

**Newsletter Numero 144 – Novembre 2021**

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

SOMMARIO**Oncologia**

- Un polimorfismo nucleare nella regione 8q24 è associato ad un aumento del tempo di sopravvivenza e alla risposta alla chemioterapia nel tumore ovarico sieroso ad alto grado

Neuropsichiatria

- Predizione della risposta acuta alla combinazione di più antidepressivi guidata da dati multi-omici: un approccio di machine learning con replicazione cross-trial

Gastroenterologia

- L'aumentata incorporazione dei metaboliti delle tiopurine nel DNA come possibile meccanismo per la leucocitopenia mediante apoptosi cellulare in pazienti affetti da malattia infiammatoria cronica intestinale con mutazione di NUDT15
- Associazione dei polimorfismi nella regione del promotore del TNF α -238 e -308 con gli esiti clinici in pazienti con malattie infiammatorie immuno-mediate in terapia con anti-TNF- α

ONCOLOGIA**UN POLIMORFISMO NUCLEARE NELLA REGIONE 8q24 E' ASSOCIATO AD UN AUMENTO DEL TEMPO DI SOPRAVVIVENZA E ALLA RISPOSTA ALLA CHEMIOTERAPIA NEL TUMORE OVARICO SIEROSO AD ALTO GRADO**

A cura delle Dott.sse Francesca Gorini e Gloria Ravegnini

Il tumore ovarico è uno dei tumori ginecologici a più elevato tasso di mortalità, con circa 200.000 morti registrati ogni anno nel mondo. Al fine di ridurre la mortalità di questo tumore, il cui istotipo più frequente è quello sieroso ad alto grado (HGSOC), l'identificazione di nuovi biomarcatori rimane un obiettivo clinico primario. Tra i possibili target terapeutici, gli RNA non codificanti tra cui i long-noncoding RNA (lncRNA), hanno attratto l'interesse crescente della ricerca. In particolare, il lncRNA Colon Cancer Associated Transcript 2 (CCAT2) situato sul cromosoma 8q24 in prossimità dell'oncogene MYC, è risultato essere un potenziale oncogene nel cancro coloretale ed è stata osservata una sua implicazione nei processi di

metastatzizzazione e proliferazione in diverse tipologie di tumore, incluso il tumore ovarico. Ghossaini e colleghi sono stati i primi ad identificare un'associazione tra il locus 8q24.21.a e un aumentato rischio di sviluppare un tumore ovarico, mentre altri studi hanno dimostrato come l'espressione di CCAT2 sia correlata ad un tempo più breve di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di sopravvivenza globale (OS) nelle pazienti affette da tale neoplasia. In uno studio precedente, l'analisi dello SNP rs6983267 (G>T) localizzato sul lncRNA CCAT2 ha, inoltre, mostrato, che la presenza dell'allele G aumenta significativamente il rischio di sviluppare tumore ovarico. Nonostante un numero crescente di evidenze che associano l'espressione di CCAT2 con il rischio di tumore ovarico, al contrario, i dati a supporto di una possibile correlazione tra lo SNP rs6983267 e l'*outcome* clinico delle pazienti, sono ancora molto limitati. A tal proposito, lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'associazione tra rs6983267 e l'*outcome* clinico di pazienti con HGSO, in termini di sopravvivenza e risposta alla chemioterapia.

Nello studio sono state coinvolte un totale di 98 pazienti affette da HGSO, delle quali è stato valutato il DNA somatico per lo SNP rs6983267; dall'analisi è emerso una prevalenza delle pazienti portatrici di almeno un allele di rischio (GG+GT= 69% vs TT= 31%).

Le pazienti con genotipo rs6983267 TT hanno mostrato un rischio cinque volte maggiore di sviluppare un tumore ovarico con uno stadio FIGO più alto (OR=5.34, 95% CI 1.50-22.62, P=0.014) e una probabilità quattro volte maggiore di rispondere alla chemioterapia (OR=4.51, 95% CI 1.40-18.00, P=0.018) rispetto alle pazienti con genotipo GG o GT. Non sono state, invece, osservate variazioni significative in termini di OS o PFS in relazione ai diversi genotipi di rs6983267. L'analisi multivariata ha mostrato come le pazienti con genotipo TT hanno avuto un incremento statisticamente significativo del tempo di sopravvivenza rispetto alle donne portatrici di almeno un allele G (HR=0.59, 95% CI 0.36-0.97, P=0.039), nonostante alle pazienti con genotipo TT vengano generalmente diagnosticati tumori in stadio più avanzato. Sono necessari, però, ulteriori studi volti a conoscere il meccanismo e il ruolo specifico di CCAT2 nel cancro ovarico e resta da indagare se questo lncRNA possa essere bersaglio di eventuali nuovi trattamenti efficaci contro il tumore ovarico. A tale proposito, gli eventuali trattamenti con bersaglio CCAT2 potrebbero avere una maggiore efficacia a seconda del genotipo di rs6983267.

Benché i dati presentati dallo studio siano di potenziale rilevanza clinica, tuttavia, va sottolineato che lo studio è stato effettuato su una coorte relativamente piccola, pertanto per confermare e avvalorare questi risultati sarebbe opportuno ampliare il numero di pazienti analizzate effettuando uno studio indipendente e possibilmente multicentrico.

In conclusione, questo studio ha permesso di identificare una correlazione tra lo SNP rs6983267 e il rischio di sviluppare il tumore ovarico in stadio avanzato e ha consentito, inoltre, di dimostrare come il genotipo rs6983267 TT sia associato ad un incremento della sopravvivenza e ad una migliore risposta alla chemioterapia.

Parole chiave: tumore ovarico, rs6983267, lncRNA, CCAT2

Riferimento bibliografico

[Ikoma D](#) et al. *Oncol Lett* 2021, 22(4):733

NEUROPSICHIATRIA

PREDIZIONE DELLA RISPOSTA ACUTA ALLA COMBINAZIONE DI PIÙ ANTIDEPRESSIVI GUIDATA DA DATI MULTI-OMICI: UN APPROCCIO DI MACHINE LEARNING CON REPLICAZIONE CROSS-TRIAL

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) rappresentano i farmaci di prima linea nel trattamento del disturbo depressivo maggiore (DDM), ma circa il 50% dei pazienti mostra una risposta non ottimale. In questi casi le terapie di combinazione rappresentano una delle possibili strategie, anche se l'efficacia mostra comunque una importante variabilità. Diversi studi hanno valutato la possibilità di predire la risposta al trattamento con antidepressivi utilizzando metodi di *machine learning*. L'integrazione di caratteristiche cliniche, sociodemografiche e molecolari potrebbe migliorare la capacità dei modelli di predire la risposta alla terapia con antidepressivi, in particolare della terapia combinata. Tuttavia, studi precedenti che hanno incluso nei modelli variabili metabolomiche o genomiche non sono riusciti a replicare i risultati *cross-trial*. Lo studio ha rianalizzato i dati di due studi precedenti condotti sulle coorti Mayo Clinic Pharmacogenomics Research Network Antidepressant Medication Pharmacogenomic Study (PGRN-AMPS) e Combined Medications to Enhance Outcomes of Antidepressant Therapy (CO-MED) tramite una strategia di *machine learning* su dati multi-omici. Obiettivo dello studio è stato quello di verificare se i modelli di *machine learning* sviluppati tramite l'integrazione di dati clinici con dati multiomici relativi ai profili genetici e del metaboloma plasmatico di pazienti con DDM in monoterapia con antidepressivi (citalopram o escitalopram) possano raggiungere *performance* accettabili nel predire la risposta ad una terapia con più antidepressivi.

Lo studio ha incluso i dati di pazienti ambulatoriali con DDM delle coorti PGRN-AMPS e CO-MED. I pazienti sono stati divisi in coorti di *training* e di *test*. La coorte di *training* per lo sviluppo del modello ha incluso pazienti in trattamento con citalopram, escitalopram o escitalopram più placebo. La coorte di *test*, utilizzata per valutare le performance del modello, ha incluso pazienti in trattamento con combinazioni di più antidepressivi. Lo studio PGRN-AMPS ha incluso 529 pazienti con DDM con un punteggio ≥ 14 alla Hamilton Depression Rating Scale 17 item (HAMD-17). I pazienti sono stati trattati per 8 settimane con escitalopram (10 mg/die) o citalopram (20 mg/die). Lo studio CO-MED ha incluso 665 pazienti con DDM con un punteggio ≥ 16 alla HAMD-17 e con depressione ricorrente o cronica (durata dell'attuale episodio ≥ 2 anni). I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei seguenti regimi di trattamento: escitalopram + placebo, escitalopram + bupropione, o venlafaxina + mirtazapina. I pazienti sono stati caratterizzati per storia di comportamento suicidario e severità dei sintomi depressivi. La risposta al trattamento a 8 settimane è stata definita come una riduzione $\geq 50\%$ del punteggio alla Clinician-Rated Quick-Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-C) rispetto alla *baseline*.

Sono stati sviluppati due set di modelli. Il primo includeva variabili cliniche, sociodemografiche e metabolomiche comuni alle due coorti. Le variabili cliniche includevano il punteggio alla *baseline* e il cambiamento alla settimana 4 di un set ristretto di "core item" della QIDS-C precedentemente definito da altri studi. Il secondo set di modelli (modelli multiomici) includeva i genotipi di sei polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) con effetto funzionale, localizzati in prossimità o all'interno dei geni *TSPAN5* (rs10516436), *ERICH3* (rs696692), *DEFB1* (rs5743467, rs2741130 e rs2702877) e *AHR* (rs17137566), precedentemente associati con la fisiopatologia del DDM o la risposta a citalopram/escitalopram.

I metaboliti plasmatici sono stati analizzati su piattaforma AbsoluteIDQ p180, mentre la genotipizzazione delle varianti geniche è stata condotta tramite Illumina human 610-Quad BeadChips e Illumina Quad, Human Omni 2.5 bead chip. La *performance* dei modelli sviluppati nella coorte di *training* è stata valutata nella coorte di *test* tramite il calcolo dell'area sotto la curva (AUC) delle curve *Receiver Operating Characteristic* (ROC) e tramite parametri quali accuratezza, sensibilità e specificità.

Il modello che includeva solo variabili cliniche e metabolomiche ha raggiunto nella coorte di *test* un'accuratezza del 76,6% ($p < 0,005$, AUC: 0,85) nel predire la risposta agli antidepressivi. Nel modello che includeva anche le variabili genetiche, l'accuratezza è passata al 77,5% ($p < 0,01$, AUC: 0,86). Tra i migliori predittori erano inclusi le caratteristiche cliniche/sociodemografiche e i metaboliti sfingomieline, glicerofosfolipidi e acilcarnitine. Anche se gli SNP non sono risultati tra i migliori predittori, la loro aggiunta al modello ha aumentato l'importanza predittiva delle caratteristiche sociodemografiche.

I limiti principali dello studio comprendono l'inclusione di sole caratteristiche cliniche/sociodemografiche comuni alle due coorti, la mancanza di informazioni relative ad altre variabili di potenziale interesse quali le

comorbidità, il numero di episodi depressivi o il BMI, e l'utilizzo della sola spettrometria di massa per l'analisi dei metaboliti.

In conclusione, lo studio ha mostrato che l'aggiunta di variabili genetiche ad un modello che comprende variabili cliniche e metabolomiche migliora la performance nella predizione della risposta alla terapia con antidepressivi nei pazienti con disturbo depressivo maggiore.

Parole chiave: antidepressivi, disturbo depressivo maggiore, *TSPAN5*, *ERICH3*, *DEFB1*, *AHR*

Riferimento bibliografico

[Joyce JB](#) et al. *Transl Psychiatry* 2021, 11(1):513

GASTROENTEROLOGIA

L'AUMENTATA INCORPORAZIONE DEI METABOLITI DELLE TIOPURINE NEL DNA COME POSSIBILE MECCANISMO PER LA LEUCOCITOPENIA MEDIANTE APOPTOSI CELLULARE IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE CON VARIANTI DI *NUDT15*

A cura della Dott.ssa Antonella Muzzo

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono un gruppo di patologie croniche comprendenti la rettocolite ulcerosa (RCU) e la malattia di Crohn (MC) e caratterizzate da un'inflammatione intermittente e recidivante della mucosa intestinale. Tra i farmaci impiegati per il trattamento di queste malattie figurano le tiopurine, tra cui la mercaptopurina (MP) e il suo profarmaco azatioprina, che esplicano un'attività immunomodulatoria. Essi vengono infatti attivati mediante una serie di trasformazioni metaboliche in tionucleotidi (TGN) e la loro forma deossitriofosfato (dTG) viene incorporata nel DNA dei linfociti T, favorendone l'apoptosi. Tale meccanismo è alla base dell'efficacia di questi farmaci nel trattamento delle MICI, dove un'alterata attivazione dei linfociti T risulta essere tra le cause della malattia. Tuttavia, questi farmaci presentano una serie di effetti avversi, tra cui la leucopenia, e il loro sviluppo sembrerebbe essere favorito anche da alcune varianti a carico di enzimi coinvolti nel loro metabolismo. Tra questi vi è *NUDT15*, enzima deputato all'idrolisi dei TGN dalla forma trifosfato alla monofosfato e di conseguenza alla loro inattivazione. In pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta e in trattamento con tiopurine è stato osservato che il polimorfismo p.Arg139Cys (c.415C>T, rs116855232) del gene *NUDT15* comporta una riduzione dell'attività di tale enzima e un aumento della quantità di dTG incorporati nel DNA nelle cellule del sangue periferico. Tale variante potrebbe quindi influire sull'efficacia e sicurezza del trattamento con tiopurine in pazienti con MICI, anche se ad oggi non è mai stata studiata l'apoptosi dei linfociti indotta da tiopurine in correlazione con i dTG incorporati al DNA o con varianti di *NUDT15* in questi pazienti. Sebbene attualmente in clinica si proceda con il dosaggio dei TGN nei globuli rossi (RBCs, dall'inglese *red blood cells*) per ottimizzare la terapia, si ipotizza che la determinazione della concentrazione di dTG incorporati al DNA dei linfociti possa essere un miglior *marker*, soprattutto nel caso delle varianti di *NUDT15*.

Per questi motivi gli autori hanno deciso di esaminare l'associazione tra il polimorfismo di *NUDT15* e i dTG incorporati nel DNA dei linfociti periferici di pazienti giapponesi affetti da MICI in trattamento con tiopurine.

A tal fine sono stati arruolati 54 pazienti giapponesi affetti da MICI (27 RCU e 27 MC) in trattamento con tiopurine per 4 o più settimane e con un dosaggio fisso da almeno 2 settimane prima dell'arruolamento. La dose media di tiopurine (come MP) era di 0,33 mg/kg/die. 13 di questi pazienti erano eterozigoti e 2

omozigoti per l'allele variante di *NUDT15*. Da questi pazienti sono stati prelevati dei campioni di sangue da cui è stato possibile ricavare le RBCs e le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs, dall'inglese *peripheral blood mononuclear cells*). Inoltre, sono stati arruolati anche pazienti non in trattamento per l'ottenimento di PBMCs per le analisi *ex vivo*. La determinazione delle concentrazioni di TGN e dTG è stata effettuata mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS).

È stato osservato che nei pazienti che non presentano il polimorfismo di *NUDT15* la dose di MP assunta risulta essere più alta rispetto ai pazienti con variante ($p=0,068$) e per capire l'effetto che tale variante ha sul metabolismo delle tiopurine, le concentrazioni di TGN nei RBCs e di dTG nei PBMCs sono state normalizzate alla dose di MP per compararle tra soggetti con variante e non. Nel caso dei TGN nei RBCs non sono state notate differenze significative tra pazienti con e senza polimorfismo di *NUDT15* ($p=0,57$), mentre nel caso dei dTG nei PBMCs le concentrazioni sono risultate nettamente più elevanti nei pazienti con variante ($p=0,004$). Questo dato va quindi a supportare la necessità di monitorare l'andamento e il dosaggio della terapia in maniera differente, prediligendo la quantificazione di dTG nei PBMCs.

È stata poi effettuata una correlazione tra i valori di dTG e TGN, rispettivamente nei PBMCs e RBCs, e la conta di linfociti T periferici, che ha mostrato una significativa correlazione negativa tra i dTG nei PBMCs e il numero dei linfociti ($r=-0,31$, $p=0,012$), confermando l'incremento dell'effetto pro-apoptotico (mediante incorporazione nel DNA) di questi metaboliti a carico dei linfociti T. Mentre nel caso dei TGN non sono state registrate correlazioni significative ($r=-0,13$, $p=0,17$). È stato inoltre osservato che in pazienti che presentano la variante per *NUDT15*, la conta di linfociti periferici diminuisce di più in seguito all'inizio del trattamento con tiopurine, rispetto ai pazienti che invece non presentano il polimorfismo.

Parallelamente sono stati condotti studi *ex vivo* su linfociti T CD4⁺ periferici derivanti da pazienti non in trattamento con tiopurine, con e senza variante di *NUDT15*, per dimostrare l'effetto pro-apoptotico dei dTG mediante incorporazione nel DNA. L'incubazione di tali cellule con tioguanina, un analogo delle tiopurine, ha mostrato un aumento significativo dei dTG incorporati al DNA nei linfociti da pazienti con il polimorfismo rispetto ai non varianti ($p<0,01$) e inoltre, la percentuale di vitalità dei linfociti dei pazienti varianti è risultata significativamente più bassa rispetto ai non varianti ($p<0,05$), così come la proliferazione ($p<0,01$). In aggiunta, la percentuale di cellule in stato apoptotico, aumentata in modalità dose dipendente, risulta essere significativamente più alta nei pazienti con polimorfismo su *NUDT15* ($p<0,05$). Considerando quindi il ruolo cruciale che i linfociti rivestono nella patogenesi delle MICI, queste osservazioni suggeriscono che la variante di *NUDT15* potrebbe influire sull'efficacia clinica delle tiopurine e giustificerebbero il manifestarsi precoce di fenomeni di leucopenia in tali soggetti.

Infine, è stata valutata la concentrazione di dTG incorporati nel DNA delle cellule mononucleate della lamina propria intestinale (LPMCs, dall'inglese *lamina propria mononuclear cells*) di quattro pazienti (1 RCU e 3 MC), nessuno dei quali con variante *NUDT15*, che si sono dovuti sottoporre a resezione intestinale. È emersa una maggior quantità di dTG nei LPMCs rispetto che nei PBMCs, risultato che potrebbe essere spiegato da una differente capacità dei linfociti T periferici e intestinali di incorporare i dTG. Di conseguenza, i linfociti T intestinali attivati sembrerebbero essere più sensibili all'azione delle tiopurine.

Nei pazienti con MICI, recanti il polimorfismo sul gene *NUDT15*, si assiste a fenomeni di leucocitopenia indotti da tiopurine dovuti all'aumento dell'apoptosi dei linfociti T mediante un incremento dell'incorporazione di dTG nel loro DNA. Tali pazienti richiedono quindi dosi significativamente più basse di tiopurine per il raggiungimento di un corretto livello di incorporazione di dTG e quindi di un effetto terapeutico ottimale.

Parole chiave: malattia infiammatoria cronica intestinale, tiopurine, *NUDT15*

Riferimento bibliografico

[Toyonaga T](#) et al. *J Gastroenterol* 2021, 56(11):999-1007

ASSOCIAZIONE DEI POLIMORFISMI NELLA REGIONE DEL PROMOTORE DEL TNF α -238 E -308 CON GLI ESITI CLINICI IN PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE IMMUNO-MEDIATE IN TERAPIA CON ANTI- TNF α

A cura della Dott.ssa Debora Curci

Le malattie infiammatorie immuno-mediate (IMID) sono un gruppo di condizioni eterogenee, accumulate da una condizione di infiammazione cronica. Le IMID comprendono malattie reumatiche immunomediate (IMRD) e le malattie infiammatorie intestinali (IBD), che presentano fattori immunopatogenetici che determinano l'insorgenza di diversi sintomi e presentazioni cliniche, ma sono, tuttavia, accumulate da disturbi nella regolazione di citochine infiammatorie, in particolare del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α). Gli inibitori del TNF α hanno dimostrato di essere più efficaci rispetto ai farmaci immunosoppressori precedentemente utilizzati nelle IMID, grazie alla loro capacità di indurre e mantenere la remissione clinica. Tuttavia, per una percentuale considerevole di pazienti (10-30%) con IMID, la terapia anti-TNF α si è dimostrata inefficace: l'efficacia clinica del farmaco può non essere raggiunta (pazienti *non-responder* primari (PNR)) oppure può essere persa a causa della produzione di anticorpi anti-farmaco (ADA) (pazienti *non responder* secondari). Nonostante siano stati pubblicati numerosi studi a riguardo, risulta difficile trovare, ad oggi, un marcatore di risposta agli anti-TNF α .

Partendo dall'ipotesi che polimorfismi nelle regioni promotrici del TNF α (-238 e -308) potrebbero essere associati a diversi esiti clinici nelle IBD e nelle IMRD, questo studio si pone l'obiettivo di esaminare la possibile associazione di entrambi i polimorfismi con la concentrazione della proteina C-reattiva (CRP), della calprotectina fecale (fCAL), con l'insorgenza della remissione clinica e lo sviluppo di ADA in pazienti in terapia con inibitori anti-TNF α .

Questo studio prospettico è stato condotto su 112 pazienti adulti (età media = 38,5) con IBD e IMRD trattati con infliximab (IFX) o adalimumab (ADM). I pazienti sono stati genotipizzati per i polimorfismi TNF- α -238 e -308 e le concentrazioni di CRP, fCAL, IFX, ADM e ADA sono state misurate a 6 o 12 mesi. La concentrazione di fCAL è stata misurata solo per i pazienti con IBD. Inoltre, è stato registrato se la terapia anti-TNF primaria è stata modificata a causa della risposta clinica inferiore, allo sviluppo degli ADA o alla reazione allergica alla terapia. Inoltre, i pazienti con concentrazione di IFX o ADM al di sotto dell'intervallo terapeutico (3-7 o 4-8 μ g/mL, rispettivamente), sono stati considerati non responsivi, a causa del possibile sviluppo di ADA.

Sul totale dei pazienti analizzati (112), il 63% ha raggiunto la remissione clinica indipendentemente dal sesso ($P = 0,70$), il tipo di malattia ($P = 0,49$), il farmaco utilizzato ($P = 0,92$) o il tipo di genotipo (per i pazienti con IBD $P = 0,51$ vs $0,22$; per i pazienti con IMRD $P = 0,54$ vs $0,13$ per TNF- α -238 e -308, rispettivamente).

Una concentrazione di CRP significativamente più alta dopo 12 mesi di trattamento è stata identificata nei pazienti con genotipo TNF α -238 GG rispetto al genotipo GA ($P = 0,027$). Una maggiore concentrazione di CRP è risultata essere statisticamente significativa nel sottogruppo IBD ($P = 0,036$), mentre essendoci solo tre pazienti con gli alleli polimorfici nel sottogruppo IMRD non è stato possibile effettuare un'analisi statistica. Inoltre la concentrazione iniziale di CRP era significativamente più alta nei pazienti con IBD con genotipo del TNF α -308 GG, rispetto ai pazienti con genotipo GA/AA [11,8 (4,4-39,6) vs 3,1 (1,5-6,5) rispettivamente, $P = 0,033$] che non sono riusciti a raggiungere la remissione dopo 12 mesi di terapia.

Nei pazienti IBD in remissione, la concentrazione di fCAL dopo almeno 6 mesi di terapia era più alta in pazienti TNF α -308 GG rispetto ai pazienti con genotipo GA [52 (25-552) vs 20 (20-20) μ g/g, $P = 0,041$]. Dato che la perdita secondaria di risposta al trattamento può essere associata con lo sviluppo di ADA e quindi a bassi livelli di farmaco, è stata valutata una possibile associazione con i polimorfismi del TNF α . La concentrazione di IFX e ADM è risultata significativamente maggiore nei pazienti in remissione rispetto ai pazienti con malattia attiva [4,4 (2,1-7,4) vs 0,9 (0,0-6,7), $P = 0,008$, rispettivamente]. Non è stata però trovata alcuna associazione tra i polimorfismi del TNF α , rispettivamente il -238 e il -308, i livelli di farmaco (valori di P 0,49 e 0,69) e lo sviluppo di ADA ($P = 0,27$ e 0,78).

Il genotipo TNF α -308 GG è risultato associato con una maggiore concentrazione di CRP e fCAL in pazienti con IBD in terapia con IFX o ADM. La remissione clinica e lo sviluppo di anticorpi contro i farmaci anti-TNF α non sono risultati associati con i polimorfismi del TNF α (-238 e -308).

Parole chiave: adalimumab; infliximab, malattie reumatiche immuno-mediate; malattie infiammatorie intestinali; TNF- α SNP

Riferimento bibliografico

Miler M et al. *Rheumatol Int* 2021, 41(12):2195-2203



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

SIF – FARMACOGENETICA

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

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

https://www.sifweb.org/la_societ%C3%A0#Gruppi_di_lavoro

Direttore	Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Caporedattore	Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Debora Curci (Università di Trieste) Dott.ssa Francesca Gorini (Università di Bologna) Dott.ssa Antonella Muzzo (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Archivio SIF-Farmacogenetica
Edicola Virtuale SIF

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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 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 con oggetto: CANCELLA.