per la valutazione quantitativa dell'influenza della variabilità genetica degli enzimi che metabolizzano la LTG (*UGT1A4* e *UGT2B7*) e dei trasportatori (*ABCB1* e *SLC22A1*) sulla farmacocinetica della LTG, considerando l'influenza di fattori clinici, biochimici e demografici.

Lo studio è stato condotto su pazienti adulti (età maggiore di 18 anni) con epilessia, in trattamento stabile con la LTG per almeno due mesi, in mono- o politerapia. Criteri di esclusione: patologie renali ed epatiche croniche e gravidanza. Sono stati raccolti e registrati i seguenti dati: età, peso, altezza, sesso, stato di fumatore o non, effetti collaterali, durata della terapia con AED, concomitante uso di altri farmaci, comorbidità, regime terapeutico con LTG, creatininemia, transaminasi. Sono stati prelevati due campioni di sangue immediatamente prima della dose di LTG e dopo 2-4 ore (concentrazione di picco allo *steady-state*).

La genotipizzazione di *UGT1A4* 70C>A (rs 6755571), *UGT2B7* 161C>T (rs7668258) e 372A>G (rs28365063) è stata realizzata tramite *real-time PCR* utilizzando la *Taqman Allelic Discrimination Assay*; quella dei polimorfismi *SLC22A1* 1222G>A (rs628031), *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) e 1236C>T (rs1128503) tramite un *fluorescence-based competitive allele-specific (KASPar) assay*. Il polimorfismo *ABCB1* 2677G>T/A (rs2032582) è stato determinato tramite amplificazione *PCR* seguita dall'analisi dei frammenti su gel di agarosio.

Poiché i dati farmacocinetici di questo studio non hanno fornito informazioni su tutti i parametri, sono state utilizzate informazioni provenienti da una meta-analisi di precedenti studi farmacocinetici di popolazione.

Sono stati considerati 100 pazienti con epilessia in monoterapia con LTG (n=54) o in associazione con altri AED (n=46), quali carbamazepina, oxcarbazepina, acido valproico, fenitoina, fenobarbital, levetiracetam, topiramato, lacosamide, zonisamide, pregabalin, clonazepam e clobazam. Tutti i pazienti erano in terapia stabile con AED per almeno 2 mesi, quindi è stato possibile assumere che la farmacocinetica della LTG era in *steady-state* e che la potenziale induzione o inibizione del metabolismo della LTG ad opera di altri AED era completa. Complessivamente, sono state effettuate 195 determinazioni per LTG e 195 per LTG-glu. Le concentrazioni variavano da 0,7 a 23,18 mg/L e da 0,32 a 8,52 mg/L per LTG e LTG-glu, rispettivamente.

Tra i fattori genetici valutati, è emerso l'effetto dei polimorfismi di *UGT2B7*. La *clearance* della LTG appariva più bassa nei pazienti con il genotipo *UGT2B7* 161TT rispetto ai pazienti che non erano portatori di questo allele (genotipi GT e GG). Per quanto riguarda il polimorfismo *UGT2B7* 372A>G, i pazienti omozigoti per la variante allelica (genotipo 372GG) avevano una *clearance* più alta rispetto ai pazienti con genotipo 372AA (117%; 95% CI: 44,8-247% più alta), mentre i pazienti eterozigoti (372AG) erano in una situazione intermedia.

I risultati del presente studio dimostrano l'influenza dei polimorfismi di *UGT2B7* sulla farmacocinetica della LTG. I pazienti portatori del genotipo *UGT2B7* 161TT avevano una *clearance* della LTG il 20,4% più bassa rispetto ai pazienti con genotipo CC, dato che è in accordo con precedenti studi. I pazienti eterozigoti per *UGT2B7* 161C>T mostravano un valore della *clearance* della LTG ridotto solo del -3,7% e non significativa rispetto ai pazienti con il genotipo *UGT2B7* 161CC. Contrariamente a precedenti studi sui genotipi di *UGT2B7*, il presente studio ha mostrato un effetto significativo di *UGT2B7* 372A>G sulla *clearance* della LTG. Nei pazienti portatori del genotipo *UGT2B7* 372GG la *clearance* era del 117% più alta rispetto ai pazienti con il genotipo *UGT2B7* 372AA, mentre in pazienti eterozigoti era del 19,4% più alta rispetto ai pazienti omozigoti per l'allele *wild type*. Nella popolazione del presente studio la frequenza dei pazienti con il genotipo *UGT2B7* 161TT e *UGT2B7* 372AG era relativamente alta (48,9 % e 25,3%, rispettivamente), suggerendo che questi polimorfismi potrebbero essere considerati nella pratica clinica per determinare il dosaggio terapeutico della LTG. Il genotipo *UGT2B7* 372GG è invece raro, il 2% nella presente popolazione.

Infine, i risultati del presente studio sono consistenti con quelli di studi precedenti che non riportano associazioni del polimorfismo *UGT1A4* 70C>A con la farmacocinetica della LTG.

Questo è il primo studio che valuta simultaneamente l'influenza dei polimorfismi di *ABCB1* e *SLC22A1* sulla farmacocinetica della LTG. In contrasto ad un precedente studio, i presenti dati non mostrano associazioni significative del genotipo di *ABCB1* sulla farmacocinetica della LTG. Rispetto ai pazienti con genotipo *ABCB1* 2677TT è stato osservato una tendenza della *clearance* della LTG alla riduzione (del 22% e 9%) nei pazienti con i genotipi *ABCB1* 2677GG e *ABCB1* 2677GT, rispettivamente, ma la differenza non era significativa.

Infine, a differenza di precedenti studi della letteratura, i dati del presente studio hanno rilevato che il polimorfismo *SLC22A1* 1222G>A ha solo una influenza minima e non significativa sulla farmacocinetica della LTG.

La maggiore limitazione del presente studio è il numero relativamente basso di pazienti che non ha consentito di rilevare altre associazioni oltre quelle emerse per il gene *UGT2B7*. Inoltre, gli effetti farmacologici *enzyme-inducing* (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, contraccettivi orali) e *enzyme-inhibiting* (acido valproico, sertralina) non è stato quantificato separatamente per ciascuno di questi farmaci, poiché il numero di pazienti che usavano fenitoina, fenobarbital, contraccettivi orali e sertralina era troppo piccolo.

In conclusione, il presente studio mostra, in pazienti epilettici in terapia con lamotrigina un'associazione significativa tra polimorfismi del gene *UGT2B7* e la *clearance* del farmaco. In particolare, nei pazienti con genotipo *UGT2B7* 161TT, la *clearance* della lamotrigina era più bassa rispetto ai genotipi GT e GG, mentre nei pazienti con genotipo *UGT2B7* 372GG era significativamente più alta rispetto al genotipo AA.

Parole chiave: lamotrigina, farmacocinetica di popolazione, metabolismo, farmaco genetica, epilessia

Riferimento bibliografico

[Milosheska D](#) et al. *Br J Clin Pharmacol* 2016 Apr 20 [Epub ahead of print].

ANALISI DELLA CORRELAZIONE TRA VARIANTI GENETICHE E LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON LITIO IN PAZIENTI AFFETTI DA DISTURBO BIPOLARE: UNO STUDIO DI ASSOCIAZIONE GENOME-WIDE

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

Il disturbo bipolare, noto anche come disturbo maniaco-depressivo, è un disordine psichiatrico invalidante caratterizzato da instabilità dell'umore e dall'alternarsi di fasi maniacali e depressive. La terapia di prima linea per il trattamento di tale patologia è rappresentata dagli stabilizzatori dell'umore, tra i quali il litio è il più utilizzato per la sua efficacia nel prevenire l'insorgenza di episodi maniacali, ridurre gli istinti suicidi ed il rischio di decesso ad essi correlato. Nonostante la sua comprovata efficacia, dalla pratica clinica emerge come il 30% circa dei pazienti in trattamento con tale farmaco risulti essere parzialmente responsivo al farmaco e come oltre il 30% non manifesti una risposta clinica alla terapia. Evidenze in letteratura suggeriscono che la variabilità genetica individuale possa avere un ruolo nel modulare la risposta alla terapia con litio in pazienti affetti da disturbo bipolare. In tale contesto, sono stati condotti tre studi di associazione *genome-wide* (GWAS), di cui due effettuati su pazienti di etnia caucasica (Perlis RH et al. *Am J Psychiatry* 2009,166:718-25; Squassina A et al. *Pharmacogenomics* 2011,12:1559-69) e il rimanente su soggetti asiatici (Chen CH et al. *N Engl J Med* 2014,370:119-28). Nello specifico, i due GWAS condotti su pazienti caucasici (rispettivamente, N=458, N=204) non hanno riportato nessuna associazione statisticamente significativa tra le varianti analizzate e la risposta al litio, plausibilmente per una scarsa potenza degli studi. Al contrario, il GWAS effettuato sui soggetti di etnia asiatica (N=294) ha identificato correlazioni significative tra un cluster di SNPs localizzati a livello del cromosoma 3p24.1 e la risposta alla terapia con litio. Studi successivi hanno, tuttavia, fallito nel replicare le suddette associazioni, sia in popolazioni asiatiche che di etnia caucasica. Al fine di superare il limite della scarsa numerosità campionaria caratterizzante gli studi GWAS precedentemente condotti, è stato ivi condotto uno studio di associazione GWAS su 2563 pazienti affetti da

disturbo bipolare con l'obiettivo di identificare varianti genetiche potenzialmente predittive della risposta terapeutica al trattamento con litio.

Nel 2008 è stato fondato il *Consortium on Lithium Genetics* e i partecipanti al presente studio sono stati arruolati in 22 centri aderenti al consorzio. Sono stati inclusi nello studio 2563 pazienti affetti da disturbo bipolare, diagnosticato tramite i criteri *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* III o IV (DSM-III o DSM IV), e che fossero in trattamento con litio da almeno 6 mesi. La risposta a lungo termine alla terapia con litio è stata valutata secondo i "Retrospective Criteria of Long-Term Treatment Response in Research Subjects with Bipolar Disorder" (scala Alda). Nello specifico, la scala Alda quantifica tramite il "punteggio A" (valore compreso tra 0 e 10) i miglioramenti sintomatologici mostrati durante il trattamento con litio e corregge tale score per cinque potenziali fattori confondenti della risposta al trattamento, quali il numero e la frequenza degli episodi maniacali prima del trattamento (rispettivamente B1, B2), la durata e la compliance al trattamento (B3, B4) nonché l'eventuale uso di altri farmaci oltre al litio (B5). Ogni "punteggio B" può assumere un valore compreso tra 0 e 2 e lo score complessivo della Alda Score si ottiene sottraendo il punteggio di B (somma punteggi B1-B5) al punteggio A. I valori complessivi negativi ottenuti dopo tale sottrazione sono stati considerati pari a zero. Al fine di dicotomizzare la risposta, un *good responder* è stato definito come un soggetto con un Alda score ≥ 7 ; al contrario un *poor responder* è stato classificato come un soggetto con Alda score ≤ 6 . Il DNA è stato estratto da campioni di sangue intero periferico ed è stato genotipizzato tramite differenti piattaforme a seconda del centro in cui è avvenuta la genotipizzazione. I campioni di DNA sono stati raccolti e genotipizzati in due tempi diversi durante la realizzazione del progetto, motivo per il quale i risultati sono presentati nello studio come GWAS1 e GWAS2. La soglia di significatività statistica è stata posta a $P < 5 \times 10^{-8}$.

Sono 1162 e 1401 i soggetti inclusi, rispettivamente, nel GWAS1 (41% di sesso maschile) e nel GWAS2 (44% di sesso maschile). L'età media dei soggetti in studio era pari a circa 47 anni e di questi, il 31% nel GWAS1 ed il 32,8 % nel GWAS2 sono stati classificati come *good responders* al litio (Alda score totale ≥ 7). Dalle analisi di associazione condotte separatamente nei due set di pazienti (GWAS1 e GWAS2) non sono emerse correlazioni significative a livello *genome-wide* ($P < 5 \times 10^{-8}$) tra le varianti in studio e la risposta al litio, valutata sia come variabile continua che come variabile dicotomica. Tuttavia, analizzando l'*outcome* in studio come variabile continua, sono emersi 326 polimorfismi comuni ai due GWAS come varianti genetiche associate alla risposta al litio con un $P < 0.001$. Analogamente, valutando l'*outcome* come variabile dicotomica, sono 317 le varianti correlate alla risposta in entrambi i GWAS con un $P < 0.001$. Dopo combinazione tramite meta-analisi dei risultati ottenuti nei due GWAS, 4 varianti localizzate in una regione del cromosoma 21, in forte *linkage disequilibrium* tra loro, sono emerse essere statisticamente associate alla risposta al litio analizzata come variabile continua (rs74795342, rs75222709, rs79663003, rs78015114; $P < 1,31 \times 10^{-8}$). Al contrario, quando la risposta al litio è stata valutata come variabile dicotomica, non sono emerse dalla meta-analisi varianti genetiche statisticamente associate all'*outcome* in studio. In condizioni di dicotomizzazione della variabile "risposta al litio", si riporta, infatti, una scarsa potenza statistica dello studio nell'identificare associazioni con una significatività *genome-wide*, anche per varianti genetiche comuni nella popolazione (MAF: 0.2) e con un *effect size* relativamente alto (OR=2).

Le 4 varianti emerse associate alla risposta al litio (variabile continua) sono localizzate in una regione del cromosoma 21 compresa tra i geni AL157359.3 ed AL157359.4. Nello specifico, le varianti rs74795342 ed rs75222709 sono site nella regione intronica del gene AL157359.3 mentre gli SNPs rs79663003 ed rs78015114 si collocano nella regione compresa tra i suddetti geni. AL157359.3 ed AL157359.4 codificano per due RNAs lunghi non codificanti (lncRNAs), emersi avere un ruolo chiave nella regolazione dell'espressione genica a livello del sistema nervoso centrale. È rilevante evidenziare come, in uno studio in corso d'opera condotto da Po-Hsiu Kuo, sia riportata una significativa riduzione dell'espressione dell'lncRNA AL157359.3 nel sangue periferico di pazienti affetti da disturbo bipolare dopo un episodio acuto maniacale. Si sottolinea, tuttavia, che l'applicabilità nella pratica clinica di un test genetico basato sulla genotipizzazione di queste varianti possa essere scarsa. Essendo, infatti, bassa la frequenza degli alleli ivi riscontrati come associati ad una scarsa risposta (MAF:0.06), il test genetico per queste 4 varianti potrebbe essere scarsamente predittivo di una ridotta efficacia del litio per una consistente proporzione di soggetti bipolari. Si rendono, quindi, necessari ulteriori studi condotti su ampie popolazioni di soggetti affetti da disturbo bipolare al fine sia di replicare le associazioni genetiche emerse da questo GWAS che, eventualmente, di riscontrarne di nuove ivi non identificate per insufficiente potere statistico dello studio.

Le varianti rs74795342, rs75222709, rs79663003, rs78015114 localizzate tra i geni AL157359.3 ed AL157359.4 sono risultate essere potenzialmente associate alla risposta al litio in un'ampia popolazione di pazienti affetti da disturbo bipolare.

Parole chiave: litio, disturbo bipolare, AL157359.3, AL157359.4

Riferimento bibliografico

[Hou L](#) et al. Lancet 2016,387(10023):1085-93.

TEST FARMACOGENETICI PER GUIDARE LE TERAPIE PSICHIATRICHE: UN'ANALISI RETROSPETTIVA MULTICENTRICA

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Le patologie psichiatriche sono tra le più complesse da trattare. Nonostante i farmaci possano essere efficaci in una certa percentuale di casi, altri pazienti sperimentano mancanza di efficacia o effetti avversi che diminuiscono la compliance. I test farmacogenetici stanno emergendo come un ausilio utile da affiancare al giudizio clinico per scegliere il regime di trattamento ottimale per il singolo paziente. Sono state descritte numerose varianti genetiche in grado di influenzare l'efficacia, il metabolismo o la tolleranza di diversi farmaci psichiatrici e alcune varianti farmacogenetiche sono già state associate ad un elevato tasso di *switch* terapeutico. Neuropharmagen® (Ab-Biotics, Barcellona, Spagna) è un test farmacogenetico per farmaci utilizzati in psichiatria e neurologia che offre risultati genotipici e le raccomandazioni corrispondenti per il trattamento. Le raccomandazioni allegate sono ottenute tramite l'analisi di raccomandazioni inserite dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nelle schede tecniche dei farmaci, linee guida di farmacogenetica pubblicate e diversi studi clinici reperiti in letteratura. Lo studio riporta i risultati dell'utilizzo routinario del test farmacogenetico presso tre cliniche private di Madrid che seguono pazienti adulti affetti da varie patologie psichiatriche e che in precedenza avevano mostrato scarsa risposta o scarsa tolleranza alla terapia. Lo scopo dello studio era quello di valutare se il test possa aggiungere informazioni utili al giudizio clinico per decidere il regime di trattamento, confrontando il miglioramento dei pazienti per i quali le raccomandazioni del test sono state seguite rispetto a pazienti per i quali le raccomandazioni erano disponibili ma non sono state seguite.

Lo studio retrospettivo multicentrico ha coinvolto pazienti trattati tra il 2010 e il 2013 presso tre cliniche psichiatriche private di Madrid. Lo studio ha incluso pazienti con qualsiasi diagnosi psichiatrica diagnosticata secondo i criteri dell'ICD-10 che avevano sperimentato mancanza di efficacia e/o scarsa tollerabilità durante il trattamento e per i quali era stato prescritto il test Neuropharmagen® CORE 2.0 o 3.0. I criteri di esclusione comprendevano: 1) *score* Clinical Global Impression - Severity (CGI-S) < 3 al baseline, 2) utilizzo del test Neuropharmagen 4.0 o versioni successive, 3) impossibilità di stabilire, tramite le informazioni riportate in cartella, se le raccomandazioni del test fossero state utilizzate per impostare il successivo regime di trattamento o meno.

Il DNA è stato estratto da un prelievo di saliva e il *genotyping* è stato effettuato tramite Golden Gate Technology (Illumina Inc., San Diego, CA, USA). Il test Neuropharmagen® (2.0 o 3.0) genotipizza multiple varianti a livello di 20 geni e offre raccomandazioni per 35 (v. 2.0) o 39 (v. 3.0) farmaci utilizzati per il trattamento di pazienti affetti da depressione maggiore, disturbo bipolare, disturbi d'ansia, disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, epilessia e altre patologie. Il report relativo ai risultati del test e alle raccomandazioni è stato fornito via internet al clinico. Il report era costituito da due sezioni principali. La prima conteneva una tabella nella quale i farmaci erano rappresentati con un colore tra: 1) verde: probabilità di risposta e/o basso rischio di reazioni avverse, 2) bianco: nessuna variante con effetto su efficacia/metabolismo/reazioni avverse identificata, 3) giallo: necessità di monitorare il dosaggio e/o minore probabilità di risposta positiva, 4) rosso: aumentato rischio di reazioni avverse. Per ogni farmaco è stato scelto di assegnare un solo colore secondo la seguente scala di priorità: rosso > giallo > verde > bianco. La seconda sezione comprendeva la lista di tutti i farmaci con i risultati completi relativi a tutte le varianti genetiche e le raccomandazioni per il trattamento. Per tutti i pazienti è stato considerato il trattamento al

baseline (momento della richiesta del test) e alla visita di *follow-up* (trattamento adottato fino alla visita di *follow-up*, avvenuta tre mesi dopo il *baseline*). I pazienti sono stati classificati in due gruppi: 1) pazienti il cui regime di trattamento ha rispettato le raccomandazioni provviste dal test Neuropharmagen, 2) pazienti il cui trattamento non ha seguito le raccomandazioni. L'*outcome* "miglioramento" è stato definito come una riduzione dello *score* CGI-S alla visita di *follow-up* rispetto al *baseline*, mentre una "stabilizzazione" è stata definita come uno *score* CGI-S ≤ 3 al *follow-up*.

Lo studio ha analizzato i dati relativi a 182 pazienti con lunga durata di malattia (mediana: 13 anni). Al *follow-up* a tre mesi è stato osservato un miglioramento in 83 su 89 pazienti (93%) nel gruppo per il quale il trattamento ha seguito le raccomandazioni suggerite del test e 76 su 93 pazienti (82%) nel gruppo per il quale non sono state seguite le raccomandazioni (*odds ratio*: 3.09, $p = 0.019$). Questo risultato è stato confermato da un'analisi di regressione multivariata corretta per lo *score* CGI-S al *baseline*. Un'analisi sul sottogruppo di pazienti che ha raggiunto la stabilizzazione al *follow-up* (arbitrariamente definita come uno *score* CGI-S ≤ 3) ha mostrato un'associazione significativa tra questo *outcome* e il gruppo nel quale il trattamento ha seguito le raccomandazioni provviste dal test (77% vs 62%, $p = 0.033$). Non è stata trovata nessuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda il numero di eventi avversi (sei in entrambi i gruppi).

Le ragioni principali per le quali il clinico ha scelto di non seguire le raccomandazioni offerte dal test sono state: 1) secondo il giudizio del medico un altro farmaco era più indicato in base a sintomi, storia clinica o preferenze del paziente, 2) nei pazienti in politerapia, il medico ha ritenuto che fosse sufficiente modificare il dosaggio soltanto di uno o di alcuni farmaci e non di tutti quelli per i quali il test offriva delle raccomandazioni, 3) il farmaco raccomandato dal test era controindicato per via delle condizioni del paziente o di patologie non psichiatriche concomitanti.

Tra i limiti dello studio vi sono la sua natura di studio osservazionale retrospettivo, la scelta di misurare il miglioramento clinico con la sola scala CGI-S e la *sample size* limitata, in particolare per studiare l'incidenza di eventi avversi. Due tra gli autori dello studio hanno inserito come *disclosure* l'occupazione presso AB-Biotics, azienda produttrice del test Neuropharmagen®.

In conclusione, i risultati dello studio suggeriscono che l'utilizzo del test farmacogenetico Neuropharmagen® potrebbe offrire informazioni utili da affiancare al giudizio clinico per la scelta del regime terapeutico di pazienti con patologie psichiatriche e una storia di mancata risposta alla terapia.

Parole chiave: disturbi dell'umore e di ansia, antidepressivi, stabilizzanti e antipsicotici, test Neuropharmagen

Riferimento bibliografico

[Espalader J](#) et al. *CNS Spectr.* 2016 Apr 21: 1-10 [Epub ahead of print].

UN POLIMORFISMO COMUNE DI ABCB1 È ASSOCIATO CON GLI EFFETTI COLLATERALI DEGLI ANTIDEPRESSIVI PGP-DIPENDENTI IN UN'AMPIA COORTE DI PAZIENTI OLANDESI

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

I disturbi depressivi e di ansia sono malattie psichiatriche disabilitanti il cui trattamento consiste di psicoterapia e farmaci antidepressivi o in una combinazione di essi. L'uso degli antidepressivi è spesso complicato dalla comparsa di effetti avversi che si ripercuote sulla aderenza alla terapia e sulla qualità di vita stessa.

La glicoproteina P (PGP), codificata dal gene ABCB1, è un trasportatore di efflusso, responsabile per l'eliminazione dei farmaci dal cervello; essa svolge un ruolo importante nella farmacocinetica degli antidepressivi come paroxetina, citolopram o venlafaxina.

Frequentemente ABCB1 presenta alterazioni a singolo nucleotide che possono influire sulla sua attività. Tra questi, in particolare, gli SNPs rs1228503 (1236C>T), rs2032585 (2677G>A/T) e rs104642 (3435C>T) sono stati associati con un' aumentata o diminuita espressione di PGP; tuttavia, i dati sono risultati contrastanti riguardo agli effetti dei farmaci antidepressivi.

Date le suddette premesse, lo scopo di questo studio è stato proprio quelli di analizzare polimorfismi di ABCB1 in pazienti affetti da disturbi psichiatrici in trattamento con antidepressivi.

Nell'analisi sono stati coinvolti un totale di 907 pazienti, facenti parte dello studio NESDA (Netherlands Study of Depression and Anxiety), che ha coinvolto circa 3000 individui. Di questi, 61 sono stati esclusi per utilizzo simultaneo di due antidepressivi e 38 per dati di genotipo incompleti. Dei 789 pazienti risultanti, 557 erano in trattamento con antidepressivi PGP-dipendenti e 232 con quelli PGP-indipendenti. Gli effetti avversi (EA) associati ai trattamenti sono stati categorizzati in tre gruppi: serotonergici (insonnia, agitazione, nausea) colinergici (stitichezza, bocca secca) ed istaminergici (aumento di peso). Sono stati analizzati 31 tag-SNPs per ABCB1 e 7 tag-SNPs per CYP2C19, anch'esso coinvolto nei processi ADME di questi farmaci.

Benché 5 SNPs di ABCB1 (rs10808072, rs10276036, rs2188526, rs13233308 e rs2032588) sono risultati associati con l'occorrenza di effetti avversi, dopo correzione FDR nessuno ha mantenuto la significatività statistica. Nel gruppo dei pazienti in trattamento con antidepressivi PGP-dipendenti l'allele A del polimorfismo rs2032588, era associato con un minor numero di effetti avversi ($B = -0.37$, $P = 6 \times 10^{-5}$). L'associazione ha mantenuto la significatività dopo aggiustamento per genere, età, dosaggio e durata ($B = -0.44$, $P = 1.22 \times 10^{-4}$; dopo FDR: $q = 4.6 \times 10^{-3}$). Lo SNP rs2032588 ha mostrato inoltre un trend verso l'associazione con il numero di EA serotoninergici (dopo FDR: $q = 0.057$).

Questo studio rappresenta il più ampio studio di associazione sul gene ABCB1 sugli effetti avversi degli antidepressivi. Tuttavia, non ha corroborato i risultati del precedente studio presentato da deKlerk *et al.* Infatti, nel 2013, de Klerk *et al* avevano analizzato l'associazione tra i polimorfismi di ABCB1 1236T>C, 2677G>T/A, 3435T>C e gli effetti avversi degli antidepressivi in 424 pazienti, individuando un'associazione significativa per i primi due SNPs (de Klerk OL *et al.* *Pharmacogenomics J* 2013,13(4):349-53). La mancata conferma dei risultati di de Klerk potrebbe dipendere dalla diversa numerosità delle due coorti ($n=789$ vs $n=424$, rispettivamente Bet *et al* vs Klerk *et al*); inoltre l'80% degli eventi avversi considerati da Bet *et al* non erano stati esaminati nella prima analisi. Infine rs2032588 non era stato analizzato da de Klerk.

Lo studio oggetto del presente lavoro da una parte sicuramente ha come punto di forza l'ampia casistica, un'analisi statistica approfondita e un potere statistico adeguato; dall'altra parte, presenta lo svantaggio di aver arruolato pazienti in trattamento con diversi antidepressivi ed aver utilizzato una classificazione basata sull'interazione con la proteina PGP.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che lo SNP di ABCB1 rs2032588 è associato con un minor numero di eventi avversi in pazienti in trattamento con antidepressivi PGP-dipendenti.

Benché la natura dell'impatto di questo polimorfismo sulla funzione di PGP sia ancora ignota, questi risultati forniscono ulteriori evidenze del coinvolgimento del gene ABCB1 nell'*outcome* clinico degli antidepressivi PGP-dipendenti.

Parole chiave: disturbi depressivi e di ansia, antidepressivi, ABCB1

Riferimento bibliografico

Bet PM *et al*, *The Pharmacogenomics J* 2016 16, 202–208.

LA METANALISI DEL MESE

RILEVANZA CLINICA DEI POLIMORFISMI C.1679T>G, C.1236G>A/HAPB3 e C.1601G>A DEL GENE DPD COME PREDITTORI DI TOSSICITÀ GRAVE ASSOCIATA AL TRATTAMENTO CON FLUOROPIRIMIDINE: UNA METANALISI

A cura della Dott.ssa Valeria Conti

Le fluoropirimidine, come il 5-fluorouracile (5-FU), la capecitabina e il tegafur sono chemioterapici somministrati in monoterapia o in associazione per il trattamento dei tumori gastrointestinali, della mammella e dell'area testa-collo. Il 10-30% dei pazienti trattati manifesta tossicità di grado severo che diventa letale nello 0,5-1% dei casi. La causa principale di tale tossicità è stata identificata nella diminuzione o perdita dell'attività della diidropirimidina deidrogenasi (DPD), l'enzima chiave nel metabolismo delle fluoropirimidine e tale condizione è dovuta a polimorfismi del gene DPD in una percentuale consistente di pazienti. L'evenienza di reazioni tossiche è stata associata soprattutto alla presenza delle varianti DPYD*2A (IVS14+1G>A, c.1905+1G>A, rs3918290) e c.2846A>T (D949V o rs67376798), presenti in eterozigosi nella popolazione bianca con una frequenza pari a circa l'1%. In particolare, lo screening del polimorfismo DPYD*2A prima del trattamento chemioterapico consente di prevenire, tramite la riduzione del 50% della dose somministrata, un'esposizione abnorme al fluorouracile e di conseguenza fenomeni di tossicità particolarmente severa. Altri tre polimorfismi (DPYD c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3 e c.1601G>A) sono stati associati al deficit enzimatico della DPD, ma i risultati ottenuti finora non sono conclusivi. In questa metanalisi è stato valutato il contributo di queste ultime varianti come predittori di tossicità di grado ≥ 3 associata alla terapia con fluoropirimidine.

La ricerca è stata eseguita interrogando le banche dati PubMed ed Embase e considerando eleggibili gli studi che riportavano un'associazione tra i polimorfismi c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3 e c.1601G>A e le reazioni tossiche associate alle fluoropirimidine. Inoltre, sono stati presi in esame anche i risultati non ancora pubblicati di una ricerca condotta su 1606 pazienti (*Meulendijks D, unpublished data*). I criteri d'inclusione erano l'arruolamento di pazienti trattati con fluoropirimidine in mono-somministrazione o in associazione con altri agenti chemioterapici o con radioterapia e le analisi di genotipizzazione per le varianti c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3 oppure c.1601G>A.

Su 267 studi identificati, solo 8 sono stati considerati eleggibili per un totale di 7365 pazienti; tre erano studi prospettici di coorte, tre erano sub-analisi di trial randomizzati controllati e 2 erano studi di coorte retrospettivi. I pazienti, arruolati in Europa, USA e Australia, erano di razza bianca con un'età compresa tra i 58 e i 67 anni. Il cancro colon-rettale era il tumore più frequente trattato prevalentemente con fluoropirimidine in associazione a oxaliplatino.

Negli studi considerati le reazioni di tossicità erano diverse sia dal punto di vista della severità sia del tempo d'insorgenza. Per la variante DPYD c.1679T>G è stata trovata un'associazione statisticamente significativa con l'evenienza di tossicità severa globale (ematologica e gastrointestinale), mentre nessun paziente aveva manifestato tossicità cutanea rappresentata dalla sindrome mano-piede (*hand-foot syndrome*). Anche per il polimorfismo c.1236G>A/HapB3 è stata rilevata un'associazione con tossicità severa di tipo ematologico e gastrointestinale ma non per la sindrome mano-piede e nessuna associazione è stata dimostrata per la variante c.1601G>A. Infine, come atteso, le varianti DPYD*2A e c.2846A>T sono state confermate come predittori ottimali di tossicità da fluoropirimidine.

Questa metanalisi ha mostrato che i pazienti portatori delle varianti DPYD c.1679T>G o c.1236G>A/HapB3 erano a rischio di reazioni di tossicità associata alla chemioterapia con fluoropirimidine. In particolare il rischio di tossicità globale era aumentato di circa 4 volte e il rischio di tossicità ematologica e gastrointestinale era aumentato rispettivamente di 9,8 e 5,7 volte nei portatori del polimorfismo c.1679T>G. Sulla base dei dati funzionali disponibili, la variante c.1679T>G in eterozigosi sarebbe responsabile di una riduzione di attività della DPD pari al 40-50% come accade per il polimorfismo DPYD*2A, ormai riconosciuto come predittore della tossicità da fluoropirimidine e, dato il ruolo chiave della DPD nel metabolismo del fluorouracile, questo si traduce in un aumento del 50-100% dell'esposizione dei tessuti al farmaco. Sulla base dei dati funzionali e dei risultati di questa metanalisi sarebbe raccomandabile una riduzione del 50% della dose di fluoropirimidina nei pazienti portatori di tale polimorfismo. Per quanto riguarda la variante c.1236G>A/HapB3, anch'essa era associata a tossicità con un effetto inferiore a quello del polimorfismo c.1679T>G. Tuttavia, essa è più frequente (eterozigosi pari al 4%) nella popolazione analizzata e quindi potrebbe essere considerata la variante più sensibile per identificare pazienti ad alto rischio di tossicità. Inoltre, il polimorfismo c.1236G>A è in linkage disequilibrium con un altro, c.1129-5923C>G, con il quale forma l'aplotipo B3. Il polimorfismo c.1129-5923C>G causa uno splicing anomalo con la formazione di un codone di stop prematuro. Tuttavia, la trascrizione non è completamente abolita negli individui omozigoti come invece accade negli omozigoti per la variante DPYD*2A.

In questo studio è stato mostrato che i polimorfismi c.1679T>G e c.1236G>A/HapB3 sono associati a tossicità ematologica e gastrointestinale da fluoropirimidine ma non a tossicità cutanea come la sindrome mano-piede. L'associazione in questo caso potrebbe essere più debole, oppure la tossicità cutanea di grado ≥ 3 potrebbe comparire più tardi di quelle ematologica (tipica del primo-secondo ciclo) e gastrointestinale (tipica del terzo ciclo di terapia) ed è possibile che il periodo di osservazione degli studi inclusi nella metanalisi sia troppo corto per poterla rilevare. Inoltre, le modifiche del trattamento conseguenti alla manifestazione delle tossicità gastrointestinale ed ematologica potrebbe aver influenzato l'insorgenza delle reazioni tossiche di tipo cutaneo. Altri polimorfismi, come l' rs895819 del gene che codifica per il miR-27a, potrebbero essere associati alla tossicità da fluoropirimidine e, di conseguenza, non è possibile escludere che questi, insieme ad altri fattori confondenti, possano aver contribuito all'*effect-size* osservato in questa metanalisi. Alcuni studiosi hanno suggerito che il polimorfismo rs895819, aumentando l'espressione del miR-27a e riducendo l'attività della DPD, contribuisca all'aumento del rischio di tossicità associata alle fluoropirimidine quando presente insieme con le altre varianti DPD.

È importante sottolineare che lo screening delle varianti DPD non annulla il rischio di tossicità durante il trattamento chemioterapico, ma è sempre necessario monitorare anche l'attività dell'enzima. Infatti, solo la metà dei pazienti con deficit della DPD possono essere identificati attraverso le analisi di genotipizzazione.

In conclusione, questa metanalisi dimostra la validità clinica delle varianti c.1679T>G e c.1236G>A/HapB3 in aggiunta a DPYD*2A e c.2846A>T come predittori di tossicità associata alla chemioterapia con fluoropirimidine. L'effetto del polimorfismo c.1679T>G è paragonabile a quello del DPYD*2A e anche esso richiede una riduzione della dose pari al 50%. Lo screening di alcune delle varianti del gene DPD è oggi raccomandato nei pazienti che debbano iniziare la terapia con fluoropirimidine e il *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* raccomanda di dimezzare le dosi di chemioterapico nei portatori delle varianti DPYD*2A e DPYD*13. Se il valore predittivo dei polimorfismi studiati in questa metanalisi venisse confermato, esse potrebbero essere analizzate con le altre contribuendo a identificare con più accuratezza i pazienti ad alto rischio di tossicità associata alla chemioterapia con fluoropirimidine.

Parole chiave: diidropirimidina deidrogenasi, fluoropirimidine, attività, polimorfismo

Riferimento bibliografico

[Meulendijks D](#) et al. *Lancet Oncol* 2015, 16(16):1639-50.



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 Cargnin (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) Dott.ssa Giulia Sammarini (Università di Bologna)

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.