



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

Sommario

⇒ Oncologia

- Analisi della correlazione tra polimorfismi genetici e la risposta a 5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide in pazienti affette da carcinoma alla mammella
- Associazione tra i polimorfismi dei geni dei trasportatori OCT2, MATE1 e ABCC2 con la risposta e la tossicità della chemioterapia a base di platino nei pazienti con carcinoma pol-monare non a piccole cellule
- Analisi dei polimorfismi di DNMT3a come marker prognostici in pazienti affetti da AML
- Polimorfismi nei geni CYP3A4 e ABCB1 aumentano il rischio di neuropatia in pazienti con carcinoma mammario trattati con paclitaxel e docetaxel
- Il polimorfismo rs174549 di FADS1 può predire una favorevole risposta in pazienti affetti da cancro del cavo orale trattati con chemioterapici

⇒ Neurologia

- Geni delle neurotrofine e peggioramento dell'ideazione suicidaria a seguito del trattamento con antidepressivi: uno studio prospettico case-control
- Il ruolo della variante rs2535629 del gene ITIH3 nella risposta agli antipsicotici

ONCOLOGIA

ANALISI DELLA CORRELAZIONE TRA POLIMORFISMI GENETICI E LA RISPOSTA A 5-FLUOROURACILE, DOXORUBICINA E CICLOFOSFAMIDE IN PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA ALLA MAMMELLA

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

La chemioterapia a base di 5-fluorouracile (5-FU), doxorubicina e ciclofosfamide (regime FAC) rappresenta un approccio terapeutico comunemente utilizzato nel trattamento neoadiuvante o adiuvante del carcinoma mammario. Dalla pratica clinica emerge, tuttavia, come una consistente proporzione di pazienti sottoposti a regime FAC manifesti una resistenza al trattamento chemioterapico, risultante in una progressione della malattia o recidiva della stessa, eventuale insorgenza di metastasi e conseguente aumento della mortalità correlata a tumore. L'accumularsi di mutazioni e aberrazioni cromosomiche conferenti un fenotipo

immortale e aggressivo alle cellule tumorali nonché alterazioni nel metabolismo del chemioterapico somministrato, sono ad oggi considerate le principali cause di insorgenza di resistenza al trattamento chemioterapico antitumorale. In tale contesto, numerosi studi farmacogenetici sono stati finalizzati all'analisi del ruolo di alcuni polimorfismi come modulatori genetici della farmacocinetica di 5-FU, doxorubicina e ciclofosfamide. Nello specifico, SNPs localizzati in geni coinvolti nel trasposto cellulare (ABCB1, ABCC2, ABCG2, SLC22A16) e nel metabolismo di tali farmaci (CYP1B1, CYP2C19, GSTT1, GSTM1, GSTP1, TYMS, MTHFR, DYPD) o implicati nei meccanismi di riparazione (ERCC1, ERCC2, XRCC1) e regolazione del ciclo cellulare (ATM, TP53) sono emersi essere fattori genetici predittivi della prognosi a lungo termine di pazienti affette da carcinoma mammario ed in trattamento con regime FAC. Alla luce delle evidenze riportate in letteratura, gli obiettivi di questo studio sono stati quelli di: i) validare il ruolo di tali varianti genetiche come fattori genetici predittivi della risposta al regime chemioterapico FAC in pazienti affette da carcinoma alla mammella; ii) costruire un modello genetico predittivo della prognosi di tali pazienti dopo chemioterapia, atto all'identificazione di un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di avere una prognosi sfavorevole dopo trattamento con regime FAC.

Sono state arruolate per lo studio 324 pazienti caucasiche di sesso femminile affette da carcinoma alla mammella ed in trattamento di prima linea con doxorubicina (50mg/m²), 5-FU (500mg/m²) e ciclofosfamide (500mg/m²). Le pazienti sono state sottoposte a 6 cicli di chemioterapia in regime adiuvante o neoadiuvante. La resistenza al trattamento chemioterapico antitumorale è stata definita come il manifestarsi entro 10 mesi dall'inizio del trattamento di progressione della malattia, recidiva, sviluppo di tumore metacrono o morte. Sono stati utilizzati come indicatori di sopravvivenza: i) la sopravvivenza globale (*overall survival* - OS), calcolata come tempo espresso in mesi intercorso tra la data di diagnosi e quella del decesso, verificatosi per qualsiasi causa; ii) la sopravvivenza libera da progressione di malattia (*progression-free survival* - PFS) e sopravvivenza libera da recidiva (*recurrence-free survival* - RFS), misurate come tempo intercorso tra la data di inizio della chemioterapia e, rispettivamente, la data di inizio di progressione o recidiva del tumore; iii) sopravvivenza libera da insuccesso del trattamento (*treatment failure-free survival* - TFFS), espressa come arco temporale tra la data di inizio della chemioterapia antitumorale ed il verificarsi di progressione o recidiva della malattia, sviluppo di tumore metacrono o morte della paziente. I pazienti arruolati nello studio sono stati genotipizzati per 22 varianti genetiche in 15 geni candidati. Il DNA germinale delle pazienti è stato estratto da campioni di sangue intero periferico e la genotipizzazione è avvenuta tramite tecniche di RFLP-PCR, PCR multipla o amplificazione allele-specifica ASA-PCR.

Dall'analisi di regressione *stepwise* è emersa una correlazione nominale tra le varianti ERCC2 rs13181 (p.Lys751Gln), ABCC2 rs717620 (c.-24C>T), ABCB1 rs2032582 (p.Ser893 Ala/Thr) e la risposta al regime chemioterapico FAC in pazienti affette da carcinoma mammario. Nello specifico i portatori dell'allele mutato G per lo SNP rs13181, i soggetti con genotipo TT per la variante rs717620 e i portatori dell'allele G della variante rs2032582 sono emersi essere i pazienti a maggior rischio di insorgenza di resistenza al regime chemioterapico FAC (rs13181: OR 4.51, IC 95% 1.72-11.82, P=0.002; rs717620: OR 8.84, IC 95% 1.11-70.48, P=0.039; rs2032582: OR 3.19, IC 95% 0.98-10.39, P=0.053). È stata, inoltre, condotta un'analisi cumulativa mirata a valutare l'impatto della presenza simultanea di almeno due fattori di rischio genetici sulla probabilità di manifestare resistenza al trattamento chemioterapico. Da tale analisi è emerso come all'aumentare del numero dei fattori di rischio genetici corrisponda un incremento del rischio di resistenza alla chemioterapia antitumorale (2 fattori di rischio vs 0/1 fattori di rischio: OR 2.68, IC 95% 1.37-5.23, P=0.004; 3 fattori di rischio vs 0/1 fattori di rischio: OR 9.93, IC 95% 1.28-77.25, P=0.027). Al fine di valutare l'applicabilità di tale modello genetico come strumento predittivo della sopravvivenza dopo trattamento con un regime FAC, è stata effettuata un'analisi di associazione tra il numero di genotipi a rischio e la sopravvivenza dei pazienti. Analogamente a quanto ottenuto nell'analisi di associazione avente come endpoint la risposta alla terapia, all'aumentare del numero dei genotipi a rischio si è evidenziata una riduzione della sopravvivenza nei pazienti in studio. Nello specifico, si è evinta una consistente riduzione della sopravvivenza libera da insuccesso terapeutico (TFFS) all'aumentare del numero dei genotipi a rischio (1 genotipo: TFFS=54.4 mesi; 2 genotipo: TFFS=51.5 mesi; 3 genotipo: TFFS=34.9 mesi).

Le varianti rs2032582 e rs717620, localizzate su geni implicati nel trasporto cellulare dei farmaci (rispettivamente, ABCB1, ABCC2) e lo SNP rs13181 del gene ERCC2, strettamente coinvolto nei meccanismi di riparazione del DNA, sono emerse essere associate alla risposta al trattamento con 5-FU, doxorubicina e ciclofosfamide. Nello specifico, il gene ABCB1 codifica per la glicoproteina P, una pompa di

tipo ABC responsabile del trasporto attraverso la barriera cellulare di numerose molecole endogene ed esogene, tra cui le antracicline. Evidenze in letteratura suggeriscono che l'allele G per la variante rs2032582 sia associato ad un rapido efflusso delle molecole antitumorali nell'ambiente extra-cellulare, a sua volta risultante in una ridotta efficacia terapeutica di tali composti. Analogamente, il gene ABCC2 codifica per l'omonimo trasportatore deputato all'escrezione cellulare di composti quali glutatione e coniugati, folati e numerosi chemioterapici, tra cui doxorubicina, cisplatino e metotrexato. Non è noto se la variante ABCC2 rs717620 abbia un ruolo funzionale. Tuttavia, alla luce dei risultati ivi riportati e sulla base di evidenze in letteratura, si ipotizza che l'allele T per tale variante sia correlato ad un maggior efflusso del farmaco substrato per tale trasportatore a livello extracellulare, a cui consegue una minore efficacia terapeutica. Il gene ERCC2 codifica, invece, per un'elicasi ATP-dipendente coinvolta nei meccanismi di riparazione del DNA per escissione di nucleotidi. La variante ERCC2 rs13181 si traduce in un cambio configurazionale della proteina che porta ad un aumento delle capacità della cellula tumorale in termini di riparazione di danni al DNA, a sua volta risultante in una ridotta efficacia dei chemioterapici antitumorali. *Limiti dello studio*: essendo state effettuate analisi di associazione tra 22 varianti genetiche e diversi *outcomes* (risposta alla chemioterapia, indici di sopravvivenza) ci si aspetterebbe una correzione per test multipli (ad es. correzione di Bonferroni): se questa venisse applicata, solo la variante ERCC2 rs13181 risulterebbe essere significativamente associata alla risposta al regime FAC in questo *set* di pazienti.

Le varianti ABCB1 rs2032582, ABCC2 rs717620 e ERCC2 rs13181 sono possibili determinanti della risposta al regime chemioterapico FAC in pazienti affette da carcinoma alla mammella. All'aumento del numero dei fattori genetici di rischio corrisponderebbe un incremento del rischio di insorgenza di resistenza alla terapia antitumorale nonché una riduzione della sopravvivenza libera da insuccesso terapeutico nei pazienti in studio.

Parole chiave: FAC, carcinoma alla mammella, ABCB1, ABCC2, ERCC2

Riferimento bibliografico

[Teczka K](#) et al. *Oncotarget* 2016 Aug 4 [Epub ahead of print].

ASSOCIAZIONE TRA I POLIMORFISMI DEI GENI DEI TRASPORTATORI *OCT2*, *MATE1* E *ABCC2* CON LA RISPOSTA E LA TOSSICITÀ DELLA CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO NEI PAZIENTI CON CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

La chemioterapia a base di platino rappresenta la prima linea di trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), ma l'insorgenza di resistenza e tossicità rappresentano ostacoli al successo terapeutico. I dati disponibili sull'associazione tra polimorfismi genetici e risposta e tossicità alla chemioterapia a base di platino sono discordanti (Cao S et al. *Sci Rep UK*. 2015;5:11556; Cao S et al. *Pharmacogenomic J*. 2015;16:41–6; Wang Y et al. *PLoS One*. 2014;9(3):e91967; Yin JY et al. *PLoS One*. 2012;7(6):e38150). Pertanto è importante individuare nuovi biomarcatori predittivi dell'efficacia e della sicurezza in questi pazienti. Il platino viene prevalentemente eliminato per via renale, ed i trasportatori espressi dal tubulo prossimale giocano un ruolo importante per la distribuzione ed escrezione del farmaco. Polimorfismi genetici di questi trasportatori possono influenzarne l'efficacia e la sicurezza (Tong Z et al. *Cancer Chemoth Pharm*. 2014;73(4):869–74). Il trasportatore *Organic cation transporter 2* (*OCT2*) codificato dal gene *SLC22A2*, è il trasportatore più espresso a livello del dominio baso-laterale delle cellule del tubulo renale, con un ruolo importante nell'aumentare l'*uptake* del platino e la sensibilità (Filipski KK et al. *Clin Cancer Res*. 2008;14(12):3875–80; Rabik CA and Dolan ME. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(1):9–23). Il *Multidrug and toxin extrusion 1* (*MATE1*), codificato dal gene *SLC47A1*, è prevalentemente espresso sulla membrana luminale delle cellule renali, e media la fase finale dell'escrezione del platino (Tanihara Y et al. *Biochem Pharmacol*. 2007;74(2):359–71; Terada T et al. *Pharm Res- DORDR*. 2006;23(8):1696–701). I trasportatori *ATP-binding cassette* (*ABC*) giocano un ruolo importante nel facilitare l'efflusso e prevenire l'accumulo intracellulare di diversi composti. Alcuni studi suggeriscono che i membri della sottofamiglia C

(ABCC2) di questi trasportatori siano coinvolti nell'escrezione dei cationi organici, incluso il cisplatino, ed il gene *ABCC2* è stato associato con resistenza al farmaco e tossicità (Suzuki H and Sugiyama Y. *Adv Drug Deliver Rev.* 2002;54(10):1311–31; Han B et al. *Lung Cancer.* 2011;72(2):238–43). In questo studio è stata valutata la correlazione tra i polimorfismi dei geni *ABCC2*, *ABCB1*, *OCT2* e *MATE1* e l'efficacia e sicurezza della chemioterapia a base di platino, nei pazienti con NSCLC.

Criteri di inclusione di questo studio erano i seguenti: nuova diagnosi di NSCLC; almeno due cicli di chemio a base di platino; possibilità di valutazione della risposta e della tossicità dopo due cicli di trattamento. Criteri di esclusione erano i seguenti: terapia biologica o radicale prima o durante la chemio; chirurgia prima o durante la chemio; gravidanza o allattamento; infezione attiva o altre patologie tumorali concomitanti. La tossicità indotta dal platino è stata valutata sulla base della versione 3 dell'istituto statunitense *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, e sono stati arruolati i pazienti con eventi avversi di grado 0-4, distinti in tossicità lieve (grado 0-2) e tossicità grave (grado 3-4). La risposta è stata valutata secondo la versione 1.1 dei *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* dopo i primi due cicli ed è stata classificata come risposta completa (*complete response*, CR), risposta parziale (*partial response*, PR), malattia stabile (*stable disease*, SD) e malattia in progressione (*progressive disease*, PD). I pazienti con SD o PD sono stati considerati come resistenti.

Sono stati arruolati 403 pazienti, con età media di 56 anni, affetti da NSCLC che avevano ricevuto un trattamento di prima linea con chemio a base di platino. Nel 35,5% (n=135) dei pazienti era stata riscontrata tossicità grave, in particolare tossicità ematologica (23,6%), epatotossicità (13,6%) e tossicità gastrointestinale (8,7%). La valutazione della risposta è stata possibile in 395 pazienti, e di questi 115 (29,1%) sono risultati sensibili alla chemio a base di platino, mentre 280 (70,9%) sono risultati resistenti. Tra i 7 SNP genotipizzati, l'rs316019 dell'*OCT2* è stato associato significativamente con la tossicità della chemio (OR 0.59; P=0.024 e 0.041 nel modello additivo e dominante rispettivamente), in particolare con l'epatotossicità (OR 0.42; P=0.026 e 0.033 nel modello additivo e dominante rispettivamente) e la tossicità ematologica (OR 0.58; P=0.039 nel modello additivo). L'rs2289669 del *MATE1* è stato associato significativamente con la tossicità gastrointestinale (OR 1.92; P=0.016 nel modello additivo). L'rs316019 dell'*OCT2* è stato associato con l'istotipo carcinoma squamoso, l'età ≤ 55 anni, la caratteristica di non-fumatore ed il sesso femminile. L'rs2289669 del *MATE1* è stato invece associato con la tossicità nei pazienti di età > ai 55 anni, alla caratteristica di fumatore ed al sesso maschile. Questi risultati suggeriscono che i portatori dell'allele G dell'rs316019 dell'*OCT2* potrebbero avere una migliore tolleranza agli effetti tossici ematologici ed epatici, mentre i portatori dell'allele A dell'rs2289669 del *MATE1* potrebbero avere una ridotta tolleranza alla tossicità ematologica del platino. Per quanto riguarda l'efficacia, è stata riscontrata un'associazione tra l'rs717620 dell'*ABCC2* e la risposta alla chemioterapia (OR 0.64; P=0.006 e 0.010 nel modello additivo e dominante rispettivamente). Nessuna associazione è stata riscontrata per gli altri SNP. In particolare, l'rs717620 dell'*ABCC2* è stato associato con la risposta alla chemioterapia in pazienti con adenocarcinoma, di età > 55 anni, fumatori e di sesso maschile.

I risultati di questo studio mostrano un'associazione tra l'rs316019 dell'*OCT2* e la tossicità epatica ed ematologica del platino, e tra l'rs2289669 del *MATE1* e la tossicità ematologica. In particolare questo studio mostra una relazione tra la presenza dell'allele G dell'rs316019 dell'*OCT2* ed una minore tossicità e tra la presenza dell'allele A dell'rs2289669 del *MATE1* ed una minore tollerabilità. Inoltre, solo il polimorfismo rs717620 dell'*ABCC2* è stato correlato con una risposta migliore alla chemio a base di platino. L'*ABCC2* è espresso in diversi tessuti tumorali ed è noto da tempo il possibile ruolo nello sviluppo di resistenza farmacologica. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi dati su un campione di pazienti più ampio.

In conclusione, i dati ottenuti in questo studio suggeriscono un possibile ruolo degli SNP valutati come potenziali biomarker per predire la risposta e la sicurezza nei pazienti con NSCLC trattati con chemio a base di platino. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi dati.

Parole chiave: NSCLC, *ABCC2*, *OCT2* e *MATE1*, chemio a base di platino

Riferimento bibliografico: Qian CY et al. *Chin J Cancer.* 2016, 35(1):85.

ANALISI DEI POLIMORFISMI DI DNMT3A COME MARKER PROGNOSTICI IN PAZIENTI AFFETTI DA AML

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

La leucemia mieloide acuta (AML) è un disordine geneticamente ed epigeneticamente eterogeneo, che presenta alti tassi di mortalità e morbilità. A fronte dell'eterogeneità genetica della malattia, i pazienti con AML, esclusi quelli con sottotipo FAB-M3, vengono trattati da oltre 4 decenni con combinazioni simili di citarabina e antracicline. Il gene DNMT3A è frequentemente mutato nei pazienti affetti da AML e tali mutazioni agiscono spesso come marker prognostici sfavorevoli. Recentemente, polimorfismi di DNMT3A sono stati associati con diversi tipi di tumore solido, tra i quali cancro al seno, gastrico e ovarico. Tuttavia, al momento, non ci sono studi di associazione con l'*outcome* in pazienti affetti da AML. Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare, in pazienti affetti da AML, la correlazione di SNPs di DNMT3A con la prognosi e la chemiosensibilità tumorale.

Lo studio ha coinvolto un totale di 344 pazienti AML cinesi riceventi chemioterapia di induzione con citarabina e antracicline; la coorte è stata suddivisa sulla base della risposta terapeutica in risposta "buona" (GR, comprendente pazienti con remissione completa o parziale) e "scarsa" (PR); il 60% dei pazienti ha mostrato remissione completa (CR). Il DNA dei pazienti è stato analizzato per un totale di 11 SNP (rs11695471, rs2289195, rs734693, rs2276598, rs1465825, rs7590760, rs13401241, rs7581217, rs749131, rs41284843, rs7560488) di DNMT3A.

In un'analisi multivariata aggiustata per età, sesso, e classificazione FAB, gli SNP rs11695471, rs2276598 e rs734693 sono risultati significativamente associati con la risposta alla chemioterapia. Specificatamente, per lo SNP rs2276598, pazienti con genotipo CT/TT mostravano un tasso maggiore di GR se comparati con gli omozigoti CC (OR=0.587; 95%CI: 0.347-0.995, P=0.048); i portatori del genotipo rs734693 CT/TT (OR=1.69; 95%CI: 1.004-2.849, P=0.048) e rs11695471 AT/AA (OR=2.02; 95%CI: 1.060-3.819, P=0.033) erano associati con tassi di GR inferiori rispetto ai pazienti omozigoti (rispettivamente CC e TT per rs734693 e rs11695471). Successivamente, è stato elaborato per ciascun individuo uno score genetico basato sul numero di alleli "a rischio" per i polimorfismi rs11695471, rs2276598 e rs734693 al fine di valutare se la combinazione di tali SNPs potesse meglio predire la risposta tumorale. Sulla base dello score genetico, i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: pazienti con risposta sfavorevole (score=0) e pazienti con risposta favorevole (score=1, score=2 e score=3). L'analisi multivariata ha evidenziato che il gruppo con score 1-3, aveva un tasso di GR maggiore rispetto al gruppo con score 0 (OR=0.242; 95%CI: 0.109-0.536, P=0.001).

Le analisi statistiche hanno inoltre evidenziato un'associazione degli SNPs di DNMT3A con la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da malattia (DFS); in particolare, nell'analisi multivariata, rs2289195 G>A ha mostrato un impatto favorevole per OS e DFS (per OS: HR=0.434, 95%CI: 0.213-0.887, P=0.022; per DFS: HR=0.468, 95%CI: 0.217-1.008, P=0.052). Inoltre, rs2276598 C>T è risultato un fattore prognostico indipendente per DFS (HR=0.680, 95%CI: 0.480-0.963, P=0.030) e rs11695471 T>A per OS (HR=1.453, 95%CI: 1.010-2.093, P=0.044). Infine, benché bassi livelli di espressione mRNA di DNMT3A fossero correlati con un'OS mediana inferiore, non sono state osservate associazioni significative tra polimorfismi del gene DNMT3A e livelli di espressione mRNA.

Questo studio presenta alcune limitazioni che gli stessi autori riconoscono. Per esempio, non sono stati considerati importanti fattori di rischio, quali il cariotipo e la presenza di mutazioni somatiche, che potrebbero essere coinvolti nella prognosi e nella chemiosensibilità. Inoltre, i pazienti omozigoti mutati per alcuni SNP erano presenti in basso numero e questo potrebbe aver limitato il potere statistico dello studio. Infine, non è stato verificato l'impatto dei polimorfismi del gene DNMT3A in una coorte indipendente.

In conclusione, questo studio ha individuato associazioni significative tra polimorfismi del gene DNMT3A, singolarmente e in combinazione, con la risposta tumorale e la sopravvivenza di pazienti affetti da AML.

Parole chiave: AML, chemioterapia, DNMT3A

Riferimento bibliografico

Yuan XQ et al. *Oncotarget* 2016 [Epub ahead of print].

POLIMORFISMI NEI GENI CYP3A4 E ABCB1 AUMENTANO IL RISCHIO DI NEUROPATIA IN PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO TRATTATI CON PACLITAXEL E DOCETAXEL

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

I taxani (docetaxel e paclitaxel) sono tra gli agenti più attivi nel trattamento adiuvante e delle metastasi del carcinoma mammario. Tuttavia, nei pazienti in cura con questi farmaci, la variabilità nello sviluppo di eventi tossici e nella risposta alla terapia resta un problema irrisolto. È stato dimostrato che geni coinvolti nel trasporto (ABCB1, ABCC1, ABCC2), nel metabolismo (CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5) e nella farmacodinamica (TP53, CDKN1A) dei taxani e nei meccanismi di riparazione del DNA (ERCC1-2) sono in grado di controllare tossicità ed efficacia del trattamento con questi farmaci.

In particolare, è stato osservato che nel 41.2% dei tumori al seno è espressa la glicoproteina P (P-gp, codificata dal gene ABCB1), la cui espressione aumenta dopo la chemioterapia, con conseguente rischio di fallimento della terapia stessa. Inoltre è stata ipotizzata una relazione tra polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) del gene ABCB1, in grado di influenzare l'attività della P-gp, e l'efficacia e la tossicità nei pazienti trattati con taxani.

Tra gli eventi avversi legati alla terapia con questi farmaci, lo sviluppo di neurotossicità è il più frequente, soprattutto considerando l'elevata dose di adiuvanti somministrata ai pazienti con carcinoma mammario.

Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare l'effetto di alcuni polimorfismi nei geni ABCB1, CYP3A4, ERCC1, ERCC2, FGFR4, TP53, ERBB2 e CYP2C8 sul rischio di neuropatia in una popolazione di pazienti con tumore alla mammella in terapia adiuvante con taxani.

In questa analisi, sono state arruolate 219 donne maggiorenni con cancro al seno, sottoposte a intervento chirurgico mammario e in terapia chemioterapia adiuvante con taxani.

Il DNA estratto dai campioni di sangue intero delle pazienti è stato tipizzato (BioMark HD System, Fluidigm) per i seguenti SNPs: ABCB1 rs1045642 C3435T, CYP3A4 rs2740574 392A>G (CYP3A4*1B), ERCC1 rs3212935 60312A>G, ERCC2 rs13181 2251A>C, FGFR4 rs351855 176520243G>A, TP53 rs1042522 7579472G>C, ERBB2 rs1136201 1873A>G, CYP2C8 rs1934951 35707G>A.

Le pazienti sono state trattate con 175 mg/m² di paclitaxel per via intravenosa (IV) ogni 3 settimane per 4 cicli, con 80 mg/m² IV per 12 cicli o con 100 mg/m² IV docetaxel a settimana per 4 cicli. I casi di tumore con overespressione di Her-2 sono stati trattati anche con target therapy indirizzata contro Her-2. Le pazienti non affette da diabete mellito (DM) e coloro con DM da meno di 5 anni sono state considerate a basso rischio per neuropatie; DM da più di 5 anni ed età \geq 65 anni sono stati considerati fattori di rischio per lo sviluppo di neurotossicità e sono stati valutati separatamente. Le pazienti sono state divise in due gruppi: con e senza neurotossicità. Tra coloro con neurotossicità, sono state distinti i gradi minori di 2 da quelli maggiore secondo i criteri dell'istituto statunitense National Cancer Institute (Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4.03).

L'analisi statistica è stata svolta in due fasi consecutive: analisi logistica binaria univariata (test chi quadro) per comparare le variabili categoriche, e multivariata per normalizzare i fattori confondenti e determinare i possibili fattori di rischio.

Delle 219 pazienti arruolate, 55 (25.1%) sono state trattate con paclitaxel una volta a settimana per 3 settimane, 129 (58.9%) con docetaxel una volta a settimana per 3 settimane e 35 (15.9%) con paclitaxel ogni 3 settimane. 51 (23.3%) pazienti erano affette da DM. 116 (53%) hanno sviluppato neurotossicità: 64 (62.1%) di grado 1, 33 (32%) di grado 2 e 6 (5.8%) di grado 3. 208 (95%) hanno meno di 65 anni di età.

Analisi di regressione logistica binaria univariata. I gruppi di genotipi AA/AG vs GG del polimorfismo CYP3A4 rs2740574 392A>G hanno un odds ratio (OR) di 2.26 (intervallo di confidenza al 95%, CI 95%: 1.03-4.94, un *p-value* =0.038) per il rischio di neuropatia di grado \geq 2. Le pazienti con genotipo TT per lo SNP ABCB1 rs1045642 C3435T hanno maggior rischio di neuropatia di grado \geq 2 rispetto ai TC/CC (OR: 2.76; CI 95%: 1.17-6.49, *p-value* =0.017). Per il polimorfismo FGFR4 rs351855 176520243G>A invece, i

genotipi AG/GG hanno maggior rischio, rispetto al gruppo AA, di sviluppare qualsiasi grado di neuropatia (OR: 1.88; CI 95%: 1.00-3.52; *p-value* =0.048).

Analisi di regressione logistica binaria multivariata. Dopo aver normalizzato i dati per stato di DM, i genotipi AA/AG del CYP3A4 rs2740574 392 (OR: 4.64; CI 95%: 1.08-5.50; *p-value* =0.001) e TT dell'ABCB1 (OR: 5.47; CI 95%: 1.17-6.94; *p-value* =0.019) sono risultati statisticamente significativi per il rischio di neuropatia con grado >1.

La neuropatia sensoriale indotta dalla terapia con i taxani è associata alla dose di farmaco, alla durata della terapia e ad altri fattori quali l'età e il DM. Diversi studi di farmacogenetica hanno dimostrato il contributo delle variazioni genetiche sulle differenze inter-individuali nei pazienti in cura con questi farmaci. L'obiettivo del lavoro è stato quello di identificare degli SNPs in grado di predire lo sviluppo di neuropatia periferica sensoriale in pazienti con carcinoma mammario in terapia adiuvante con taxani. Gli autori hanno osservato che i geni CYP3A4 e ABCB1 sono in grado di predire questo effetto tossico.

Limiti dello studio: i) si tratta di uno studio retrospettivo; ii) il regime terapeutico delle pazienti arruolate non è uniforme; iii) la popolazione in esame non appartiene tutta alla stessa etnia. Per questi motivi, sono necessari ulteriori studi per confermare quanto riportato dagli Autori.

Da questo studio emerge che i geni ABCB1 e CYP3A4 possono essere in grado di predire il rischio di neuropatia grave indotta dalla terapia con taxani.

Parole chiave

taxani, carcinoma mammario, ABCB1, CYP3A4

Riferimento bibliografico

[Kus T](#) et al. *OncoTargets and Therapy* 2016 Aug 12.

IL POLIMORFISMO RS174549 DI FADS1 PUÒ PREDIRE UNA FAVOREVOLE RISPOSTA IN PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO DEL CAVO ORALE TRATTATI CON CHEMIOTERAPICI

A cura della Dott.ssa Giulia Sammarini

Il tumore del cavo orale è uno dei più frequenti fra i carcinomi testa-collo, e conta circa 300.000 nuove diagnosi e una mortalità mondiale di più di 145.000 casi nel 2012. Molti studi epidemiologici hanno dimostrato che le caratteristiche cliniche (istologia, differenziazione, metastasi ai linfonodi) possono influenzare la progressione e l'esito clinico di questa patologia. Nonostante ciò, è stato trovato che anche la presenza di SNPs, soprattutto quelli presenti su geni associati al metabolismo, è determinante nella suscettibilità e nella prognosi di questo tipo di tumore. Recentemente, uno studio condotto in Cina sulle associazioni di tutto il genoma ha riscontrato che la variante rs174549 presente sul gene della desaturasi degli acidi grassi 1 (FADS1) è fortemente associato con il rischio di contrarre un tumore alle cellule squamose della laringe. Molti polimorfismi presenti su FADS1 sono associati con il metabolismo degli acidi grassi polinsaturi (PUFA), i quali hanno mostrato di possedere un peso nella crescita e nell'invasione di cellule tumorali del testa-collo. L'ipotesi alla base di questo studio è quindi quella che il polimorfismo rs174549 di FADS1 sia coinvolto nella prognosi e nell'efficacia del trattamento chemio-radioterapico in pazienti affetti da tumore del cavo orale.

Sono stati arruolati 304 pazienti (tra i 20 e gli 80 anni) appartenenti alla popolazione cinese Han, alla prima diagnosi di tumore del cavo orale e ai quali fosse stato asportato il tumore primario. Il regime terapeutico prevedeva l'utilizzo di cisplatino in combinazione con 5-fluorouracile, con ripetizioni ogni 21 giorni per 3 cicli. Il follow-up telefonico è stato eseguito ogni 6 mesi, ed ogni paziente ha poi donato dai 5 agli 8 mL di sangue venoso per l'estrazione del DNA genomico.

È stato estratto il DNA genomico poi analizzato mediante TaqMan® Array usando una ABI Prism 7900HT. Poiché per due campioni non si sono riusciti ad ottenere i dati di genotyping, sono stati analizzati solo 302 casi. Per determinare lo stato di prognosi dei pazienti sono state utilizzate OS, calcolandola dal giorno della diagnosi fino alla morte o all'ultimo follow-up, e PFS, misurata dal giorno di inizio del trattamento fino all'insorgenza di ricadute o all'ultimo follow-up. Sono inoltre stati calcolati il rapporto di rischio (HR) con intervalli al 95% di confidenza, distinguendo 3 modelli genetici: codominante, dominante e recessivo. Tutte le analisi statistiche, il modello di regressione di Cox univariato e multivariato e le curve di Kaplan-Meier, sono state realizzate mediante software R.

Il follow-up medio è risultato essere di 30.71 mesi (6.2-120.8 mesi), con 65 morti (21.52%) e 133 pazienti (44.04%) con ricomparsa del tumore, mentre la PFS media è stata di 60.87 mesi. OS è risultata molto differente nei diversi sottogruppi: basandosi sull'istotipo ($P= 0.42$), sullo stage clinico ($P< 0.001$), differenziazione tumorale ($P= 0.007$). Il genotipo AA di rs174549 su FADS1 è statisticamente associato con minor rischio nella PFS: HR= 0.52 per il modello dominante e 0.54 per quello recessivo. La miglior PFS è stata ottenuta dai pazienti trattati con chemio-radioterapia rispetto a quelli trattati con radio- o chemio-terapia da sole (HR:0.37 per il modello recessivo).

I risultati ottenuti mediante questo studio hanno dimostrato che il polimorfismo rs174549 è un fattore indipendente rispetto al cancro del cavo orale, e il genotipo AA è significativamente associato con una miglior PFS sia nel modello codominante che nel recessivo. Inoltre le analisi in multi-variate hanno evidenziato la positiva interazione fra la presenza di questo polimorfismo con il trattamento con chemio-radioterapia.

Non è del tutto chiaro quale meccanismo sia alla base del contributo positivo offerto dalla presenza della variante rs174549 su FADS1 nella miglior PFS dei pazienti dello studio in esame; tuttavia, è stato ipotizzato che i polimorfismi su FADS1 possano influenzare la progressione del tumore al cavo orale alterando i livelli ematici dei PUFA e dei loro metaboliti.

Questa ricerca presenta alcune limitazioni, primo fra tutti il fatto che venga associato il polimorfismo rs174549 e la prognosi del tumore al cavo orale senza indagare le diverse tipologie di questo tumore. Inoltre, è stato analizzato un solo SNP, rendendo abbastanza incompleta la corretta correlazione fra il gene FADS1 e la prognosi tumorale. In più, il limitato tempo di follow-up rappresenta una ulteriore limitazione che, sommata anche all'insorgenza di alcuni decessi, rende lo studio incompleto.

Concludendo, questo studio mostra che la variante rs174549 di FADS1 è associata ad una migliore PFS nel trattamento del cancro al cavo orale con chemio-radioterapia, ma non influenza OS.

Parole chiave: SNP, tumore del cavo orale, rs174549, chemio-radioterapia

Riferimento bibliografico

[Chen FA](#) et al. *J Oral Maxillofac Surg* 2016, 9:5073-80.

NEUROLOGIA

GENI DELLE NEUROTROFINE E PEGGIORAMENTO DELL'IDEAZIONE SUICIDARIA A SEGUITO DEL TRATTAMENTO CON ANTIDEPRESSIVI: UNO STUDIO PROSPETTICO CASE-CONTROL

A cura della Dott.ssa Donatella Carretta

L'aumento dei pensieri suicidari durante il trattamento con antidepressivi è un fenomeno raro ma molto grave, che è stato riportato per diversi farmaci antidepressivi, quali gli inibitori selettivi della ricaptazione

della serotonina, i triciclici, gli inibitori della ricaptazione di serotonina / noradrenalina e altri. Studi genetici, come quelli effettuati sui gemelli e su persone adottate, hanno dimostrato un ruolo della genetica nei comportamenti suicidari, indipendentemente dall'ambiente e dai disturbi del tono dell'umore. Tra i diversi *pathways* coinvolti nella depressione e nei comportamenti suicidari, il *pathway* delle neurotrofine, anche noto come *pathway* del BDNF/NTRK2, è il più importante. Infatti, nella depressione il fattore neurotrofico BDNF e il suo recettore ad alta affinità TrkB sono diminuiti sia a livello di RNA che di proteina e questa riduzione è reversibile con il trattamento con antidepressivi. I meccanismi molecolari del suicidio coinvolgono anche il *pathway* BDNF-NTRK2; nei cervelli *post mortem* dei suicidi è stata rilevata una riduzione dei livelli di trascrizione del BDNF e dell'NTRK2 così come una riduzione della capacità di autofosforilazione del TrkB. Recenti studi di farmacogenetica suggeriscono che il peggioramento dell'ideazione suicidaria indotto dagli antidepressivi (*antidepressant-worsening suicidal ideation*, AWSI) potrebbe essere influenzato geneticamente. Alcuni di questi studi coinvolgono geni del *pathway* delle neurotrofine quali il *BDNF*, il *NTRK2* o il fattore di trascrizione CREB.

Il presente studio ha lo scopo di investigare l'associazione tra varianti dei geni del *pathway* delle neurotrofine e l'AWSI in un'ampia coorte di pazienti depressi ambulatoriali in terapia con tianeptina.

I pazienti appartenevano allo studio GENESE, una coorte prospettica di 3771 pazienti ambulatoriali francesi diagnosticati per depressione maggiore e trattati con tianeptina, uno degli antidepressivi più frequentemente prescritti dai medici di medicina generale in Francia. Il dosaggio della tianeptina andava da 12,5 a 37,5 mg/die. Durante la prima visita, il medico di medicina generale validava la diagnosi di episodio depressivo maggiore (*major depressive episode*, MDE) seguendo i criteri del DSM-IV ed escludendo al contempo la dipendenza da alcool. Altri criteri di inclusione erano l'età maggiore di 18 anni e l'etnia Caucasica. I medici hanno inoltre valutato l'entità dei pensieri suicidari utilizzando un singolo item della *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). I pazienti auto-valutavano i sintomi depressivi al *baseline* tramite la *Hospital Anxiety and Depression Scale*, quindi compilavano l'item 10 della MADRS il giorno 14. La *Hospital Anxiety and Depression Scale* e l'item 10 della MADRS erano infine valutati dal medico durante l'ultima visita (tra il giorno 42 e il giorno 56) per determinare l'evoluzione del MDE. L'AWSI è stata definita come un aumento di almeno 2 punti dell'item 10 della MADRS tra il *baseline* e il giorno 14 o la visita finale. Sono stati selezionati controlli omogenei per età, sesso e gravità dei pensieri suicidari in base all'item 10 della MADRS al *baseline*.

Sono stati analizzati un totale di 13 SNPs: rs6265 e rs962369 del *BDNF*; rs10868235, rs1114800, rs1867283, rs1147198, rs1187286, rs1439050 e rs1387923 del *NTRK2*; rs2072446 del *p75NTR* (recettore a bassa affinità del BDNF e NGF); rs2551919 e rs4675690 del *CREB*; rs1360550 del *PKC*. La genotipizzazione è stata effettuata tramite *Taqman* e *Applied Biosystem 7900HT Fast Real-Time PCR System* (*Life Technologies*).

I pazienti che soddisfacevano i criteri per il gruppo AWSI erano 78, mentre 312 pazienti sono stati selezionati come controlli, con un rapporto di 4 controlli per ogni caso. L'età media era di 48,2 anni e il rapporto femmine/maschi era di 2:1. L'anamnesi positiva per i tentativi di suicidio era molto più frequente nei casi che nei controlli (26,0 vs 6,3, $p < 0.01$).

Due SNPs erano associati in misura significativa all'AWSI, entrambi localizzati nel gene *NTRK2*: rs1439050 ($p = 0,01$; $1/OR = 1,69$) e rs1867283 ($p = 0,04$; $1/OR = 1,46$). Per quanto riguarda l'analisi aggiustata per possibili variabili confondenti, ovvero l'anamnesi positiva per i tentativi di suicidio, il primo episodio depressivo vs episodi tardivi, la presenza di abuso di alcool e la coprescrizione di benzodiazepine, rs1439050 è stato l'unico SNP a rimanere significativo ($p < 0,01$, $p = 0,02$, $p = 0,02$ e $p = 0,04$, rispettivamente).

Il presente studio dimostra un'associazione tra l'AWSI e lo SNP rs1439050 del gene *NTRK2* nei soggetti depressi trattati con tianeptina. *NTRK2* sembra essere coinvolto nell'AWSI a prescindere dalla classe di antidepressivi assunti, poiché l'associazione è stata riportata in un precedente studio anche per un inibitore della ricaptazione della serotonina (escitalopram) e per un antidepressivo triciclico (nortriptilina). Il meccanismo molecolare di azione degli antidepressivi sul *pathway* delle neurotrofine rimane poco chiaro, ma alcuni studi recenti hanno suggerito che il TrkB potrebbe giocare un ruolo importante, indipendentemente dal suo legame col BDNF. Uno studio ha infatti mostrato che la somministrazione di antidepressivi ai roditori induce un aumento dei livelli di fosforilazione di TrkB, mentre i livelli di trascrizione del BDNF rimangono invariati. Questo fenomeno è stato anche osservato nei topi *knockout* per il BDNF, confermando che il legame col BDNF non è necessario per l'attivazione a breve termine del TrkB ad opera degli antidepressivi.

Un'alterazione funzionale del TrkB potrebbe influenzare l'azione degli antidepressivi sul *pathway* delle neurotrofine e partecipare alla comparsa di effetti collaterali quali l'AWSI.

La principale limitazione dello studio è la modesta dimensione del campione di pazienti analizzato, a dispetto dell'ampia coorte di pazienti da cui i casi sono stati selezionati; questo è dovuto alla rarità di questo fenomeno. Secondo, la prevalenza dell'AWSI nel presente studio (1,8%) è inferiore a quella riportata in letteratura (4-20%); la spiegazione più probabile è che GENESE ha preso in considerazione una coorte di pazienti ambulatoriali, che esclude le depressioni più gravi verosimilmente più esposte all'AWSI. Terzo, non vi è un consenso unanime sulla definizione di AWSI. In questo studio gli Autori hanno scelto, nel definire il fenotipo dell'AWSI, di favorire la specificità a rischio di ridurre la sensibilità. Una più ampia definizione di AWSI avrebbe aumentato la prevalenza dell'AWSI: infatti, considerando l'AWSI come un aumento di almeno un punto invece di due all'item 10 della MADRS si sarebbe raggiunta una prevalenza del 4,0% che è più consistente con la letteratura ma che potenzialmente implica anche una riduzione della specificità.

In conclusione, il presente studio mostra un'associazione tra il peggioramento dell'ideazione suicidaria indotta da antidepressivi e lo SNP rs1439050 del gene *NTRK2* in una popolazione di soggetti con depressione in trattamento con tianeptina.

Parole chiave: suicidio, depressione, farmaci antidepressivi, farmacogenetica, neurotrofine.

Riferimento bibliografico:

[Voegeli G](#) et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016 Jul 4

IL RUOLO DELLA VARIANTE RS2535629 DEL GENE *ITIH3* NELLA RISPOSTA AGLI ANTIPSICOTICI

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

La terapia con antipsicotici è fondamentale nel trattamento della schizofrenia e di altre malattie psichiatriche. Tuttavia, la risposta individuale è altamente variabile. Nonostante numerosi studi abbiano portato all'individuazione di alcuni predittori clinici (ad esempio miglioramento dei sintomi nelle prime due settimane, sesso, età all'esordio, severità dei sintomi e comorbidità), attualmente non è possibile predire la risposta agli antipsicotici sulla base delle sole caratteristiche cliniche. E' stato suggerito che la risposta agli antipsicotici presenti una base genetica. Tra le varianti geniche associate vi sono numerosi polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) localizzati in geni coinvolti nella patogenesi della schizofrenia o di altre malattie psichiatriche. Un recente studio di genome-wide association (GWA) che ha investigato i fattori genetici condivisi tra schizofrenia, disturbo dello spettro autistico, disturbo da deficit di attenzione/iperattività e disturbo bipolare, ha individuato come *top hit* la variante rs2535629 del gene *ITIH3*. Il gene *ITIH3* appartiene a una famiglia di inibitori di proteasi coinvolti nella stabilizzazione della membrana plasmatica. Gli autori hanno condotto uno studio al fine di valutare l'associazione della variante rs2535629 con la risposta agli antipsicotici.

Il campione comprendeva 256 pazienti (188 di origine europea e 68 di origine africana-americana) con una diagnosi di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo in accordo con i criteri del DSM-III/DSM-IV. I pazienti sono stati reclutati presso quattro centri: campione A, DJM, Germania (n = 89 pazienti che avevano ricevuto vari antipsicotici per una durata di trattamento fino a sei settimane durante uno studio prospettico); campione B, HYM, USA (n = 88 pazienti trattati con clozapina per la prima volta e seguiti per sei mesi); campione C, JAL, USA (n = 45 pazienti che avevano ricevuto clozapina, risperidone, olanzapina o aloperidolo per una durata di trattamento fino a 14 settimane in un trial in doppio cieco) e campione D, SGP, USA (n = 34 pazienti trattati con clozapina per una durata di trattamento fino a 6 mesi). La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando lo *score* della *Brief Psychiatric Rating Scale*. La risposta è stata valutata anche come tratto dicotomico, considerando come *responder* i pazienti con una riduzione dello *score* BPRS pari ad almeno il 25% rispetto al *baseline*. Per un sottocampione di pazienti dei campioni B e D sono stati analizzati anche gli *score* relativi ai sintomi positivi e negativi. La genotipizzazione della variante rs2535629 è stata eseguita con sonde TaqMan in Real-Time PCR. La risposta al trattamento come tratto continuo è stata

analizzata tramite la costruzione di un modello lineare generalizzato. Le differenze riguardanti variabili dicotomiche sono state analizzate utilizzando il test chi quadrato di Pearson o il test esatto di Fisher. Per via di differenze significative nella frequenza dell'allele minore, i test di associazione sono stati eseguiti separatamente nel gruppo di pazienti di origine europea e in quello di origine africana-americana. La correzione per test multipli è stata applicata secondo Bonferroni.

Avendo riscontrato differenze significative nelle caratteristiche cliniche dei pazienti, gli autori hanno deciso di focalizzarsi sui pazienti trattati con clozapina e stratificare il campione in base all'origine (europea, n = 105 e africana-americana, n = 38). Inoltre, il sito di reclutamento, la durata del trattamento, lo *score* BPRS al *baseline* e gli *score* relativi ai sintomi positivi e negativi sono stati utilizzati come covariate. Il genotipo di *ITIH3* non è risultato associato alla risposta agli antipsicotici, valutata come tratto quantitativo o dicotomico, nel campione intero o nel sottogruppo di pazienti trattati con clozapina. Nel campione di origine europea, il genotipo di rs2535629, analizzato secondo il modello additivo, è stato associato al miglioramento dei sintomi negativi ($p = 0.004$, p corretto = 0.032). I pazienti omozigoti per l'allele A hanno mostrato una maggiore variazione dello *score* BPRS relativo ai sintomi negativi rispetto al *baseline*, mentre i pazienti omozigoti per l'allele G (identificato come l'allele di rischio per le malattie psichiatriche dagli studi precedenti) hanno mostrato una risposta peggiore.

Lo SNP rs2535629 è intronico ma ha un probabile effetto funzionale, e sembra essere coinvolto nella regolazione dell'espressione del gene *ITIH4*, appartenente alla stessa famiglia di *ITIH3* e maggiormente espresso nel cervello. Tra i limiti dello studio vi sono l'eterogeneità del campione, la *sample size* ridotta e la disponibilità degli *score* relativi ai sintomi positivi e negativi unicamente per un sottogruppo di pazienti.

In conclusione, i risultati dello studio suggeriscono il coinvolgimento della variante rs2535629 del gene *ITIH3* nel miglioramento dei sintomi negativi nei pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo in trattamento con clozapina.

Parole chiave: antipsicotici, schizofrenia, *ITIH3*

Riferimento bibliografico

[Brandl EJ](#) et al. *Schizophr Res.* 2016, 176(2-3):131-5.



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 Allegra (Università di Torino) Dott.ssa Sarah Cargini (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Donatella Carretta (Università di Bologna) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) 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.
