

**Newsletter Numero 118 – Giugno 2019**

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

**Sommario****Oncologia**

- Genotipo CYP2J2\*7 e rischio di tossicità ematologica chemio-indotta e riduzione della dose in pazienti etiopi con carcinoma della mammella
- Aumento dell'espressione di SLC46A3 per contrastare la progressione del carcinoma epato-cellulare ed effetto sulla terapia con sorafenib

**Neuropsichiatria**

- Studio di associazione tra polimorfismi localizzati in geni coinvolti nell'infiammazione, pro-filo di metilazione e risposta al trattamento nella depressione maggiore

**Gastroenterologia**

- Il polimorfismo R139C del gene NUDT15 aumenta la suscettibilità alla leucopenia indotta da tiopurine in pazienti con epatite autoimmune e relativa cirrosi

**La metanalisi del mese**

- Analisi della correlazione tra polimorfismi genetici e tossicità tardive indotte da radioterapia in pazienti affetti da carcinoma prostatico: uno studio di meta-analisi di dati individuali ge-nome-wide del Consorzio di Radiogenomica

**ONCOLOGIA****GENOTIPO CYP2J2\*7 E RISCHIO DI TOSSICITÀ EMATOLOGICA CHEMIO-INDOTTA E RIDUZIONE DELLA DOSE IN PAZIENTI ETIOPI CON CARCINOMA DELLA MAMMELLA**

*A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo*

Il carcinoma della mammella è diventato il tumore più diagnosticato nelle donne dell'Africa sub-sahariana (Jemal et al. *Cancer* 2012, 118:4372–84) con una percentuale del 33%, seguito dal carcinoma della cervice (17%). I regimi chemioterapici hanno un ruolo cruciale nell'incrementare il tasso di cura del carcinoma in

stadio precoce. In particolare, i regimi a base di antracicline (con o senza taxani) e ciclofosfamide rappresentano lo *standard* di trattamento sia negli stadi precoci che avanzati del carcinoma della mammella in paesi con risorse limitate (Anderson et al. *Breast J* 2006, 12(Suppl. 1):S3–S15). Tuttavia, gli schemi terapeutici possono subire modifiche, tra cui ritardi nelle somministrazioni e riduzione di dose, a causa dell'insorgenza di eventi avversi, in primo luogo tossicità ematologica. Il mantenimento dell'intensità di dose (DI) prevista permette di ottenere il massimo beneficio (Bonadonna et al. *BMJ* 2005, 330:217; Terada et al. *J Exp Clin Cancer Res CR* 2009, 28:116). La DI è definita come la quantità di farmaco somministrata ad un paziente nell'unità di tempo, mentre la DI relativa (RDI) rappresenta il rapporto tra la DI somministrata e quella prevista nelle raccomandazioni (Citron. *Cancer Invest* 2004, 22:555–68; Vavra et al. *J Oncol Pract* 2013, 9:e203–e211). Pazienti che ricevono una RDI dell'85% o più presentano una sopravvivenza libera da ricaduta ed una sopravvivenza globale più lunga, mentre al di sotto di questi valori i pazienti avranno un *outcome* peggiore (Bonadonna et al. *N Engl J Med* 1995, 332:901–6). Sono noti polimorfismi negli enzimi del metabolismo e dei trasportatori, tra cui diversi citocromi e *ABCB1*, che possono influenzare i livelli di farmaco e di conseguenza efficacia e sicurezza delle terapie. L'*outcome* e la farmacogenetica del trattamento del carcinoma della mammella nelle popolazioni sub-sahariane non è stato ben studiato e non ci sono dati sulle riduzioni della DI ed i rischi associati.

Scopo di questo studio prospettico di coorte è stato quello di valutare l'incidenza ed i fattori di rischio, compresi polimorfismi genetici, alla base della tossicità ematologica indotta da chemioterapia e la RDI in donne etiopi affette da carcinoma della mammella.

Sono state arruolate 285 pazienti adulte con nuova diagnosi di carcinoma della mammella tra giugno 2014 e giugno 2015, di cui 249 sono state incluse nell'analisi. Le pazienti sono state seguite per 3-6 mesi sulla base del regime chemioterapico utilizzato, comprendenti 6 cicli di FAC (5-fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup>, adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>), 4 cicli di AC (adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 600 mg/m<sup>2</sup>), 6 cicli CMF (ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>, metotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> e 5-fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup>) o AC-T sequenziali (4 cicli adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 600 mg/m<sup>2</sup> seguiti da 4 cicli di taxolo 175 mg/m<sup>2</sup>). La riduzione della dose è stata descritta come differenza tra la dose effettiva e la dose *standard* prevista ≥15%, mentre il ritardo di somministrazione è stato definito come differenza ≥15% tra la lunghezza reale del ciclo e la lunghezza *standard* prevista. Obiettivo primario era rappresentato dall'incidenza di tossicità ematologica di grado 3 o 4 (secondo la versione 4 della scala CTCAE del *National Cancer Institute*) durante il ciclo di chemioterapia, mentre obiettivo secondario era la media di RDI per ogni regime terapeutico ricevuto. Il carcinoma duttale invasivo è risultato il più comune (85,9%) e un'ampia percentuale della coorte presentava linfonodi positivi (73,1%). Inoltre, il 22% delle pazienti presentava il coinvolgimento di altri due organi, in particolare polmoni e fegato. Lo status recettoriale era disponibile solo per 24 pazienti, di cui il 25% risultava triplo-negativo. Il 71,5% delle pazienti ha ricevuto una chemioterapia adiuvante, ed in tutti i *setting* lo schema più utilizzato è stato il FAC. L'incidenza di tossicità ematologica di grado 3 o 4 è stata del 51%, nel 50,2% dei casi rappresentata da neutropenia, mentre l'incidenza di anemia e trombocitopenia di grado 3 o 4 è stata del 2 e 1,2% rispettivamente. I pazienti portatori degli alleli *CYP2C9\*2* o *3* presentavano un'incidenza significativamente più bassa di tossicità ematologica (3,1% versus 11,4%,  $p = 0,024$ ), in particolare se associato al *POR\*28* ( $p = 0,003$ ). Per evitare l'influenza dei valori di globuli bianchi e della conta assoluta di neutrofili al basale, sono stati sviluppati due modelli di regressione multivariata che hanno mostrato come la presenza dell'allele *CYP2J2\*7* (HR = 1,82,  $p = 0,012$  nel modello 1 e HR = 1,73,  $p = 0,021$  nel modello 2) e una bassa conta di globuli bianchi (HR = 2,75,  $p < 0,001$ ) e neutrofili (HR = 2,75,  $p < 0,001$ ) al basale rappresentino fattori predittivi indipendenti di tossicità. Il valore di RDI medio era pari a 81,9% ed il 56,6% ha ricevuto una RDI <85%. Un ritardo di dose è stato osservato nel 61,4% delle pazienti, mentre una riduzione della dose è stata osservata nell'11,2%. All'analisi multivariata di regressione logistica, fattori di rischio indipendenti di ridotta RDI erano rappresentati dal basso BMI (OR aggiustato 5,97,  $p = 0,018$ ), dalla bassa conta di leucociti (OR aggiustato 6,09,  $p = 0,026$ ) e neutrofili al basale (OR aggiustato 3,37,  $p = 0,006$ ) e dalla presenza del *CYP2J2\*7* (OR aggiustato 2,89,  $p = 0,012$ ). La probabilità di ricevere una RDI < 85% era invece significativamente più bassa per i portatori dell'allele *CYP2B6\*6/\*6* (OR aggiustato 0,18,  $p = 0,009$ ).

Questo studio rappresenta il primo ad aver valutato l'incidenza ed i fattori predittivi di tossicità ematologica da chemioterapia, di riduzione di dose e dei relativi fattori di rischio in pazienti etiopi affette da carcinoma della mammella. Il farmaco ciclofosfamide, previsto in più schemi di trattamento, è metabolizzato per lo più dai citocromi *CYP3A4*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19* e *CYP2J2*, che presentano diversi polimorfismi (El-Serafi 2015). L'associazione tra *CYP2J2\*7* ed il rischio di tossicità ematologica non era stata mai riscontrata in precedenza. Uno studio recente ha riportato il ruolo di questo enzima, altamente espresso nelle cellule del sangue periferiche e del midollo osseo (Chen et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2011, 336:344–55), nella bioattivazione della ciclofosfamide (El-Serafi. *Pharmacogenom J* 2015, 15:405–13). In particolare, l'allele *CYP2J2\*7* è associato con una maggiore attività enzimatica ed i pazienti portatori della variante possono attivare il farmaco in maniera più rapida con maggior rischio di effetti avversi. Al contrario, gli alleli *CYP2C9\*2* e *\*3* sono associati con una ridotta bioattivazione della ciclofosfamide (Griskevicius et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2003, 59:103–9) e conseguente ridotta tossicità ematologica. Sarà necessario rivalutare l'effetto delle varianti difettive del *CYP2C9* sul successo del trattamento. I dati relativi al *CYP2B6*, altro enzima che metabolizza la ciclofosfamide nel metabolita attivo, sono invece contrastanti.

La mielosoppressione causata dai chemioterapici può predire un *outcome* migliore nei pazienti (Mayers et al. *Cancer* 2001, 91:2246–57). Tuttavia, la riduzione dell'intensità di dose può compromettere l'efficacia terapeutica (Bonadonna et al. *N Engl J Med* 1995, 332:901–6; Piccart et al. *Eur J Cancer* 2000, 36 Suppl. 1: S4–S10), in particolare se inferiore all'85% (Bonadonna et al. *BMJ* 2005,330:217; Wildiers and Reiser. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011, 77:221–40). Diversi fattori di rischio sono stati associati in precedenza con una ridotta RDI, tra cui l'età, la conta di cellule ematiche al basale, la superficie corporea ed il mancato utilizzo di G-CSF (Lyman et al. *Oncol* 2003, 10:427–37). Nello studio riportato, il basso peso e la presenza di leucopenia e neutropenia al basale sono stati individuati come fattori predittivi indipendenti di ridotta RDI.

Questo studio identifica un'associazione tra la variante *CYP2J2\*7* e l'emocromo al basale ed un alto rischio di tossicità ematologica da chemioterapia. L'effetto potenziale della ridotta RDI sulla sopravvivenza necessita di ulteriori approfondimenti.

**Parole chiave:** carcinoma della mammella, *CYP2J2\*7*, chemioterapici

#### Riferimento bibliografico

Ahmed JH et al. *Front Pharmacol* 2019, 10:481

## AUMENTO DELL'ESPRESSIONE DI *SLC46A3* PER CONTRASTARE LA PROGRESSIONE DEL CARCINOMA EPATOCELLULARE ED EFFETTO SULLA TERAPIA CON SORAFENIB

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è il quinto tumore più comune e la terza causa di decessi correlati al cancro in tutto il mondo. La maggior parte delle morti per HCC sono causate da alti tassi di metastasi post-chirurgiche e resistenza ai farmaci. Pertanto, l'identificazione di biomarcatori più affidabili per predirne la prognosi e una migliore comprensione dei meccanismi alla base della sua progressione, può contribuire allo sviluppo di nuove opzioni di trattamento e ad aumentare la sopravvivenza dei pazienti.

La famiglia di trasportatori del soluto (SLC) è altamente espressa nel fegato; diversi studi hanno dimostrato che i trasportatori SLC partecipano a molte importanti funzioni fisiologiche e sono implicati in varie patologie come cancro, malattie metaboliche, malattie cardiovascolari, disturbi immunologici e disfunzioni neurologiche. Inoltre, è stato scoperto che alcuni membri della famiglia SLC hanno una funzione di regolazione dell'HCC: *SLC34A2* migliora la proliferazione e la migrazione nelle linee cellulari HCC e *SLC22A1* influenza la risposta al sorafenib in pazienti con HCC e colangiocarcinoma.

Un altro SLC, *SLC46A3*, è altamente espresso nel tessuto epatico e può trasportare cataboliti dai lisosomi al citoplasma. Inoltre, è risultato essere un efficace trasportatore del farmaco citotossico maitansina ed è

risultato essere un marcatore di risposta predittiva nel cancro al seno. Queste evidenze suggeriscono che *SLC46A3* è fortemente associato alla prognosi e all'effetto terapeutico nel cancro. Tuttavia, la funzione di *SLC46A3* rimane sconosciuta al momento. Lo scopo di questo studio è di stimare il pattern di espressione e le funzioni biologiche di *SLC46A3* nella progressione dell'HCC, come biomaratore per la diagnosi e il trattamento.

Questo studio ha coinvolto 129 pazienti sottoposti a resezione curativa, oltre ad una raccolta di 80 set di tessuti HCC e tessuti non tumorali. Questi campioni sono stati sottoposti all'estrazione di RNA, qRT-PCR e western blot. Le cellule di epatociti di tipo normale QSG7701 e HL7702, oltre alle linee cellulari HCC HCC-LM3, Huh-7, PVTT, HepG2, PLC / PRF / 5, SMMC7721 e MHCC-97H, sono state mantenute a 37 ° C in un'atmosfera contenente il 5% di CO<sub>2</sub> nel mezzo Eagle modificato di Dulbecco (DMEM) integrato da 10% di siero bovino fetale (FBS). Le cellule sono state trasfettate con i siRNA *SLC46A3*-siRNA o NC-siRNA. Le cellule sono state raccolte 48 ore dopo la trasfezione e sottoposte ad analisi con western blot. L'RNA totale da diverse linee cellulari e tessuti HCC congelati è stato isolato ed è stata valutata la qualità dell'RNA. La qRT-PCR è stata eseguita utilizzando primer casuali e trascrittasi inversa. Il western blot è stato eseguito per misurare i livelli di espressione delle proteine. Le analisi di immunisto chimica e di immunofluorescenza sono state eseguite utilizzando l'anticorpo monoclonale *SLC46A3*. Per i saggi di proliferazione sono state utilizzate HCC-LM3, SMMC7721, PVTT, HepG2 e cellule di controllo appropriate. Dopo 24 o 48 ore di incubazione, le cellule sulla superficie inferiore della membrana sono state colorate, fotografate e contate in sei campi casuali. Questi esperimenti sono stati eseguiti in triplice copia. È stato eseguito anche il saggio di formazione sferoidale. Per i saggi di metastasi in vivo, le cellule sono state iniettate nelle vene caudali dei topi nudi BALB / C maschi di cinque settimane. Ogni gruppo conteneva otto topi. Tutti i topi sono stati uccisi dopo otto settimane. I polmoni dei topi sono stati separati e fissati per la colorazione H & E. Per xenotrapianti e studi farmacologici in vivo, 1 x 10<sup>6</sup> cellule sono state iniettate per via sottocutanea nel fianco posteriore destro di topi nudi BALB / C femmina di 6 settimane. Quando i tumori hanno raggiunto un volume di circa 100 mm<sup>3</sup>, i topi sono stati organizzati casualmente in gruppi e sottoposti a trattamento con dosi orali di sorafenib (80 mg / kg / die) per via orale. La crescita tumorale è stata misurata ogni 5 giorni per un periodo totale di 35-40 giorni. Al giorno 40, i topi furono sacrificati e i tumori sono stati fotografati. Il software SPSS® 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) è stato utilizzato per le analisi statistiche. P <0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

È stata osservata una maggiore espressione di *SLC46A3* nel tessuto epatico normale rispetto agli altri tessuti normali e nel cancro del fegato rispetto ad altri tessuti tumorali. Tuttavia, l'espressione di *SLC46A3* era diminuita nei tessuti HCC rispetto ai tessuti non tumorali adiacenti, ed era strettamente correlata alla prognosi dei pazienti con HCC. Rispetto ai campioni di paracancro, i risultati di qRT-PCR hanno dimostrato una significativa sottoregolazione di *SLC46A3* nel 91,2% dei campioni di tessuto umano HCC e con il western blot i risultati hanno mostrato una sottoregolazione nell'83,2% dei campioni di tessuto umano HCC. Per ulteriore conferma, la colorazione ha dimostrato che la proteina *SLC46A3* è stata rilevata esclusivamente nel citoplasma e nella membrana delle cellule HCC. Nel complesso, è stato riscontrato che il livello di espressione di *SLC46A3* era più alto nei tessuti sani del fegato, nella steatosi epatica e nella cirrosi epatica rispetto ai tessuti HCC.

Dagli studi di espressione è emerso che i pazienti con alto *SLC46A3* hanno ottenuto una migliore sopravvivenza globale (OS) e aumentati tassi di sopravvivenza libera da recidiva (RFS) rispetto a quelli con basso *SLC46A3*. Inoltre, l'analisi univariata e multivariata ha indicato che l'espressione di *SLC46A3* era un fattore di rischio indipendente per la OS. È stata esaminata l'espressione di *SLC46A3* in 9 linee di cellule epatiche, tra cui 2 linee cellulari benigne (HL7702 e QSG7701) e 7 linee cellulari maligne (HepG2, Huh-7, PVTT, PLC / PRF / 5, SMMC7721, HCC-LM3 e MHCC-97H). Coerentemente con i risultati ottenuti sui tessuti, sia la qRT-PCR che il western blot hanno rivelato che il livello di espressione di *SLC46A3* era più alto nelle linee cellulari epatiche normali rispetto alle linee cellulari HCC. La trasfezione di HCC-LM3, PVTT, SMMC7721 e HepG2 con siRNA di targeting *SLC46A3* ha ridotto significativamente il livello di espressione di *SLC46A3*, con conseguente aumento della proliferazione cellulare. Inoltre, sono stati osservati un miglioramento della velocità di proliferazione nelle cellule HCC-LM3 sh*SLC46A3* rispetto alle cellule shNC;

una sostanziale differenza nella frequenza di proliferazione è stata osservata tra le cellule con sovraespressione *SLC46A3* e le cellule di controllo.

Il knockdown *SLC46A3* ha migliorato la mobilità delle cellule HCC. Coerentemente con le precedenti osservazioni, i test di migrazione e invasione hanno dimostrato che la perdita stabile di *SLC46A3* nelle cellule MHCC-LM3 ha favorito l'invasione e la migrazione; la sovraespressione stabile di *SLC46A3* nelle cellule PVTT ha inibito invasione e capacità di migrazione rispetto alle cellule di controllo. Inoltre, l'effetto anti-proliferativo di *SLC46A3* è stato confermato dal saggio di formazione sferoidale. Considerando il modello animale, i topi iniettati con cellule HCC-LM3 knockdown *SLC46A3* hanno mostrato più metastasi polmonari rispetto ai topi di controllo. Tuttavia, i topi iniettati con cellule PVTT LV-*SLC46A3* hanno mostrato meno metastasi polmonari rispetto ai topi di controllo. Presi insieme, questi risultati indicano che *SLC46A3* è in grado di modulare il fenotipo metastatico di HCC in vivo. Collettivamente, questi risultati indicano che *SLC46A3* riduce il comportamento maligno delle cellule HCC.

Valutando la transizione epitelio-mesenchimale (EMT), è stato scoperto che rispetto alle cellule di controllo, le cellule con sovraespressione *SLC46A3* hanno un aumento dell'espressione della E-caderina. Allo stesso tempo, l'espressione di marcatori mesenchimali come N-caderina e Vimentina erano anche sottoregolati nelle cellule con sovraespressione di *SLC46A3*. Al contrario, le cellule knockdown *SLC46A3* esercitavano l'effetto opposto. È stato anche osservato che l'espressione di MMPs non è influenzata da *SLC46A3*. Questi risultati sono stati ulteriormente verificati con l'immunofluorescenza. Le H & E hanno mostrato una massiccia infiltrazione di cellule attorno alle metastasi nei gruppi HCC-LM3 Sh*SLC46A3*. Il *SLC46A3* sottoregolato è correlato con l'insorgenza di metastasi polmonari. Allo stesso tempo, l'immunoistochimica ha dimostrato che l'espressione di E-caderina diminuiva significativamente nelle metastasi da HCC-LM3 Sh*SLC46A3*, ma l'espressione di N-caderina e Vimentina aumentava. Questa tendenza è stata convalidata mediante modello di topo portatore di tumore. I saggi di inibizione della crescita a breve termine e i valori di sorafenib IC50 hanno rivelato che le cellule che sovraesprimono *SLC46A3* erano meno resistenti al trattamento con sorafenib rispetto alle cellule di controllo. Al contrario, le cellule knockdown *SLC46A3* hanno mostrato l'effetto opposto.

Nei topi immunodeficienti xenotrapianti con tumori HCC-LM3 infetti da Sh-*SLC46A3* o Sh-GFP, una settimana dopo l'iniezione delle cellule tumorali, erano presenti tumori in tutti gli animali e le coorti di topi venivano quindi trattate con dosi orali di sorafenib. Il trattamento dei topi con sorafenib ha determinato solo una inibizione marginale della crescita dei tumori HCC-LM3 sottoregolati con *SLC46A3*. Al contrario, sorafenib ha indotto un potente effetto di inibizione della crescita sui tumori nel gruppo di controllo. Questi risultati hanno confermato che *SLC46A3* può ridurre la resistenza a sorafenib sia in vitro che in vivo e ha anche suggerito la potenziale efficacia della doppia inibizione di *SLC46A3* / EMT per superare la resistenza delle cellule HCC alle terapie con sorafenib.

Nel presente studio, è stato confermato che i livelli di *SLC46A3* erano più bassi nei tessuti HCC (rispetto ai tessuti adiacenti non tumorali) sia a livello di mRNA che di proteine. Inoltre, è stato dimostrato che esiste una correlazione negativa tra espressione di *SLC46A3* e tratti di HCC maligni in coorti indipendenti di HCC. L'espressione ectopica di *SLC46A3* ha ridotto drasticamente la proliferazione, la metastasi, l'invasione e la formazione sferoidale delle linee cellulari HCC. *SLC46A3* è risultato in grado di inibire il processo EMT e ridurre la resistenza sia in vitro che in vivo di sorafenib. Nel complesso, questo studio suggerisce che *SLC46A3* può funzionare come anti-oncogene per sopprimere lo sviluppo e la progressione dell'HCC.

È noto che l'EMT svolge un ruolo importante nella metastasi e nell'invasione del cancro: la riduzione o la perdita dell'espressione della E-caderina è uno dei tratti distintivi dell'EMT. Una diminuzione dell'espressione di *SLC46A3* correla con una diminuita espressione del marcatore epiteliale E-caderina e aumento dell'espressione dei marcatori mesenchimali (N-caderina e Vimentina) nelle cellule HCC. Questi risultati suggeriscono che *SLC46A3* blocca la migrazione e l'invasione reprimendo il fenotipo EMT nelle cellule HCC. Questo studio ha inoltre confermato che la sovraespressione di *SLC46A3* nelle linee cellulari HCC può influenzare la sensibilità di queste cellule tumorali al sorafenib.

SLC46A3 regola vari comportamenti maligni nell'HCC bloccando il processo EMT e influenzando la sensibilità al sorafenib; dunque può essere utilizzato come marcatore prognostico.

**Parole chiave:** carcinoma epatocellulare, sorafenib, SLC46A3

#### Riferimento bibliografico

[Zhao Q](#) et al. *Biomed Pharmacother* 2019, 114:108864

## NEUROPSICHIATRIA

### STUDIO DI ASSOCIAZIONE TRA POLIMORFISMI LOCALIZZATI IN GENI COINVOLTI NELL'INFIAMMAZIONE, PROFILO DI METILAZIONE E RISPOSTA AL TRATTAMENTO NELLA DEPRESSIONE MAGGIORE

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) rappresenta una delle più importanti cause di disabilità a livello mondiale, con una prevalenza pari ad oltre 300 milioni di persone. Circa un terzo dei pazienti affetti da DDM presenta una diagnosi di depressione resistente al trattamento (TRD). La mancata risposta al trattamento con antidepressivi ha un effetto negativo sulla qualità di vita dei pazienti ed è associata ad un aumento dei costi socioeconomici correlati al disturbo. L'identificazione di biomarker in grado di aiutare a predire la risposta al trattamento è ostacolata dal carattere complesso e multifattoriale di questo fenotipo, che si caratterizza per una complessa interazione di fattori genetici ed ambientali. La stadiazione della TRD potrebbe essere d'aiuto per migliorare il trattamento dei pazienti affetti da DDM. Sono stati proposti vari modelli di stadiazione della resistenza al trattamento. In particolare, il *Maudsley Staging Method (MSM)*, che include informazioni sulla severità e la durata della TRD, sembra mostrare la migliore accuratezza predittiva. Diversi studi suggeriscono che i fattori genetici possano contribuire a spiegare parte della variabilità osservata nella risposta al trattamento con antidepressivi. In particolare, sulla base degli studi che suggeriscono un ruolo dell'infiammazione nella patogenesi del DDM, alcuni studi hanno investigato l'associazione tra risposta agli antidepressivi e polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) localizzati a livello dei geni IL1B e IL6. Sulla base di queste evidenze, gli autori dello studio hanno investigato il ruolo di varianti geniche localizzate a livello di geni coinvolti nell'infiammazione e l'eventuale effetto del profilo di metilazione di tali geni nella risposta al trattamento nei pazienti affetti da DDM.

Lo studio ha incluso 153 pazienti ambulatoriali con una diagnosi di DDM in accordo con i criteri del DSM-IV-TR. I pazienti inclusi dovevano avere età superiore ai 18 anni, essere destrimani ed essere madrelingua catalani e/o spagnoli. I criteri di esclusione comprendevano importanti patologie fisiche o neurologiche e ritardo mentale. Tutti i partecipanti erano caucasici di origine europea ed erano in trattamento con antidepressivi al momento del prelievo. Nello specifico, il 34% dei pazienti era in monoterapia con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), il 49% era in trattamento con combinazioni che includevano SSRI o antidepressivi triciclici (TCA) più litio o benzodiazepine e il 17% dei pazienti assumeva altre politerapie. Un totale di 56 pazienti presentava comorbidità dell'Asse I. La severità della depressione è stata valutata utilizzando la *Hamilton Depression Rating Scale*, 17 items (HDRS-17). La resistenza al trattamento è stata valutata utilizzando l'MSM. Tale scala fornisce un *total score* che varia da 3 a 15. I punteggi della scala MSM sono stati sia valutati come tratto quantitativo, sia dicotomizzati utilizzando come soglia 7 (*non-responder*: MSM > 7, n = 62; *responder*: MSM ≤ 7, n = 91).

Sono stati selezionati 41 tag SNP localizzati a livello di 8 geni coinvolti nell'infiammazione (IL1B, IL2, IL6, IL6R, IL10, IL18, TNF-A e IFN-gamma). I polimorfismi sono stati genotipizzati su DNA genomico estratto da sangue intero. Inoltre, lo stato di metilazione di specifici siti CpG localizzati nella regione regolatoria 5' dei

geni selezionati è stato analizzato tramite pirosequenziamento. I dati sono stati analizzati tramite la costruzione di modelli di regressione lineare e logistica utilizzando il punteggio MSM come variabile dipendente e le varianti geniche o lo stato di metilazione dei siti CpG come predittori, includendo età e sesso come covariata. La correzione per test multipli dei risultati relativi alle analisi di associazione di alleli e genotipi è stata effettuata tramite il metodo del *false discovery rate* (FDR).

Le analisi dei singoli SNP hanno mostrato alcune associazioni nominali con il punteggio MSM. In particolare, la variante rs57569414 localizzata a livello del gene IL6R è risultata associata con il *total score* MSM [odds ratio (OR) = 1,62, p = 0,002]. Inoltre, gli autori hanno riportato altre associazioni nominali per le varianti rs543810 (IL18), rs2069824 (IL6) e rs2069718 (IFN-gamma). I modelli di regressione logistica (*responder vs non-responder*) hanno mostrato un'associazione significativa tra la variante rs1143643, localizzata nel gene IL1B, e la risposta al trattamento sia considerato come variabile continua (OR = 2,49, p = 0,0009), sia come variabile dicotomica (p = 0,04). Questa variante è risultata l'unica significativa dopo correzione per test multipli. Inoltre, è stata evidenziata un'associazione a livello aplo-tipico tra varianti localizzate a livello dei geni IL1B e IL10 e lo score MSM codificato come tratto dicotomico. Nessuno dei 13 siti CpG analizzati ha mostrato un'associazione significativa con lo score MSM.

Le limitazioni dello studio includono: la dimensione del campione limitata, il disegno di studio di geni candidati e la mancanza di informazioni in merito al potenziale effetto funzionale delle varianti geniche analizzate. Inoltre, le analisi non hanno tenuto conto delle differenze relative alle diverse tipologie di antidepressivi e al loro dosaggio.

In conclusione, lo studio suggerisce che la variante rs1143643 localizzata a livello del gene *IL1B* possa essere associata alla risposta al trattamento nei pazienti affetti da DDM trattati con antidepressivi.

**Parole chiave:** antidepressivi, disturbo depressivo maggiore, IL1B.

#### Riferimento bibliografico

[Draganov M](#) et al. *Eur Psychiatry* 2019; 60:7-13

## GASTROENTEROLOGIA

### IL POLIMORFISMO R139C DEL GENE NUDT15 AUMENTA LA SUSCETTIBILITÀ ALLA LEUCOPENIA INDOTTA DA TIOPURINE IN PAZIENTI CON EPATITE AUTOIMMUNE E RELATIVA CIRROSI

A cura della Dott.ssa Elena Genova

L'epatite auto-immune (AIH dal termine inglese *autoimmune hepatitis*) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce il fegato ed è caratterizzata clinicamente da un incremento nel siero del livello delle aminotransferasi e dalla presenza di autoanticorpi epatici. La prima linea di trattamento per l'AIH è il prednisolone, seguito dall'aggiunta di azatioprina (AZA) dopo 2 settimane. La dose iniziale di AZA somministrata è pari a 50 mg/giorno, che può essere aumentata in base alla risposta e alla eventuale tossicità che si sviluppano nel paziente fino ad una dose di mantenimento massima pari a 1-2 mg/kg/giorno. Al fine di prevenire la tossicità da AZA normalmente vengono svolte analisi sia per il monitoraggio dei livelli dei metaboliti tiopurinici prodotti nei pazienti, sia analisi del genotipo dell'enzima tiopurina S-metiltransferasi (TPMT) le cui varianti correlano con un rischio aumentato di sviluppare gravi reazioni avverse al farmaco. Tuttavia, vari studi hanno dimostrato che né il livello di metaboliti tiopurinici prodotti in seguito al metabolismo del farmaco, né l'eterozigosi di TPMT risultano predittivi della risposta e della tossicità dell'AZA in pazienti con AIH e relativa cirrosi.



Uno degli effetti avversi gravi che si possono presentare dopo il trattamento con AZA, è la progressiva citopenia con conta dei globuli bianchi inferiore a  $3 \times 10^9/L$  o conta piastrinica inferiore a  $50 \times 10^9/L$ . In particolare, la leucopenia è uno degli effetti avversi più comuni e gravi indotti dall'AZA e crea molti problemi sia a livello clinico che di *outcome* di trattamento. Il gene codificante per l'enzima TPMT può essere caratterizzato da vari polimorfismi correlati ad un diverso livello di attività enzimatica tra individui. La frequenza dell'allele di rischio rs1142345 è alta nella popolazione caucasica (4%), latino americana (4.8%) e africana (5.4%) mentre è bassa in quella est-asiatica (1.3%). Nonostante la bassa percentuale di frequenza dell'allele di rischio nella popolazione est-asiatica, paradossalmente, la leucopenia indotta da tiopurine risulta più comune rispetto alle altre popolazioni. Inoltre, gli individui affetti da AIH che hanno sviluppato leucopenia in seguito a trattamento non presentano alterazioni nel genotipo o nell'attività di TPMT, che risultano normali, suggerendo l'implicazione di altri fattori alla base del suo sviluppo.

Uno studio *genome-wide* ha trovato che la variante c.415 transizione C-T (rs11685523) del gene nucleoside diphosphate-linked moiety X motif 15 (NUDT15), polimorfismo frequente nella popolazione Asiatica, è strettamente associata con la mielosoppressione indotta da tiopurine e con la dose tollerata. Vari studi sono stati già svolti riguardo la variante in questione e la sensibilità allo sviluppo di mielosoppressione indotta da tiopurine, tuttavia, nessuno studio è stato ad oggi svolto per pazienti affetti da AIH con genotipo omozigote per l'allele di rischio NUDT15 (*risk/risk*) e eterozigote per TPMT (*wt/risk*).

Lo scopo dello studio è di investigare l'influenza dei polimorfismi sopracitati caratteristici dei geni NUDT15 e TPMT nella predisposizione allo sviluppo di leucopenia indotta da AZA in 149 pazienti cinesi con AIH e relativa cirrosi.

I SNPs relativi ai geni NUDT15 (rs116855232) e TPMT\*3C (rs1142345) sono stati genotipizzati utilizzando il metodo PCR in un totale di 149 pazienti di etnia cinese affetti da AIH e precedentemente trattati con AZA. Dodici tra i 149 pazienti hanno sviluppato leucopenia, che è risultata essere significativamente associata all'allele di rischio T in NUDT15 [ $P < 0.00001$ , odds ratio = 20.41; intervallo di confidenza 95% (CI) (7.84, 53.13)]. Le dosi medie di mantenimento per i pazienti con rs116855232 genotipo CC e CT sono 1.23 (0.95, 1.53) mg/kg/giorno e 0.96 (0.83, 1.19) mg/kg/giorno, rispettivamente ( $P = 0.028$ ). Tuttavia, nessuna associazione significativa è stata identificata per i genotipi TPMT\*3C. Dunque, i risultati di questo studio hanno evidenziato che il polimorfismo rs116855232 di NUDT15, ovvero R139C, è strettamente correlato allo sviluppo di leucopenia indotta da AZA in pazienti cinesi con AIH e relativa cirrosi. Gli autori suggeriscono di modulare la dose di AZA in base al genotipo del polimorfismo R139C del gene NUDT15.

La variante rs116855232 del gene NUDT15, ma non rs1142345 del gene TPMT, è significativamente associato allo sviluppo della leucopenia indotta da AZA e alla dose di mantenimento in pazienti cinesi con epatite autoimmune. La dose sicura ed efficace nella maggior parte dei pazienti con genotipo eterozigote è risultata essere 1 mg/kg/giorno.

**Parole chiave:** Azathioprine induced leukopenia; AIH; NUDT15; rs116855232; polimorfismo; reazione avversa al farmaco; leucopenia indotta da azatioprina; TPMT; rs1142345

#### Riferimento bibliografico

Fan X et al. *Front Pharmacol* 2019, 10: 346

### LA METANALISI DEL MESE

**ANALISI DELLA CORRELAZIONE TRA POLIMORFISMI GENETICI E TOSSICITÀ TARDIVE INDOTTE DA RADIOTERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO: UNO STUDIO DI META-ANALISI DI DATI INDIVIDUALI *GENOME-WIDE* DEL CONSORZIO DI RADIOGENOMICA**



A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

Le tossicità tardive indotte da radioterapia sono note impattare fortemente sulla qualità di vita dei pazienti oncologici sopravvissuti alla malattia. Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico, le più frequenti tossicità tardive da radioterapia sono risultate essere l'aumento della frequenza urinaria, cistite da radiazione (caratterizzata da sanguinamento urinario, dolore ed infiammazione), riduzione del flusso urinario e sanguinamento rettale. Variabili come la dose ed il volume irradiato, l'età del paziente, l'abitudine al fumo ed eventuali co-trattamenti/comorbidità sono riconosciuti essere fattori di rischio per lo sviluppo di tali tossicità. Tuttavia, tali fattori sembrano non spiegare in maniera esaustiva la rilevante variabilità inter-paziente, in termini di radiotossicità, evidenziatasi nella pratica clinica. A tale proposito, è stato ipotizzato come la componente genetica individuale possa contribuire nel modulare il rischio di sviluppare tossicità tardive indotte da radioterapia. Si evidenzia in tale contesto che, a fronte della necessità di disporre di evidenze farmacogenetiche a riguardo, nel 2009 è stato istituito il Consorzio di Radiogenomica, finalizzato a promuovere la condivisione e l'analisi di dati relativi alla radiogenomica raccolti in diversi siti di reclutamento nel mondo. Nel 2016, tale Consorzio ha pubblicato un primo studio di meta-analisi di dati individuali *genome-wide* sulla correlazione tra polimorfismi genetici e l'insorgenza di tossicità tardive indotte da radioterapia in 1564 pazienti affetti da carcinoma prostatico (Kerns SL et al. *EBioMedicine* 2016,10:150-63). L'obiettivo primario del presente studio è stato quello di condurre una meta-analisi di dati individuali *genome-wide* (GWAS) su un numero ancor più ampio di individui di origine europea affetti da carcinoma prostatico (set esploratorio) al fine di aggiornare le evidenze ad oggi disponibili sulla correlazione tra SNPs e tossicità tardive indotte da radioterapia in pazienti affetti da carcinoma prostatico. L'obiettivo secondario del lavoro è stato quello di validare il ruolo degli SNPs emersi nella fase esploratoria e di altre varianti genetiche riportate in letteratura come predittive di radiotossicità tardive in un set di replicazione costituito da 3 coorti di pazienti giapponesi.

I soggetti inclusi nel presente studio di meta-analisi sono pazienti affetti da adenocarcinoma alla prostata, sottoposti a radioterapia e seguiti nel tempo per valutare l'insorgenza di radiotossicità tardive. Tali pazienti sono stati reclutati all'interno di 6 coorti di soggetti di origine europea costituenti il set esploratorio (RAPPER: N=2010; RADIOGEN: N=658; GenePARE: N=492; UGhent: N=311; CCI-BT: N=252; CCI-EBRT: N=148; N<sub>totale pazienti</sub> =3871) e di 3 coorti di pazienti giapponesi, utilizzate come set di replicazione (PRRG-photon: N=170; PRRG-Cion: N=538; NTMC: N=254). Nello studio di meta-analisi pubblicato in precedenza dal Consorzio sono stati inclusi unicamente dei sottogruppi delle coorti RAPPER (RAPPER-I), RADIOGEN, GenePARE (GenePARE-I), e CCI-EBRT. L'insorgenza delle tossicità tardive è stata valutata da 6 mesi a 5 anni dal termine della radioterapia. Unica eccezione in tale contesto è rappresentata dalla coorte UGhent, nella quale il follow up è stato di 18-30 mesi. Gli outcomes analizzati sono stati: aumento della frequenza urinaria, riduzione del flusso urinario, ematuria e sanguinamento rettale. Il grado dell'evento avverso è stato valutato con scale differenti a seconda del sito di arruolamento dei pazienti e successivamente armonizzato utilizzando i criteri CTCAE. È stata inoltre misurata la tossicità globale usando lo score STAT. La genotipizzazione dei campioni è avvenuta mediante piattaforma Affymetrix SNP6.0 Array, Illumina CytoSNP12 Array o Illumina OncoArray-500K BeadChips. L'imputazione dei genotipi è stata effettuata sulla base degli aplotipi riportati nel "the 1000 Genomes Project". L'analisi di associazione genetica è stata effettuata applicando una meta-analisi ad effetti fissi. Un'associazione genetica è stata definita come statisticamente significativa quando il  $P_{value}$  è risultato essere  $< 5 \times 10^{-8}$  e in caso di assenza di eterogeneità statistica. Infine, le regioni genomiche prossime a ciascuna variante emersa come statisticamente associata all'outcome sono state finemente mappate tramite un'analisi condizionale al fine di identificare al loro interno eventuali varianti (*credible causal variants*, CCVs) con un effetto sull'espressione genica, sui trascritti e sulle sequenze delle proteine codificate (è stato utilizzato a tale scopo "Variant Effect Predictor"). Gli eQTLs (*expression Quantitative Trait Loci*) sono stati identificati usando il portale GTEx.

Dalla meta-analisi condotta sul set esploratorio, sono emersi 3 SNPs associati in maniera statisticamente significativa alle tossicità tardive indotte da radioterapia. Nello specifico, rs17055178 è risultato essere

correlato al sanguinamento rettale (HR 1.95, 95% CI 1.58-2.40,  $P_{\text{meta}}=6.2 \times 10^{-10}$ ,  $P_{\text{eterogeneità}}=0.61$ ), rs10969913 alla riduzione del flusso urinario (HR 3.92, 95% CI 2.57-6.00,  $P_{\text{meta}}=2.9 \times 10^{-10}$ ,  $P_{\text{eterogeneità}}=0.08$ ) e rs11122573 al rischio di ematuria (HR 1.92, 95% CI 1.53-2.42,  $P_{\text{meta}}=1.8 \times 10^{-8}$ ,  $P_{\text{eterogeneità}}=0.14$ ). Un ulteriore segnale di associazione con il rischio di ematuria prossimo alla significatività statistica è emerso per rs14721532 ( $P_{\text{meta}}=4.7 \times 10^{-6}$ ). L'analisi delle regioni genomiche prossime a tali SNPs ha prodotto l'identificazione di diversi CCVs. Nello specifico, nella regione dello SNP rs11122573 sono state individuate 47 CCVs, localizzate in regioni geniche enhancer-/promotore-/regolatorie, i cui alleli di rischio sono risultati essere responsabili di una riduzione dell'espressione dei geni AGT (codificante per l'angiotensina) e COG2 (codificante per la subunità 2 del Complesso Oligomerico del Golgi) in diversi tessuti, comprese le arterie. Nella regione prossima a rs14721532 sono emerse 10 CCVs i cui alleli di rischio sono riportati indurre una ridotta espressione di CAPN9 e ARV1. Al contrario, nelle regioni geniche prossimali a rs17055178 e rs10969913, non sono emerse CCVs correlate ad alterazioni dell'espressione genica. Infine, gli SNPs rs10969913, rs11122573 e rs11122573, assieme ad altre 4 varianti riportate in letteratura come correlate alla radiotossicità tardiva (KDM3B rs17599026, DNAH5 rs7720298, ATM rs1801516 e TANC1 rs7582141) sono state validate nel set di replicazione di pazienti giapponesi. Di queste, solo DNAH5 rs7720298 e ATM rs1801516 sono risultate essere correlate, rispettivamente, ad un ridotto flusso urinario ( $P=0.05$ ) e alla tossicità globale ( $P=0.02$ ).

Il presente studio di meta-analisi di dati individuali *genome-wide* costituisce lo studio più ampio condotto nell'ambito della radiogenomica del carcinoma prostatico. Nel presente lavoro, sono state identificate 4 nuove regioni correlate alle tossicità tardive indotte da radioterapia in pazienti affetti da carcinoma prostatico in cui le varianti geniche sembrano impattare più sulla regolazione del gene piuttosto che sulla funzionalità delle proteine da essi codificate. I punti di forza dello studio sono molteplici ed includono: i) la presenza di un set esploratorio e di uno di replicazione; ii) l'ampia dimensione campionaria di entrambi i set; iii) il fatto che i pazienti arruolati non siano unicamente di origine europea; iv) il follow-up sufficientemente lungo per la valutazione dell'insorgenza di tossicità tardive radioindotte. Alcuni limiti del presente lavoro sono invece: i) la mancanza di dati dettagliati sulla dosimetria e sulle comorbidità presentate dai pazienti per alcune delle coorti incluse nella meta-analisi; ii) la dimensione campionaria dello studio, anche se vasta, non è sufficiente per identificare SNPs con un piccolo effect size o varianti rare associate alla radiotossicità. Alla luce delle evidenze qui riportate, si evince come la conduzione di studi multicentrici e di ampia dimensione campionaria costituisca un buono strumento per studiare la radiotossicità tardiva in pazienti affetti da carcinoma prostatico.

Le varianti rs17055178, rs10969913 e rs11122573 sono risultate essere predittive, rispettivamente, del rischio di sanguinamento rettale, riduzione del flusso urinario ed ematuria indotti da radioterapia in pazienti affetti da carcinoma prostatico.

**Parole chiave:** adenocarcinoma prostatico, radioterapia, rs17055178, rs10969913, rs11122573

#### Riferimento bibliografico

[Kerns SL](#) et al. *J Natl Cancer Inst* 2019 May 16 [Epub ahead of print]



#### 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 Carginin (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)

---

### Archivio SIF-Farmacogenetica Edicola Virtuale SIF

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

Contatti: [casalesif@sifweb.org](mailto:casalesif@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.

---