



## SIF - FARMACOGENETICA



### Newsletter Numero 115 – Marzo 2019

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

#### Sommario

##### Oncologia

- Livelli di miRNA plasmatici per predire la risposta terapeutica nel trattamento adiuvante in pazienti con cancro alla mammella HER2+: risultati del trial NeoALTTO

##### Neuropsichiatria

- Polimorfismi associati alla farmacocinetica, alla farmacodinamica e agli effetti avversi del fentanil
- Influenza dello status di metabolizzatore CYP2C19 su tollerabilità e risposta a escitali-pram/citalopram in giovani con disturbi d'ansia e depressione
- Il polimorfismo A118G del gene codificante il recettore  $\mu$  per gli oppioidi (OPRM1) è associato a ideazione suicidaria in seguito a trattamento con antidepressivi in una grande coorte naturalistica di pazienti ambulatoriali depressi

##### Grastroenterologia

- La variante missenso in PTPN22 è un fattore di rischio per danni epatici indotti da farmaci

##### La metanalisi del mese

- Associazione farmacogenetica tra i polimorfismi del gene NAT2 e l'epatotossicità indotta da isoniazide: evidenze di una meta-analisi con analisi sequenziale dei trial

#### ONCOLOGIA

#### LIVELLI DI miRNA PLASMATICI PER PREDIRE LA RISPOSTA TERAPEUTICA NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE IN PAZIENTI CON CANCRO ALLA MAMMELLA HER2+: RISULTATI DEL TRIAL NeoALTTO

A cura della Dott.ssa Gloria Ravegnini

Il 20% di tutti i casi di tumore alla mammella (BC) è caratterizzato dall'amplificazione e/o dall'over-espressione del gene HER2, storicamente associato con malattia aggressiva e prognosi sfavorevole. La combinazione con trastuzumab e lapatinib o pertuzumab ha drasticamente migliorato l'*outcome* clinico dei pazienti HER2 positivi (HER2+) in fase precoce o metastatici. Tuttavia, la combinazione terapeutica non ha lo stesso effetto in tutti i pazienti e può non essere necessaria in quelli che mostrano benefici dalla monoterapia con trastuzumab. Nonostante gli sforzi compiuti dalla ricerca per identificare biomarcatori prognostici e predittivi, ad oggi, il solo utilizzato nella pratica clinica rimane HER2. Di recente, l'interesse della ricerca è stato volto ai miRNA circolanti (ct-miRNA) come possibili biomarker non invasivi. Infatti, nonostante lo specifico meccanismo di rilascio nei fluidi corporei non sia stato del tutto chiarito, si ritiene che i ct-miRNA agiscano come messaggeri in grado di modulare specifici pathway nelle cellule riceventi.

L'analisi oggetto del presente studio ha avuto lo scopo di analizzare i ct-miRNA plasmatici per predire l'efficacia della terapia singola o di combinazione nell'ambito del trial NeoALTTO. Il trial NeoALTTO è stato uno studio randomizzato multicentrico di fase III in cui pazienti con BC HER2+ con tumori di dimensione >2 cm erano trattati con lapatinib (n=154), trastuzumab (n=149) o con una combinazione dei due (n=152) per 6 settimane, seguite da 12 settimane di paclitaxel. Successivamente, ed entro 4 settimane dall'ultima dose di paclitaxel, la paziente veniva operata e trattata con tre cicli di fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide, per poi riprendere la stessa terapia pre-operatoria per 52 settimane. L'*endpoint* primario era l'assenza di cellule tumorali invasive nella mammella (pCR), mentre quello secondario era la sopravvivenza libera da eventi (EFS). Campioni di sangue sono stati prelevati prima dell'inizio del trattamento (T0), dopo due settimane (T1), prima della resezione chirurgica (T2) ed eventualmente al momento della comparsa di recidiva. 429 pazienti con almeno un campione plasmatico al T0 o al T1 sono stati considerati eleggibili e sono stati suddivisi in un gruppo di *discovery* (n=183) e di validazione (n=246).

Nella fase di *discovery* sono stati analizzati 752 miRNA mediante uno specifico pannello. Il livello di espressione di ciascun miRNA è stato quindi analizzato mediante analisi univariata per identificare eventuali associazioni con pCR. Durante questo step di selezione dei miRNA da validare, sono stati considerati potenzialmente rilevanti solo quei miRNA espressi in almeno 10 pazienti con pCR e in 10 senza pCR. Nello specifico, per il gruppo in trattamento con lapatinib sono stati selezionati 171 e 199 miRNA per T0 e T1, rispettivamente, 220 e 223 per trastuzumab e 276 e 279 per lapatinib+trastuzumab. Combinando i 6 possibili scenari (i 3 diversi gruppi di trattamento ed i 2 timepoint T0 e T1) sono stati identificati 51 miRNA significativi nell'analisi univariata; questi sono stati successivamente analizzati in analisi multivariata che ha permesso di identificare 6 *signature* di miRNA con capacità predittiva statisticamente significative in termini di AUC. I miRNA selezionati sono stati quindi analizzati nel gruppo di validazione. Riguardo a questo secondo gruppo di pazienti, prelievi di plasma al T0 e al T1 erano disponibili per 224 e 228 pazienti. 4 delle 6 *signature* di miRNA identificate nel gruppo di *discovery*, hanno mantenuto la loro capacità predittiva anche nel secondo set di campioni (lapatinib al T0 e T1, (AUC 0.86[95%CI 0.73-0.98] e 0.71[95%CI 0.55-0.86], rispettivamente; trastuzumab al T1 (AUC 0.81[95%CI 0.70-0.92]); lapatinib+ trastuzumab al T1 (AUC 0.67[95%CI 0.51-0.83]). Le quattro *signature* hanno mantenuto la loro capacità predittiva anche dopo aggiustamento con variabili con effetti noti, tra cui età, sesso, grandezza del tumore e stato del recettore HER2+. Come seconda analisi, è stata valutata l'associazione tra miRNA ed EFS nella coorte globale di pazienti (gruppo di *discovery* + gruppo di validazione) per avere un numero di eventi sufficienti. Il numero di pazienti risultante dalla integrazione dei due set è risultato di 338, con un follow-up medio di 6.7 anni e 96 eventi osservati. Tuttavia nessuna delle *signature* di miRNA è risultata associata con EFS. Infine gli autori hanno valutato le possibili associazioni tra i singoli miRNA ed EFS. miR-104-5p, facente parte della *signature* al T1 di trastuzumab, è risultato significativamente associato con EFS (HR=0.83, CI 0.59-0.91). L'analisi di Kaplan-Meier ha confermato tale significatività (HR=0.43, CI 0.22-0.84, log-rank test p=0.014); miR-140-5p ha infine mantenuto il suo significato prognostico nel modello di regressione di Cox, aggiustato per stato del recettore e pCR.

Questi dati indicano che i livelli dei miRNA alla seconda settimana di trastuzumab possono essere utili per identificare pazienti responsivi a trastuzumab, evitando inutili combinazioni con altri agenti anti-HER2 o assistendo il clinico nelle strategie di riduzione del dosaggio

Specifici miRNA plasmatici possono essere impiegati per discriminare pazienti con e senza pCR dopo terapia neoadiuvante con lapatinib e/o trastuzumab.

**Parole chiave:** tumore alla mammella HER2+, NeoALTTO, ct-miRNA

#### Riferimento bibliografico

Di Cosimo S et al. *Clin Cancer Res* 2019 Mar 12 [Epub ahead of print]

## NEUROPSICHIATRIA

### POLIMORFISMI ASSOCIATI ALLA FARMACOCINETICA, ALLA FARMACODINAMICA E AGLI EFFETTI AVVERSI DEL FENTANIL

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

Il fentanil è un oppioide utilizzato come analgesico e anestetico nel trattamento del dolore. In particolare è utilizzato nei pazienti con insufficienza renale, poiché viene eliminato principalmente per via epatica. Il fentanil svolge il suo effetto sedativo attraverso l'attivazione dei recettori  $\mu$ -oppioidi, abbondanti nel sistema nervoso centrale e periferico. A causa della sua elevata lipofila, è in grado di attraversare facilmente la barriera emato-encefalica e produce meno effetti avversi (EA) della morfina, perché sono richieste dosi più basse per ottenere effetti simili. Dopo la somministrazione sublinguale, il fentanil viene assorbito e distribuito in tutto il corpo raggiungendo i suoi tessuti bersaglio, nei quali può essere trasportato dalla glicoproteina P (P-gp), codificata dal gene *ABCB1*. Il fentanil è metabolizzato nel fegato da due isoforme del complesso del citocromo P450 (CYP), CYP3A4 e CYP3A5. Secondo studi di farmacogenetica, i portatori delle varianti *CYP3A4\*20* e *CYP3A4\*22* potrebbero mostrare livelli più elevati del farmaco. Ciò può essere dovuto alla presenza di un codone di arresto prematuro, risultante dalla variante *CYP3A4\*20*, e quindi di una proteina tronca con perdita completa della funzione. Allo stesso modo, il *CYP3A4\*22* è stato associato ad una ridotta attività epatica del CYP3A4. Il *CYP3A5\*3*, causa di *splicing* alternativo e produzione di una proteina tronca, è stato associato ad un aumento dell'esposizione sistemica al farmaco. Il recettore  $\mu$ -oppioidi è codificato dal gene *OPRM1*, la cui variazione più diffusa è A118G, risultante in una ridotta trasduzione del segnale e espressione di *OPRM1*. Pertanto, nei pazienti con genotipo A/A sono sufficienti dosi più basse di morfina per un'analgesia efficace. Inoltre, il polimorfismo più studiato nella catecol-O-metiltransferasi, codificata dal gene *COMT*, noto come G472A o Val158Met, è stato associato alla risposta e agli effetti tossici degli oppioidi. Diversi studi dimostrano che quando l'adenosina sostituisce la guanosina, l'enzima riduce la sua attività da tre a quattro volte, causando un aumento della sensibilità al dolore e la produzione di citochine pro-infiammatorie. Inoltre, le varianti del gene *ADRB2*, che codifica per un recettore  $\beta$ 2-adrenergico, potrebbero influenzare la risposta cardiovascolare all'anestesia. Per la sostituzione C523A, è stato dimostrato che il genotipo A/A è associato ad un aumento della gravità dell'ipotensione causata da oppioidi, rispetto al genotipo C/C.

L'obiettivo del lavoro è quello di studiare il ruolo dei polimorfismi dei geni codificanti gli enzimi, i trasportatori e i recettori coinvolti nella farmacocinetica, nella farmacodinamica e nella tollerabilità del fentanil nei volontari sani, evitando i fattori confondenti dovuti ai trattamenti concomitanti prescritti nel dolore cronico.

La popolazione arruolata comprendeva volontari sani arruolati in uno studio clinico di bioequivalenza a dose singola di fentanil, eseguito presso la Clinical Trials Unit of Hospital Universitario de la Princesa (Madrid, Spagna). I criteri di inclusione erano: età compresa tra i 18-55 anni, assenza di qualsiasi condizione psichiatrica o organica, segni vitali ed elettrocardiogramma normali, cartelle cliniche ed esame fisico normali e nessuna anormalità clinicamente significativa in sierologia, ematologia, biochimica e test delle urine. I criteri di esclusione erano: soggetti che avevano ricevuto un trattamento farmacologico negli ultimi 15 giorni o qualsiasi tipo di farmaco nelle 48 ore prima di ricevere il farmaco in studio, indice di massa corporea al di fuori del range di 18,5-30 kg/m<sup>2</sup>, aver donato sangue nel mese precedente, storia di sensibilità a qualsiasi farmaco, sospetto consumo di sostanze, fumatori, consumatori giornalieri di alcol e/o intossicazione acuta da alcol nella settimana precedente, donne in gravidanza o allattamento o soggetti con pressione arteriosa anormale.

Per l'analisi farmacocinetica, 22 campioni di sangue sono stati ottenuti prima della somministrazione, e ad intervalli regolari fino a 32 ore post-dose.

Le concentrazioni plasmatiche di fentanil sono state quantificate con metodica UPLC-MS/MS.

La pressione arteriosa sistolica e diastolica (SBP/DBP) e l'ECG sono state misurate in posizione supina prima della somministrazione del farmaco, 0,5 e 2 ore dopo la somministrazione.

La sicurezza e la tollerabilità del fentanil sono state valutate mediante valutazione clinica degli EA e di altri parametri, inclusi i segni vitali, l'esame obiettivo e l'ECG. La sedazione è stata valutata applicando il punteggio Ramsay, che utilizza una scala a 6 punti per determinare lo stato dei volontari. I volontari hanno presentato solo le condizioni 2 (soggetti cooperativi e orientati) e 3 (sonnolenza).

Il DNA è stato estratto utilizzando l'estrattore automatico MagNa Pure<sup>®</sup> (Roche Applied Science, IN, USA). Il DNA è stato quantificato con lo spettrofotometro NanoDrop<sup>®</sup> ND-1000 (NanoDrop Technologies, Inc, DEL, USA). Inoltre, la purezza dei campioni è stata misurata con un rapporto di assorbanza di 260/280.

Le 9 varianti studiate erano *CYP3A4* \* 20 (rs67666821), *CYP3A4* \* 22 (rs35599367), *CYP3A5* \* 3 (rs776746), *ABCB1* C3435T (rs1045642), *ABCB1* C1236T (rs1128503), *ABCB1* G2677T/A (rs2032582), *OPRM1* A118G (rs1799971), *COMT* G472A (rs4680) e *ADRB2* C523A (rs1042718), che sono stati tutti genotipizzati mediante PCR real-time (StepOne<sup>®</sup> PCR Instrument, Applied Biosystems, CA, USA) e TaqMan test (Applied Biosystems, CA, USA), ad eccezione della variante *CYP3A4* \* 20, genotipizzata utilizzando il sistema KASPar (LGC Genomics, Herts, Regno Unito).

L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS 24.0 (SPSS Inc., IL, USA). La significatività statistica è stata impostata a p-value (p) inferiore o uguale a 0.05.

La popolazione comprendeva 35 volontari sani (19 uomini e 16 donne). Tutte le varianti genetiche sono risultate all'equilibrio di Hardy-Weinberg, eccetto per *CYP3A4*\*20, che era monomorfo poiché tutti i soggetti avevano genotipo *wild-type*. Il volume di distribuzione è risultato maggiore nelle donne rispetto agli uomini, anche dopo la correzione per peso (p = 0,002). Inoltre, nell'analisi multivariata, il sesso influenzava anche l'AUC (corretta per dose/Kg; p = 0,024).

I portatori del genotipo *CYP3A4*\*1/\*22 avevano un'AUC più elevata (p = 0,002) e una clearance inferiore (p = 0,015). Per quanto riguarda la variante *ABCB1* C1236T, gli individui con genotipo C/T avevano AUC inferiore (corretta per dose/Kg, p <0,001) e emivita e clearance maggiori (p = 0,001 e p = 0,001, rispettivamente).

È stata osservata una riduzione della SBP di 5,7 mmHg e 7,3 mmHg dopo 30 minuti e 2 ore dopo la dose, rispettivamente (p = 0,001). Inoltre, le donne hanno mostrato BP inferiore e QTc più elevato.

Per quanto riguarda l'effetto dei polimorfismi sui parametri farmacodinamici, è stata osservata una tendenza verso una SBP ridotta di 30 minuti dopo la somministrazione del farmaco (p = 0,055) in soggetti eterozigoti per la variante di *ADRB2* C523A.

L'incidenza degli EA è risultata più alta nelle donne rispetto agli uomini, ma non in maniera statisticamente significativa (p = 0,42).

L'allele variante del polimorfismo *OPRM1* A118G è stato associato a sonnolenza, poiché i portatori dell'allele G hanno mostrato un rischio maggiore di soffrire di questo EA (p = 0,021). Allo stesso modo, per il polimorfismo *COMT* G472A è stato osservato che il 59,1% degli individui eterozigoti avevano un rischio più elevato di sonnolenza rispetto agli omozigoti *wild-type* (p = 0,036).

In conclusione, è stato osservato che la farmacocinetica del fentanil è influenzata sia dal sesso che dalla farmacogenetica. Probabilmente nelle donne i valori più alti di volume di distribuzione sono dovuti ad una maggiore percentuale di tessuto adiposo e alle proprietà lipofile del farmaco.

Il *CYP3A4* \*22 è stato associato ad una riduzione dell'espressione dell'mRNA, infatti sono state osservate AUC più alte e valori di clearance inferiori. Tuttavia, data la piccola dimensione del campione, questo dato deve essere confermato. Inoltre, i portatori del genotipo *ABCB1* 1236 CT avevano AUC inferiori e clearance superiore, oltre a un'emivita più bassa.

Per quanto riguarda l'effetto sulla pressione sanguigna, il fentanil ha un effetto ipotensivo. Inoltre, il polimorfismo di *ADRB2* C523A ha mostrato una tendenza a ridurre la SBP. Le varianti alleliche minori dei polimorfismi in *OPRM1* e *COMT* sono risultate in grado di predire lo sviluppo di sonnolenza.

*CYP3A5*, *ABCB1* C3435T e *ABCB1* G2677T/A non sono stati associati alla farmacocinetica, alla farmacodinamica e al profilo di sicurezza del fentanil.

Poiché lo studio è stato condotto dopo somministrazione di una dose singola a soggetti sani, è impossibile valutare l'efficacia e la tossicità del trattamento a lungo termine. Inoltre, i volontari sono stati trattati con naltrexone per motivi di sicurezza, limitando la valutazione degli EA avverse e della farmacodinamica.

Il sesso e le varianti genetiche *CYP3A4*\*22 e *ABCB1* C1236T influenzano la farmacocinetica del fentanil; le varianti *ADRB2* C523A, *OPRM1* A118G e *COMT* G472A influenzano il rischio di sviluppare effetti avversi.

**Parole chiave:** trattamento del dolore, fentanil, *CYP3A4*, *ABCB1*, *ADRB2*, *OPRM1*, *COMT*

#### Riferimento bibliografico

[Saiz-Rodríguez M](#) et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2019, 124(3):321-9.

## INFLUENZA DELLO STATUS DI METABOLIZZATORE CYP2C19 SU TOLLERABILITÀ E RISPOSTA A ESCITALIPRAM/CITALOPRAM IN GIOVANI CON DISTURBI D'ANSIA E DEPRESSIONE

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

In pazienti pediatriche gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) escitalopram e citalopram sono comunemente prescritti per ansia e depressione, soprattutto negli USA in cui fino al 10% dei bambini e degli adolescenti è affetto da questi disturbi (*Merikangas et al J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2010, 49, 980–989). La risposta al trattamento è variabile a causa di numerosi fattori, inclusi genetici. Studi di farmacogenetica condotti su giovani in trattamento con SSRI possono aiutare ad ottimizzare l'uso degli SSRI, fornendo raccomandazioni in merito a personalizzazione del trattamento e modifica delle dosi sulla base del genotipo (*Wehry et al. Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 2018, 48, 40–49). Entrambi sono metabolizzati dal *CYP2C19* e varianti alleliche del gene corrispondente modulano l'efficienza dell'enzima (*Hicks et al Clin. Pharmacol. Ther.* 2015, 98, 127–134) caratterizzando lo status di metabolizzatore sulla base dei 2 alleli (lento, intermedio, normale, rapido, ultrarapido; *Caudle et al Genet. Med.* 2017, 19, 215–223). Diversi studi hanno dimostrato in pazienti adulti che i metabolizzatori rapidi possono avere un rischio maggiore di fallimento terapeutico, mentre i metabolizzatori lenti possono essere soggetti a reazioni avverse. Le linee guida CPIC raccomandano di scegliere farmaci non metabolizzati dal *CYP2C19* per il trattamento di pazienti che risultano metabolizzatori lenti o ultrarapidi. Tuttavia, l'impatto dello status di metabolizzatore *CYP2C19* sulle concentrazioni di es/citalopram in pazienti pediatriche non è noto, pertanto queste raccomandazioni devono essere usate con cautela nella popolazione pediatrica.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'associazione tra lo status di metabolizzatore *CYP2C19* e l'*outcome* del trattamento successivo all'ospedalizzazione di pazienti giovani con ansia e/o disturbo depressivo.

Lo studio è stato condotto retrospettivamente su cartelle cliniche elettroniche di pazienti con diagnosi di ansia e/o depressione ricoverati presso il reparto di psichiatria del *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* (CCHMC) tra gennaio 2010 e maggio 2017, ai quali è stato prescritto es/citalopram e con genotipizzazione del *CYP2C19* effettuata dopo il settembre 2013. Sono state definite due coorti, per valutare rispettivamente tollerabilità (gruppo trattato per almeno 1 giorno) ed efficacia del trattamento (gruppo trattato per almeno 28 giorni). Nella prima sono stati arruolati 248 pazienti e nella seconda 180, con 170 pazienti in comune tra i due gruppi. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto escitalopram. Il 95.6% dei pazienti (237/248) ha presentato almeno una reazione avversa, in particolare se metabolizzatori lenti. La probabilità di interrompere il trattamento era più alta per i metabolizzatori lenti e intermedi ( $p=0.007$ ) come anche quella di insorgenza di sintomi di attivazione (insonnia, irritabilità, iperattività, impulsività;  $p=0.019$ ). L'insorgenza di aumento di peso, inoltre, era più rapida nei metabolizzatori lenti ( $p=0.018$ ). Il 65% dei pazienti ha ottenuto una risposta al trattamento, senza influenza da parte del genotipo *CYP2C19*, anche se i metabolizzatori rapidi e ultrarapidi rispondevano più rapidamente ( $p=0.005$ ).

Questo studio è il primo a valutare l'influenza dello status di metabolizzatore *CYP2C19* in pazienti pediatriche trattate con es/citalopram per ansia e depressione. La variabilità della funzione dell'enzima spiega in parte la variabilità di risposta e tollerabilità. In particolare, i metabolizzatori lenti hanno mostrato un aumento del rischio di reazioni avverse, con un numero maggiore di interruzioni del trattamento, anche dopo aggiustamento per l'uso di farmaci concomitanti. Questi dati sono in accordo con quanto riportato in precedenza (Mrazek et al. *Pharmacogenet. Genomics* 2011. 21, 1–9; Hodgson et al. *J. Psychopharmacol.* 2015. 28, 133–141; Jukic et al. *Am. J. Psychiatry* 2018. 175, 463–470). L'aumento di peso e l'attivazione, tra i più importanti eventi avversi, possono essere influenzati dal *CYP2C19*. Limiti dello studio sono rappresentati dal disegno retrospettivo, dall'ampia variabilità nell'*outcome* del trattamento e dal basso numero di metabolizzatori lenti.

In conclusione, lo status di metabolizzatore *CYP2C19* spiega una parte dell'ampia variabilità nell'*outcome* del trattamento di pazienti pediatriche affetti da ansia e/o depressione trattate con es/citalopram. Il dosaggio di questi farmaci basati sullo status di metabolizzatore può migliorare sicurezza ed efficacia in questa popolazione. Ulteriori studi sono necessari per stabilire raccomandazioni per un dosaggio personalizzato.

**Parole chiave:** ansia e/o disturbo depressivo, *CYP2C19*, es/citalopram

#### Riferimento bibliografico

[Aldrich SL](#) et al. *Front Pharmacol* 2019,10:99

---

## IL POLIMORFISMO A118G DEL GENE CODIFICANTE IL RECETTORE $\mu$ PER GLI OPIOIDI (OPRM1) È ASSOCIATO A IDEAZIONE SUICIDARIA IN SEGUITO A TRATTAMENTO CON ANTIDEPRESSIVI IN UNA GRANDE COORTE NATURALISTICA DI PAZIENTI AMBULATORIALI DEPRESSI

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

La depressione rappresenta la causa principale di comportamento suicidario e ideazione suicidaria. Dal 40 all'80% dei tentativi di suicidio sono collegati ad un episodio depressivo e la frequenza di comportamento suicidario nei pazienti depressi varia tra il 5 e il 20%. Gli antidepressivi rappresentano il trattamento di prima scelta nei pazienti affetti da depressione. Tuttavia, è stato descritto che il loro utilizzo possa associarsi a emergenza (TESI) o peggioramento (TWOSI) dell'ideazione suicidaria. Avere a disposizione dei biomarker di TESI e TWOSI potrebbe essere d'aiuto per prevenire atti di comportamento suicidario nei pazienti affetti da depressione. Queste due condizioni si manifestano in una percentuale ridotta di pazienti (tra il 10 e il 20%), generalmente nelle prime 5 settimane di trattamento, e il meccanismo fisiopatologico alla base non è perfettamente conosciuto. Alcuni studi hanno identificati fattori sociodemografici e clinici associati ad una maggiore predisposizione allo sviluppo di TESI e TWOSI, quali esordio della depressione in età pre-adulta, genere, severità della depressione e dolore fisico. Un numero crescente di studi supporta il

coinvolgimento del sistema oppioide nella patogenesi del comportamento suicidario. L'utilizzo di dosi elevate di oppioidi è stato associato ad una maggiore incidenza di ideazione e comportamento suicidario. Inoltre, i pazienti depressi in trattamento con tianepina sembrano mostrare una minore frequenza di TWOSI rispetto ai pazienti trattati con antidepressivi di altre classi. Questo antidepressivo agisce su vari sistemi e rappresenta un agonista del recettore mu per gli oppioidi (MOR).

Gli autori dello studio hanno investigato l'associazione tra TESI / TWOSI / storia di comportamento suicidario e due polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) localizzati in geni che fanno parte del sistema oppioide (rs1799971, localizzato nel primo esone del gene *OPRM1*, e rs105660, localizzato nel gene *OPRK1*) in una coorte di pazienti ambulatoriali con episodio depressivo maggiore (MDE) in trattamento con tianepina. L'allele G di rs1799971 induce una variazione di un amminoacido (N40D) associata a ridotta espressione del recettore MOR, mentre lo SNP rs105660 è stato associato con predisposizione alla dipendenza da oppioidi.

Lo studio è stato condotto sulla coorte naturalistica GENESE, comprendente 3566 pazienti con diagnosi di MDE in trattamento con tianepina. I pazienti hanno avuto un *follow-up* di almeno sei settimane. I criteri di esclusione comprendevano: età inferiore ai 18 anni, origine non Caucasica, abuso e dipendenza da alcool o altri disturbi psichiatrici dell'asse I. La severità della depressione è stata valutata utilizzando la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) al *baseline* e alle settimane 2, 4 e 6. L'ideazione suicidaria è stata valutata tramite l'item 10 della *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS-SI). Il TESI è stato definito come un punteggio di 0 o 1 nell'item della MADRS-SI al *baseline* e un punteggio pari ad almeno 2 al *follow-up*. Un peggioramento dell'ideazione suicidaria è stato definito come un aumento di almeno un punto nell'item MADRS-SI al *follow-up* rispetto al *baseline*. I due SNP selezionati sono stati genotipizzati su DNA genomico estratto da un prelievo di saliva. Le analisi sono state effettuate tramite un modello di regressione logistica, che includeva TESI, TWOSI o ideazione suicidaria come *outcome*.

L'analisi dell'associazione tra i due SNP e l'evento TESI ha incluso 496 pazienti (112: gruppo TESI; 384 gruppo non-TESI). I pazienti del gruppo TESI erano più spesso uomini, avevano una storia di comportamento suicidario e mostravano una maggiore assunzione di benzodiazepine e comorbidità con disturbo da abuso di alcool. Le analisi sono state pertanto corrette per questi fattori.

Il genotipo dello SNP rs1799971 è risultato associato a TESI [*odds ratio* (OR): 1.90,  $p = 0.02$ ], anche dopo correzione per i fattori confondenti e per la variazione della severità della depressione a 6 settimane rispetto al *baseline*. L'allele A è risultato associato a TESI (OR = 1.68,  $p = 0.04$ ). L'associazione è risultata non significativa dopo correzione per i fattori confondenti, ma significativa quando il modello includeva anche la variazione di severità dei sintomi rispetto al *baseline* (OR = 1.82,  $p = 0.03$ ). Lo SNP rs105660 non è risultato associato al TESI. Tuttavia, questo risultato potrebbe essere stato condizionato dal numero ridotto di pazienti con genotipo AA inclusi nel campione. Infine, nessuno dei due SNP è risultato associato in maniera significativa a TWOSI e alla storia di comportamento suicidario.

Lo studio ha mostrato un'associazione del genotipo AA dello SNP rs1799971 localizzato nel gene *OPRM1* e l'emergenza di ideazione suicidaria (TESI). Studi precedenti avevano mostrato un'associazione tra l'allele G e una riduzione significativa della concentrazione del recettore MOR a livello cerebrale. Gli autori ipotizzano che, tra i fattori potenzialmente in grado di spiegare le ragioni della differenza nei risultati osservati, potrebbe esservi una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. In particolare, uno studio ha mostrato come i *carrier* dell'allele G dello SNP rs1799971 mostrino una minore reattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene rispetto ai *carrier* dell'allele A. Tuttavia, saranno necessari ulteriori studi per approfondire le possibili motivazioni alla base dei risultati osservati. Tra i limiti dello studio vi sono la dimensione relativamente limitata del campione del gruppo TESI, in relazione alla frequenza limitata di emergenza di ideazione suicidaria osservata nel campione (3%) rispetto alla letteratura (10-20%). Inoltre, è da segnalare la mancanza di un numero sufficiente di pazienti *carrier* dei genotipi AA e CC dello SNP rs105660 del gene *OPRK1*.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra la variante rs1799971, localizzata nel gene OPRM1, e l'emergenza di ideazione suicidaria (TESI) in pazienti con episodio depressivo maggiore in trattamento con tianepina.

**Parole chiave:** tianepina, episodio depressivo maggiore, OPRM1

#### Riferimento bibliografico

[Nobile B](#) et al. *Sci Rep* 2019, 9(1):2569

## GASTROENTEROLOGIA

### LA VARIANTE MISSENSO IN PTPN22 È UN FATTORE DI RISCHIO PER DANNI EPATICI INDOTTI DA FARMACI

A cura della Dott.ssa Elena Genova

Il danno epatico indotto da farmaci (DILI, acronimo di *drug-induced liver injury*) è una reazione avversa che può portare a gravi conseguenze come l'epatite o l'insufficienza epatica acuta. Il DILI colpisce circa lo 0.1-0.2 % dei pazienti e nella totalità dei casi porta alla completa interruzione del trattamento che l'ha causato. Questa reazione avversa è la più frequente durante lo sviluppo e l'approvazione di nuovi farmaci ma risulta un problema anche durante le ultime fasi di sviluppo incluso il ritiro del prodotto successivamente all'immissione in commercio. Più di 1,000 farmaci sono stati collegati allo sviluppo di DILI. Sono stati condotti molti studi di associazione *genome-wide* (GWAS) al fine di identificare varianti genetiche implicate nella predisposizione allo sviluppo di tale reazione avversa. Sono state identificate significative associazioni con vari alleli HLA farmaco-specifiche. Ad esempio, l'allele HLA-B\*57:01 è stato associato allo sviluppo di DILI in risposta alla flucloxacillina, gli alleli HLA-A\*02:01 e HLA-DRB1\*15:01 alla amoxicillina e acido clavulanico, l'allele HLA-B\*35:02 alla minociclina mentre l'allele HLA-A\*33:01 alla terbinafina. Dunque, l'associazione tra rischio di sviluppo di DILI e varianti negli alleli HLA supporta sicuramente un ruolo chiave dell'immunità adattativa. Tuttavia, al di fuori della regione HLA non sono stati ancora confermati altri fattori di rischio tranne per il trend osservato per uno SNP (rs2476601) sul gene PTPN22 codificante per una tirosin fosfatasi collegata a vari disordini autoimmuni.

In questo studio è stata analizzata una coorte multi-etnica di pazienti con DILI al fine di identificare le varianti associate alla loro suscettibilità. È stato condotto uno studio di associazione *genome-wide* su 2,048 individui con DILI (casi) e 12,429 individui senza (controlli). Nello studio sono stati inclusi soggetti di origine Europea (1,806 casi e 10,397 controlli), Africana-Americana (133 casi e 1,314 controlli) e Ispanici (109 casi e 718 controlli). Al fine di validare i dati ottenuti sono stati analizzati 133 casi e 239,304 controlli di soggetti Islandesi. I risultati ottenuti dall'analisi GWAS condotta includono 3,622,749 SNPs in 2,048 casi e 12,429 controlli. È stata identificata un'associazione significativa tra lo SNP rs2476601 nel gene PTPN22, imputato della sostituzione dell'amminoacido triptofano con arginina (odds ratio, OR 1.44, intervallo di confidenza, CI, al 95% [1.28-1.62],  $P = 1.2 \times 10^{-9}$ ). L'associazione è stata osservata in tutti i gruppi analizzati, tuttavia il basso numero di casi di origine Afro-Americana e Ispanica non ha permesso di identificare varianti con odds ratio (OR) inferiore a 2. Inoltre, il polimorfismo rs2476601 è stato trovato essere un fattore di rischio anche in una coorte indipendente islandese (OR=1.48, 95%CI [1.09-1.99],  $P=0.01$ ). Oltre a questo SNP, l'analisi GWAS ha identificato diverse varianti con p-value significativi nella regione HLA. Ad esempio è stata evidenziata significativa l'associazione tra DILI e il polimorfismo rs3129880 (OR=1.48, 95%CI [1.36-1.60],  $P=1.2 \times 10^{-20}$ ). Questa variante si riferisce alla regione HLA-DRB1\*15:01 che è notoriamente associata ai casi di DILI da amoxicillina ed acido clavulanico presenti in gran numero in questo studio. Come atteso, includendo 195 casi di DILI da flucloxacillina e 444 da amoxicillina e acido clavulanico, gli alleli di rischio più

significativi sono risultati essere l' HLA-B\*57:01, seguito dall' HLA-DRB1\*15:01 (OR = 2.19, P =  $1.4 \times 10^{-18}$ ). Anche se le varianti nelle regioni HLA sono risultate essere le più significative, la variante nel gene PTPN22 è risultata incrementare del doppio il rischio di DILI dove era già presente l'allele di rischio HLA. L'associazione con il polimorfismo rs2476601 di PTPN22 è risultata consistente all'interno di tutta la coorte con frequenza maggiore per i casi di DILI da amoxicillina e acido clavulanico. Inoltre, rs2476601 è associato al rischio di DILI indipendentemente dal tipo di HLA di rischio presente. PTPN22 codifica per una proteina linfoide tirosin fosfatasi (Lyp) espressa esclusivamente nelle cellule immunitarie. Anche se i meccanismi per i quali la variante rs2476601 riduce la tolleranza immunitaria non sono chiari, Lyp è coinvolta nell'attivazione dei linfociti T e nella loro regolazione. Gli autori ipotizzano dunque che la reazione avversa potrebbe essere scatenata più frequentemente in pazienti con la variante identificata a causa di una riduzione di tolleranza immunitaria da parte delle cellule T. In aggiunta alla variante rs2476601, gli autori hanno identificato un nuovo fattore di rischio nella regione HLA, ovvero HLA-C\*04:01, all'interno di tutta la coorte analizzata.

In conclusione, in questo studio è stata identificata per la prima volta mediante studio GWAS, un'associazione significativa tra rischio di DILI e varianti di rischio al di fuori della regione HLA. La variante rs2476601 nel gene *PTPN22* è risultato un fattore di rischio all'interno di una coorte complessa, formata da casi e controlli con vari backgrounds etnici e con casi di DILI da molti tipi diversi di farmaci.

E' confermata un'associazione significativa tra rischio di DILI e polimorfismo rs2476601 nel gene PTPN22, mediante il primo studio GWAS che ha individuato varianti di rischio al di fuori della regione HLA. rs2476601 risulta dunque il primo fattore di rischio generale associato allo sviluppo di DILI. L'individuazione di questo polimorfismo potrà dunque risultare utile al fine di prevenire questa reazione avversa.

**Parole chiave:** *Drug induced liver injury*, DILI, PTPN22, polimorfismo, reazione avversa al farmaco, rs2476601, danno epatico indotto da farmaci

#### Riferimento bibliografico

[Cirulli ET](#) et al. *Gastroenterol* 2019 Jan 18 [Epub ahead of print]

### LA METANALISI DEL MESE

#### ASSOCIAZIONE FARMACOGENETICA TRA I POLIMORFISMI DEL GENE NAT2 E L'EPATOTOSSICITÀ INDOTTA DA ISONIAZIDE: EVIDENZE DI UNA META-ANALISI CON ANALISI SEQUENZIALE DEI TRIAL

A cura della Dott.ssa Sarah Cargin

La tubercolosi (TBC) è una malattia infettiva causata dal bacillo *Mycobacterium tuberculosis*, noto anche come bacillo di Koch. Tale patologia ha un'alta prevalenza a livello mondiale (si stimano circa 10.4 milioni di pazienti affetti da TBC nel mondo) ed il trattamento farmacologico consiste nell'impiego di diversi farmaci in combinazione tra loro, tra cui isoniazide (INH), rifampicina e pirazinamide. La più frequente reazione avversa indotta dall'uso dei farmaci anti-TBC in combinazione è l'epatotossicità idiosincrasica, risultata essere più frequente nei soggetti in co-trattamento con INH e rifampicina rispetto ai soggetti in monoterapia con INH. È emersa, inoltre, una forte variabilità individuale in termini di suscettibilità a tale reazione avversa, spiegata, almeno in parte, da polimorfismi a carico di geni strettamente implicati nella farmacocinetica di tali farmaci o coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria. Tra i geni polimorfici più studiati in tale contesto emerge quello codificante per l'enzima N-acetiltransferasi 2 (NAT2), una proteina espressa principalmente a livello di fegato e intestino e nota per essere responsabile della trasformazione di INH a acetilisoniazide, un intermedio metabolico non tossico. Nello specifico, gli SNPs

esoni rs1799929, rs1799930 e rs1799931 del gene NAT2 risultano in una significativa alterazione della capacità di acetilazione dell'enzima e conferiscono un fenotipo da acetilatori rapidi o lenti, rispettivamente, ai soggetti portatori degli alleli *wild-type* o mutati per tali varianti. Dalla letteratura emergono numerosi studi in cui è stata valutata la correlazione tra tali polimorfismi e l'insorgenza di epatotossicità in pazienti trattati con INH. Tuttavia, i dati di associazione farmacogenetica in tale contesto sono risultati essere contrastanti e non conclusivi. Alla luce di ciò, l'obiettivo del presente studio è stato quello di condurre una revisione sistematica della letteratura seguita da meta-analisi al fine di fornire una stima complessiva della correlazione tra gli SNPs funzionali del gene NAT2 e l'insorgenza di epatotossicità idiosincrasica in pazienti affetti da TBC ed in terapia con isoniazide. Inoltre, al fine di valutare la robustezza dei dati meta-analitici ivi ottenuti, è stata condotta una "Trial Sequential Analysis" (TSA).

La revisione sistematica della letteratura è stata effettuata a dicembre 2017 utilizzando i databases Google Scholar, PubMed ed Embase. Sono stati definiti eleggibili tutti gli studi primari, redatti in lingua inglese, riportanti dati esaustivi riguardo alla correlazione farmacogenetica tra gli SNPs funzionali del gene NAT2 e l'epatotossicità idiosincrasica indotta da INH in pazienti affetti da tubercolosi. Al contrario, sono stati esclusi tutti gli studi nei quali fossero arruolati pazienti con comorbidità infettive (ad esempio, HBV, HCV o HIV), revisioni della letteratura e studi in cui fossero analizzati pazienti già arruolati in altri studi. Per ciascuno studio sono stati estratti i dati relativi a dimensione campionaria dei casi e dei controlli, paese d'origine, disegno dello studio, metodo di genotipizzazione e distribuzioni genotipiche nei casi e nei controlli. La qualità degli studi inclusi nella revisione sistematica è stata valutata tramite criteri NOS ("Newcastle Ottawa Scale"). I dati di associazione farmacogenetica sono stati espressi come ORs e relativi intervalli di confidenza applicando i modelli di ereditarietà genetica allelico, recessivo, dominante, eterozigote, omozigote e log-additivo. È stata utilizzata una meta-analisi ad effetti fissi o random a seconda, rispettivamente, dell'assenza o della presenza di eterogeneità tra gli studi inclusi. Sono state condotte, inoltre, analisi di sensibilità "leave-one-out" mirate a valutare la robustezza dei risultati meta-analitici ottenuti. La presenza di *bias* di pubblicazione è stata valutata tramite *funnel plot* e test di Egger. Infine, è stata condotta una "trial sequential analysis" (TSA), un'analisi statistica finalizzata a ridurre eventuali errori di tipo I o II sottesi alle meta-analisi. Nello specifico, la TSA stima la dimensione campionaria teoricamente necessaria per avere una potenza statistica sufficiente per studiare l'associazione e suggerisce se, a fronte del risultato ottenuto dalla meta-analisi, si rendano comunque necessari ulteriori studi primari da condurre nell'ambito.

Dalla revisione sistematica della letteratura sono emersi 48 studi, di cui 12 sono risultati essere eleggibili per la revisione sistematica. Lo SNP NAT2 rs1799929 è stato analizzato in 11 studi caso-controllo (3454 controlli e 866 casi). Dalla meta-analisi è emerso come rs1799929 sia correlato in maniera statisticamente significativa all'epatotossicità indotta da INH nel modello allelico (T vs C: OR 1.278, 95% IC 1.100-1.484,  $P=0.001$ ), eterozigote (TC vs CC: OR 1.354, 95% IC 1.116-1.644,  $P=0.002$ ) e dominante (TT+TC vs CC: OR 1.344, 95% IC 1.115-1.620,  $P=0.002$ ). Lo SNP NAT2 rs1799930 è stato analizzato in tutti i 12 studi primari inclusi nella revisione sistematica (3613 controlli e 933 casi). Tale SNP è risultato essere associato all'*outcome* in studio nel modello allelico (A vs G: OR 1.421, 95% IC 1.137-1.776,  $P=0.002$ ), omozigote ( $P=0.008$ ), eterozigote ( $P=0.001$ ), dominante ( $P=0.001$ ) e recessivo ( $P=0.043$ ). Infine, il polimorfismo rs1799931 è stato studiato in 10 studi primari (3313 controlli e 833 casi) ed è emerso essere correlato all'epatotossicità da INH solo nei modelli genetici allelico (A vs G: OR 1.411, 95% IC 1.052-1.894,  $P=0.022$ ) e dominante (AA+AG vs GG: OR 1.223, 95% IC 1.005-1.488,  $P=0.044$ ). Le analisi di sensibilità "leave-one-out" hanno confermato la robustezza delle stime meta-analitiche ivi ottenute. Non sono emerse, inoltre, evidenze di *bias* di pubblicazione dai *funnel plots*. Tuttavia, l'analisi TSA per i diversi modelli genetici ha suggerito la necessità di dover condurre altri studi primari al fine di ottenere evidenze meta-analitiche potenzialmente conclusive.

Dalla presente meta-analisi è emerso come l'essere portatori dell'allele mutato per le varianti genetiche rs1799929, rs1799930 e rs1799931 conferisca un rischio maggiore di sviluppare epatotossicità da INH rispetto agli alleli *wild-type* per le medesime varianti. Tali risultati devono essere, tuttavia, interpretati alla luce di alcuni limiti dello studio, quali: i) nella discussione del lavoro si accenna alla presenza di eterogeneità

tra gli studi primari emersa in alcune delle meta-analisi condotte: tuttavia, tale eterogeneità non è stata riportata in maniera esplicita ove presente; inoltre, al fine di individuarne le cause, sarebbe stata auspicabile la conduzione di analisi per sottogruppi (ad esempio per etnia dei pazienti arruolati, regime terapeutico in uso, metodo di genotipizzazione); ii) l'inclusione di studi unicamente in lingua inglese potrebbe essere risultata nell'esclusione di lavori rilevanti per la presente meta-analisi; iii) non è stato discusso se le tre varianti in studio siano in *linkage-disequilibrium* tra loro. Infine, la TSA ha suggerito come i risultati della presente meta-analisi non siano da considerarsi conclusivi a fronte della necessità di condurre ulteriori studi primari finalizzati ad indagare la correlazione tra i polimorfismi del gene NAT2 e l'insorgenza di epatotossicità indotta da INH in pazienti affetti da TBC.

Le varianti rs1799929, rs1799930 e rs1799931 del gene NAT2 sono emerse essere correlate in maniera statisticamente significativa al rischio di sviluppare epatotossicità indotta da isoniazide in pazienti affetti da tubercolosi. Tuttavia, l'analisi sequenziale dei trial suggerisce come tali risultati di associazione farmacogenetica non possano essere considerati come conclusivi.

**Parole chiave:** isoniazide, tubercolosi, NAT2

#### Riferimento bibliografico

[Khan S](#) et al. *Biosci Rep* 2019, 39(1)



#### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: tel. 02-29520311.  
[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

### SIF – FARMACOGENETICA

Newsletter del Gruppo di lavoro sulla Farmacogenetica della Società Italiana di Farmacologia

Registrazione del Tribunale di Milano n° 180 data 31/03/2010 ISSN 2282-4758

[http://www.sifweb.org/gruppilavoro/sif\\_gruppo\\_farmacogen.php](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 Elena Genova (Università di Trieste) Dott.ssa Lucia Gozzo (Università di Catania) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Gloria Ravegnini (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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa\\_Privacy\\_SIF\\_Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato. 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.

---