

**Newsletter Numero 89 – Novembre 2016**

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

Sommario⇒ **Oncologia**

- Polimorfismi germinali di geni coinvolti nelle vie di 4 farmaci usati per il trattamento standard dell'osteosarcoma sono associati con rischio, sopravvivenza e tossicità in pazienti con osteosarcoma di alto grado non metastatico
- I polimorfismi su miR-608, pre-miR-124-1 e pre-miR-26a-1 modificano la suscettibilità e la sopravvivenza priva di ricadute in pazienti affetti da carcinoma colon-rettale (CRC) sottoposti a resezione chirurgica
- Un polimorfismo del gene TYMS-TSER è associato con la tossicità a capecitabina a bassa dose in pazienti con cancro gastrointestinale avanzato

⇒ **Neurologia**

- Applicazione di un approccio farmacogenetico/farmacocinetico per la valutazione del profilo metabolico della nicotina nei fumatori in un contesto di vita reale
- Farmacogenetica della vulnerabilità all'abuso di stimolanti: associazione tra una variante del CDH13 e la risposta all'amfetamina in un campione di giovani adulti sani eterogeneo per etnia
- Determinanti genetici degli effetti avversi metabolici indotti dalla clozapina

⇒ **Immunomodulazione**

- Una variazione genetica del recettore neonatale Fc influenza la concentrazione di farmaco anti-TNF nelle malattie infiammatorie croniche intestinali

⇒ **Cardiovascolare**

- Uno studio di associazione *genome-wide* identifica marcatori farmacogenomici alla base dell'insorgenza di diabete *de novo* dopo trattamento con specifici farmaci anti-ipertensivi

⇒ **La metanalisi del mese**

- Farmacogenetica e influenza dell'etnia sulla terapia con oxaliplatino nel cancro del colon retto: revisione sistematica e meta-analisi

ONCOLOGIA

POLIMORFISMI GERMINALI DI GENI COINVOLTI NELLE VIE DI 4 FARMACI USATI PER IL TRATTAMENTO STANDARD DELL'OSTEOSARCOMA SONO ASSOCIATI CON RISCHIO, SOPRAVVIVENZA E TOSSICITÀ IN PAZIENTI CON OSTEOSARCOMA DI ALTO GRADO NON METASTATICO

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

L'osteosarcoma di alto grado (*high-grade osteosarcoma*, HGOS) è il più comune tumore osseo maligno in bambini e giovani adulti. L'attuale terapia consiste nella chirurgia del tumore primario e nella chemioterapia sistemica adiuvante e neo-adiuvante. I protocolli standard sono a base di doxorubicina, cisplatino, alte dosi di metotrexate e/o ifosfamide e/o etoposide, curativi nel 60-65% dei pazienti con HGOS convenzionale (non metastatico alla diagnosi, localizzato alle estremità, in giovani di età inferiore ai 40 anni) (Anninga JK, et al. *Eur J Cancer*. 2011; 47:2431–2445. Ferrari S, Serra M. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16:2727–2736. Hattinger CM et al. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015; 20:495–514). Per i farmaci usati nel trattamento del HGOS, dati di farmacogenetica sono stati ottenuti per altre patologie più frequenti. Diversi studi caso-controllo hanno riscontrato un'associazione tra alcuni polimorfismi ed il rischio di insorgenza di HGOS (Yu W et al. *Bioinformatics*. 2010; 26:145–146).

Obiettivo di questo studio era quello di identificare polimorfismi germinali associati con l'insorgenza di HGOS, polimorfismi con un impatto sulla sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*, EFS) e sulla tossicità da chemioterapia.

Tra il 1984 ed il 2005, sono stati arruolati 196 pazienti con nuova diagnosi di HGOS e 470 controlli sani (senza patologia tumorale al momento dell'arruolamento) per identificare polimorfismi associati con lo sviluppo di HGOS. Nella coorte di controllo sono stati esclusi soggetti di età superiore a 40 anni, l'età media era di 33 anni ed il rapporto M/F di 1.55; nella coorte di pazienti l'età media era di 16 anni ed il rapporto M/F di 1.65. L'impatto dei polimorfismi sull'*outcome* clinico è stato valutato su un sottogruppo di 126 pazienti con HGOS convenzionale trattato con chemioterapia neo-adiuvante standard a base di doxorubicina, alte dosi di metotrexate, cisplatino e ifosfamide, per un tempo di *follow-up* medio di 126 mesi. Della coorte di 126 pazienti, i dati di tossicità erano disponibili per 57 trattati. Questa coorte è stata seguita per un tempo di *follow-up* di 118 mesi. Sono stati riscontrati 12 polimorfismi con diversa distribuzione tra il gruppo dei pazienti ed i controlli, 11 associati con un aumento del rischio di HGOS. Per identificare genotipi con impatto sull'*outcome* clinico, sono state condotte analisi di sopravvivenza per ogni polimorfismo nel sottogruppo di 126 pazienti con HGOS con caratteristiche clinico-patologiche e trattamento omogenei. I polimorfismi *ABCC2_1249A/G*, *GGH_452T/C*, *TP53IVS2+38C>G* e *CYP2B6*6* sono stati associati significativamente con l'EFS. Una EFS peggiore è stata associata con la presenza dei genotipi eterozigosi + variante (HET + VAR) dell'*ABCC2_1249A/G* (A), VAR del *GGH_452T/C* (B), *wild type* (WT) + HET del *TP53IVS2 + 38C > G* (C) e VAR del *CYP2B6*6* (D). Tuttavia nessuno di questi genotipi considerati a rischio ha raggiunto singolarmente la significatività statistica. I pazienti portatori di 3 su 4 genotipi a rischio (n=4) presentavano una prognosi significativamente peggiore rispetto ai portatori di 2 (n=32) o 1 (n=40) o nessuno (n=41) dei genotipi a rischio. Sono stati riscontrati 8 polimorfismi associati con l'insorgenza di eventi avversi. Considerando il metotrexate, il genotipo WT dell'*ABCC2_3972A/G* è stato associato con l'insorgenza di nausea e vomito, come i polimorfismi *ABCB1_1236T/C* (HET + VAR), *ABCC2_1249* (WT) e *GGH_16T/C* (WT) sono stati associati con l'iper-transaminasemia di grado 4. Un più alto rischio di leucopenia da doxorubicina, cisplatino e ifosfamide è stato riscontrato in presenza di almeno una variante dei geni *ABCC2_1249A/G* e *MTHFR_1298A/C*. L'*ABCC2_1249A/G* (HET + VAR) è stato associato con il rischio di trombocitopenia e anemia, mentre nausea e vomito sono state associate con l'*ABCC2_3972A/G* come per il metotrexate.

Sebbene il tumore HGOS sia il più comune tumore osseo maligno in bambini e adolescenti, i marker farmacogenetici non possono ancora essere usati per stratificare i pazienti o modulare il trattamento (Serra M, Hattinger CM. *Pharmacogenomics J*. 2016:in press). Considerata la scarsa risposta alla chemioterapia nel 40% dei casi e la possibilità di insorgenza di reazioni avverse severe a breve e a lungo termine, c'è un bisogno urgente di identificare marker farmacogenetici per individuare pazienti ad alto rischio di mancata risposta e/o di sviluppo di reazioni avverse ai farmaci (McTiernan A et al. *Eur J Cancer*. 2012; 48:703–712). Più di 100 polimorfismi sono stati riportati in associazione con HGOS (Yu W et al. *Bioinformatics*. 2010; 26:145–146), ma pochi sono stati correlati con parametri clinici, sopravvivenza e tossicità (Serra M,

Hattinger CM. *Pharmacogenomics J.* 2016; *in press*; Caronia D et al. *PLoS One.* 2011; 6:e26091; Windsor RE et al. *Cancer.* 2012; 118:1856–1867). In questo studio è stata osservata un'associazione tra alcuni polimorfismi e l'aumento del rischio di HGOS, di cui 5 coinvolti nel metabolismo dei folati, 2 nei sistemi di riparazione del DNA, 2 geni dei trasportatori ABCC2 e 3 della via dell'apoptosi. Lo status HET + VAR dell'ABCC2_1249A/G, lo status VAR del GGH_452T/C e CYP2B6*6 e lo status WT + HET del TP53_IVS2+38G/C sono stati associati con una peggiore EFS. È noto che doxorubicina, cisplatino e metotrexate sono substrati dell'ABCC2, ed i polimorfismi del gene di questo trasportatore hanno un'influenza sulla biodisponibilità dei farmaci, contribuendo alla ridotta efficacia chemioterapica (Bruhn O, Cascorbi I. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014; 10:1337–1354; Laechelt S et al. *Pharmacogenomics J.* 2011; 11:25–34). Lo status HET + VAR dell'ABCC2_1249A/G è stato associato con l'insorgenza di leucopenia e trombocitopenia di grado 4 e con la necessità di trasfondere piastrine e globuli rossi, in particolare con il trattamento a base di doxorubicina/cisplatino/ifosfamide. Lo status WT dell'ABCC2_1249A/G è stato invece associato con l'insorgenza di nausea e vomito ed epatotossicità.

In conclusione, i dati ottenuti in questo studio suggeriscono un possibile ruolo di ABCC2_1249A/G nel predire l'insorgenza di HGOS, una peggiore EFS e tossicità ematologica. Il ruolo di questo e di altri polimorfismi dovrebbe essere approfondito per il possibile uso nella stratificazione dei pazienti.

Parole chiave: osteosarcoma di alto grado, ABCC2_1249A/G, chemio-radioterapia

Riferimento bibliografico

[Hattinger CM](#) et al. *Oncotarget* 2016 Aug 22 [Epub ahead of print].

I POLIMORFISMI SU MIR-608, PRE-MIR-124-1 E PRE-MIR-26A-1 MODIFICANO LA SUSCETTIBILITÀ E LA SOPRAVVIVENZA PRIVA DI RICADUTE IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA COLON-RETTALE (CRC) SOTTOPOSTI A RESEZIONE CHIRURGICA

A cura della Dott.ssa Giulia Sammarini

Numerose ricerche hanno riportato che i miRNA siano fattori cruciali, a livello post-trascrizionale, nel destabilizzare i geni target e nell'inibire la traslazione delle proteine andando a legarsi con la regione target 3' UTR dell'mRNA. Poiché un elevato numero di miRNA aberranti è stato riscontrato e validato in linee cellulari e biopsie di CRC, suggerendo così il loro ruolo come oncogeni o onco-soppressori, è importante evidenziare che modificazioni genetiche ed epigenetiche possono interferire con la biogenesi di questi miRNA, portando a sovraespressione dei miRNA stessi o dei geni target da essi regolati. Per questo motivo, studi recenti hanno analizzato le associazioni di polimorfismi nella sequenza di miRNA o pre-miR con suscettibilità, risposta alla terapia e sopravvivenza in pazienti con CRC. Per poter fare chiarezza in mezzo a dati spesso contraddittori e incompleti, gli autori hanno programmato questo studio con l'obiettivo di analizzare le associazioni fra sei polimorfismi presenti sulla sequenza di miRNA (miR-608 rs4919510, miR-499a rs3746444, miR-146a rs2910164, pre-miR-143 rs41291957, pre-miR-124-1 rs531564, pre-miR-26a-1 rs7372209) e il rischio di contrarre CRC, la risposta farmacologica e la sopravvivenza.

Sono stati impiegati 2437 campioni di sangue periferico di cui 1358 appartenenti a pazienti CRC (TNM 0-III stadio, stadio 0: 19 pazienti; 1: 172; 2: 592; 3: 575) di nuova diagnosi con tumore confermato a livello istopatologico, e 1079 donatori sani privi di una storia clinica collegata al cancro. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico curativo e poi trattati per l'86.8% con terapia a base di 5-fluorouracile e il restante con chemio-radioterapia. Sono stati trovati 15 polimorfismi presenti in miRNA CRC, ma solo 6 sono stati analizzati in quanto rispettanti alcuni criteri, fra cui l'assenza di dati univoci in letteratura, la correlazione con suscettibilità, risposta alla terapia e sopravvivenza in pazienti con CRC, oppure la posizione nel miRNA maturo o in pre/pri-miRNA che è stato dimostrato possedere funzione biologica nel database F-SNP. I 6 polimorfismi sono: rs4919510 nel miR-608, rs3746444 nel miR-499a, rs2910164 nel miR-146a, rs41291957 nel pre-miR-143, rs531564 nel pre-miR-124-1, rs7372209 nel pre-miR-26a-1. È stato estratto il DNA genomico dei soggetti e i genotipi sono stati determinati mediante piattaforma basata su PCR MassARRAY genotyping. Fra i campioni analizzati è poi stato selezionato casualmente il 5% per effettuare

la validazione. La sopravvivenza globale (OS) è stata considerata come l'*endpoint* dello studio, mentre il follow-up è stato eseguito una volta ogni tre mesi nell'arco di 3 anni. Il tempo intercorso fra l'operazione e un'eventuale ricaduta, o la morte, è stato definito come RFS, mentre il tempo passato fra l'operazione il termine dello studio ha rappresentato l'OS.

È stata determinata la suscettibilità ai genotipi CRC degli SNPs selezionati in 1358 casi e 1079 controlli e ne è emerso, escludendo rs3746444 nel miR-499°, poiché presentante disequilibrio HWE, che tutti gli SNPs nei campioni e nei controlli sono in completo accordo. Inoltre, è stato evidenziato che rs4919510 del miR-608 è significativamente associato con una ridotta suscettibilità a CRC in co-dominanza ($p < 0.01$, *adjusted* OR=0.70, 95%CI=0.55-0.88 per GG vs. CC), rispetto al modello recessivo ($p < 0.01$, *adjusted* OR=0.68, 95%CI=0.56-0.86). al contrario, non sono state riscontrate associazioni significative fra la suscettibilità a CRC e gli altri polimorfismi. In questo studio sono state analizzate le associazioni fra gli snp e la risposta farmacologica al trattamento di chemioterapia con il 5-fluorouracile. Ne è emerso che 2 pazienti hanno ottenuto risposta completa (CR), 46 risposta parziale (PR), 161 sono giunti ad una stabilità della patologia (SD) e 67 sono andati in progressione (PD). Sono state determinate associazioni significative fra pre-miR-124-1 rs531564 e il rapporto di risposta oggettiva (ORR) nei pazienti CRC ($p = 0.04$, OR=0.42, 95%CI=0.18-0.99 per CG vs. GG; $p = 0.04$, OR=0.41, 95%CI=0.17-0.96 per CG vs. CC/GG), anche se in seguito ad aggiustamento per età, sesso, fumo, diabete ed ipertensione è stata persa la significatività.

La media di RFS e OS è stata rispettivamente di 19 e 26 mesi. È risultato che rs531564 nel pre-miR-124-1 (*adjusted* HR=1.25, 95%CI=1.02-1.52 per CG vs. CC; *adjusted* HR=1.26, 95%CI=1.07-1.48 per G vs. C; *adjusted* HR=1.28, 95%CI=1.05-1.54 per CG/GG vs. CC; *adjusted* HR=1.22, 95%CI=1.00-1.49 per CG vs. CC/GG) e rs7372209 nel pre-miR-26a-1 (*adjusted* HR=1.20, 95%CI=1.00-1.42 for CT vs. CC/TT) sono significativamente associati con RFS piuttosto che con OS. L'analisi stratificata ha mostrato che rs531564 (pre-miR-124-1) è collegato ad una minor RFS nei sottogruppi con stadio 0-1,2 e 3 che ricevono terapia adiuvante chemio-radiologica. Inoltre è stata riscontrata una peggior RFS, solo nei pazienti in stadio 2, in coloro che presentavano il genotipo CT e CT/TT dell'rs7372209 (pre-miR-26a-1) confrontandolo con il genotipo CC. Non sono state riscontrate associazioni significative fra rs531564 o rs7372209 (rispettivamente sui pre-miR-124-1 e 26a-1) e le caratteristiche clinico-patologiche, e non sono emerse associazioni fra gli altri polimorfismi e la sopravvivenza clinica. Per determinare eventuali associazioni cumulative fra polimorfismi, sono stati analizzati insieme quelli significativi sul profilo RFS dei pazienti in stadio 2. Sessantadue(32.63%), 101(37.13%) e 25(41.67%) pazienti sono risultati ricorrenti in stadio 2 con genotipo a rischio 0, 1 e 2 e la RFS media per gruppo è, rispettivamente, di 23.5, 19.0 e 16.5 mesi. Comparandoli con i pazienti aventi genotipo a rischio zero (genotipo CC di rs531564 e genotipo CC di rs7372209), quelli aventi genotipo di rischio 1 e 2 hanno, rispettivamente, un aumento di fold del rischio di ricorrenza di CRC pari a 1.30 ($p = 0.04$, *adjusted* HR=1.30, 95%CI=1.01-1.70) e 1.95 ($p < 0.01$, *adjusted* HR=1.95, 95%CI=1.27-2.98). Nelle analisi predittive dei polimorfismi sui miRNA eseguite *in silico* sono state riscontrate significative differenze nei *foldings* del pre-miR-608 rs4919510 allele C e G e l'energia libera dei due è risultata di -14.27 e -23.80Kcal/mol, rispettivamente. Per quanto riguarda gli altri SNP, non sono state rilevate differenze significative fra i *foldings* e le energie libere fra gli alleli ancestrali e quelli mutati.

I risultati ottenuti in questo studio indicano che rs4919510 (miR-608) allele G e genotipo GG sono fattori protettivi per il CRC stadio 0-2, l'rs531564 e l'rs7372209 (sui pre-miR- 124-1 e 26a-1) possono diminuire la RFS negli individui in stadio 2 nei pazienti CRC operati sotto regime chemio-radioterapico adiuvante.

Parole chiave: CRC, SNP, miRNA, 5-fluorouracile

Riferimento bibliografico

[Hou-Qun Y et al., *Oncotarget* 2016 Oct 4 \[Epub ahead of print\].](#)

UN POLIMORFISMO DEL GENE TYMS-TSER È ASSOCIATO CON LA TOSSICITÀ A CAPECITABINA A BASSA DOSE IN PAZIENTI CON CANCRO GASTROINTESTINALE AVANZATO

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

La chemioterapia metronomica consiste sostanzialmente nella somministrazione a lungo termine di basse dosi del farmaco citotossico allo scopo di ridurre le cellule endoteliali tumorali in proliferazione. Questo tipo di chemioterapia è utilizzata in diversi tipi tumorali, tra cui quello del tratto gastrointestinale. Benché la schedula metronomica sia normalmente caratterizzata da un basso profilo di tossicità, tuttavia nel 20% dei casi possono verificarsi eventi avversi ematologici o gastrointestinali. Poiché la tossicità farmacologica incide molto sulla qualità di vita del paziente è estremamente importante identificare biomarcatori in grado di predirli.

Diversi polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) su geni quali MTHFR, DPYP e TYMS sono stati correlati con l'*outcome* clinico alla chemioterapia basata sul 5-FU; tuttavia, ad oggi, non vi sono dati sull'associazione di tali polimorfismi e il tasso di degradazione del 5-FU, in relazione all'*outcome* delle fluoropirimidine metronomiche. Date le suddette premesse, lo studio è stato volto alla valutazione dei polimorfismi MTHFR C667T, A1298C, DPYP IVSG>A e l'analisi della regione del promotore di TYMS, in pazienti affetti da cancro gastrointestinale metastatico trattati con basse dosi di capecitabina (mCAP); nello specifico, il gene TYMS presenta una ripetizione in tandem di 28 bp nella regione TYMS *enhancer* (TSER), rs34743033, che può essere presente in due ripetizioni (2R) o in tre (3R). Nello studio sono stati arruolati un totale di 84 pazienti. Il tasso di degradazione dei 5-FU è stato calcolato partendo dall'isolamento delle cellule mononucleate da sangue periferico mediante gradiente ed espresso come ng/ml/10⁶ cells/min; sulla base di questo valore, i pazienti sono stati dicotomizzati in metabolismo lento (PM) o ultrarapido (UM) e metabolismo normale.

L'età media dei pazienti era di 69 anni (range: 30-85), con una durata media di terapia metronomica di 3 mesi (range: 0.5-28). Tra i 78 pazienti che avevano completato almeno un ciclo di terapia, 27 (34.6%) avevano sviluppato eventi avversi (AE) di grado 1-2; nessuno aveva sperimentato AE di grado 3-4 o morte tossicità relata. Al momento delle analisi, 63 pazienti erano morti; PFS e OS medie erano state rispettivamente di 3 e 6 mesi. Tre pazienti (4%) avevano mostrato una risposta oggettiva e 18 (23%) una stabilizzazione della malattia.

I risultati hanno mostrato che il genotipo di TSER era significativamente associato con la tossicità. Infatti pazienti con genotipo 2R/2R avevano un aumento rischio di sviluppare tossicità ematologica (OR=7.90, 95%CI 2.12-29.49, p=0.002) o gastrointestinale (OR=3.24, 95%CI 1.35-7.81, p=0.009).

Nell'analisi multivariata rs34743033 ha mantenuto la significatività statistica, rivelandosi un fattore pronostico indipendente per la tossicità. Nessuno degli altri polimorfismi è risultato associato con la tossicità. Per quanto riguarda di degradazione del 5-FU, il tasso medio è stato di 1.57 ±0.40 ng/ml/10⁶ cellule/min.

Quattro pazienti hanno mostrato un tasso di degradazione di 5-FU lento (PM) e quattro veloce (UM). Di questi, il 50% (n=4) avevano sperimentato tossicità di grado 1-2, comparato con il 36% dei pazienti con metabolismo normale (p=0.65), dato che tuttavia non ha raggiunto la significatività statistica.

Questo studio ha messo in luce la relazione tra il genotipo di TSER e la tossicità gastrointestinale o ematologica, confermando i dati riportati in letteratura sulla tossicità alla chemioterapia standard con fluoropirimidine. Questo è il primo studio che riporta il coinvolgimento di una variante genetica e tossicità da chemioterapia metronomica. Data l'incidenza di questo tipo di tumore, la coorte di pazienti oggetto della presente analisi è piuttosto limitata, che si traduce in un basso potere statistico dello studio; tuttavia va sottolineato che i pazienti arruolati rappresentano una popolazione estremamente omogenea, essendo tutti in stadio avanzato e trattati con il medesimo protocollo di fluoropirimidine. Ulteriori studi sono comunque necessari per confermare questi risultati preliminari.

In conclusione, questo studio ha evidenziato l'associazione significativa tra TYMS rs34743033 e tossicità gastrointestinale o ematologica in pazienti affetti da cancro gastrointestinale dopo trattamento con capecitabina metronomica.

Parole chiave: cancro gastrointestinale, capecitabina, chemioterapia metronomica, TYMS-TSER

Riferimento bibliografico

Romiti A et al. *Anticancer Drugs* 2016, 27(10):1044-9.

NEUROLOGIA

APPLICAZIONE DI UN APPROCCIO FARMACOGENETICO/FARMACOCINETICO PER LA VALUTAZIONE DEL PROFILO METABOLICO DELLA NICOTINA NEI FUMATORI IN UN CONTESTO DI VITA REALE

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

La dipendenza da nicotina è stata riconosciuta come una condizione medica e il fumo attivo e passivo sono stati associati a diverse malattie. Nonostante l'efficacia della farmacoterapia attualmente disponibile, solo il 5-35% dei soggetti trattati continuano ad astenersi dal fumo; una possibile spiegazione della elevata percentuale di fallimento terapeutico è la variabilità inter-individuale nel metabolismo della nicotina, responsabile di una inadeguata esposizione al farmaco dopo la terapia sostitutiva della nicotina transdermica (tNRT) in combinazione con bupropione e vareniclina.

La nicotina viene metabolizzata nel suo principale metabolita attivo cotinina (COT) dal CYP2A6 epatico; COT è successivamente trasformata in trans-3-idrossicotinina (3HC), quasi esclusivamente dal CYP2A6. Diverse varianti genetiche del CYP2A6 sono state associate alla variabilità inter-individuale nel metabolismo della nicotina. Inoltre, è stato dimostrato che i fumatori con basse concentrazioni plasmatiche basali di COT (<250 ng/mL) rispondono meglio alla tNRT rispetto a quelli con livelli elevati. Questi risultati sono stati successivamente confermati utilizzando il rapporto plasmatico 3HC/COT (definito anche come "rapporto del metabolita della nicotina"), marcatore fenotipico dell'attività del CYP2A6. In particolare, i metabolizzatori lenti (3HC/COT ratio $\leq 0,26$) sono stati considerati buoni candidati per la tNRT, mentre i metabolizzatori veloci potrebbero beneficiare di bupropione, che non è un substrato del CYP2A6. Più recentemente, uno studio ha definito un cut-off del rapporto 3HC/COT di 0,31, per guidare la decisione di trattamento tra cerotto alla nicotina o vareniclina.

Questo studio descrive un approccio integrato di farmacocinetica e farmacogenetica per la valutazione precisa del profilo metabolico di nicotina dei fumatori nel contesto di vita reale. I risultati ottenuti potrebbero essere facilmente utilizzati per le raccomandazioni cliniche nell'ambito dei programmi per smettere di fumare; inoltre potrebbe aiutare i medici a scegliere il farmaco più appropriato per ciascun fumatore.

Sono stati arruolati 66 soggetti, frequentanti lo Smoking Cessation Centre dell'Ospedale Universitario di Pisa, trattati con terapia sostitutiva della nicotina NRT (cerotti transdermici, losanghe, inalatori o gomme da masticare, vareniclina o il bupropione). I seguenti dati clinici sono stati raccolti attraverso la somministrazione di questionari standard: abitudine al fumo (compresa la data e l'ora della ultima sigaretta/sigaro fumato; numero di sigarette fumate dal risveglio nel giorno del prelievo di sangue, il numero di sigarette fumate al giorno negli ultimi 7 giorni); livello di dipendenza da nicotina (Fagerström Test); numero di pacchetti/anno; uso di sigarette elettroniche; stato di salute; uso corrente di terapia farmacologica per smettere di fumare (compresi NRT o altri medicinali).

Campioni di plasma e saliva sono stati ottenuti da un sottogruppo di 9 partecipanti per valutare se la saliva potrebbe essere utile per la misurazione del rapporto 3HC/COT. Plasma e sangue intero sono utilizzati per misurare i livelli plasmatici di COT e 3HC e per l'analisi dei polimorfismi del CYP2A6. Per la raccolta della saliva, è stato utilizzato il dispositivo Salivette® (Sarsted AG & Co., Nümbrecht, Germania). Il livello di monossido di carbonio nell'aria espirata (CO_{exp}) è stato misurato dopo una profonda inspirazione seguita da 10 secondi di apnea, usando il Mycro 4 Smokerlyzer (Bedfont Scientific Ltd, Rochester, Inghilterra). Sono stati esclusi dallo studio coloro che non hanno riferito di aver fumato sigarette di tabacco o sigari negli ultimi sette giorni e con una CO_{exp} <5 ppm.

Per quantificare il rapporto del metabolita della nicotina nel plasma è stato sviluppato un metodo cromatografico in spettrometria di massa (HPLC-MS/MS). Per l'analisi farmacogenetica sono state analizzate due varianti comuni a bassa attività del CYP2A6: CYP2A6*9A e CYP2A6*2, mediante Real-Time PCR (Applied Biosystem). Il test di Mann-Whitney e il test del Chi-quadrato sono stati usati per confrontare le differenze tra due gruppi; il test di correlazione lineare è stato eseguito con il test di Spearman. La significatività statistica è stata determinata come p valori inferiori al 5%.

Il metodo cromatografico è risultato sufficientemente rapido e sensibile per la quantificazione plasmatica dei livelli di COT. È stata osservata una relazione tra CO_{exp} e i livelli plasmatici di COT (Spearman $r = 0.82$, $p < 0,0001$), con risultati simili a quelli precedentemente riportati nella popolazione caucasica. Il calcolo del rapporto del metabolita della nicotina è stato possibile per il 90% dei partecipanti, mentre il restante 10% erano fumatori in astinenza con livelli plasmatici di COT e 3HC non quantificabili. Il 38% dei soggetti esaminati aveva un fenotipo metabolizzatore lento e il loro rapporto medio di metabolita della nicotina era inferiore di circa il 50% rispetto ai metabolizzatori normali/veloci (valori medi di $0,23 \pm 0,01$ e $0,49 \pm 0,03$ rispettivamente), come riscontrato in un precedente studio su fumatori caucasici e dunque confermando il rapporto del metabolita della nicotina come biomarcatore preciso nella vita reale.

Le differenze di genere nel metabolismo della nicotina sono state riportate in diversi studi, in particolare, le donne metabolizzano più rapidamente la nicotina rispetto agli uomini. Nel presente studio, le donne hanno un maggiore rapporto del metabolita della nicotina rispetto agli uomini (valori medi di $0,43 \pm 0,04$ e $0,36 \pm 0,02$ rispettivamente; $p = 0,08$).

Le analisi di farmacogenetica hanno mostrato che l'1,7% e il 10,2% dei soggetti erano eterozigoti per CYP2A6*2 (c.479T> A) e CYP2A6*9 (C.-48T> G) e mostravano una diminuzione del metabolismo della nicotina.

Lo sviluppo di un test di farmacogenetica sul CYP2A6, al fine di predire la risposta al farmaco, potrebbe essere uno strumento promettente per selezionare il trattamento più efficace per ogni individuo. Infine, esso può anche essere utile per determinare la suscettibilità individuale a sviluppare importanti malattie croniche, in quanto è stato dimostrato che il gene è coinvolto nella riduzione del rischio di cancro al polmone nei fumatori di differenti etnie.

Una ulteriore conferma del rapporto metabolita della nicotina come accurato biomarcatore è dimostrata dalla presenza dell'allele variante in tutti i soggetti che hanno anche un fenotipo metabolizzatore lento (valore di 0.20 ± 0.03 dire; $n = 8$).

Come risultato ulteriore di questo studio, è stato dimostrato che i valori salivari del rapporto del metabolita della nicotina erano affidabili come i livelli plasmatici. In particolare, il rapporto è stato calcolato usando i livelli di COT e di 3HC misurati in 9 campioni di plasma e saliva accoppiati (coefficiente di correlazione di 0,89). Questi risultati sono in accordo con quelli precedentemente ottenuti da altri studi, suggerendo l'utilità del test della saliva per misurare il fenotipo per lo stato metabolico della nicotina nel contesto della vita reale.

In conclusione, è stato sviluppato un approccio integrato di farmacocinetica/farmacogenetica in grado di valutare contemporaneamente l'attività del CYP2A6 e di due suoi polimorfismi nel contesto di vita reale. Questo test potrebbe essere utilizzato in programmi di disassuefazione dal fumo medico-assistita e per identificare quei fumatori che ereditano alleli metabolicamente carenti. L'eventuale futura disponibilità di un test che utilizza la saliva invece di campioni di plasma potrebbe facilitare la sua applicabilità nella pratica clinica.

Questo studio propone l'analisi simultanea del rapporto del metabolita della nicotina e l'analisi dei polimorfismi CYP2A6*2 e CYP2A6*9 nei soggetti fumatori, al fine di distinguere i metabolizzatori lenti da quelli veloci e dunque ottimizzare la farmacoterapia per smettere di fumare.

Parole chiave

Rapporto del metabolita della nicotina; CYP2A6; spettrometria di massa; disassuefazione dal fumo.

Riferimento bibliografico

[Fogli S](#) et al., *J Pharm Biomed Anal* 2016, 131:208-13.

FARMACOGENETICA DELLA VULNERABILITA' ALL'ABUSO DI STIMOLANTI: ASSOCIAZIONE TRA UNA VARIANTE DEL CDH13 E LA RISPOSTA ALL'AMFETAMINA IN UN CAMPIONE DI GIOVANI ADULTI SANI ETEROGENEO PER ETNIA

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

Le variazioni fenotipiche nell'alterazione soggettiva del tono dell'umore e nella risposta cardiovascolare ai farmaci psicostimolanti, quali la *d*-amfetamina, nella popolazione generale, possono evidenziare differenze inter-individuali nella tendenza all'abuso a seguito dell'esposizione a questi farmaci. La *d*-amfetamina viene prescritta per diverse patologie (ad es., ADHD, narcolessia) ed ha in comune alcune proprietà psicofarmacologiche con altri psicostimolanti, sia legali (es. metilfenidato) che illegali (es. cocaina). Pertanto, lo studio dei fattori che possono predire la variazione della risposta alla *d*-amfetamina in una popolazione di giovani adulti sani può essere utile per identificare le sottopopolazioni a rischio di (a) controindicazione medica al trattamento con psicostimolanti e (b) abuso a seguito del loro uso ricreazionale. In un recente studio di *genome-wide association*, l'allele minore G dello SNP rs3784943 del gene della caderina 13 (*CDH13*) è stato associato a maggiori effetti farmacologici, caratterizzati da *high loadings* per tono dell'umore positivo e sensazione di euforia dopo l'assunzione di 10 mg di *d*-amfetamina per via orale. È stato ipotizzato che la *CDH13* sia una delle molecole di adesione cellulare che gioca un ruolo importante nella vulnerabilità genetica alla dipendenza, alterando la connettività neuronale e la risposta ai farmaci d'abuso. La proteina prodotta dal gene *CDH13* agisce come un regolatore negativo della crescita assonale durante la differenziazione neuronale ed è espressa in diverse regioni cerebrali implicate nei processi di gratificazione da sostanze.

Il presente studio, in doppio-cieco e controllato verso placebo, sugli effetti della somministrazione acuta orale di *d*-amfetamina in giovani adulti sani ha lo scopo di generalizzare i risultati del precedente studio di GWAS sull'associazione di rs3784943 e la risposta all'amfetamina. Oltre a studiare questa associazione in un campione eterogeneo per quanto riguarda l'etnia, questo studio analizza anche un sottocampione di soggetti Asiatici, noti per avere un'alta frequenza dell'allele minore.

Sono stati reclutati giovani adulti sani (N=84) tra i 18 e 35 anni che avevano un titolo di studio superiore e un BMI di 19-30. I criteri di esclusione comprendevano il fumare più di 10 sigarette a settimana, consumare più di tre tazze di caffè al giorno e anamnesi positiva per uso di sostanze stimolanti oltre a caffè e nicotina. I partecipanti hanno seguito due sessioni sperimentali durante le quali hanno ricevuto una singola dose di *d*-amfetamina per via orale (20 mg) o placebo. Ciascuna sessione sperimentale durava circa 4 ore durante le quali sono state registrate misure soggettive e cardiovascolari prima e dopo intervalli regolari dalla somministrazione dell'amfetamina o del placebo. Per valutare l'effetto della sostanza, a ciascun intervallo sono state registrate frequenza cardiaca e pressione arteriosa e somministrati i seguenti questionari per valutare gli effetti soggettivi: il *Drug Effects Questionnaire* (DEQ) e il *Profile of Mood States* (POMS). Il DEQ consiste di scale visive in cui i partecipanti giudicano quanto "Feel the drug", "Feel high", "Want more" e "Like the drug". Il POMS è una lista a 72 item che consente di valutare i seguenti stati affettivi: ansia, depressione, vigore, fatica, cordialità, rabbia, euforia, eccitazione e confusione e tono dell'umore negativo o positivo considerato globalmente. La genotipizzazione di rs3784943 è stata effettuata tramite metodo fluorogenico (*TaqMan Assay*); il profilo della fluorescenza è stato misurato in un ABI 7900HT *Sequence Detection System* e i risultati analizzati con *Sequence Detection Software* (*Applied Biosystems*).

Il confronto delle caratteristiche di base del campione analizzate in relazione al genotipo mostra differenze significative nell'etnia, con una proporzione maggiore di soggetti Asiatici con genotipo A/G + GG. Nel campione globale, la *d*-amfetamina (vs placebo) ha aumentato in misura significativa la frequenza cardiaca e la pressione sistolica e diastolica, le valutazioni DEQ di "Feel the drug", "Feel high", "Want more" e "Like the drug", ed i punteggi della POMS relativi a rabbia, ansia, confusione, depressione, fatica e tono dell'umore negativo (*t range*, 3,0-10,3; Cohen's *d* = 0,33-1,13; $p < 0,005$ per tutte le analisi).

Dall'analisi delle differenze degli effetti della *d*-amfetamina in base al genotipo è emerso che gli effetti della sostanza su "Feel Drug" erano significativamente maggiori nei soggetti con i genotipi G/A + G/G rispetto al genotipo A/A ($F[1,81] = 4,4$; $d = 0,47$; $p = 0,04$). Non sono state osservate altre differenze significative tra i genotipi per quanto riguarda le altre misure cardiovascolari o soggettive.

L'analisi delle differenze degli effetti della sostanza in base al genotipo nei soggetti di etnia Asiatica (N=31) ha mostrato che il gruppo con genotipo G/A + G/G riportava effetti farmacologici significativamente maggiori nelle valutazioni DEQ di "Feel Drug" ($F[1,29] = 6,4$; $d = 0,96$; $p = 0,02$) e aumenti marginalmente maggiori nel "Feel High" ($F[1,29] = 3,1$; $d = 0,67$; $p = 0,09$) e nella frequenza cardiaca ($F[1,29] = 3,1$; $d = 0,67$; $p = 0,09$) rispetto al genotipo A/A.

I risultati del presente studio estendono alcuni dei dati dell'unico GWAS finora conosciuto (di Hart e collaboratori) sul fenotipo della risposta alla *d*-amfetamina, che dimostra associazioni che coinvolgono lo SNP rs3784943 del gene *CDH13*. Complessivamente, i dati del presente studio e quelli riportati da Hart e coll. indicano che vi è un'associazione di rs3784943 con la risposta all'amfetamina sia alla dose di 10 che di 20 mg.

Il presente studio è il primo che identifica un *locus* genetico legato alla risposta all'amfetamina negli Asiatici, una popolazione che ha un rischio clinicamente significativo di abuso non medico di sostanze psicostimolanti.

Da questi due studi emerge che i fenotipi associati con rs3784943 sono indicatori soggettivi degli effetti di gratificazione del farmaco, che si ritiene mediano la tendenza al rischio di abuso a seguito dell'iniziale esposizione alla sostanza.

Il *CDH13* è specificatamente espresso nei neuroni delle regioni cerebrali che giocano un ruolo nella dipendenza (cioè ippocampo, corteccia frontale, mesencefalo), pertanto rappresenta un gene potenzialmente in grado di influenzare i fenotipi implicati nello sviluppo e nell'evoluzione della dipendenza, inclusa la risposta agli stimolanti. È stato recentemente proposto che le molecole di adesione cellulare, inclusa la *CDH13*, giochino un ruolo critico nella patogenesi genetica della dipendenza e che l'espressione di *CDH13* alteri le connessioni dopaminergiche coinvolgendo i neuroni ventrali striatali e corticali che potrebbero presumibilmente influire sulla risposta all'amfetamina.

La limitazione principale di questo studio è la modesta dimensione del campione, rispetto alla maggior parte degli studi genetici sui fenotipi clinici, che fornisce quindi un potere statistico insufficiente per rilevare piccoli effetti. Tuttavia, la dimensione del presente campione è confrontabile a precedenti *reports* che mostravano associazioni con la risposta acuta all'amfetamina in volontari sani. Inoltre, questo studio ha la limitazione di aver testato solo una singola dose di *d*-amfetamina (*vs* placebo).

In conclusione, il presente studio mostra un'associazione significativa tra la presenza dello SNP rs3784943 del gene *CDH13* e la risposta clinica alla *d*-amfetamina, anche nella popolazione Asiatica.

Parole chiave: amfetamina, genetica, molecole di adesione cellulare, etnia, gratificazione da sostanze

Riferimento bibliografico

[Leventhal AM](#) et al., *Psychopharmacology* 2016 Oct 22 [Epub ahead of print]

DETERMINANTI GENETICI DEGLI EFFETTI AVVERSI METABOLICI INDOTTI DALLA CLOZAPINA

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

La schizofrenia è considerata un fattore di rischio indipendente per la sindrome metabolica. Gli antipsicotici atipici rappresentano attualmente il trattamento di prima linea per la schizofrenia e altri disturbi psicotici, per via della ridotta incidenza di effetti avversi extrapiramidali. Tuttavia, gli antipsicotici atipici (e, in particolare, clozapina e olanzapina) sono associati al rischio di effetti avversi metabolici, inclusi aumento di peso, diabete mellito e dislipidemia. La clozapina è considerata l'unico antipsicotico indicato nel caso di schizofrenia resistente al trattamento. Tuttavia, oltre al rischio di effetti avversi rari ma severi come l'agranulocitosi, metà dei pazienti trattati con clozapina sviluppa effetti avversi metabolici durante la terapia. L'incidenza di effetti avversi metabolici presenta una notevole variabilità interindividuale che può essere, in parte, legata a varianti di geni che influenzano la farmacocinetica e la farmacodinamica. La clozapina agisce come antagonista dei recettori dopaminergici (D2 e D4) e serotoninergici (5HT2 e 3), oltre che di recettori adrenergici, colinergici e istaminergici. Gli effetti di antagonismo sui recettori H1 e HTR2C sono stati implicati nell'aumento di peso e nel diabete. Inoltre, alcuni polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) a livello di geni quali *5HTR2C*, *LEP* e *LEPR* sono stati associati con l'aumento di peso indotto da antipsicotici. Gli autori dello studio hanno valutato l'associazione tra 11 SNP localizzati a livello di questi geni, e di geni che codificano per enzimi implicati nel metabolismo della clozapina (*CYP1A2*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *ABCB1*), e lo sviluppo di effetti avversi metabolici in una coorte di pazienti trattati con clozapina.

Il campione dello studio comprendeva 60 pazienti adulti (età 18-65 anni) con diagnosi di disturbo psicotico (schizofrenia: n = 46; disturbo schizoaffettivo, n = 13; o disturbo delirante, n = 1), reclutati presso il *Prevention and Early Intervention Program for Psychoses* (PEPP) di London, Canada, trattati con clozapina da almeno sei mesi. I criteri di esclusione erano: disturbo non controllato, mancata aderenza alla terapia (confermata dal paziente o dai livelli ematici di clozapina), e/o disturbi organici. Il 30% dei pazienti era in monoterapia con clozapina. Il 61,9% dei pazienti assumeva altri antipsicotici, il 21,4% stabilizzanti dell'umore e il 14,3% antidepressivi. Il 52% aveva una sindrome metabolica, il 51% aveva un BMI > 30 e un ulteriore 30% era sovrappeso (BMI 25-30).

Gli SNP sono stati genotipizzati su DNA genomico, estratto da campioni di sangue venoso, tramite Real-Time PCR con tecnica TaqMan. Per ogni SNP l'associazione con gli effetti avversi metabolici è stata analizzata secondo il modello allelico, dominante e recessivo. Il modello genetico che meglio descriveva l'associazione è stato utilizzato per le analisi successive di regressione lineare multivariata, nelle quali si è valutata l'associazione tra lo SNP, la concentrazione ematica di clozapina e gli effetti avversi metabolici (BMI, livelli ematici di glucosio e profilo lipidico). Le analisi sono state corrette per età, sesso, trattamento con altri farmaci con effetti noti sul peso, fumo, storia personale e familiare di diabete e malattie cardiovascolari. I risultati non sono stati corretti per test multipli.

Tre SNP localizzati nei geni *LEP* (2548G>A), *LEPR* (c.668A>G) e *HTR2C* (c.551-3008 C>G) sono stati identificati come predittori genetici del BMI e, insieme alla terapia assunta dal paziente al momento del prelievo, sono risultati in grado di spiegare il 30,5% della variabilità osservata. Il BMI decresceva con l'aumentare del numero di varianti alleliche in questi tre geni. La presenza di almeno un allele *CYP2C19**2 (p = 0.033) e dei genotipi A/G (p = 0.02) e G/G (p = 0.02) dello SNP *LEPR* c.668 è stata associata ad un minore rischio di sviluppare sindrome metabolica. Lo status di *carrier* A/A dello SNP *CYP1A2**1F è risultato interagire con il fumo. In particolare, i pazienti trattati con clozapina che fossero fumatori e *carrier* del genotipo *CYP1A2**1F A/A avevano un rischio 4,6 volte superiore di sviluppare una sindrome metabolica, mentre i pazienti *carrier* dello stesso genotipo, ma non fumatori, avevano un rischio del 92% inferiore rispetto ai *carrier* del genotipo *CYP1A2* C/C. I livelli ematici di clozapina sono risultati associati con un più alto rischio di sindrome metabolica (è stato osservato un aumento del rischio dell'11% per 100 ng/mL). I livelli ematici di clozapina nei pazienti con sindrome metabolica erano 1,5 volte più alti rispetto a quelli dei pazienti senza diagnosi di sindrome metabolica (p = 0.0097). Infine, lo status di *poor metabolizer* per il gene *CYP2C19* è stato riscontrato essere uno dei maggiori determinanti dei livelli ematici di clozapina.

Tra i limiti dello studio vi sono il design *cross-sectional* e la dimensione del campione limitata, che ha impedito la valutazione dell'effetto del sesso o di varianti genetiche rare. Inoltre gli autori, considerando questo uno studio pilota ed esplorativo, non hanno corretto i risultati per test multipli. La mancanza di un gruppo di pazienti non trattati con clozapina ha reso difficile valutare l'effetto della terapia concomitante su BMI e sindrome metabolica, ma questo aspetto è stato in parte affrontato includendo come covariata nel modello di regressione la terapia concomitante con farmaci con effetti noti sul peso. Inoltre, per i pazienti non erano disponibili informazioni riguardanti la severità di malattia, la quale potrebbe aver influenzato l'aderenza alla terapia e, di conseguenza, i livelli ematici di clozapina.

In conclusione, lo studio suggerisce che alti livelli ematici di clozapina siano associati ad un maggiore rischio di sindrome metabolica. Varianti dei geni *CYP2C19*, *LEP*, *LEPR* e *HTR2C* sono state identificate come principali predittori in grado di spiegare parte della variabilità del BMI e dello sviluppo della sindrome metabolica.

Parole chiave: clozapina, sindrome metabolica, *CYP2C19*, *LEP*, *LEPR*, *HTR2C*

Riferimento bibliografico

[Vasudev K](#) et al., *Can J Psychiatry* 2016 Sep 28 [Epub ahead of print].

IMMUNOMODULAZIONE

UNA VARIAZIONE GENETICA DEL RECETTORE NEONATALE FC INFLUENZA LA CONCENTRAZIONE DI FARMACO ANTI-TNF NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

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

Il monitoraggio terapeutico dei farmaci ha migliorato notevolmente le nostre conoscenze circa l'uso di agenti anti-*tumor necrosis factor* (anti-TNF) in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). In particolare, la quantificazione delle concentrazioni di anticorpo anti-TNF nel siero dei pazienti appena prima della somministrazione successiva di farmaco, consentirebbe al clinico di personalizzare la terapia nel singolo paziente massimizzando la risposta a questo trattamento. I farmaci anti-TNF più comunemente prescritti per la cura delle MICI sono l'infliximab (IFX) e l'adalimumab (ADM). È stato dimostrato che le concentrazioni di anti-TNF durante l'induzione determinano l'esito a breve o lungo termine nelle MICI. L'esito della malattia, infatti, sembra essere dipendente dalla *clearance* di questi anticorpi monoclonali (mAb): ad un elevato valore di *clearance* risulta un minor tempo di emivita e quindi una minore concentrazione di farmaco nel siero. Per prevenire questa *clearance* precoce le immunoglobuline G1 (IgG) si legano al recettore neonatale Fc o recettore Brambell (FcRn), il quale è in grado di mantenere non solo l'omeostasi dell'albumina ma è anche responsabile del trasposto transplacentale delle IgG. Il legame con FcRn determina un riciclo e una transitosi di IgG e albumina in grado di prevenirne il catabolismo, portando ad un aumento del tempo di emivita dei mAb. Nella regione del promotore del gene *FcRn* sono stati descritti diversi polimorfismi nelle sequenze chiamate *variable number of tandem repeats* (VNTR). Le VNTR sono costituite da cinque diversi alleli, i più comuni sono VNTR2 e VNTR3. Lo scopo di questo studio è di valutare se i polimorfismi su VNTR2 e VNTR3 possano essere responsabili della maggiore emivita delle IgG e se possano influenzare le concentrazioni di anti-TNF in pazienti affetti da MICI.

Lo studio è stato condotto su 534 pazienti affetti da MICI che hanno iniziato la terapia con anti-TNF tra marzo 1999 e maggio 2015. Una coorte di pazienti (n=395, di cui 247 affetti da morbo di Crohn (CD) e 148 da rettocolite ulcerosa (UC)) ha assunto 5mg/kg di IFX alla settimana 0, 2 e 6 di trattamento. Una seconda coorte di pazienti (n=139, di cui 100 CD e 39 UC) ha assunto ADM a diverse dosi: 160, 80 e 40 mg nelle settimane 0, 2 e 4, rispettivamente. Le concentrazioni di farmaco sono state quantificate mediante saggio ELISA, alla seconda e sesta settimana per i pazienti che hanno assunto IFX e alla seconda e quarta settimana per i pazienti che hanno assunto ADM. L'AUC della concentrazione sierica di anti-TNF è stata misurata in termini di ug/ml-die (AUC_{ifx} e AUC_{adm}). Inoltre, insieme all'AUC sono stati valutati: i genotipi di VNTR, il tipo di malattia, il sesso, l'età, l'indice di massa corporea (BMI), l'uso di sigarette, l'uso in precedenza di anti-TNF, l'uso contemporaneo di immunomodulatori e corticosteroidi, lo sviluppo tardivo di anticorpi anti-farmaco, l'albumina sierica e la proteina C reattiva (CRP).

La distribuzione dei genotipi per VNTR è risultato in accordo con l'equilibrio di Hardy-Weinberg ($P=0.14$), solo i genotipi VNTR2/VNTR3 (n=88) e VNTR3/VNTR3 (n=436) hanno una frequenza >5% e sono stati ulteriormente inclusi nell'analisi.

Per i pazienti trattati con IFX, le analisi univariate hanno mostrato che i valori mediani della concentrazione di IFX non differiscono in maniera significativa tra i pazienti con genotipo VNTR2/VNTR3 e VNTR3/VNTR3 alla seconda e sesta settimana. Nessuno dei fattori legati al paziente o alla malattia ha differito in maniera significativa tra i genotipi. L' AUC_{ifx} è risultata simile tra i due genotipi, mentre, nei pazienti di sesso maschile si è osservato un minor valore di AUC_{ifx} rispetto alle pazienti di sesso femminile. Analisi multivariate mostrano che tutti i fattori considerati rimangono significativamente associati all' AUC_{ifx} . L'albumina e il BMI hanno risultato un effetto significativo sull'assunzione di IFX. Se si escludono i pazienti in cui si osserva uno sviluppo tardivo degli anticorpi (n=56) dall'analisi multivariata, i genotipi di VNTR risultano significativamente associati con la somministrazione di IFX. I pazienti con genotipo VNTR2/VNTR3, infatti, hanno una concentrazione di farmaco nel siero inferiore (14%) rispetto ai pazienti VNTR3/VNTR3.

Analisi univariate sui pazienti che hanno assunto ADM mostrano una concentrazione mediana del farmaco alla seconda settimana più basso in pazienti con genotipo VNTR2/VNTR3 rispetto ai pazienti VNTR3/VNTR3 e tale differenza è mantenuta fino alla quarta settimana; anche in questo caso i pazienti di sesso maschile hanno un valore minore in termini di AUC_{adm} rispetto ai pazienti di sesso femminile. Analisi multivariate hanno evidenziato che la concentrazione di ADM nei pazienti con genotipo VNTR2/VNTR3 è inferiore (24%) rispetto ai pazienti VNTR3/VNTR3. Nei pazienti di sesso maschile in cui si osserva la presenza combinata del genotipo VNTR2/VNTR3, in precedente terapia con IFX, si osserva una riduzione del 41% di ADM nel siero rispetto ai pazienti che non hanno questi fattori di rischio.

Nell'intera popolazione in studio i risultati ottenuti, tramite l'analisi delle AUC per l'IFX e ADM, sono stati utili per la costruzione di un pannello di fattori di rischio. Per i pazienti trattati con IFX il pannello di rischio è costituito da sette diversi fattori: diagnosi di UC, sesso maschile, genotipo VNTR2/VNTR3, pazienti che non sono mai stati trattati con IFX e altri anti-TNF, sottopeso, elevata CRP e ipoalbuminemia. Per il gruppo di pazienti che hanno assunto ADM i fattori sono: sesso maschile, genotipo VNTR2/VNTR3, pazienti a cui è stata prescritta l'assunzione di IFX come prima terapia, sovrappeso, elevata CRP e ipoalbuminemia.

In questo lavoro è stato dimostrato che pazienti affetti da MICI con genotipo VNTR2/VNTR3 presentano una minor concentrazione di IFX o ADM nel siero durante il trattamento di induzione, rispetto a quelli con genotipo VNTR3/VNTR3. La rilevanza clinica di questo polimorfismo è più chiara nei pazienti che hanno assunto ADM. Inoltre è stata confermata l'importanza di alcuni fattori come il sesso maschile, il BMI, l'albumina e la CRP per lo studio della farmacocinetica degli agenti anti-TNF.

Parole chiave: infliximab, adalimumab, MICI, VNTR, fattori di rischio, personalizzazione terapia

Riferimento bibliografico

[Billiet T](#) et al., *Am J Gastroenterol* 2016, 111(10): 1438-45.

CARDIOVASCOLARE

UNO STUDIO DI ASSOCIAZIONE GENOME-WIDE IDENTIFICA MARCATORI FARMACOGENOMICI ALLA BASE DELL'INSORGENZA DI DIABETE DE NOVO DOPO TRATTAMENTO CON SPECIFICI FARMACI ANTI-IPERTENSIVI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

L'ipertensione, che colpisce il 22% circa della popolazione adulta mondiale, è associata ad un aumento del rischio di insorgenza di comorbidità cardiovascolari, mortalità e diabete mellito. La riduzione della pressione sanguigna tramite il trattamento con farmaci antiipertensivi è cruciale al fine di ridurre la probabilità di incorrere in esiti cardiovascolari sfavorevoli. Tra i farmaci anti-ipertensivi comunemente utilizzati nella pratica clinica si annoverano i diuretici tiazidici, quali clorotiazide e idroclorotiazide, e i β -bloccanti, una classe di farmaci selettivi o meno nell'antagonizzare i recettori β -adrenergici. Evidenze cliniche suggeriscono, tuttavia, come il trattamento con queste specifiche classi di farmaci risulti in un aumento del rischio di insorgenza di diabete *de novo* (NOD) rispetto alla terapia con placebo o con altri farmaci antipertensivi. Sono ad ora noti alcuni fattori clinici di rischio per il NOD in pazienti in terapia con agenti antipertensivi, tra cui l'etnia, i livelli di glucosio al *baseline*, la dislipidemia e l'indice di massa corporea (BMI). In tale contesto, è stato ipotizzato come anche la variabilità genetica individuale possa contribuire al rischio di insorgenza di NOD in soggetti in terapia antipertensiva. Nello specifico, alcuni studi di associazione per geni candidati hanno evidenziato una correlazione dei geni KCNJ1 e TCF7L2, implicati nella suscettibilità al diabete di tipo 2 o in alterazioni della glicemia a digiuno, con il rischio di insorgenza di NOD in pazienti trattati con idroclorotiazide. Alla luce di tali evidenze, è stato ivi condotto il primo studio di associazione *genome-wide* (GWAS) finalizzato all'identificazione di varianti genetiche correlate al rischio di insorgenza di NOD in pazienti in terapia con bloccanti dei canali del calcio o β -bloccanti, entrambi in

combinazione con idroclorotiazide e tandolapril. È stata inoltre effettuata un'analisi dell'espressione di loci di tratti quantitativi (eQTL) tramite la quale è stato possibile valutare l'impatto di specifiche varianti genetiche sull'espressione genica in diversi tessuti.

L'analisi di associazione *genome-wide* è stata condotta su un campione di pazienti arruolati per il *trial* "International Verapamil SR Trandolapril Study" (INVEST), uno studio multicentrico randomizzato per il quale sono stati reclutati 27000 pazienti ipertesi di età ≥ 50 anni. Nello specifico, tali soggetti erano affetti da cardiopatia coronarica e sono stati randomizzati al trattamento con verapamil (un bloccante dei canali del calcio) o con atenololo (β -bloccante), entrambi in associazione con idroclorotiazide e/o trandolapril. Obiettivo dello studio INVEST era quello di valutare l'ipotesi che il rischio di *outcomes* avversi dopo terapia farmacologica, incluso NOD, fosse equivalente in entrambi i bracci di trattamento. Dei 27000 pazienti ivi reclutati, il DNA germinale era disponibile per 5979 soggetti provenienti dagli Stati Uniti d'America (origine ancestrale europea, etnia ispanica o afro-americana) ed inclusi nel sottostudio genetico INVEST-GENES ("International Verapamil SR Trandolapril Study GENETic Substudy"). All'interno dello studio INVEST-GENES è stato a sua volta condotto uno studio caso-controllo innestato nel quale sono stati considerati "casi" i soggetti con diagnosi di NOD mentre sono stati selezionati come "controlli" i pazienti liberi da NOD durante l'intero periodo di follow-up (follow-up medio: 2.7 anni). Casi e controlli sono stati appaiati per sesso, età ed etnia. Tra i soggetti americani di origine ancestrale europea, ogni caso è stato appaiato a 3 controlli mentre tra i soggetti ispanici o afroamericani l'appaiamento caso-controllo è stato di 1 a 2. La genotipizzazione dei campioni è avvenuta tramite BeadChip Illumina OmniExpressExome. L'analisi di associazione esplorativa è stata condotta nella coorte di pazienti di origine ancestrale europea, essendo essi la maggioranza dei soggetti inclusi nello studio. La significatività statistica *genome-wide* è stata posta a $p < 5 \times 10^{-8}$. Le varianti emerse in fase esplorativa come correlate all'*outcome* in studio con una significatività di $P \leq 1 \times 10^{-6}$ sono state successivamente testate in una coorte di replicazione costituita dai soggetti ispanici e da quelli di etnia afroamericana. Per le varianti validate nella coorte di replicazione, è stata inoltre condotta una meta-analisi dei dati di associazione nei 3 sottogruppi etnici. Al fine di identificare varianti genetiche associate a variazioni dell'espressione genica, è stata in ultimo condotta un'analisi dell'espressione di loci di tratti quantitativi (eQTL) su campioni di tessuto adiposo sottocutaneo, muscoloscheletrico e sanguigno.

Sono stati inclusi nello studio 1140 pazienti ipertesi, di cui 334 affetti da NOD (casi) e 806 non presentanti l'*outcome* (controlli). Nello specifico, 552 soggetti (138 casi, 414 controlli) erano di origine ancestrale europea, 471 (157 casi, 314 controlli) di etnia ispanica e 117 (39 casi, 78 controlli) di etnia afro-americana. Dall'analisi di associazione condotta nella coorte esplorativa (N=552 soggetti di origine ancestrale europea) non sono emerse varianti genetiche correlate al NOD ad un livello di significatività statistica *genome-wide*. Tuttavia, i loci 2p21 e 4p14, contenenti 17 SNPs, sono risultati essere associati all'*outcome* in studio con un $P_{\text{value}} \leq 1 \times 10^{-6}$ (top SNP: rs4833103, $P=1.6 \times 10^{-7}$). L'associazione di tali SNPs è stata verificata nella coorte di replicazione costituita da 558 soggetti di etnia ispanica e afro-americana. In tale contesto, solo la variante rs11124945 è risultata essere correlata all'insorgenza di NOD, sia nel sottogruppo di ispanici ($P=1.56 \times 10^{-2}$) che in quello costituito da afroamericani ($P=2.47 \times 10^{-2}$). Dopo meta-analisi dei dati di associazione per la variante rs11124945 ottenuti nei tre sottogruppi etnici, è emersa una correlazione statistica *genome-wide* tra tale variante e l'insorgenza di NOD ($P=5.33 \times 10^{-8}$). Nello specifico, i portatori dell'allele G per la variante rs11124945 sono risultati essere a minor rischio di sviluppare NOD se sottoposti a trattamento con atenololo + idroclorotiazide/ trandolapril, rispetto ai soggetti GG o GA trattati con verapamil + idroclorotiazide/ trandolapril (OR: 0.38, 95% CI 0.24-0.60, $P=4.02 \times 10^{-5}$). Infine, dall'analisi dell'espressione di loci di tratti quantitativi (eQTL) condotta sui soggetti di origine ancestrale europea è emersa una correlazione significativa tra le varianti rs6544683 e rs4833103 e l'espressione tessuto-dipendente di alcuni geni tra cui, rispettivamente il gene PLEKHH2 ($P=0.0095$) e PGM2 ($P=0.0013$).

La variante rs11124945 è localizzata nel locus 2p21 a livello del secondo introne del gene PLEKHH2, noto per essere implicato nei meccanismi di legame dei podociti alle membrane basali a livello renale e nella stabilizzazione dell'actina. Evidenze in letteratura suggeriscono come alcune varianti di tale gene siano correlate all'insorgenza di nefropatia diabetica. Inoltre, lo SNP rs11124945 si trova a circa 50kb a monte del gene THADA, a sua volta emerso essere correlato alla suscettibilità al diabete di tipo 2, alla sindrome dell'ovaio policistico e al cancro alla prostata. L'evidenza che i soggetti portatori dell'allele G per tale variante sottoposti a trattamento con atenololo siano a minor rischio di NOD rispetto ai soggetti portatori dell'allele G trattati con verapamil, suggerisce come per i pazienti con genotipo GG e GA sia consigliata una terapia a base di β -bloccanti. *Limiti dello studio*: i) numero relativamente basso di casi inclusi nell'analisi di

associazione GWAS; ii) mancanza di una coorte di replicazione esterna. Studi mirati all'identificazione dei geni e dei pathways implicati nella suscettibilità al diabete mellito nonché ulteriori analisi dell'espressione di loci di tratti quantitativi in tale contesto potrebbero apportare un consistente avanzamento della comprensione dei meccanismi biologici sottesi all'insorgenza di NOD in pazienti in trattamento con antipertensivi.

La variante PLEKHH2 rs11124945 localizzata nel locus 2p21 è risultata essere associata ad un livello di significatività statistica *genome-wide* al rischio di insorgenza di NOD in pazienti trattati con atenololo o verapamil in associazione a idroclotiazide e/o trandolapril.

Parole chiave: antipertensivi, diabete, PLEKHH2

Riferimento bibliografico

[Chang SW](#) et al., *Pharmacogenomics J* 2016 Sep 27 [Epub ahead of print].

LA METANALISI DEL MESE

FARMACOGENETICA E INFLUENZA DELL'ETNIA SULLA TERAPIA CON OXALIPLATINO NEL CANCRO DEL COLON RETTO: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

A cura del Dott. Vittorio Simeon

Il regime chemioterapico FOLFOX (5-fluorouracile, leucovorin e oxaliplatino) rappresenta un importante standard per il trattamento del cancro del colon retto (CRC), particolarmente nella patologia avanzata dove il tasso di risposta risulta essere maggiore del 40%. Tuttavia, c'è una notevole variabilità interindividuale nella risposta al trattamento e le differenze genetiche tra gli individui possono sicuramente contribuire a questa variabilità. L'oxaliplatino è un agente chemioterapico a base di platino che, legandosi al DNA attraverso la formazione di legami crociati tra filamenti complementari, è in grado di arrestare il ciclo cellulare e mandare le cellule in apoptosi. In letteratura è ampiamente studiato il ruolo dei polimorfismi a carico dei geni coinvolti nei processi di detossificazione e riparo del danno al DNA. Di particolare interesse sono le proteine ERCC1, ERCC2 e XRCC1 implicate nei processi di riparo del DNA, e le proteine GSTP1 e GSTM1 implicate nei processi di detossificazione. I polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) maggiormente studiati sono i seguenti: rs11615 di ERCC1 (C118T), rs13181 di ERCC2 (A2251C), rs25487 di XRCC1 (G1196A), rs1695 di GSTP1 (A313G) e la delezione omozigotica del gene GSTM1. Molto interessanti sono anche gli studi sulla differenza di effetto e variabilità, provocata da questi polimorfismi, che esiste tra la popolazione Asiatica e Caucasica. Tuttavia, da studi singoli non sono ancora emersi risultati consistenti riguardo l'effetto della variabilità genetica e della differenza tra popolazioni.

Nel lavoro recentemente pubblicato su *Pharmacogenomics*, Shahnám A e colleghi hanno riportato i dati di una revisione sistematica e meta-analisi sull'influenza dei polimorfismi di ERCC1, ERCC2, XRCC1, GSTP1 e GSTM1 sulla risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza generale (OS) in pazienti con CRC trattati con terapia a base di oxaliplatino, esplorando poi nello specifico l'impatto della differenza di etnia.

I criteri di inclusione dello studio erano i seguenti: studi di coorte o trial clinici randomizzati di pazienti maggiorenni con CRC a qualsiasi stadio trattati con chemioterapia a base di oxaliplatino; gli studi selezionati dovevano riportare l'associazione tra gli SNP ERCC1 C118T, ERCC2 A2251C, XRCC1 G1196A, GSTP1 A313G, il genotipo nullo di GSTM1 e la valutazione di almeno un esito terapeutico di interesse (risposta [definita attraverso i criteri WHO o RECIST], PFS o OS; il trattamento poteva essere di ogni linea e concomitante al 5-fluorouracile, al bevacizumab ed alla terapia anti-EGFR, escludendo però i pazienti che avevano ricevuto terapia concomitante con irinotecano. Le popolazioni in studio sono state classificate come 'Caucasica' o 'Asiatica' se almeno l'80% della coorte in studio era riportata rispettivamente come Caucasica o Asiatica. Se il dato sull'etnia non era disponibile, la nazione di origine dello studio è stata utilizzata come proxy. L'analisi di sopravvivenza dei genotipi è stata rappresentata con l'hazard ratio (HR) mentre l'analisi

della risposta con l'odds ratio (OR) – tutti i risultati riportano il 95% di intervallo di confidenza (CI). Le stime della somma degli HRs o degli ORs sono state aggregate utilizzando un modello ad effetti casuali basato sul metodo della varianza inversa. Differenze in HR o OR tra le etnie sono state valutate utilizzando un modello ad effetti fissi. L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata utilizzando la statistica Q di Cochran e la I². L'effetto degli studi di piccole dimensioni è stato valutato attraverso la visualizzazione del grafico a imbuto e con il test di regressione lineare di Egger.

Sono stati inclusi nell'analisi finale un totale di 32 studi (4974 pazienti) così suddivisi: 17 studi per ERCC1, 16 studi per ERCC2, 13 studi per XRCC1, 15 studi per GSTP1 e 3 studi per GSTM1. Per tutti i geni, eccetto ERCC2, l'analisi maggiormente utilizzata nei singoli studi prevedeva il confronto tra i gruppi omozigoti dei due alleli.

Nell'analisi del polimorfismo del gene ERCC1, i pazienti omozigoti per l'allele minore T hanno una OS ed una PFS significativamente più brevi (OS, HR: 2.59; 95% CI: 1.46–4.61; $p = 0.001$ – PFS, HR: 2.57; 95% CI: 1.4–4.73; $p = 0.002$) se paragonati agli individui omozigoti per l'allele a maggiore frequenza C. Ciononostante, nessuna differenza significativa è stata osservata nella valutazione della risposta alla terapia. Il polimorfismo del gene ERCC2 è stato associato alla PFS ed alla OS, infatti i portatori di uno o due alleli varianti (CC+AC vs AA) avevano una OS ed PFS significativamente più brevi (OS, HR: 1.38; 95% CI: 1.08–1.77; $p = 0.01$ – PFS, HR: 1.53; 95% CI: 1.03–2.28; $p = 0.04$). Infine, i pazienti omozigoti per l'allele A del polimorfismo GSTP1 avevano una migliore OS (HR: 0.47; 95% CI: 0.30–0.72; $p < 0.001$). Nessuno degli altri polimorfismi è risultato associato con PFS, OS o tasso di risposta.

Nell'analisi per sottogruppi, sono state osservate differenze tra popolazione Asiatica e Caucasica per la PFS e la OS dei polimorfismi ERCC1 C118T e XRCC1 G1196A. Da notare che il polimorfismo XRCC1 G1196A non risultava associato a nessun esito clinico nella popolazione mista e generale. Per ERCC1 C118T, il genotipo TT è stato associato sostanzialmente ad una PFS più breve (vs CC, $p = 0.01$) per il singolo studio con pazienti Asiatici (HR: 18.2; 95% CI: 3.66–90.3) se comparato con i 4 studi con pazienti Caucasici (HR: 2.14; 95% CI: 1.41–3.24). Tuttavia, nessuna differenza significativa è stata osservata con l'associazione dell'OS. Per l'associazione tra il genotipo XRCC1 G1196A (AA vs GG) e la PFS, una differenza significativa (vs GG, $p = 0.03$) è stata osservata tra il singolo studio su pazienti Asiatici (HR: 3.28; 95% CI: 1.11–9.72) e i 4 studi su pazienti Caucasici (HR: 0.91; 95% CI: 0.57–1.45). Sebbene non raggiunga la significatività statistica, l'effetto di associazione con OS e tasso di risposta era consistente con i risultati della PFS.

In questa meta-analisi condotta su 32 studi, gli autori hanno messo in evidenza che la variabilità genetica di ERCC1, ERCC2 e GSTP1 era associata ad uno o più esiti clinici, mentre XRCC1 e GSTM1 non hanno mostrato alcuna associazione. Sono state osservate differenze riconducibili all'etnia nell'analisi di sottopopolazione, e soltanto per alcuni esiti clinici, per i soli polimorfismi dei geni ERCC1 e XRCC1.

Questa meta-analisi porta con sé una serie di limitazioni da tenere in considerazione e da far pesare sulle conclusioni finali. In primis la difficoltà di mettere in evidenza un potenziale confondimento tra le variabili genetiche e gli esiti clinici limitando enormemente l'inferenza di relazioni causali nello studio. Secondo, la difficoltà di avere una numerosità adeguata per analizzare le differenze etniche in studio. Terzo, la probabilità di bias di presentazione in quanto negli studi singoli sono state riportate soltanto alcune varianti genetiche. C'è da considerare però che tale bias, nella meta-analisi in studio, rappresenta anche un punto di forza in quanto riduce la probabilità di errore selettivo degli autori.

In conclusione, i polimorfismi ERCC1 C118T, ERCC2 A2251C e GSTP1 A313G risultano associati ad alcuni esiti clinici in pazienti con CRC in trattamento con terapie a base di oxaliplatino.

Differenze significative tra popolazione Asiatica e Caucasica sono state osservate per le associazioni dei polimorfismi ERCC1 C118T e XRCC1 G1196A. Tali differenze tra gruppi etnici sono però enormemente influenzate dalla bassa numerosità campionaria tra gli studi. Di conseguenza saranno necessari ed indispensabili nuovi studi con popolazioni più ampie per chiarire queste associazioni. Studi di questo tipo sono molto importanti per attuare un approccio personalizzato e assicurare la massima efficacia con la minima tossicità in tutte le popolazioni in terapia, soprattutto alla luce delle nuove società multiethniche.

I polimorfismi ERCC1 C118T (rs11615), ERCC2 A2251C (rs13181) e GSTP1 A313G (rs1695) risultano associati all'esito clinico in pazienti con CRC in trattamento con terapie a base di oxaliplatino. Sono state osservate differenze per le associazioni dei polimorfismi ERCC1 C118T e XRCC1 G1196A tra popolazione Asiatica e Caucasica.

Parole chiave: Oxaliplatino, ERCC1, ERCC2, GSTP1, XRCC1, etnia

Riferimento bibliografico

[Shahnam A](#) et al., *Pharmacogenomics* 2016, 17(15):1725-32.

**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@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.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 Cargin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Donatella Carretta (Università di Bologna) 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 Ravagnini (Università di Bologna) Prof.ssa Patrizia Romualdi (Università di Bologna) Dott.ssa Giulia Sammarini (Università di Bologna) Dott. Vittorio Simeon (IRCCS – CROB)

Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF

<http://edicola.sifweb.org/edicola/farmacogenetica/pagina/archivio>

Contatti: webmaster@sifweb.org

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. **IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.** SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF-Farmacogenetica" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

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