

**Newsletter Numero 98 – Settembre 2017**

---

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

---

**Sommario****ε Oncologia**

- La quantificazione delle concentrazioni delle mutazioni a carico del gene EGFR nel DNA tumorale circolante è correlata con il burden tumorale nei pazienti affetti da neoplasia polmonare
- La presenza di polimorfismi sul gene IKZF1 ha effetti sull'*outcome* clinico del linfoma diffuso a grandi cellule B
- Polimorfismi dei geni *MDR1* e *CYP3A5* sono in grado di influenzare il rischio di ricaduta citogenetica in pazienti con leucemia mieloide cronica trattati con imatinib?
- MicroRNA come predittori di risposta clinica in pazienti con cancro coloretale metastatico in trattamento con bevacizumab e FOLFOX
- Un polimorfismo del long non-coding RNA GAS5 predice una prognosi negativa in pazienti cinesi affetti da leucemia mieloide acuta influenzando la ricostituzione ematopoietica

**ε Neurologia**

- Polimorfismi genetici farmacodinamici influenzano le reazioni avverse all'aloperidolo in pazienti con disturbo da abuso di alcool
- Correlazione tra i polimorfismi genetici del citocromo P450 2C19 e la risposta al trattamento con escitalopram nel disturbo di panico
- Effetto dei polimorfismi genetici dei geni *ABCB1*, *ABCC2*, *UGT2B7* e *HNF4α* sulle concentrazioni e sull'efficacia di oxcarbazepina in pazienti affetti da epilessia

**ε Cardiovascolare**

- Variabilità interindividuale nell'esposizione al dabigatran e rivaroxaban: contributo dei polimorfismi ABCB1 e dell'interazione con la claritromicina

**ε La metanalisi del mese**

- Impatto di varianti genetiche dei trasportatori di farmaci sulla risposta glicemica alla metformina: una meta-analisi del Consorzio MetGen

**ONCOLOGIA****LA QUANTIFICAZIONE DELLE CONCENTRAZIONI DELLE MUTAZIONI A CARICO DEL GENE EGFR NEL DNA TUMORALE CIRCOLANTE È CORRELATA CON IL BURDEN TUMORALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA POLMONARE**

A cura della Dott.ssa Eleonora Rofi

Negli ultimi anni, il DNA libero circolante (cfDNA) ha attirato l'attenzione del mondo scientifico come fonte di materiale attraverso cui condurre analisi genetiche, soprattutto per la sua natura minimamente invasiva.

Il problema e la sfida rimangono principalmente tecnici, in quanto per individuare mutazioni sul cfDNA sono necessarie metodologie molto sensibili a causa della sua bassa concentrazione plasmatica. Tra le nuove tecnologie attualmente a disposizione, la droplet digital PCR (ddPCR) rappresenta una metodica affidabile per la quantificazione del DNA tumorale circolante (ctDNA) e, quindi, delle alterazioni tumore specifiche in campo oncologico. Studi recenti sul carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) hanno dimostrato come, nel confronto tra ctDNA e DNA tissutale, il sistema ddPCR sia in grado di caratterizzare lo stato mutazionale di EGFR con una concordanza dell'80-90% (Oxnard GR et al. Clin Cancer Res. 2014 Mar 15;20(6):1698-1705). Tuttavia, il significato clinico della concentrazione plasmatica delle mutazioni di EGFR resta ancora da chiarire.

Per questo motivo, gli autori di questo studio, usando il sistema della ddPCR, hanno quantificato le mutazioni a carico del gene EGFR (delezione esone 19, ex19del, e L858R) a livello plasmatico (*pEGFRmut*) in pazienti affetti da NSCLC con lo scopo primario di correlare la concentrazione di tali mutazioni con il burden tumorale (ossia la massa tumorale iniziale). Nel dettaglio, la correlazione è stata effettuata prendendo in esame il numero dei siti metastatici, il numero delle lesioni e la somma dei diametri delle lesioni misurabili. Inoltre, è stata effettuata la comparazione, in termini di concordanza, tra lo stato mutazionale di EGFR caratterizzato sul DNA estratto dal plasma (*pEGFR*) e quello valutato su DNA tissutale (*tEGFR*).

Sono stati analizzati prospettivamente 113 pazienti affetti da NSCLC non precedentemente trattati, di cui 64 EGFR mutati, mentre gli altri 49 EGFR wild type. Per ogni paziente, il plasma è stato prelevato prima dell'inizio della prima linea di trattamento ed il DNA libero circolante (cfDNA) successivamente estratto è stato analizzato con tecnologia ddPCR. Inoltre, per ogni paziente è stata effettuata la genotipizzazione delle mutazioni di EGFR anche su biopsia tissutale con sistema di mutazione refrattaria all'amplificazione (ARMS).

Dallo studio di comparazione fra lo stato mutazionale di EGFR nel plasma e nel tessuto (*pEGFR* vs *tEGFR*), i risultati hanno evidenziato nel plasma un tasso di sensibilità e di specificità del 75.61% e del 98.61%, rispettivamente, per la mutazione L858R e dell'82.61% e del 100%, rispettivamente, per la ex19del, utilizzando la ddPCR.

Successivamente, le concentrazioni del cfDNA, delle *pEGFRmut* e delle singole mutazioni L858R ed ex19del valutate nel plasma dei 64 pazienti EGFR mutati sono state messe in relazione con le caratteristiche cliniche. Le concentrazioni del cfDNA, delle *pEGFRmut* e della L858R sono risultate significativamente più elevate nei pazienti con metastasi ossee (livelli mediani cfDNA: 0.51 ng/ul,  $p=0.007$ ; livelli mediani *pEGFRmut*: 380 copie/ml,  $p=0.0001$ ; livelli mediani L858R: 378.45 copie/ml,  $p=0.0005$ ). Un trend simile, anche se non statisticamente significativo, è stato osservato nei pazienti con metastasi ossee e portatori della ex19del (livelli mediani ex19del: 607.1 copie/ml,  $p=0.0632$ ). Inoltre, i pazienti con un performance status peggiore secondo la scala ECOG e metastasi cerebrali e quelli con lesioni polmonari controlaterali hanno mostrato, rispettivamente, concentrazioni più elevate di cfDNA (livelli mediani cfDNA: 0.31 ng/ul,  $p=0.0022$  e 0.55 ng/ul,  $p=0.0078$ , rispettivamente) e di ex19del (livelli mediani ex19del: 780 copie/ml,  $p=0.0109$ ).

Dall'analisi di quantificazione delle *pEGFRmut* effettuata sulla coorte di pazienti EGFR mutati, è emersa una correlazione significativa con il numero dei siti metastatici (coefficienti di correlazione di Spearman,  $r=0.4954$ ,  $p<0.0001$ ), con il numero delle lesioni ( $r=0.4484$ ,  $p=0.0002$ ) e con la somma dei diametri delle

lesioni misurabili ( $r= 0.3539$ ,  $p=0.0048$ ). Quando le concentrazioni plasmatiche della L858R sono state analizzate separatamente, è stata evidenziata una ulteriore correlazione significativa con il numero dei siti metastatici ( $r= 0.4742$ ,  $p=0.0017$ ), il numero delle lesioni ( $r= 0.4891$ ,  $p=0.0012$ ) e la somma dei diametri delle lesioni misurabili ( $r= 0.4116$ ,  $p=0.0092$ ).

I risultati dell'analisi di regressione lineare multipla hanno mostrato come solo il numero dei siti metastatici rappresentino fattori indipendenti associati alle concentrazioni delle *pEGFRmut* ( $p<0.001$ ) e alle concentrazioni plasmatiche della L858R ( $p=0.001$ ) e della ex19del ( $p=0.003$ ), valutate singolarmente.

Infine, il burden tumorale è stato correlato con la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS). In particolare, nei pazienti con un carico tumorale elevato è stata evidenziata una chiara e significativa correlazione con la riduzione della PFS ( $p=0.0036$ ). Inoltre, dall'analisi quantitativa, è emerso che i livelli delle concentrazioni delle *pEGFRmut* sono più alti nei pazienti con un burden tumorale elevato (livelli mediani *pEGFRmut*: 386.9 vs 13.4 copie/ml,  $p<0.0001$ ) e con un tumore al quarto stadio (livelli mediani *pEGFRmut*: 244.2 vs 0 copie/ml,  $p=0.0252$ ).

I risultati indicano che la ddPCR è un metodo molto utile e sensibile per determinare e quantificare lo stato mutazionale di EGFR nel plasma di pazienti affetti da NSCLC. La quantificazione delle stesse mutazioni sul DNA circolante può essere correlata con il burden tumorale e potrebbe, pertanto, predire la sopravvivenza prima del trattamento.

Molti studi precedenti hanno evidenziato il potenziale uso del ctDNA come metodo alternativo non invasivo per la determinazione delle mutazioni a carico del gene EGFR in pazienti affetti da NSCLC. Tuttavia, in questo studio è stata messa in evidenza la potenzialità di effettuare una quantificazione accurata di tali mutazioni per correlarla, prima dell'inizio del trattamento, con la massa tumorale. In conclusione, questo studio evidenzia che la quantificazione delle mutazioni di EGFR attraverso l'analisi del ctDNA e con sistema ddPCR potrebbe avere un enorme potenziale utilizzo per la valutazione precoce dell'andamento clinico della malattia, con conseguenti rilevanti implicazioni nella gestione dei pazienti.

Parole chiave: droplet digital PCR; EGFR; NSCLC; burden tumorale

#### Riferimento bibliografico

[Zhu YJ](#) et al. *Lung Cancer* 2017, 109:124-7.

---

## LA PRESENZA DI POLIMORFISMI SUL GENE IKZF1 HA EFFETTI SULL'OUTCOME CLINICO DEL LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

A cura della Dott.ssa Giulia Sammarini

Il gene IKZF1 codifica per fattori di trascrizione coinvolti nella maturazione e differenziamento delle cellule della linea linfoide. Recenti studi di associazione *genome-wide* hanno evidenziato alcune varianti genetiche in quanto associate allo sviluppo di leucemia linfoblastica acuta infantile (ALL); fra queste, l'associazione più significativa è rappresentata dalla variante rs4132601 (7p12.2) mappata all'interno della 3'UTR del gene IKZF1. Sono stati inoltre rilevati bassi livelli di espressione di IKZF1 in presenza di linfociti portatori della variante allelica di rischio G, rispetto alle cellule contenenti la variante T (rs4132601). Precedenti studi svolti dagli stessi autori hanno dimostrato che i portatori del genotipo GG (rs4132601) sviluppano ALL prima rispetto a coloro che hanno i genotipi GT o TT. Nonostante siano state dimostrate le correlazioni fra le disfunzioni di IKZF1 e la patogenesi dell'ALL, non sono anche stati studiati particolarmente a fondo gli effetti che hanno le aberrazioni e/o le varianti di questo gene sullo sviluppo del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). Perciò, l'obiettivo del progetto realizzato dai ricercatori di questo studio è stato quello di indagare come la presenza di specifiche varianti del gene IKZF1 possa influenzare il rischio e il rischio clinico del DLBCL.

Sono stati arruolati 218 pazienti affetti da DLBCL con età superiore ai 18 anni, poi suddivisi secondo l'indice di prognosi (IPI) in rischio basso/medio-basso ( $0<IPI<2$ ) e rischio medio-alto/alto ( $3<IPI<5$ ). Di questi pazienti, 122 (56%) sono stati trattati con 6-8 cicli di immunochimioterapia R-CHOP (rituximab,

ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone) o R-COP (rituximab, ciclofosfamide, vincristina, prednisone), 8 (4%) con R-COP a causa di comorbidità, e 88 (40%) con regime CHOP, con un profilo simile a coloro che hanno ricevuto il trattamento immunochemioterapico. È stato costituito un gruppo di controllo di 715 donatori sani (322 maschi, 45%, età media 22 anni). Il DNA è stato estratto da tessuto linfonodale in paraffina ed è poi stato utilizzato per l'analisi del genotipo mediante TaqMan assay; inoltre è stata eseguita l'immunoistochimica mediante anticorpi monoclonali (per BCL6, CD10, e MUM1).

La PFS è stata determinata come il periodo intercorso fra l'inizio del trattamento ed eventuale progressione, ricaduta o successivo follow-up, mentre OS rappresenta il tempo fra la diagnosi ed il follow-up o morte per qualunque causa. Mediante curva di Kaplan-Meier sono state messe in correlazione la varianti alleliche con OS e PFS ed è emerso che quest'ultima è particolarmente suscettibile alla presenza del genotipo TT rispetto a G+ (P= 0.03), inoltre, i portatori di IKZF1 genotipo TT raggiungono la PFS con una probabilità significativamente inferiore. Il valore stimato di PFS per i 2 anni è stato di 54.3% per i portatori del genotipo TT e di 68.6% per i G+ (P= 0.03); anche nell'analisi Cox multivariata, il polimorfismo su IKZF1 rs4132601 mantiene il suo impatto come fattore prognostico indipendente su PFS. Non è stata riscontrata una possibile influenza della variante rs4132601 con OS

Successivamente è stata analizzata la relazione fra la presenza del polimorfismo e i parametri clinici e di laboratorio dei pazienti con DLBCL. Il genotipo TT è stato rilevato più frequentemente nei pazienti con performance status di ECOG alto ( $\geq 2$ ; 50 vs 37%, P= 0.055) così come nel gruppo a rischio intermedio alto/alto (59 vs 45%, P= 0.04) rispetto ai portatori del genotipo G+. Il tempo medio di progressione o ricaduta è stato di 40.3 mesi e, su 218 pazienti, 104 sono morti (48%). Il tempo medio di OS è stato di 3 anni. Analizzando i gruppi di rischio, è stato osservato un effetto più marcato del genotipo TT sulla PFS ai 2 anni nei membri del gruppo a basso indice prognostico internazionale (IPI) (57.1 vs 80.7%, P= 0.01); mentre l'OS a 5 anni è risultata inferiore per i portatori di TT (43.5 vs 65%, P=0.1). In modo opposto, invece, nel gruppo ad alto rischio (104 pazienti), non sono stati riscontrati impatti significativi sulla PSF o su OS determinati dalla presenza del polimorfismo.

Concludendo, si può evincere che il polimorfismo rs4132601 su IKZF1, genotipo TT, riduca la PFS nei pazienti affetti da DLBCL in trattamento con R-CHOP o R-COP, soprattutto nei pazienti con basso/medio-basso rischio IPI.

Questo studio rappresenta il primo studio che correla le varianti su IKZF1 con DLBCL, per cui necessita di ulteriori indagini soprattutto per chiarire il meccanismo mediante cui questo polimorfismo influisce sul decorso clinico dei pazienti con questa patologia.

**Parole chiave:** IKZF1, DLBCL, polimorfismi genici, terapia R-CHOP

#### Riferimento bibliografico

[Bielska M](#) et al. *Int J Hematol* 2017 Sep 6 [Epub ahead of print].

---

## **POLIMORFISMI DEI GENI *MDR1* E *CYP3A5* SONO IN GRADO DI INFLUENZARE IL RISCHIO DI RICADUTA CITOGENETICA IN PAZIENTI CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA TRATTATI CON IMATINIB?**

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

La leucemia mieloide cronica (CML) è una neoplasia mieloproliferativa che colpisce le cellule staminali ematopoietiche. È caratterizzata dalla presenza del cromosoma di Philadelphia, che deriva da una traslocazione reciproca bilanciata tra i cromosomi 9 e 22. Il gene di fusione *BCR-ABL1* che ne risulta codifica per la proteina di fusione BCR-ABL1 (p210), con attività intrinseca tirosinchinasica ed avente un ruolo chiave nella patogenesi della CML. L'introduzione dell'inibitore della tirosina chinasi imatinib mesilato costituisce una pietra miliare nel trattamento della CML. L'imatinib è diretto selettivamente contro il dominio di tirosina chinasi della proteina di fusione BCR-ABL1 e ne blocca la fosforilazione, impedendo così l'attivazione di chinasi e la trasduzione del segnale. Attualmente l'imatinib è considerato il primo

farmaco di linea per il trattamento della CML. Nonostante l'eccellente efficacia di imatinib, una notevole porzione di pazienti non raggiunge la risposta terapeutica desiderata e alcuni sviluppano resistenza al farmaco, con conseguente ricaduta o progressione della malattia. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi alla base della risposta subottimale e della resistenza all'imatinib. Tra questi, la sovraespressione del gene *MDR1* che porta ad una maggiore attività della glicoproteina P (Pgp) e quindi ad una diminuzione della disponibilità di imatinib all'interno delle cellule tumorali. Inoltre, imatinib viene metabolizzato dagli enzimi microsomici CYP3A4 e CYP3A5 nel metabolita attivo CGP74588, che è un substrato della Pgp. La variabilità inter-individuale nel metabolismo e nel trasporto di imatinib può essere dunque ascrivibile, almeno in parte, a polimorfismi nei geni *MDR1* e *CYP3A5*. Questi possono influenzare la disponibilità del farmaco all'interno delle cellule tumorali, portando ad una risposta terapeutica inadeguata; tuttavia non è noto se siano in grado di influenzare anche il rischio di ricaduta citogenetica nei pazienti con CML. Al fine di chiarire questi aspetti, gli autori dello studio hanno valutato l'effetto di polimorfismi genetici nei geni *CYP3A5* e *MDR1* sul rischio di ricaduta citogenetica nei pazienti con CML in terapia con imatinib.

Pazienti con CML in fase cronica della malattia, in terapia con imatinib e che hanno completato cinque anni di follow-up dopo l'inizio del trattamento, sono stati arruolati in questo studio, condotto nell'Istituto di Rotary Cancer Hospital, All India Institute of Medical Sciences (New Delhi, India), da ottobre 2013 a febbraio 2016. Sono stati considerati 'casi' coloro che hanno avuto una ricidiva citogenetica; sono stati scelti come 'controlli' coloro con remissione citogenetica (senza la comparsa di una ricaduta citogenetica) durante il periodo di follow-up. Tutti i pazienti sono stati trattati con 400 mg di imatinib al giorno e la dose è stata adeguatamente modificata in base al peso, alla superficie corporea, all'età del paziente, alla risposta al trattamento e alla tossicità secondo protocollo basato sul National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e sulle linee guida europee di LeukemiaNet. La risposta citogenetica è stata valutata con la citogenetica convenzionale del midollo osseo. La risposta citogenetica completa (CCyR) è stata definita come l'assenza di cellule positive per il cromosoma di Philadelphia, con almeno 20 metafasi analizzate, utilizzando la tecnica di bandeggio con Giemsa. La ricaduta citogenetica è stata definita come la presenza di metafasi positive del cromosoma Philadelphia, nei pazienti che avevano già ottenuto CCyR. I pazienti inclusi nello studio sono stati genotipizzati per i seguenti polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs): C1236T (rs1128503), C3435T (rs1045642) e G2677T / A (rs2032582) nel gene *MDR1* e A6986G (rs776746) nel gene *CYP3A5*, mediante PCR-RFLP, convalidata con metodo di sequenziamento Sanger. La misurazione dei livelli di imatinib, dopo 24 ( $\pm$  4) ore della precedente dose di farmaco, è stata eseguita utilizzando metodo cromatografico LC-MS / MS. Infine sono state svolte le valutazioni statistiche considerando il valore  $p=0.05$  come soglia per la significatività.

Complessivamente 104 pazienti con CML in fase cronica (52 casi con ricidiva citogenetica e 52 controlli con remissione citogenetica sostenuta) sono stati inclusi nello studio. L'età media della popolazione di studio era di  $35,9 \pm 13,6$  anni. Tra i 104 pazienti, 75 (72%) erano maschi. La durata mediana del follow-up dei partecipanti allo studio dopo l'inizio della terapia con imatinib era di 75 mesi.

È stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con e senza ricaduta citogenetica per i polimorfismi *MDR1*-C1236T ( $p = .024$ ) e -C3435T ( $p = .01$ ). La frequenza del genotipo TT per gli SNPs *MDR1*-C1236T (68% vs 32%,  $p = 0,05$ ) e -C3435T (68% vs 32%,  $p = 0,005$ ) è stata superiore nei pazienti senza ricaduta citogenetica rispetto a quelli con ricaduta; la frequenza del genotipo CC per *MDR1*-C1236T (79% vs 21%,  $p = .02$ ) e -C3435T (73% vs 27%,  $p = 0,05$ ) è stata più alta nei pazienti con ricidiva citogenetica rispetto a quelli senza ricidiva. I pazienti con genotipo CC per il polimorfismo *MDR1*-C1236T avevano un rischio significativamente più elevato di ricaduta rispetto a quelli con i genotipi CT / TT [OR = 4.382, 95% CI (1.145, 16.774),  $p = .022$ ]. I portatori del genotipo TT per il polimorfismo *MDR1*-C3435T avevano un rischio significativamente più basso di ricaduta rispetto ai pazienti con altri genotipi [OR = 0.309, 95% CI (0.134, 0.708),  $p = .005$ ].

Tra i partecipanti allo studio è stata osservata una grande variabilità inter-individuale nei livelli circolanti di imatinib. I pazienti con ricidiva citogenetica avevano livelli significativamente inferiori di imatinib rispetto a quelli senza ( $1551,4 \pm 1324,1$  vs  $2154,2 \pm 1358,3$  ng / mL;  $p = 0,041$ ). Gli SNPs *MDR1*-C1236T e -C3435T influenzarono significativamente la sopravvivenza senza ricidiva. Il tempo mediano della ricaduta era significativamente maggiore nei pazienti con genotipo TT per questi polimorfismi, rispetto a quelli con altri genotipi.

La tossicità ematologica è stato il più comune evento avverso, indotto da imatinib, registrato: 51% dei partecipanti; inoltre il 46% ha avuto trombocitopenia, il 25% ha avuto neutropenia e il 4% ha avuto anemia. La riduzione della dose è stata richiesta nei pazienti con trombocitopenia (23%) e neutropenia (11%). L'incidenza di tossicità ematologica (60% vs 40%,  $p = 0,031$ ) e neutropenia (69% contro 31%,  $p = 0,024$ ) è stata superiore nei pazienti con recidiva citogenetica, rispetto a quelli senza recidiva citogenetica. Tra la tossicità non ematologica, l'aumento di peso è stato l'evento più comune (64% dei pazienti), seguito da sintomi gastrointestinali (18%) ed edema pedale (16%). Nell'analisi multivariata, il genotipo *MDR1*-C3435T TT [OR: 0.266; 95% CI (0,111-0,636);  $p = .003$ ] e i livelli di imatinib ( $p = .014$ ) sono emersi come predittori indipendenti della ricaduta citogenetica.

I livelli di imatinib riportati risultano significativamente inferiori nei pazienti con recidiva citogenetica. In accordo con gli studi precedenti, è stata osservata una grande variabilità inter-individuale nei livelli di farmaco. Responsabili di tale variabilità potrebbero essere SNPs dei geni *CYP3A5* e *MDR1*. Gli individui con genotipo GG, per la variante *CYP3A5*-A6986G, mostrano ridotta espressione dell'enzima *CYP3A5*; pertanto i pazienti con genotipo AA potrebbero avere bassi livelli imatinib nel sangue rispetto ai GG, influenzando così la risposta terapeutica. Tuttavia, in questo studio non è stata osservata alcuna associazione tra diversi genotipi del polimorfismo e il rischio di ricadute citogenetiche. Tra gli SNP del gene *MDR1*, è stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra i diversi genotipi dei polimorfismi C1236T e C3435T e il rischio di ricaduta citogenetica. I pazienti con genotipo CC per C1236T avevano bassi livelli di imatinib rispetto ai i TT, anche se la differenza non era statisticamente significativa. I pazienti con genotipo TT per C3435T avevano livelli significativamente più elevati di imatinib rispetto ai CC. Il polimorfismo C3435T è il principale polimorfismo funzionale del gene *MDR1*, in grado di influenzare i livelli di mRNA alterandone la stabilità. Gli individui con genotipo CC hanno una duplice espressione più elevata di Pgp rispetto ai TT. In presenza del genotipo TT sono stati osservati livelli inferiori di Pgp intestinale, diminuita specificità del substrato e livelli ridotti di mRNA; in questo studio, i pazienti con genotipo TT hanno mostrato un rischio significativamente più basso di ricadute citogenetiche rispetto agli altri genotipi. L'influenza dei polimorfismi nei geni *MDR1* e *CYP3A5* sul rischio di ricaduta citogenetica non è ancora stata riportata in letteratura, mentre è stata investigata l'influenza di questi polimorfismi in relazione al raggiungimento di CCyR e alla risposta molecolare maggiore (MMR). Come emerso dai risultati ottenuti da Dulucq et al., per lo SNP *MDR1*-C1236T (Blood 2008,112: 2024-2027), e da Maffioli et al., per la variante C3435T (Leuk Res 2011,35: 1014-1019), anche in questo studio i pazienti con genotipo CC, per gli SNPs *MDR1*-C1236T e -C3435T, sono risultati a maggior rischio di ricaduta rispetto a coloro con genotipo TT. Tra i limiti di questo studio è da considerare la natura non pienamente prospettica e la mancanza della valutazione della risposta molecolare in tutti i pazienti, infatti i dati sulla MMR erano disponibili solo per 50 pazienti. Inoltre, poiché in coloro con recidiva citogenetica la dose di imatinib era più elevata, non è stato confrontato l'effetto dei polimorfismi sui livelli di imatinib.

I polimorfismi C1236T e C3435T del gene *MDR1* e i livelli di imatinib influenzano significativamente il rischio di ricaduta citogenetica in pazienti con leucemia mieloide cronica trattati con imatinib.

**Parole chiave:** imatinib, leucemia mieloide cronica, *MDR1*, *CYP3A5*

#### Riferimento bibliografico

[Harivenkatesh N](#) et al. *Leuk Lymphoma* 2017, 58(9):1-9.

## MicroRNA COME PREDITTORI DI RISPOSTA CLINICA IN PAZIENTI CON CANCRO COLORETTALE METASTATICO IN TRATTAMENTO CON BEVACIZUMAB E FOLFOX

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il cancro coloretale (CRC) è una delle forme tumorali più frequentemente diagnosticate nel mondo. Malgrado i notevoli miglioramenti nei programmi di screening precoce, più del 5% di pazienti si presenta con malattia metastatica e spesso inoperabile. Nei casi di CRC metastatico (mCRC) la terapia prevede l'impiego di bevacizumab in combinazione con le chemioterapie standard (fluorouracile/capecitabina e

oxaliplatino), il che ha permesso di prolungare notevolmente la PFS di questi pazienti. Tuttavia, la somministrazione non selettiva di queste combinazioni terapeutiche può risultare in benefici modesti e tossicità. In questo ambito, i miRNA potrebbero rivelarsi ottimi biomarcatori sia dal punto di vista diagnostico, prognostico e predittivo. Date le suddette premesse, lo scopo di questo lavoro è stato quello di identificare miRNA associati con PFS in pazienti con mCRC, trattati con bevacizumab /FOLFOX (5-fluorouracile/leucovorina/oxaliplatino).

Sono stati arruolati un totale di 61 pazienti caucasici, metastatici e inoperabili, di cui 20 impiegati come coorte di *discovery* e 41 come coorte di validazione. I pazienti sono stati divisi in base alla risposta clinica in i) completa o parziale (responsivi) e ii) malattia stabile o in progressione (non responsivi). Analizzando i profili di espressione dei 20 pazienti (di cui 10 responsivi e 10 non responsivi) sono stati identificati un totale di 67 miRNA differenzialmente espressi ( $p < 0.005$ ). Da questi, sulla base del fold-change e del p value (fold change  $> 2$ ,  $P < 0.05$ ), sono stati selezionati sette miRNA (hsa-miR-642a-3p, hsa-miR-877-5p, hsa-miR-92b-3p, hsa-miR-3156-5p, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-125a-5p) per le validazioni indipendenti. Di questi, solo quattro (hsa-miR-92b-3p, hsa-miR-3156-5p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-125a-5p) hanno mantenuto la significatività nel gruppo di validazione. Nello specifico, i quattro miRNA erano up-regolati nei pazienti responsivi; i restanti tre miRNA non raggiungevano la significatività statistica. L'analisi di Kaplan-Meier ha poi confermato che livelli più alti di hsa-miR-92b-3p, hsa-miR-3156-5p, hsa-miR-10a-5p e hsa-miR-125a-5p erano associati con PFS maggiori (hsa-miR-92b-3p,  $p = 0.007$  HR=2.22, 95%CI 1.18-4.17; hsa-miR-3156-5p,  $p = 0.005$  HR=2.26 95%CI 1.10-4.63; hsa-miR-10a-5p,  $p = 0.0001$  HR=2.81 95%CI 1.45-5.43; hsa-miR-125a-5p,  $p = 0.0008$  HR=2.65 95%CI 1.32-5.31). Successivamente, l'analisi della curva ROC ha rivelato che l'impiego dei 4 miRNA permetteva di identificare i pazienti che rispondevano al trattamento bevacizumab /FOLFOX con una sensibilità dell'82% e una specificità del 64% (AUC=0.802,  $P = 0.008$ , cut-off value = -0.466).

Lo studio ha permesso di identificare una firma epigenetica di miRNA con potere predittivo per la risposta clinica. Tuttavia, come gli stessi autori suggeriscono, ci sono una serie di limitazioni allo studio. Infatti, la coorte di validazione è di solo 41 casi e non offre un adeguato potere statistico per supportare i risultati presentati; inoltre tutti i pazienti sono stati arruolati da un unico centro. Di conseguenza, per validare realmente i risultati qui presentati si rende necessario un gruppo di validazione più ampio e possibilmente prospettico. Va inoltre sottolineato che al momento della resezione chirurgica i pazienti erano già stati trattati con bevacizumab /FOLFOX, come descritto nel lavoro di Saltz LB et al. (*J Clin Oncol* 2008, 26(12):2013-9); di conseguenza è ipotizzabile che l'espressione dei miRNA sia stata modificata dal trattamento farmacologico. Sarebbe stato interessante analizzare i livelli di espressione pre-trattamento per comprendere se questi miRNA potessero essere impiegati per stratificare i pazienti – e quindi predire tossicità e benefici – prima dell'inizio del regime farmacologico.

In conclusione, lo studio ha permesso di identificare quattro miRNA up-regolati nel tumore di pazienti con mCRC, responsivi al regime terapeutico bevacizumab /FOLFOX.

**Parole chiave:** cancro coloretale metastatico, regime bevacizumab /FOLFOX, miRNA

#### Riferimento bibliografico

[Kiss I](#) et al. *Oncol Lett* 2017, 14(1):743-750

## UN POLIMORFISMO DEL *LONG NON-CODING RNA GAS5* PREDICE UNA PROGNOSI NEGATIVA IN PAZIENTI CINESI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA INFLUENZANDO LA RICOSTITUZIONE EMATOPOIETICA

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

La leucemia mieloide acuta (AML) è un tumore del sangue caratterizzato da un'eterogeneità genetica e disordini clonali delle cellule staminali ematopoietiche. La terapia di induzione della remissione, ottenibile nel 70-80% dei casi, prevede l'utilizzo di citarabina e antracicline in combinazione.

La chemioterapia di induzione e di consolidamento potrebbe portare alla comparsa di diversi effetti collaterali come la mielosoppressione, infezioni e tossicità non-ematologica. Quest'ultima potrebbe prevenire la ricostruzione ematopoietica influenzando, ad esempio, la maturazione delle piastrine e dei neutrofili e aumentando in questo modo il rischio di emorragie e infezioni. La velocità della ricostruzione ematopoietica è usata per misurare la gravità degli effetti collaterali in seguito a chemioterapia nei pazienti affetti da AML. Il recupero delle piastrine è definito come il primo giorno in cui la conta piastrinica ritorna maggiore di  $20 \times 10^9/L$  senza trasfusioni per sette giorni.

Diversi studi dimostrano che i *long non-coding* RNA (lncRNA) giocano un importante ruolo in quasi tutte le fasi del ciclo cellulare oltre che nell'eziologia di alcune patologie tra le quali il cancro. Polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei geni che codificano per lncRNA potrebbero portare a delle alterazioni in grado di influenzare la progressione della malattia e la risposta farmacologica. Lo scopo di questo lavoro è di individuare degli SNP in 5 lncRNA maggiormente espressi nelle cellule di pazienti affetti da AML.

Lo studio è stato condotto su 313 pazienti cinesi arruolati presso il Dipartimento di ematologia dell'Ospedale di Xiangya da maggio 2009 a dicembre 2014. Tutti i pazienti sono stati diagnosticati e classificati secondo i criteri FAB. I pazienti hanno un follow-up medio di 586 giorni (42-2090 giorni). La remissione completa (CR) è stata usata per valutare la risposta farmacologica. La sopravvivenza complessiva (OS) e la sopravvivenza libera da recidive (RFS) sono stati usati come indici di esito della malattia.

Inoltre sui campioni di sangue venoso periferico di 40 pazienti affetti da AML di nuova diagnosi, quindi prima dell'inizio del trattamento, sono state isolate le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) per le analisi di espressione genica dei lncRNA presi in esame.

Mediante l'utilizzo del database GEO sono stati individuati 5 lncRNA che sono maggiormente espressi nelle cellule di pazienti affetti da AML: *GAS5*, *SRA-1*, *WT1-AS*, *MALAT1* e *H19*. Inoltre, usando il software haploview 4.2 sono stati selezionati diversi SNP candidati dei lncRNA sopracitati.

I risultati di analisi univariata hanno mostrato che il polimorfismo rs55829688 T/C (-189 T>C) nel promotore del gene *GAS5* è l'unico significativamente associato con l'OS nei pazienti affetti da AML ( $p=0.032$ ). La media di OS dei pazienti con genotipo TC+TT è di 1039 giorni (95% intervallo di confidenza (CI):919-1159) che risulta essere notevolmente più alta rispetto ai pazienti con genotipo CC (media: 673 giorni, 95% CI:439-906 giorni,  $p=0.05$ ).

I pazienti con genotipo TC e TT sono stati combinati in un unico gruppo e comparati in un modello di regressione di Cox in cui il tasso di rischio (hazard ratio) di OS per i pazienti con genotipo CC è di 1.86 (95% CI:1.113-3.114,  $p=0,018$ ). Il polimorfismo rs55829688 infine risulta non essere associato con RFS ( $p=0.57$ ) o CR ( $p=0.74$ ) in seguito a chemioterapia.

I PBMC di 40 pazienti sono stati usati per quantificare l'espressione del lncRNA *GAS5*. I pazienti con genotipo CC ( $n=6$ ) hanno mostrato una maggiore espressione di *GAS5* statisticamente significativa rispetto ai pazienti con genotipo TT ( $n=17$ ,  $p=0.011$ ) e con genotipo TC ( $n=17$ ,  $p=0,008$ ). Non si osservano differenze di espressione tra i genotipi TC e TT ( $p=0.836$ ), mentre i pazienti con genotipo CC mostrano una maggiore espressione del lncRNA quando comparati con l'intero gruppo T (TC+TT,  $p=0.025$ ).

Il tempo mediano di *recovery* delle piastrine e neutrofili misurato dal primo giorno di terapia è stato di 21 e 18 giorni, rispettivamente. I pazienti con genotipo CC hanno mostrato, in seguito a chemioterapia d'induzione, un tempo di *recovery* piastrinico più lungo rispetto ai pazienti con genotipo TC+TT (tempo medio: 22 vs 13 giorni,  $p=0.040$ ).

In conclusione, è stato dimostrato che in pazienti affetti da AML, il polimorfismo rs55829688 potrebbe essere considerato un fattore prognostico negativo per l'OS. L'analisi di espressione genica di *GAS5* sui PBMC dei pazienti mostra, inoltre, che il genotipo CC del polimorfismo rs55829688 determina un'augmentata attività del promotore del lncRNA. I risultati indicano anche che il polimorfismo potrebbe essere associato a un maggior tempo di *recovery* piastrinico e quindi determinare un peggioramento delle reazioni avverse alla chemioterapia.

**Parole chiave:** *growth arrest specific 5*, polimorfismo a singolo nucleotide, leucemia linfoblastica acuta, *long non-coding* RNA, promotore

#### Riferimento bibliografico

Yan H et al. *Leuk Lymphoma* 2017, 58(8):1948-57.



**NEUROLOGIA****POLIMORFISMI GENETICI FARMACODINAMICI INFLUENZANO LE REAZIONI AVVERSE ALL'ALOPERIDOLO IN PAZIENTI CON DISTURBO DA ABUSO DI ALCOOL**

A cura della Dott.ssa Donatella Carretta

Le linee-guida raccomandano l'aloiperidolo per il trattamento dei disturbi da abuso di alcol nei pazienti con psicosi correlate all'alcol. L'uso di aloiperidolo può causare una varietà di reazioni avverse (distonia, tremore, rigidità, acinesia, acatisia, ecc.). L'azione antipsicotica dell'aloiperidolo è dovuta al blocco dei recettori D2 del *pathway* mesolimbico della dopamina, mentre le reazioni avverse sono associate al blocco dei recettori D2 striatali. I recettori D2 per la dopamina sono codificati dal gene *DRD2*. Il polimorfismo Taq1A (rs1800497; g.32806C>T) del gene *DRD2* riduce la densità dei recettori D2 striatali e probabilmente altera la loro affinità. I risultati di studi *in vitro* e *in vivo* indicano una riduzione del 40% nella densità dei recettori D2 striatali nei portatori dell'allele variante T (anche chiamato allele A1) del polimorfismo rs1800497. I portatori dell'allele variante T hanno un rischio minore di sviluppare discinesie. I risultati di due meta-analisi mostrano un'augmentata frequenza di sviluppo di discinesia tardiva in pazienti con allele C (A2) rispetto ai portatori dell'allele variante T. Al tempo stesso, i soggetti con allele C hanno un aumento del 30% di rischio di sviluppare discinesia, mentre i portatori di due alleli C hanno un ulteriore aumento del rischio del 30%. Pertanto, i soggetti omozigoti CC hanno un rischio più elevato di sviluppare discinesia tardiva rispetto ai pazienti omozigoti TT.

Il trasportatore della dopamina (codificato dal gene *SCL6A3* o *DAT1*) è un trasportatore transmembrana coinvolto nella ricaptazione della dopamina dallo spazio sinaptico. I polimorfismi del gene *DAT* alterano pertanto la concentrazione di dopamina nello spazio sinaptico e influenzano la trasmissione dell'impulso nervoso. Il polimorfismo rs28363170 del gene *SCL6A3* è il più studiato: i pazienti con differenti varianti alleliche di questo polimorfismo hanno un differente tasso di sviluppo di reazioni avverse al farmaco.

Un altro gene correlato alla farmacologia della dopamina, esaminato in diversi studi farmacogenetici riguardanti la discinesia tardiva, è il gene che codifica per la catecol-O-metiltransferasi (*COMT*). La dopamina viene rimossa dalla fessura sinaptica dal processo di ricaptazione presinaptica, ma può anche essere degradata dalla *COMT*. Questo meccanismo secondario di degradazione della dopamina tramite *COMT* è dominante nella corteccia frontale. Uno dei polimorfismi funzionali nel gene che codifica la *COMT* è il polimorfismo codificante non sinonimo rs4680 (Val158Met). La presenza dell'allele *met* riduce l'attività della *COMT* del 25% rispetto all'attività dell'enzima che contiene valina. Questo risulta in concentrazioni sinaptiche della dopamina inferiori nei portatori dell'allele *val* a causa della rapida degradazione. Il blocco dei recettori per la dopamina ad opera degli antipsicotici è seguito da un aumento compensatorio della densità dei recettori che risulta in una ipersensibilità, che a sua volta determina lo sviluppo di discinesia. Poiché i portatori dell'allele *val* hanno concentrazioni sinaptiche di dopamina inferiori, l'uso di antipsicotici riduce ulteriormente il legame con i recettori della dopamina. Questo determina una risposta compensatoria con conseguente discinesia.

Lo scopo del presente studio è valutare la correlazione tra i polimorfismi genetici *DRD2*, *SLC6A3* (*DAT*) e *COMT* e lo sviluppo di reazioni avverse al farmaco nei pazienti con un disturbo da abuso di alcol in terapia con aloiperidolo.

Lo studio includeva 64 pazienti maschi (età media 41,38±10,14 anni; mediana 40 anni) con un disturbo da abuso di alcol. Durante l'esacerbazione dell'uso compulsivo di alcol i pazienti hanno ricevuto aloiperidolo in compresse (44 pazienti) o tramite iniezione (19 pazienti) alla dose di 5 mg al giorno. Criteri di inclusione: terapia con aloiperidolo per 5 giorni ed età di 18-75 anni. Criteri di esclusione: concomitante assunzione di altri antipsicotici, valori di creatinina clearance <50 mL/min, creatininemia ≥1.5 mg/dL, peso corporeo <60 kg o >100 kg o presenza di controindicazioni all'uso di aloiperidolo.

La genotipizzazione dei polimorfismi rs4680, rs1800497, rs1124493, rs2242592, rs2298826 e rs2863170 è stata effettuata tramite *CFX96 Touch Real Time System* con *CFX Manager software of Bio-Rad Laboratories Inc.* (Hercules, CA, USA) e "SNP-screen" sets of "Syntol" (Moscow, Russia). L'efficacia dell'aloperidolo è stata valutata usando la *Scale of Pathological Addiction* e la sicurezza dell'aloperidolo tramite la *UKU Side-Effect Rating Scale* e la *Simpson-Angus Scale* per i sintomi extrapiramidali. La somministrazione delle scale di valutazione è stata effettuata il giorno precedente la terapia con aloperidolo e dopo 5 giorni di terapia.

I risultati del presente studio hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa nell'intensità delle reazioni avverse all'aloperidolo nei pazienti con genotipi 9/10 e 10/10 del marker polimorfico *SLC6A3* rs28363170. Nei pazienti che ricevevano aloperidolo in compresse è stato osservato un aumento del punteggio della *UKU Side-Effect Rating Scale* di  $9,96 \pm 2,24$  (10/10) versus  $13 \pm 2,37$  (9/10;  $p < 0,001$ ) e della *Simpson-Angus Scale* di  $5,04 \pm 1,59$  (10/10) versus  $6,41 \pm 1,33$  (9/10;  $p = 0,006$ ).

I risultati del presente studio rilevano una differenza statisticamente significativa nella sicurezza della terapia con aloperidolo nei pazienti con i genotipi 9/10 e 10/10 del marker polimorfico *SLC6A3* rs28363170 che hanno ricevuto aloperidolo per 5 giorni. Questi dati sono in accordo con due precedenti studi effettuati in un gruppo di pazienti con schizofrenia, ma sono in contrasto con altri studi. I motivi di tale discrepanza possono essere dovuti a diversi fattori che possono influenzare l'espressione genica, per esempio, il genere, l'etnia, terapie concomitanti, la dieta, ecc. È importante sottolineare che i risultati del presente studio non rilevano differenze significative nell'efficacia della terapia con aloperidolo nei pazienti con genotipi 9/10 e 10/10 ( $p = 0,094$  e  $p = 0,856$  per i gruppi trattati con aloperidolo compresse e iniezioni, rispettivamente). Questo dato potrebbe essere attribuito ai cambiamenti nella densità dei recettori D2 solo nel sistema extrapiramidale (ma non nel sistema mesolimbico) o alla bassa sensibilità della scala utilizzata per valutare l'efficacia del farmaco.

Per gli altri geni il presente studio non ha rilevato differenze significative tra i pazienti, in particolare relativamente al polimorfismo rs4680 del gene *COMT*. Questo dato è in accordo con altri studi, sebbene differisca dalla conclusione di una precedente meta-analisi. Una delle possibili ragioni potrebbe risiedere nelle differenti caratteristiche della popolazione di pazienti esaminata: i pazienti del presente studio sono affetti da un disturbo da abuso di alcol, mentre la meta-analisi include dati di pazienti con schizofrenia.

I presenti dati non mostrano infine differenze significative relative ai polimorfismi rs1800497, rs1124493 e rs2242592 del gene *DRD2*, in accordo con i risultati della maggior parte degli studi che hanno investigato la correlazione tra il polimorfismo di questo gene e l'efficacia e sicurezza dell'aloperidolo.

In conclusione, il presente studio mostra che il polimorfismo rs28363170 del gene *SCL6A3* può influenzare la sicurezza della terapia con aloperidolo in una popolazione di pazienti con disturbo da abuso di alcol e che tale fattore dovrebbe essere tenuto in considerazione nella scelta del farmaco e del dosaggio.

**Parole chiave:** aloperidolo, farmacogenetica, *DRD2*, *COMT*, *DAT*, dipendenza da alcol, disturbo da abuso di alcol

#### Riferimento bibliografico

[Zastrozhin MS](#) et al. *Pharmacogenomics Pers Med* 2017,10: 209-15

---

## CORRELAZIONE TRA I POLIMORFISMI GENETICI DEL CITOCROMO P450 2C19 E LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON ESCITALOPRAM NEL DISTURBO DI PANICO

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il disturbo di panico (DP) è uno dei disturbi d'ansia più frequenti ed è caratterizzato dalla presenza di attacchi di panico ricorrenti, preoccupazione persistente e sintomi somatici. L'escitalopram è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) ampiamente utilizzato nel trattamento dei disturbi d'ansia. Il trattamento con escitalopram è associato ad un maggiore miglioramento clinico rispetto ad altri SSRI nei pazienti con disturbo depressivo maggiore (MDD) e disturbi d'ansia, incluso il DP. Nello specifico, è stato riportato che una dose fissa di 10 mg/die di escitalopram possa ridurre i sintomi del DP dopo due settimane di trattamento. Un altro studio ha suggerito che il trattamento con escitalopram sia associato ad una risposta

più rapida rispetto a quella ottenuta con altri SSRI nei pazienti affetti da depressione maggiore. La risposta al trattamento con escitalopram potrebbe in parte essere associata a varianti dei geni che codificano per gli enzimi del citocromo P450 (CYP). In particolare, l'escitalopram è ampiamente metabolizzato a livello epatico dall'isoenzima CYP2C19. Ad oggi sono state individuate oltre 35 varianti genetiche del *CYP2C19*, e tra queste le varianti *CYP2C19\*1*, *CYP2C19\*2* e *CYP2C19\*3* sono frequenti nelle popolazioni asiatiche. Le varianti del *CYP2C19* sono state associate a diversi fenotipi, quali i metabolizzatori estesi (EM, *CYP2C19\*1\*1*), intermedi (IM, *CYP2C19\*1\*2* o *CYP2C19\*1\*3*), lenti (PM, *CYP2C19\*2\*2*, o *CYP2C19\*2\*3*) e ultrarapidi (UM, *CYP2C19\*17\*17* o *CYP2C19\*1\*17*). Il fenotipo PM è stato associato a concentrazioni plasmatiche medie più alte di citalopram ed escitalopram nei pazienti affetti da depressione. Inoltre, i pazienti affetti da depressione maggiore che hanno il fenotipo PM sembrano mostrare una risposta più precoce al trattamento rispetto agli EM nel periodo compreso tra due e quattro settimane dall'inizio del trattamento, ma non dopo otto settimane di trattamento. Sulla base di queste evidenze, è stato ipotizzato che il genotipo del *CYP2C19* possa influenzare la concentrazione plasmatica di escitalopram allo *steady state*, e che questo effetto possa essere associato alla risposta precoce al trattamento. Tuttavia, ad oggi gli studi disponibili non hanno evidenziato un potenziale impatto dei polimorfismi del *CYP2C19* sulla risposta precoce all'escitalopram nei pazienti affetti da DP. Gli autori del presente studio hanno valutato l'associazione tra il fenotipo del *CYP2C19* e l'efficacia dell'escitalopram nei pazienti con DP, con l'obiettivo di elucidare i possibili meccanismi biologici coinvolti nella risposta precoce a questo farmaco.

Lo studio osservazionale, prospettico e in aperto è stato condotto presso tre ospedali generali e un ospedale psichiatrico a Tianjin, Cina, tra Maggio 2015 e Marzo 2016. Sono stati arruolati in maniera consecutiva pazienti, maschi e femmine, di età compresa tra 18 e 65 anni, che presentassero una diagnosi di DP in accordo con i criteri del DSM-V. I criteri di inclusione comprendevano diagnosi di DP, punteggio minimo di 14 sulla *Hamilton Anxiety Scale* (HAMA-14) e punteggio minimo di 10 sulla versione cinese della *Panic Disorder Severity Scale* (PDSS-CV). I criteri di esclusione comprendevano: 1) evidenza di malattie somatiche severe (ad esempio malattie cardiovascolari), 2) comorbidità con disturbi psichiatrici o disturbi da abuso di sostanze, e 3) trattamento con antidepressivi come SSRI o inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina nelle quattro settimane precedenti, oppure psicoterapia durante le otto settimane di trattamento con escitalopram. Il trattamento con altri farmaci sedativo-ipnotici inclusi zopiclone (7,5 mg/die) e zolpidem (10 mg/die) era consentito per una durata non superiore alle due settimane in caso di disturbi del sonno. Il trattamento con clonazepam e alprazolam non era consentito.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose fissa di 10 mg/die di escitalopram per otto settimane. La severità dei sintomi è stata valutata con le scale PDSS-CV e HAMA-14 al *baseline* e alla seconda, quarta e ottava settimana. La scala PDSS-CV valuta con un punteggio da 0 a 4 sette *item* (frequenza degli attacchi di panico e dolore da essi provocato, ansia anticipatoria, evitamento, somatoestesia, funzionamento sociale e funzionamento occupazionale). L'HAMA-14 valuta con un punteggio da 0 a 4 quattordici *item*. Punteggi più alti indicano una maggiore severità dei sintomi d'ansia. La risposta precoce al trattamento è stata definita come una riduzione di almeno il 40% per il punteggio PDSS-CV o di almeno il 50% per il punteggio della scala HAMA-14 tra la seconda e la quarta settimana, rispetto al *baseline*. I polimorfismi *CYP2C19\*2* (rs4244285; 681G>A), *CYP2C19\*3* (rs4986893; 636G>A) e *CYP2C19\*17* (rs11188072; 3402C>T) sono stati genotipizzati su DNA estratto da sangue venoso. I pazienti sono stati classificati come PM (\*2/\*2, \*3/\*3 e \*2/\*3), EM (\*1/\*1), IM (\*1/\*2 e \*1/\*3) o UM (\*17\*17). L'associazione del fenotipo con la risposta è stata valutata utilizzando il test di Kruskal-Wallis.

Lo studio ha arruolato 96 pazienti affetti da DP: 36 uomini (età: 46,7 ± 11,3 anni) e 54 donne (età: 47,5 ± 10,1 anni). L'analisi finale è stata condotta su 78 pazienti (32 uomini e 46 donne), in quanto 12 pazienti si sono ritirati dallo studio e per 6 non è stato possibile completare le valutazioni.

La percentuale di EM è risultata superiore (43,6%) a quella dei PM (10,2%). L'allele *CYP2C19\*1* è risultato più frequente (66,7%) rispetto agli alleli *CYP2C19\*2* (28,8%) e \*3 (4,5%). Non è stato identificato nessun paziente omozigote per l'allele *CYP2C19\*17*.

Rispetto ai pazienti con fenotipo EM, quelli con fenotipo PM hanno mostrato una percentuale più elevata di risposta alla seconda (62,5% vs 23,5%,  $p < 0,05$ ) e alla quarta settimana (100% vs 55,9%,  $p < 0,05$ ) ma non all'ottava (100% vs 79%,  $p > 0,05$ ). Inoltre, rispetto ai pazienti con fenotipo EM, quelli con fenotipo PM hanno mostrato più alti tassi di riduzione degli *score* rispetto al *baseline* alla quarta (PM: 68,78 ± 9,04 vs

EM:  $49,66 \pm 20,77$ ,  $p < 0,05$ ) e all'ottava settimana (PM:  $84,3 \pm 9,81$  vs EM:  $63,12 \pm 22,60$ ,  $p < 0,05$ ) ma non alla seconda settimana (PM:  $42,50 \pm 8,61$  vs EM:  $32,45 \pm 17,99$ ).

I risultati preliminari di questo studio hanno mostrato per la prima volta un'associazione tra i polimorfismi del *CYP2C19* e la risposta al trattamento con escitalopram in pazienti cinesi affetti da DP. In particolare, i pazienti con fenotipo PM hanno mostrato una risposta precoce rispetto ai pazienti EM e IM. Questo risultato è in linea con quanto osservato da studi precedenti condotti in pazienti affetti da depressione maggiore.

I limiti dello studio comprendono l'assenza di misurazioni delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram, la mancanza di consenso in letteratura sui criteri da utilizzare per definire la risposta precoce al trattamento con escitalopram e la scelta di un protocollo di trattamento a dose fissa (10 mg/die). Inoltre, non è stato valutato il ruolo di varianti di altri enzimi coinvolti nel metabolismo dell'escitalopram, come il *CYP2D6*.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra il fenotipo metabolizzatore lento del *CYP2C19* e la risposta precoce al trattamento con escitalopram in pazienti cinesi affetti da disturbo di panico.

**Parole chiave:** escitalopram, disturbo di panico, *CYP2C19*

#### Riferimento bibliografico

He Q et al. *Pharmacogenet Genomics* 2017, 27:279-84.

## EFFETTO DEI POLIMORFISMI GENETICI DEI GENI *ABCB1*, *ABCC2*, *UGT2B7* E *HNF4A* SULLE CONCENTRAZIONI E SULL'EFFICACIA DI OXCARBAZEPINA IN PAZIENTI AFFETTI DA EPILESSIA

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

L'oxcarbazepina (OXC) è un farmaco antiepilettico (*antiepileptic drug*, AED) di nuova generazione usato per lo più nel trattamento dell'epilessia parziale (Smith PE. *Seizure* 2001;10:87–91). Un'ampia variabilità nelle dosi di mantenimento giornaliere e nelle concentrazioni plasmatiche è stata osservata in pazienti trattati con OXC e la predisposizione genetica può essere un fattore importante. La glicoproteina-P (gp-P) codificata dal gene *MDR1* o *ABCB1* e la *multidrug resistance-associated protein* (MRP) codificata dal gene *ABCC2* sono importanti per il trasporto degli AED attraverso la barriera emato-encefalica. Entrambi i trasportatori sono iper-espressi nel cervello di pazienti con epilessia resistente (Feldmann M et al. *Lancet Neurol* 2013, 12(8):777–85; Liu JY et al. *Brain* 2012, 135(Pt. 10):3115–3; Aronica E et al. *Epilepsia* 2004, 45(5):441–51). I polimorfismi dei geni *ABCB1* e *ABCC2* sono stati associati con un'alta incidenza di epilessia farmaco-resistente probabilmente per una modifica dell'attività dei trasportatori con conseguente riduzione delle concentrazioni plasmatiche (Shaheen U et al. *Epilepsy Res* 2014, 108(2):251–6; Xue T, Lu ZN. *Genet Mol Res* 2016, 15(4)). L'OXC, una volta assorbita dal tratto gastrointestinale, viene ridotta a mono-idrossi-derivato (MHD), il principale metabolita attivo. L'eliminazione avviene per via renale per lo più dopo formazione di prodotti di glucuronazione grazie all'attività dell'UDP-glucuroniltrasferasi (UGT). I polimorfismi del gene *UGT2B7* possono contribuire alla variabilità delle concentrazioni e di risposta all'OXC (Ma CL et al. *Pharmacogenomics* 2015, 16(4):347–60; Armijo JA et al. *Ther Drug Monit* 2005, 27:199–204; Shorvon S. *Seizure* 2000, 9:75–9; Lu Y et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2017, 73(3):307–15). Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'associazione tra varianti genetiche (SNP dei geni *ABCB1 rs1045642*, *ABCC2 rs2273697*, *UGT2B7 rs7439366*, e *HNF4a rs2071197*) e la farmacocinetica e l'efficacia dell'OXC.

Tra gennaio 2012 e luglio 2015 sono stati arruolati 116 pazienti cinesi Han affetti da epilessia parziale, trattati con OXC in monoterapia da più di un mese, con funzione renale ed epatica nella norma. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento e successivamente ogni 3 mesi. Una buona efficacia è stata definita come assenza di convulsioni o riduzione del 50% o più per almeno un anno; una ridotta efficacia è stata definita come nessun cambiamento o riduzione inferiore al 50% nella frequenza degli episodi o aggiunta di un altro AED in associazione. Tra i geni candidati, l'*ABCB1 rs1045642* CC è stato associato con concentrazioni più elevate di OXC rispetto ai genotipi CT e TT ( $p=0,02$ ). L'associazione è rimasta statisticamente significativa anche dopo aggiustamento per altri co-fattori (sesso, durata di malattia, storia familiare e tipo di epilessia;  $p=0,04$ ). Inoltre, i portatori del genotipo *ABCB1*

*rs1045642* CC hanno avuto un maggior tasso di risposta rispetto ai portatori dei genotipi CT ( $p=0.025$ ) e TT ( $p=0.022$ ). Gli altri geni non hanno mostrato associazione con le concentrazioni di OXC. I portatori del genotipo *UGT2B7 rs7439366* hanno mostrato una correlazione solo con una migliore efficacia (C versus T  $p=0.036$ ).

Questo studio dimostra la presenza di un'associazione significativa tra il polimorfismo *rs1045642* del gene *ABCB1* e le concentrazioni di OXC e l'*outcome* di pazienti cinesi Han affetti da epilessia. Diversi studi hanno riportato in precedenza una correlazione tra questo polimorfismo e la farmacocinetica di AED (Meng HM et al. *Epilepsy Behav* 2011, 21(1):27–30; Lovric M et al. *Ther Drug Monit* 2012, 34(5):518–25; Keangpraphun T et al. *J Clin Pharm Ther* 2015, 40(3):315–9) ma pochi si sono focalizzati sull'OXC. Da questo studio emerge che gli omozigoti *wild-type* potrebbero richiedere più basse dosi di mantenimento per raggiungere livelli plasmatici adeguati. Il polimorfismo sembra determinare un cambiamento conformazionale che può alterare la funzione della gp-P (Kimchi-Sarfaty C et al. *Science* 2007, 26:525–8). Il polimorfismo *UGT2B7 rs7439366* è stato invece associato solo con l'*outcome* di trattamento. Uno studio recente ha rivelato che i portatori della variante *I399 C>T dell'UGT1A9* presentavano concentrazioni plasmatiche di MHD più basse e uno scarso controllo degli episodi convulsivi (Lu Y et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2017, 73(3):307–15).

In conclusione, questo studio mostra l'importanza della valutazione dei polimorfismi genetici per predire le variazioni interindividuali e personalizzare la terapia a base di oxcarbazepina.

Limiti dello studio sono rappresentati dalla mancanza della valutazione delle concentrazioni di MHD e dal fatto che molti altri fattori possono influenzare la farmacocinetica dell'OXC e l'*outcome* del trattamento. Inoltre il campione di pazienti arruolati non era abbastanza ampio.

**Parole chiave:** epilessia, *ABCB1*, *ABCC2*, *UGT2B7* e *HNF4*□, oxcarbazepina

#### Riferimento bibliografico

[Shen C](#) et al. *Seizure* 2017, 51:102-6

## CARDIOVASCOLARE

### VARIABILITÀ INTERINDIVIDUALE NELL'ESPOSIZIONE AL DABIGATRAN E RIVAROXABAN: CONTRIBUTO DEI POLIMORFISMI ABCB1 E DELL'INTERAZIONE CON LA CLARITROMICINA

A cura della Dott.ssa Valeria Conti

I nuovi anticoagulanti orali (*Direct Oral Anticoagulant, DOAC*) inibiscono in modo diretto, rapido e reversibile la trombina (il dabigatran) oppure il fattore Xa (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban). Recentemente, sia in volontari sani sia in pazienti sono state riportate interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti ed è stata accertata una certa variabilità nella risposta alla terapia con tali farmaci. Il dabigatran e il rivaroxaban sono substrato della glicoproteina P (P-gp), codificata dal gene *ABCB1* e il rivaroxaban è metabolizzato dall'isoforma enzimatica *CYP3A4*. Alcuni SNPs nel gene *ABCB1* sono stati associati con alterazioni farmacocinetiche e reazioni avverse di vari farmaci substrato della P-gp. Uno studio *genome-wide* (Paré G et al. *Circulation* 2013, 127(13):1404-12) ha dimostrato che i portatori dello SNP *ABCB1-rs4148738* (in *linkage disequilibrium* con *rs1045642*) mostravano una concentrazione plasmatica di dabigatran maggiore dei *wild type*, evidenziando un possibile effetto di tali polimorfismi nell'influenzare la farmacocinetica del farmaco.

Lo scopo di questo studio è stato valutare se i polimorfismi *ABCB1*, precisamente l'aplotipo (2677-3435) formato dagli SNP *rs2032582* e *rs1045642*, influenzino la variabilità della farmacocinetica del dabigatran e

del rivaroxaban. Inoltre, gli autori hanno studiato l'effetto di tale aplotipo sulla farmacocinetica del dabigatran e rivaroxaban in concomitanza con la somministrazione di claritromicina che inibisce la P-gp e il CYP3A4 in maniera moderata e forte, rispettivamente.

Lo studio, randomizzato-aperto-cross-over, è stato realizzato a Parigi in due centri e in due fasi. Sono stati selezionati 60 volontari sani, tutti maschi dai 18 ai 45 anni con un indice di massa corporea compreso tra 18 e 28 kg/m<sup>2</sup>. Dopo aver eseguito lo screening, tramite discriminazione allelica in Real-time PCR, la popolazione è stata suddivisa in tre gruppi: *wild type* (P-gp 0), eterozigoti (P-gp 1) e omozigoti mutati (P-gp 2).

Durante la prima fase (cross-over) ciascun soggetto arruolato ha ricevuto uno dei due anticoagulanti uno a una prima visita (V1) e l'altro a una seconda visita (V2); le due somministrazioni sono state intervallate da un periodo di *washout* di 8 giorni. Dopo aver completato questa prima fase, i soggetti arruolati sono entrati nella seconda per ricevere claritromicina 1g bid per 5 giorni terminati i quali (V3), ciascun individuo ha ricevuto una singola dose di dabigatran (40 mg) o rivaroxaban (300 mg). Anche le visite V2 e V3 sono state separate da un periodo di *washout* di 8 giorni e una valutazione di sicurezza è stata svolta alla fine dello studio (visita V4). Campioni serati (a 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 e 24h) di sangue intero sono stati prelevati in tubi contenenti citrato dopo la somministrazione di farmaco per effettuare le analisi di farmacocinetica mediante cromatografia liquida ad alta performance (UPLC) accoppiata a spettrometria di massa. Tutti i partecipanti hanno completato la fase di cross-over ma 3 non hanno terminato la fase claritromicina-DOAC.

Per quanto riguarda il dabigatran, gli eterozigoti e gli omozigoti mutati mostravano un aumento rispettivamente del 25% e 28% dell'AUC e un aumento rispettivamente del 13% e del 33% della C<sub>max</sub> rispetto ai *wild type*. La co-somministrazione di claritromicina ha comportato un aumento del 100% dell'AUC del dabigatran e questo effetto è risultato essere indipendente dal genotipo ABCB1.

Per quanto riguarda il rivaroxaban, gli eterozigoti e omozigoti mutati mostravano un aumento dell'AUC rispettivamente del 24% e 15% rispetto ai *wild type* e un aumento rispettivamente del 18% e 10% della C<sub>max</sub>. La claritromicina faceva aumentare l'AUC del 94% e la C<sub>max</sub> del 92% del rivaroxaban e anche in questo caso l'effetto era indipendente dal genotipo ABCB1.

Questo è il primo studio disegnato per studiare l'influenza dell'aplotipo 2677-3435 del gene ABCB1 sulla farmacocinetica del dabigatran e rivaroxaban e sull'effetto inibitorio della claritromicina sulla P-gp e sul CYP3A4 in individui sani. La caratteristica più originale è che il disegno dello studio ha previsto la preselezione degli individui sulla base del genotipo ABCB1.

Un sotto-studio del trial RELY (Paré G et al. *Circulation* 2013, 127(13): 1404-12) condotto in 2944 pazienti in terapia con dabigatran aveva dimostrato che rs4148738 (in *linkage disequilibrium* con rs1045642) del gene ABCB1 era associato con un aumento del 12% della C<sub>max</sub>, statisticamente significativo ma non clinicamente rilevante. L'aumento di tale parametro farmacocinetico in questo studio è risultato simile a quello del RELY e anche un altro studio recente (Dimatteo C et al. *Thromb Res* 2016, 144:1-5) non aveva evidenziato nessuna influenza del polimorfismo rs4148738 in 92 pazienti trattati con dabigatran.

I polimorfismi ABCB1 non influenzavano né la variabilità riscontrata nella farmacocinetica di dabigatran e rivaroxaban né l'effetto della claritromicina.

Dato che la claritromicina è un inibitore moderato della P-gp e un forte inibitore dell'isoforma CYP3A4 ci si aspettava un impatto superiore sulla farmacocinetica del rivaroxaban rispetto a quella del dabigatran essendo il primo substrato della P-gp e del CYP3A4. Un dato interessante è che, invece, la claritromicina ha indotto un aumento simile dell'esposizione a entrambi i farmaci. Questo suggerisce che bisogna usare cautela nel somministrare qualsiasi DOAC in concomitanza con i farmaci inibitori della P-gp.

Limitazioni di questo studio sono l'arruolamento esclusivo d'individui di sesso maschile e di origine caucasica e la mancanza della genotipizzazione di altri polimorfismi del gene ABCB1 che potrebbero influenzare la farmacocinetica dei DOAC.

L'aplotipo 2677-3435 del gene ABCB1 non influenza la farmacocinetica del dabigatran e del rivaroxaban. Il ruolo degli agenti inibitori della P-gp e del CYP3A4 deve essere studiato approfonditamente in studi di *real life* al fine di migliorare il rapporto rischio/beneficio dei nuovi anticoagulanti orali.

**Parole chiave:** dabigatran, rivaroxaban, ABCB1, glicoproteina P, claritromicina, farmacocinetica

**Riferimento bibliografico**

Gouin-Thibault I et al. *J Thromb Haemost* 2017, 15(2):273-83

**LA METANALISI DEL MESE****IMPATTO DI VARIANTI GENETICHE DEI TRASPORTATORI DI FARMACI SULLA RISPOSTA GLICEMICA ALLA METFORMINA: UNA META-ANALISI DEL CONSORZIO METGEN**

*A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin*

La metformina è il farmaco di elezione per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (T2D). Si evidenzia, tuttavia, come meno dei due terzi dei pazienti diabetici in terapia con tale farmaco raggiungano un controllo glicemico accettabile o manifestino una riduzione dei valori di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) inferiori o uguali al 7% (53 mmol/mol). La variabilità genetica individuale sembra svolgere un ruolo nel modulare la risposta farmacologica alla metformina. Precedenti studi farmacogenetici hanno evidenziato correlazioni statisticamente significative tra varianti di geni implicati nella farmacocinetica della metformina e la sua efficacia farmacologica. Nello specifico, sono emersi essere associati alla risposta alla metformina polimorfismi a carico di geni codificanti per trasportatori epatici e renali del farmaco, tra cui SLC22A1, SLC22A2, SLC47A1 e SLC22A4. Tali associazioni farmacogenetiche, tuttavia, non sono risultate essere confermate da studi successivi, probabilmente a causa della ridotta dimensione campionaria o delle diverse metodiche di misurazione della risposta glicemica impiegate nei singoli studi. Alla luce di tali evidenze, l'obiettivo di questo studio è stato quello di stimare su larga scala, tramite un approccio meta-analitico, la correlazione tra le suddette varianti genetiche e la risposta alla metformina in 10 ampie coorti di pazienti diabetici, omogenei per trattamento e modalità di valutazione della risposta clinica alla metformina, arruolati per il progetto di farmacogenetica del Consorzio MetGen.

Il consorzio MetGen consta di diversi gruppi di ricerca localizzati in Europa e negli Stati Uniti, il cui interesse scientifico comune si focalizza sullo studio della farmacogenetica delle metformina e delle biguanidi. Sono 10 le coorti di pazienti diabetici affetti da T2D incluse in tale progetto, per un totale di circa 10000 pazienti di etnia caucasica arruolati. *Criteri di inclusione dei pazienti:* i) trattamento continuativo con metformina per almeno 3 mesi; ii) misurazione dei valori di HbA<sub>1c</sub> effettuata entro i 6 mesi precedenti l'inizio del trattamento con il farmaco; iii) valori di HbA<sub>1c</sub> pre-trattamento < 14%; iv) misurazione dell'emoglobina glicata nei 18 mesi successivi all'inizio del trattamento; v) pazienti in monoterapia con metformina o in co-trattamento con sulfoniluree. La risposta alla metformina è stata definita come la differenza tra i livelli di HbA<sub>1c</sub> prima e durante il trattamento con metformina. Nove SNPs in 5 geni codificanti per i trasportatori di farmaci (SLC22A1 R61C, SLC22A1 M420del, SLC22A1 rs622342, SLC22A2 A270S, SLC47A1 rs2289669, SLC47A1 rs2252281, SLC47A2 rs12943590, SLC22A4 T306I, SLC22A4 L503F), emersi in letteratura per essere associati alla risposta o alla farmacocinetica della metformina, sono stati inclusi nella presente meta-analisi. Le analisi di associazione tra le varianti in studio e la risposta a metformina sono state effettuate in ogni singola coorte di pazienti inclusa nello studio mediante regressione logistica univariata e multivariata secondo un modello additivo di ereditarietà. Sono state, inoltre, eseguite analisi di interazione gene-gene e gene-dose. I risultati ottenuti nelle singole coorti sono stati poi combinati mediante meta-analisi ad effetti fissi. In caso di eterogeneità tra gli studi, misurata mediante test Q di Cochrane e indice I<sup>2</sup> di eterogeneità, è stata effettuata una meta-analisi ad effetti random. Tali analisi sono state condotte sia sul totale dei pazienti inclusi nello studio (soggetti in terapia con metformina + soggetti in trattamento con metformina e sulfoniluree) che unicamente sui soggetti in monoterapia con metformina. Infine, è stata condotta una meta-analisi "locus-wise" relativa a 3471 varianti localizzate in prossimità dei geni codificanti per tali trasportatori, con l'obiettivo di definire se le associazioni precedentemente riportate in letteratura come significative, potessero essere dovute a tali polimorfismi.

La meta-analisi è stata condotta su 7656 pazienti, di cui 5836 in monoterapia con metformina e 1820 in co-trattamento con sulfoniluree. Nessuna delle varianti analizzate è emersa essere correlata alla risposta alla metformina, sia nel sottogruppo di pazienti in monoterapia con metformina che nel totale di soggetti in trattamento con metformina o metformina + sulfoniluree. Analogamente, non è emersa nessuna interazione gene-gene, gene-dose statisticamente significativa. Infine, dalla meta-analisi "locus-wise", nessuna delle 3471 varianti analizzate è risultata essere correlata in maniera statisticamente significativa all'outcome in studio.

I risultati ottenuti nella presente meta-analisi suggeriscono che le varianti ivi analizzate a carico di geni SLC22A1, SLC22A2, SLC47A1, SLC47A2 e SLC22A4 non svolgano un ruolo chiave nel modulare la risposta clinica al trattamento con metformina nei pazienti affetti da T2D. Essendo la farmacocinetica della metformina mediata da un ampio numero di trasportatori localizzati a livello di fegato, rene e intestino, si ipotizza che eventuali deficit di funzionalità dei suddetti trasportatori possano essere compensati da una buona funzionalità di altri *carriers*, altrettanto rilevanti per la cinetica del farmaco. Inoltre, non essendo stati, ad oggi, caratterizzati alcuni trasportatori intestinali potenzialmente implicati nella regolazione della risposta alla metformina, è plausibile che varianti a carico dei geni codificanti per essi possano avere un impatto maggiore sulla cinetica di tale farmaco. A fronte di rilevanti punti di forza del presente studio, tra cui, l'elevata dimensione campionaria, l'omogeneità nella valutazione della risposta alla metformina e un'adeguata statistica a supporto dei risultati riportati, si riportano alcuni limiti dello studio: i) mancanza dei dati sull'aderenza alla terapia con metformina (il progetto MedGen si basa su coorti di pazienti reclutati per studi osservazionali); ii) variabilità, da coorte a coorte, nella frequenza delle misurazioni dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dopo l'inizio del trattamento farmacologico; iii) assenza dei dati relativi al concomitante consumo di farmaci capaci di alterare la farmacocinetica della metformina. Infine, essendo stati inclusi nel progetto MedGen unicamente pazienti caucasici, si rendono necessari ulteriori studi su larga scala al fine di valutare la potenziale correlazione tra le varianti ivi analizzate e la risposta a metformina in pazienti di altre etnie.

Le varianti genetiche a carico dei geni SLC22A1, SLC22A2, SLC47A1, SLC47A2 e SLC22A4 non sono significativamente correlate alla risposta alla metformina in pazienti caucasici affetti da diabete di tipo 2.

**Parole chiave:** SLC22A1, SLC22A2, SLC47A1, SLC47A2 e SLC22A4, diabete mellito di tipo 2, metformina

#### Riferimento bibliografico

[Dujic T](#) et al. *Clin Pharmacol Ther* 2017, 101(6):763-72.



#### 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](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto: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](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 Donatella Carretta (Università di Bologna) Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Valeria Conti (Università di Salerno) Dott.ssa Alessia Di Silvestre (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Marianna Lucafò (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott.ssa Eleonora Rofi (Università di Pisa) 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](mailto:webmaster@sifweb.org)

---

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.