

**SIF - FARMACOGENETICA****Newsletter Numero 150 – Maggio 2022**

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

SOMMARIO**Oncologia**

- Una variazione genetica di ST6GAL1 contribuisce alla manifestazione della sindrome mani-piedi indotta da capecitabina e oxaliplatino
- Il ruolo di SLC22A1 e dell'ascendenza genomica nella tossicità durante il trattamento per la leucemia linfoblastica acuta in bambini della regione amazzonica
- Polimorfismi a singolo nucleotide di PD-L1 come biomarcatori per la definizione del bene-ficio clinico nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato trattati con inibitori del checkpoint immunitario

Neuropsichiatria

- Analisi di associazione genome-wide della severità dei sintomi in pazienti con disturbi dello spettro della schizofrenia in trattamento con clozapina

Immunomodulazione

- Associazioni tra polimorfismi genetici all'interno dei geni codificanti i trasportatori e la risposta clinica al metotressato nei pazienti cinesi con artrite reumatoide: uno studio pilota

ONCOLOGIA**UNA VARIAZIONE GENETICA DI ST6GAL1 CONTRIBUISCE ALLA MANIFESTAZIONE DELLA SINDROME MANI-PIEDI INDOTTA DA CAPECITABINA E OXALIPLATINO**

A cura delle Dott.sse Francesca Gorini e Gloria Ravegnini

La tossicità indotta da farmaci antitumorali è molto spesso causa di discontinuità nel trattamento; in particolare, pazienti oncologici in trattamento con capecitabina e oxaliplatino (XELOX) sviluppano spesso la sindrome mani-piedi (*hand-foot syndrome*, HFS), una sindrome causata dalla fuoriuscita di piccole quantità di farmaco dai capillari delle mani e dei piedi che danneggia i tessuti circostanti. La manifestazione di HFS, secondo alcuni studi, è risultata essere associata ad un aumento della *Overall Survival* (OS) e della *Progression Free Survival* (PFS) in pazienti affetti da cancro al colon-retto (CRC) e cancro al seno in

trattamento con chemioterapici. È noto che fattori genetici possono influenzare la tossicità indotta da chemioterapici; pertanto, lo studio di Polimorfismi a Singolo Nucleotide (SNPs) può rivelarsi un approccio utile per la personalizzazione della terapia, al fine di evitare lo sviluppo di specifici effetti avversi, che potrebbero favorire la mancata aderenza terapeutica.

ST6GAL1 è un gene potenzialmente implicato nella progressione tumorale ed è risultato over-espresso in numerosi tipi di cancro, tra cui il CRC; una over-espressione di ST6GAL1 è stata correlata allo sviluppo di resistenza alla radioterapia e a molti farmaci antitumorali. Inoltre, variazioni genetiche di ST6GAL1 sono state associate ad un aumento rischio di sviluppare diabete di tipo 2 (fattore di rischio per lo sviluppo di HFS).

Nel presente studio sono stati analizzati 2671 pazienti affetti da CRC reclutati dai trials clinici *COIN* e *COIN-B*, di cui 1603 (60%) in trattamento con XELOX e 1068 in trattamento con combinazione di 5-Fluorouracile, acido folinico e oxaliplatino (FOLFOX); dei 2671 pazienti, 1041 (39%) hanno ricevuto come trattamento aggiuntivo cetuximab. La tossicità associata al trattamento chemioterapico è stata valutata alla dodicesima settimana: i sintomi riscontrati più frequentemente sono stati diarrea, sepsi neutropenica, neuropatia periferica, HFS, letargia, nausea, vomito e rash, valutati secondo i Criteri della Comune Terminologia degli Effetti Avversi (CTCAE).

Dei 1800 pazienti di cui si disponevano i dati di tossicità, 174 (10%) hanno manifestato (109 trattati con XELOX e 65 con FOLFOX). La comparsa di HFS, inoltre, si è rivelata essere predittiva della risposta alla chemioterapia: il 68% dei pazienti con HFS allo stadio G2/G3 ha avuto completa o parziale risposta alla chemioterapia con o senza cetuximab, rispetto al 58% dei pazienti che ha manifestato HFS allo stadio G0/G1 ($p = 1.4 \times 10^{-2}$). La presenza di HFS alla dodicesima settimana ha comportato una migliore risposta alla terapia nei pazienti ed è risultata essere correlata con la sopravvivenza globale (OS): in particolare, la OS media è risultata essere di 596 giorni nei pazienti con HFS allo stadio G2/G3 mentre di 503 giorni per i pazienti con HFS di grado G0/G1 ($p = 2.4 \times 10^{-2}$). L'aggiunta di cetuximab alla chemioterapia classica ha aumentato la frequenza di HFS nei pazienti trattati con entrambi i regimi: il 16% dei pazienti trattati con XELOX + cetuximab e l'8% dei pazienti trattati esclusivamente con XELOX hanno manifestato HFS ($p = 1.5 \times 10^{-5}$); per quanto riguarda il secondo regime terapeutico, il 16% dei pazienti trattati con FOLFOX + cetuximab e il 2% dei pazienti in trattamento con FOLFOX senza cetuximab hanno manifestato HFS ($p = 2.7 \times 10^{-8}$).

L'analisi di SNPs di ST6GAL1 ha dimostrato che rs6783836 è associato alla comparsa di HFS in pazienti trattati con XELOX (OR = 3.1, 95% CI = 2.1-4.6, $p = 4.3 \times 10^{-8}$); infatti, il 46% dei pazienti che ha manifestato HFS di grado G2 o G3 è risultato portatore dell'allele minore di rs6783836 in eterozigosi o in omozigosi rispetto al 21% dei pazienti con HFS di grado G0 o G1. L'associazione tra rs6783836 e HFS è stata osservata sia nei pazienti in trattamento con XELOX ($p = 2.7 \times 10^{-5}$), sia in quelli trattati con XELOX e cetuximab ($p = 3.0 \times 10^{-4}$). Lo stesso SNP non è risultato, invece, essere associato con HFS nei pazienti trattati con FOLFOX ($p=0.65$).

Successivamente, l'associazione tra rs6783836 e la comparsa di HFS è stata valutata in una coorte indipendente di 927 pazienti affetti da CRC in stadio II o III trattati con capecitabina; dall'analisi è emersa una significatività borderline ma nella direzione opposta rispetto a quella emersa in *COIN* e *COIN-B* (OR = 0.66, 95% CI = 0.42-1.03, $p=0.05$).

Lo studio ha dimostrato che ST6GAL1 rs6783836 potrebbe essere un biomarcatore predittivo per la comparsa di HFS in pazienti trattati con XELOX, con o senza cetuximab; tuttavia, ulteriori studi sono necessari per capire il meccanismo alla base dell'associazione tra rs6783836 e HFS e se esiste una specificità con particolari combinazioni terapeutiche.

Parole chiave: sindrome mani-piedi (HFS), CRC, ST6GAL1, antitumorali, SNP

Riferimento bibliografico

[Watts K](#) et al. *Int J Cancer* 2022_Apr 25 Online ahead of print

IL RUOLO DI SLC22A1 E DELL'ASCENDENZA GENOMICA NELLA TOSSICITÀ DURANTE IL TRATTAMENTO PER LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA IN BAMBINI DELLA REGIONE AMAZZONICA

A cura della Dott.ssa Paola Rispoli

La leucemia linfoblastica acuta (ALL) costituisce circa il 35% delle neoplasie maligne nei bambini e, in particolare in Brasile, è una delle principali cause di morte dei bambini tra 0 e 19 anni. Sebbene la chemioterapia porti ad un tasso di sopravvivenza dell'80%, spesso si ha l'insorgenza di effetti avversi, che possono impattare notevolmente sulla qualità di vita dei pazienti, anche dopo la fine della terapia. Uno studio svolto in una popolazione discendente dagli indiani d'America dell'Amazzonia, la quale è stata trattata per ALL seguendo il protocollo dell'European Group Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), ha mostrato che il 65,3% di essa presentava una tossicità di grado 3 o 4, frequenza decisamente maggiore di quella (26%) riscontrata in popolazioni di altre etnie trattate con lo stesso protocollo. Di conseguenza, la discendenza indoamericana potrebbe costituire un importante fattore correlato alla tossicità riscontrata in questi pazienti durante il trattamento farmacologico per ALL. In generale, le differenti risposte ai farmaci correlate alle diverse etnie possono essere spiegate, almeno in parte, da fluttuazioni nelle frequenze di importanti varianti geniche implicate nella farmacodinamica e nella farmacocinetica dei farmaci stessi. In particolare, nel caso della terapia farmacologica per ALL, importanti geni implicati nei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione sono NUDT15 e il trasportatore SLC22A1. Riguardo il primo enzima, la sua frequenza mutazionale cambia ampiamente a seconda delle popolazioni; riguardo il secondo, diversi polimorfismi sono stati associati ad alterazioni della biodisponibilità dei farmaci, della risposta ai trattamenti e a tossicità. In particolare, lo scopo del presente studio è di indagare possibili associazioni tra il polimorfismo rs1272632214 di NUDT15 e il polimorfismo rs202220802 di SLC22A1 con l'effetto dell'ascendenza genomica sullo sviluppo di tossicità in seguito al trattamento farmacologico per ALL è stato investigato in tale studio.

Il protocollo utilizzato nello studio è stato approvato dal Comitato Etico di Ricerca dell'Istituto di Scienze della Salute dell'Università Federale di Parà (Brasile). Individui sotto i 18 anni e i loro genitori hanno fornito il consenso informato; lo stesso vale per i soggetti volontari. In questo studio prospettico sono stati inclusi 51 pazienti, tutti con età tra 1 e 18 anni, con una recente diagnosi di ALL e trattati nel centro di riferimento per il cancro infantile (Otávio, Lobo Hospital) in Belem di Parà (regione amazzonica del Brasile). I pazienti inclusi non presentavano comorbidità né altri tipi di cancro; per ognuno di essi era presente una diagnosi morfologica, immunofenotipica e, laddove possibile, anche molecolare. Tutti i pazienti che non soddisfacevano questi criteri sono stati esclusi dallo studio. I pazienti inclusi sono stati sottoposti a terapia di induzione per ALL secondo il protocollo BFM del 2009. In particolare, la terapia di induzione, della durata di 64 giorni, prevede una prima fase di trattamento con corticosteroidi per 36 giorni, 4 dosi di vincristina, 2 (nei pazienti a basso ed intermedio rischio) o 4 dosi (nei pazienti ad alto rischio) di doxorubicina e 8 dosi di L-asparaginasi. La seconda fase prevede il trattamento con ciclofosfamida, 16 dosi di citarabina e 28 giorni consecutivi di mercaptopurina. I test di laboratorio, inclusa la conta ematica e le transaminasi, sono stati effettuati a tre tempi durante la fase di induzione: al primo giorno, prima dell'uso di ogni trattamento, prima dell'uso della mercaptopurina (ma dopo la somministrazione degli altri farmaci), nella seconda fase di induzione, e dopo la seconda fase di induzione. Effetti avversi come anoressia, colite, diarrea, dispepsia, mucosite, nausea, vomito, neutropenia e infezioni sono stati registrati per ogni paziente e classificati sulla base dei criteri CTC-NCI (Common Toxicity Criteria).

Dopo l'estrazione del DNA, la genotipizzazione per i SNPs rs1272632214 di NUDT15 e rs202220802 di SLC22A1 è stata effettuata usando TaqMan OpenArray Genotyping technology. Riguardo l'ascendenza genomica, questa è stata valutata usando un pannello di 61 markers di ascendenza selezionati sulla base della letteratura; in particolare, la valutazione è stata effettuata usando due PCR multiplex, seguite da elettroforesi; l'analisi è stata effettuata con il programma GeneMapper ID v3.2. Per quanto concerne

L'analisi statistica, le variabili quantitative sono state prima sottoposte al test di Kolmogorov-Smirnov per analizzarne la distribuzione normale o meno. L'analisi comparativa tra i gruppi di studio è stata effettuata mediante test chi-quadro, per le variabili categoriche, e test di Mann-Whitney, per le variabili continue. Per analizzare l'associazione dei polimorfismi di NUDT15 e SLC22A1 con il rischio di tossicità in ALL è stata utilizzata una regressione logistica, considerando la discendenza africana come variabile indipendente. Per analizzare l'associazione di tali polimorfismi con il rischio di patologie infettive in ALL è stata usata una regressione logistica controllata in questo caso dall'età. Tutte le analisi sono state effettuate usando il pacchetto statistico del programma SPSS 20.0, considerando $p < 0,05$ come statisticamente significativo.

Manifestazioni di tossicità generale si sono verificate nel 47,1% dei pazienti con ALL. In particolare, i gruppi erano simili in termini di genere, età e tipo di ALL; differivano significativamente, tuttavia, nella distribuzione della discendenza africana, suggerendo così una perdita del contributo di tale discendenza ($p=0,029$) nel gruppo che ha manifestato tossicità rispetto al gruppo che non la ha manifestata. Riguardo il tipo specifico di tossicità osservata, il 62,9% dei pazienti con tossicità generale ha manifestato, in particolare, tossicità gastrointestinale, il 96,2% tossicità epatica, di cui 88,8% con un quadro di epatotossicità moderata o severa, e il 92,5% ha manifestato infezioni. Di questi ultimi, il 53,8% ha manifestato severi eventi infettivi. Inoltre, il 29,4% dei pazienti è deceduto durante il periodo dello studio. In particolare, nessuna differenza significativa ($p=0,375$) è stata riscontrata tra i gruppi di pazienti riguardo il manifestarsi del decesso dovuto a tossicità generale. L'analisi dell'influenza della distribuzione della discendenza africana sullo sviluppo di tossicità generale nei pazienti con ALL ha mostrato che i pazienti con ALL con il 20% di discendenza africana godono di un effetto protettivo ($p=0,010$) verso lo sviluppo di tossicità generale. Inoltre, l'analisi effettuata ha rilevato un potenziale rischio correlato alla discendenza amerindiana, con un picco nei soggetti con un 50% di questa discendenza, sebbene il dato in questione non sia statisticamente significativo ($p=0,483$). L'analisi dell'influenza dei polimorfismi a carico di NUDT15 e SLC22A1 non ha invece rilevato nessun effetto significativo di queste varianti sull'insorgenza di tossicità durante la chemioterapia della ALL. Lo stesso è stato riscontrato riguardo l'impatto di tali varianti geniche sull'insorgenza di patologie infettive nei pazienti con ALL. Tuttavia, riguardo il polimorfismo rs202220802 di SLC22A1, è stato osservato che genotipi eterozigoti e omozigoti con delezioni erano più frequenti nel gruppo di pazienti che presentava episodi infettivi più severi. Inoltre, l'allele deleto era anche significativamente più frequente nel gruppo con severi episodi infettivi, dimostrandosi un fattore di rischio per questo evento e aumentando la sua incidenza di circa tre volte ($p=0,031$).

Riguardo NUDT15, varianti genetiche a carico di questo enzima sono responsabili, nei pazienti trattati con tiopurine, di un'eccessiva attivazione di questi farmaci, causando severi effetti avversi quali tossicità ematologiche. Uno studio pubblicato in precedenza dagli stessi autori aveva indicato che le varianti NUDT15*2 e NUDT15*4 sono presenti con alta frequenza nella popolazione amerindiana e nelle popolazioni miste del nord Brasile in confronto ad altre popolazioni del continente, implicando un'alterazione nel metabolismo dei farmaci in questi individui quando sottoposti a terapia per ALL. Tuttavia, nel presente studio, nessuna associazione significativa tra il polimorfismo rs1272632214 di NUDT15 e le diverse tossicità esaminate è stata rilevata.

Riguardo SCL22A1, varianti geniche associate a questo enzima sono responsabili di diversi tipi di tossicità in seguito ai trattamenti farmacologici per diversi tipi di leucemia. In particolare, nel presente studio, il polimorfismo rs202220802 di SLC22A1 incrementa di circa tre volte il rischio di tossicità ematologica severa. Infine, questo studio ha dimostrato un effetto protettivo nei confronti della tossicità in seguito a terapia per ALL nei pazienti con almeno il 20% di discendenza africana; simili considerazioni sono state anche fatte in un altro studio, sempre condotto in bambini con ALL tra 1 e 18 anni, che ha dimostrato una riduzione del rischio di alcuni effetti avversi dovuti alla terapia, soprattutto fratture e osteonecrosi, nei pazienti con alto grado di discendenza africana. Inoltre, questo stesso studio mostrava anche peggiori esiti della terapia per ALL, con maggiori tossicità riscontrate, nei pazienti di discendenza americana. In questo contesto, il presente studio evidenzia un'opposizione ancestrale tra il grado di discendenza africana e amerindiana, con il primo che conferisce un effetto protettivo verso le tossicità nella terapia per ALL, e il secondo che ne incrementa il rischio. Tuttavia, ciò non esclude che componenti ambientali, socioculturali e differenze nella dieta possano giocare un ruolo nelle tossicità osservate. In definitiva, sebbene nel seguente

studio sia stato evidenziato l'importante ruolo della discendenza e del polimorfismo rs202220802 di SLC22A1 in relazione allo sviluppo di tossicità durante la terapia per ALL, altri studi sono necessari per confermare questi dati. Inoltre, ulteriori studi sono necessari anche in modo da superare i limiti del presente studio, quali differenze nutrizionali e socioculturali o il possibile coinvolgimento nelle tossicità di altre vie metaboliche non prese in considerazione.

Il polimorfismo rs202220802 di SLC22A1 è stato associato con un potenziale rischio di sviluppare severi episodi infettivi nei pazienti con ALL sottoposti a terapia farmacologica. Inoltre, la discendenza africana sembra avere un ruolo protettivo verso lo sviluppo di tossicità in seguito al trattamento.

Parole chiave: leucemia linfoblastica acuta, polimorfismo a singolo nucleotide (SNP), reazioni avverse da farmaco, farmacogenetica

Riferimento bibliografico

[Fernandes SSM](#) et al. *Genes (Basel)* 2022, 13(4):610

POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE DI PD-L1 COME BIOMARCATORI PER LA DEFINIZIONE DEL BENEFICIO CLINICO NEI PAZIENTI CON CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE AVANZATO TRATTATI CON INIBITORI DEL CHECKPOINT IMMUNITARIO

A cura della Dott.ssa Tatiana Scandiuzzi Piovesan

Il carcinoma polmonare è la maggiore causa di morte nei pazienti oncologici e la seconda neoplasia più frequente e il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ne rappresenta l'85-90% dei casi. Più del 50% delle diagnosi di NSCLC viene effettuato in fase ormai avanzata della malattia (stadio IIIB-IV), ma, negli ultimi anni, l'*outcome* di questi pazienti è notevolmente migliorato grazie all'uso di inibitori del checkpoint immunitario (ICI), tra cui nivolumab, pembrolizumab e atezolizumab che bloccano l'interazione di PD-L1 (*programmed death-Ligand 1*) con il suo recettore PD-1 (*programmed death-1*). Sebbene l'avvento dell'immunoterapia abbia dimostrato risultati iniziali impressionanti nel miglioramento dell'*outcome* clinico, l'identificazione a priori di sottogruppi di pazienti che possono trarre beneficio dagli ICI è ancora da realizzare. Il problema di questa terapia, infatti, è la grande eterogeneità nella risposta al trattamento, con una percentuale di risposta globale (ORR) di circa il 20%. L'espressione di PD-L1 è fondamentale per il beneficio clinico dell'immunoterapia e rappresenta il biomarcatore più sicuro di risposta favorevole. Sono stati studiati anche altri presunti fattori predittivi, come il carico mutazionale del tumore e le mutazioni della via di riparazione del DNA, ma il ruolo delle varianti genomiche come marcatori clinici riproducibili è lungi dall'essere stabilito per diversi motivi, tra cui l'ampia variabilità genomica tra i pazienti con NSCLC in tutto il mondo. Si presume che i polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) di PD-L1 abbiano un potenziale ruolo nel determinare il beneficio clinico degli ICI, ma ad oggi sono disponibili solo dati limitati. In questo studio, è stato valutato il ruolo degli SNPs di PD-1, PD-L1 e CTLA-4 nel predire l'esito clinico nei pazienti con NSCLC avanzato trattati con ICI.

I pazienti sono stati arruolati presso l'Unità di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma e di Bologna in uno studio prospettico osservazionale con i seguenti criteri di inclusione: diagnosi di NSCLC accertata istologicamente o citologicamente; malattia localmente avanzata o metastatica (stadio IIIB o IV), non suscettibile a terapia curativa; idoneità al trattamento con ICI; disponibilità del campione di sangue per l'analisi dei SNPs. Gli ICI sono stati somministrati secondo la pratica clinica. Le risposte tumorali sono state valutate ogni due mesi dall'inizio del trattamento mediante tomografia computerizzata (TC). Le risposte della malattia sono state valutate secondo i criteri RECIST 1.1. I pazienti sono stati divisi secondo la risposta agli ICI: un gruppo che ha ottenuto un beneficio clinico (CB), ovvero pazienti con risposta completa (CR), risposta parziale (PR), e malattia stabile della durata di almeno 6 mesi (SD); un secondo gruppo dei

"non-rispondenti" che include pazienti con progressione della malattia (PD) e SD di durata inferiore a 6 mesi come miglior risposta. La PFS, il tempo al fallimento del trattamento (TTF) e la sopravvivenza globale (OS) sono stati calcolati dalla data della prima somministrazione di ICI alla data di progressione della malattia o morte (a seconda di quale si è verificata per prima) o all'ultima somministrazione di ICI. Le biopsie di NSCLC sono state sottoposte a valutazione immunohistochimica del PD-L1 tissutale (tPD-L1). I livelli di tPD-L1 sono stati espressi come % di *labeling* della superficie delle cellule tumorali: negativo (<1%), intermedio (1%–49%) e alto (50%–100%).

Questo studio analizza un'ampia coorte di pazienti con NSCLC (n=166) trattati con ICI (74,1% con nivolumab, 13,2% atezolizumab e 12,7% pembrolizumab) e genotipizzati per cinque SNPs (i.e., rs231775 in CTLA-4, rs36084323 e rs34819629 in PD-1 e rs4143815 e rs2282055 in PD-L1) dettagliatamente caratterizzati in termini di potenziali correlazioni tra genotipo ed esito clinico. I due SNPs di PD-1 sono stati esclusi perché non erano informativi nella popolazione in studio. Nessuna differenza nella distribuzione delle varianti di CTLA-4 rs231775 o PD-L1 rs2282055 e rs4143815 è stata osservata tra i due gruppi CB e non-rispondenti. Anche l'effetto degli alleli varianti (i.e., eterozigoti e omozigoti) versus il *wild-type* è stato studiato nei due gruppi CB e non-rispondenti, ma senza riscontrare differenze significative. Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier non hanno mostrato associazioni tra gli SNPs di PD-L1 e CTLA-4 e PFS, TTF o OS. Analizzando anche i due SNPs di PD-L1 come aplotipi, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa ($p=0,19$); tuttavia, l'aplotipo di riferimento ha mostrato un esito di sopravvivenza peggiore in PFS, TTF e in OS. Il gruppo CB è stato successivamente stratificato individuando i pazienti a CB lungo (LCB, se risposta o malattia stabile con progressione libera da malattia [PFS] ≥ 12 mesi). Confrontando i pazienti LCB e non-rispondenti, nel gruppo con alleli varianti GC e CC di PD-L1 rs4143815, è stata osservata una percentuale più alta e statisticamente significativa di pazienti con LCB rispetto al gruppo con l'allele di riferimento ($p=0,02$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella sopravvivenza. È stata effettuata anche l'analisi multivariata ma non ha evidenziato nessuna associazione significativa. I dati sull'espressione di tissutale (tPD-L1) erano disponibili nel 48,2% dei casi. Il 28,8% dei campioni di tessuto ha mostrato un valore di tPD-L1 $\geq 50\%$. Dalle curve di Kaplan-Meier si evidenzia che pazienti con tPD-L1 $\geq 50\%$ hanno una prognosi migliore in termini di più lungo PFS, TTF e OS. Inoltre, nei casi con tPD-L1 elevato, la percentuale di CB era significativamente più alta (73,9%) rispetto ai casi che mostrano un'espressione di tPD-L1 intermedia (22,2%) o bassa (41,7%). Nessuna correlazione rilevante tra i livelli di tPD-L1 e gli SNPs di PD-L1 rs2282055 e rs4143815 ($p=0,85$ e $p=0,18$) è stata osservata nella popolazione. Lo studio di Nomizo et al. su una coorte di 50 pazienti giapponesi con NSCLC ha messo in evidenza l'associazione degli SNPs rs2282055 e rs4143815 di PD-L1 con valori di ORR e PFS migliori. In questo studio, invece, non sono state trovate correlazioni significative tra gli SNPs di PD-L1 e l'esito clinico e una possibile spiegazione di questi risultati contrastanti potrebbe risiedere nelle frequenze alleliche opposte degli SNPs di PD-L1 tra la popolazione europea e giapponese. Precedenti studi hanno dimostrato che l'allele C alternativo di rs4143815 aumenta significativamente l'espressione superficiale di PD-L1 tramite la *downregulation* di miR-570, che inibisce l'espressione di PD-L1. Pertanto, il vantaggio osservato nei pazienti con allele C di rs4143815 è in linea con la nota correlazione tra l'espressione di PD-L1 e un migliore esito clinico. A causa del legame osservato tra l'allele C di rs4143815 e la funzione miR-570 nell'espressione mediata di PD-L1, la valutazione dei livelli di miR-570 nella popolazione di studio può fornire ulteriori approfondimenti sul coinvolgimento di questo *pathway*. Tuttavia, il ruolo dei polimorfismi di PD-L1 nella regolazione dell'espressione di PD-L1 rimane in gran parte poco chiaro. Inoltre, è stato osservato che i pazienti non-rispondenti presentavano aplotipo omozigote *wild-type* per i due SNP rs2282055 e rs4143815 (TT e GG, rispettivamente) di PD-L1, confermando l'ipotesi che l'allele C alternativo di rs4143815 potrebbe essere un marcatore per il beneficio clinico.

I polimorfismi a singolo nucleotide di PD-L1 sembrano essere marginalmente coinvolti nel predire l'esito clinico del carcinoma polmonare non a piccole cellule trattato con inibitori del checkpoint immunitario.

Parole chiave: carcinoma polmonare, inibitori del checkpoint immunitario, PD-L1, polimorfismi a singolo nucleotide

Riferimento bibliografico

[Minari R](#) et al. *Tumori* 2022, 108(1): 47–55

NEUROPSICHIATRIA

ANALISI DI ASSOCIAZIONE *GENOME-WIDE* DELLA SEVERITÀ DEI SINTOMI IN PAZIENTI CON DISTURBI DELLO SPETTRO DELLA SCHIZOFRENIA IN TRATTAMENTO CON CLOZAPINA

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Circa un terzo dei pazienti con schizofrenia mostra una resistenza al trattamento (schizofrenia trattamento-resistente, TRS), definita come la persistenza di sintomi nonostante il trattamento con due diversi regimi di antipsicotici, adeguati per dosaggio e durata, e una documentata aderenza. Per i pazienti con TRS, la clozapina è l'antipsicotico più efficace. Tuttavia, circa il 40% dei pazienti con TRS non mostra una risposta adeguata alla clozapina, suggerendo che tali pazienti siano ultra-resistenti. Nonostante la sua efficacia, il ritardo nella prescrizione di clozapina raggiunge fino a 9 anni, con conseguenti peggiori *outcome* di trattamento e peggiore recupero funzionale. Elucidare i determinanti della severità dei sintomi durante il trattamento con clozapina potrebbe contribuire all'identificazione precoce dei pazienti che hanno maggiori probabilità di rispondere a questo farmaco, permettendo di ridurre il ritardo che si verifica nella sua prescrizione. Diversi studi di *genome-wide association* (GWAS) hanno identificato loci candidati che mostrano un'associazione con i livelli ematici di clozapina o le reazioni avverse associate all'utilizzo di tale farmaco. Un precedente GWAS sull'*outcome* del trattamento con clozapina, che ha incluso 124 pazienti, non ha evidenziato un'associazione significativa tra un *polygenic risk score* (PRS) per la schizofrenia e la risposta alla clozapina. I principali enzimi coinvolti nel metabolismo della clozapina sono CYP1A2 e, in misura minore, CYP3A4/5, CYP2D6 e CYP2C19, che producono i due metaboliti norclozapina (attivo) e clozapina n-ossido (inattivo). Diversi studi hanno esaminato, con risultati inconsistenti, il ruolo della variabilità degli aplotipi dei geni che codificano per gli enzimi coinvolti nel metabolismo della clozapina e la capacità del paziente di metabolizzare il farmaco o di mostrare una risposta clinica. Le inconsistenze che hanno caratterizzato tali studi potrebbero derivare dalla fenocconversione, un fenomeno nel quale l'assetto genetico di un enzima coinvolto nel metabolismo non riflette il fenotipo metabolizzatore di un individuo per via della presenza di fattori non genetici che si comportano come induttori o inibitori dell'enzima. Gli autori hanno ipotizzato che il fenotipo predetto dal genotipo, corretto in base alla fenocconversione, potesse meglio riflettere i livelli ematici di clozapina e la severità dei sintomi. Scopo di questo studio di GWAS è stato quello di analizzare la variabilità nella severità dei sintomi in pazienti trattati con clozapina, spiegata in base a diversi PRS, per esaminare le associazioni tra severità dei sintomi, dati di GWAS e fenotipo metabolizzatore degli enzimi CYP1A2, CYP2D6 e CYP2C19.

Lo studio ha incluso 804 partecipanti reclutati tramite cinque progetti indipendenti: 470 partecipanti reclutati tramite il consorzio Clozapine International (CLOZIN) basato in Paesi Bassi, Germania, Austria e Finlandia; 174 partecipanti del consorzio Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) nei Paesi Bassi; 80 partecipanti del Cooperative Research Centre (CRC) in Australia; 50 partecipanti reclutati presso la Hacettepe University in Turchia e 30 partecipanti reclutati presso il Mental Health Services Rivierduinen nei Paesi Bassi. I criteri di inclusione comprendevano: età pari o superiore a 18 anni, diagnosi di disturbo dello spettro della schizofrenia e attuale trattamento con clozapina. I livelli di clozapina sono stati misurati circa 12 h dopo l'ultima dose assunta. La severità dei sintomi è stata valutata tramite la scala Clinical Global

Impression-Severity (CGI-S) (nei campioni CLOZIN, Hacettepe University e Mental Health Services Rivierduine) o la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (nei campioni GROUP e CRC Australia), i cui punteggi sono stati convertiti nella scala CGI-S.

La severità dei sintomi è stata definita come misura quantitativa (CGI-S) o binaria (bassa severità, definita come un punteggio CGI-S compreso tra 1 e 3; alta severità, definita come un punteggio CGI-S compreso tra 4 e 7). Per tutti i partecipanti, la genotipizzazione *genome-wide* è stata condotta su DNA genomico mediante Illumina Infinium Global Screening Array, versione 3. Per le analisi esplorative, è stato costruito un modello di regressione lineare (utilizzando come *outcome* la risposta come variabile quantitativa) o logistica (risposta come variabile binaria). Le analisi sono state corrette per sesso, età e le prime 10 componenti principali (per correggere differenze dovute a variabilità nell'origine dei partecipanti). Utilizzando le *summary statistics* pubblicamente disponibili, sono stati calcolati i PRS per i seguenti tre tratti: schizofrenia, *cross-disorder* e metabolismo della clozapina. I PRS sono stati corretti per età, sesso e 10 componenti principali. Per queste analisi è stata considerata significativa una soglia corretta in base a Bonferroni ($p < 0.017$).

In base ai genotipi imputati, sono stati definiti i punteggi di attività per gli enzimi CYP2D6, CYP1A2 e CYP2C19. Tali punteggi sono stati corretti per assunzione concomitante di induttori dei geni che codificano per tali enzimi. Per valutare l'associazione tra *score* di attività e severità dei sintomi, sono state condotte analisi di regressione lineare e logistica, corrette per età, sesso, livelli ematici di clozapina corretti in base al dosaggio e durata della terapia con clozapina. Inoltre, sono stati costruiti modelli di regressione lineare per stimare la variabilità nei livelli di clozapina corretti per dosaggio che potesse essere spiegata dagli assetti dei tre enzimi.

Le analisi sono state condotte su 684 pazienti inclusi dopo il *quality control*: 330 partecipanti con bassa e 354 con alta severità dei sintomi. Non sono state identificate varianti associate con la severità dei sintomi in maniera significativa in base alla soglia *genome-wide*. L'associazione più significativa è stata identificata tra la variante rs1923778 (localizzata nel gene nuclear factor 1 B-type, *NF1B*) e la risposta valutata come tratto quantitativo ($p = 3,8 \times 10^{-7}$). Tale variante non è risultata associata con i livelli ematici di clozapina corretti per dosaggio. L'associazione più significativa per la risposta valutata come tratto binario è stata identificata per la variante rs4742565 (localizzata nel gene protein tyrosine phosphatase receptor type D, *PTPRD*). Il PRS per la schizofrenia è risultato associato in maniera significativa con la risposta definita come tratto binario ($p = 0,001$). I pazienti nel decile più alto per il PRS della schizofrenia avevano una probabilità 2,26 volte superiore di avere una bassa severità dei sintomi durante il trattamento con clozapina rispetto ai pazienti nel decile più basso. Il PRS *cross-disorder* è risultato associato in maniera significativa con la risposta valutata come tratto quantitativo ($p = 0,01$).

Un punteggio di attività elevato per il CYP2C19 è risultato associato in maniera significativa con una maggiore probabilità di bassa severità dei sintomi (*odds ratio*: 1,59, $p = 8,4 \times 10^{-3}$) ma non con i livelli di clozapina corretti per dosaggio. Il punteggio di attività del CYP1A2 non è risultato associato con gli *outcome* di severità ma è risultato inversamente correlato con i livelli di clozapina corretti per dosaggio (beta = -0,35, $p = 2,7 \times 10^{-10}$). Il punteggio di attività del CYP2D6 non è risultato associato con nessun *outcome*.

Nonostante lo studio non abbia identificato loci con significatività in base alla soglia *genome-wide*, un locus diverso sul gene *NF1B* era stato associato con i livelli di clozapina da un precedente studio di GWAS.

L'associazione osservata dagli autori tra un punteggio di attività più alto per l'enzima CYP2C19 e una minore severità dei sintomi non sembra essere determinata da differenze nei livelli ematici di clozapina. Gli autori suggeriscono che tale associazione potrebbe essere spiegata da un effetto dell'enzima CYP2C19 nel metabolismo di composti endogeni a livello cerebrale.

I limiti dello studio comprendono la valutazione cross-sezionale della severità dei sintomi (che non consente di distinguere tra risposta clinica e variabilità interindividuale nella severità di malattia), l'utilizzo di due diverse scale per la valutazione della severità dei sintomi, la mancanza di una coorte di replicazione, la mancanza di dati sull'aderenza, sui livelli ematici di clozapina per la coorte GROUP e dei livelli di norclozapina.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra una minore severità dei sintomi, un più elevato PRS per la schizofrenia e un più elevato punteggio di attività per l'enzima CYP2C19 in pazienti con disturbi dello spettro della schizofrenia in trattamento con clozapina.

Parole chiave: clozapina, schizofrenia, GWAS, CYP2C19

Riferimento bibliografico

[Okhuijsen-Pfeifer C](#) et al. *Transl Psychiatry* 2022, 12(1):145

IMMUNOMODULAZIONE

ASSOCIAZIONI TRA POLIMORFISMI GENETICI ALL'INTERNO DEI GENI CODIFICANTI I TRASPORTATORI E LA RISPOSTA CLINICA AL METOTRESSATO NEI PAZIENTI CINESI CON ARTRITE REUMATOIDE: UNO STUDIO PILOTA

A cura della Dott.ssa Alessia Norbedo

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune sistemica debilitante che colpisce circa 5 adulti su 1000 in tutto il mondo, che senza una diagnosi tempestiva e un trattamento idoneo e prontamente efficace può portare a danni articolari e disabilità irreversibili. Negli ultimi decenni, il panorama del trattamento dell'AR è cambiato radicalmente, grazie alla crescente disponibilità di farmaci biologici antireumatici modificanti la malattia (bDMARD). Il metotressato (MTX) è ancora raccomandato come farmaco terapeutico iniziale per la maggior parte dei pazienti con AR di nuova diagnosi grazie alla sua buona efficacia, sicurezza a lungo termine e basso costo. Una percentuale considerevole di pazienti con AR, tuttavia, non risponde in modo soddisfacente a MTX, richiedendo spesso il passaggio o l'aggiunta di un altro DMARD: una risposta sufficientemente precoce al MTX determina la prognosi a lungo termine dell'AR, quindi si dimostra essere di grande importanza clinica lo studio di predittori per valutare l'efficacia clinica al MTX nei pazienti con AR. Attualmente il preciso meccanismo d'azione di MTX non è completamente chiaro: le prove indicano che MTX entra nelle cellule grazie all'azione di alcuni trasportatori, come il membro 1 della famiglia di portatori di soluto 19 (SLC19A1), e subisce poligluttammazioni seriali, che creano accumuli attivi di MTX-poligluttammati a catena lunga (MTX-PG), i quali esercitano una risposta antinfiammatoria e immunosoppressiva attraverso l'inibizione della sintesi di purine e pirimidine, reazioni di transmetilazione e promozione del rilascio di adenosina. Poi, gli MTX-PG a catena lunga vengono convertiti in MTX a catena corta e, infine, in MTX, che potrebbe essere estruso dalle cellule tramite trasportatori ATP *binding cassette* (ABC), principalmente ABCB1, ABCC1 e ABCG2. Questi trasportatori sono determinanti nella farmacocinetica di MTX, compreso l'assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione. Attualmente l'analisi dei polimorfismi genetici a singolo nucleotide (SNP) che codificano per proteine implicate nella farmacocinetica e nella farmacodinamica hanno dimostrato di avere un ruolo nella variabilità inter-individuale della risposta alle terapie farmacologiche. Nel campo della farmacogenetica, c'è una grande quantità di studi che indagano le associazioni di varianti all'interno dei geni che codificano per i trasportatori con la risposta clinica al MTX in pazienti con AR, ma i risultati ottenuti non sono sempre coerenti e concordanti, lasciando ancora spazio ad ulteriori indagini, soprattutto su popolazioni non caucasiche. In considerazione dell'eterogeneità genetica tra diverse popolazioni etniche, questo studio ha esaminato sistematicamente le associazioni di polimorfismi genetici all'interno dei geni trasportatori (SLC19A1, ABCB1, ABCC1~4 e ABCG2) con la risposta clinica a MTX nei pazienti cinesi con AR.

In conformità con la Dichiarazione di Helsinki e previa approvazione dal Comitato Etico dell'Università di Ningbo (Cina) e una volta ottenuto il consenso informato, sono stati reclutati dal Dipartimento di

Reumatologia, Ningbo First Hospital tra agosto 2015 e gennaio 2021, 100 pazienti con AR, che soddisfacevano i criteri dell'American College of Rheumatology del 1987 o quelli dell'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (EULAR) del 2010 per la classificazione dell'AR. Sono state raccolte tutte le informazioni base riguardanti i soggetti arruolati: età, sesso, uso di fumo e alcol, durata della malattia, stato degli anticorpi del fattore reumatoide (RF) e del peptide citrullinato anticiclico (CCP), conta delle articolazioni dolenti (TJC) e conta delle articolazioni gonfie (SJC) in 28 articolazioni, velocità di eritrosedimentazione (VES), dosaggio di MTX, uso concomitante di glucocorticoidi e dosaggio equivalente di prednisolone e uso concomitante di FANS. Inoltre, i valori delle componenti del punteggio di attività della malattia in 28 conteggi articolari – ESR (DAS28-ESR) sono stati nuovamente raccolti alla fine del follow-up di circa 3 mesi. La risposta clinica a MTX è stata valutata sulla base di criteri di risposta multipla, inclusi i criteri di risposta della European League Against Rheumatism (EULAR), DAS28-ESR bassa attività di malattia (LDA) ($DAS28-ESR \leq 3,2$), variazione di DAS28-ESR ($\Delta DAS28-ESR$) (la differenza di DAS28-ESR dal basale a 3 mesi) e $\Delta DAS28-ESR > 0,6$. Qualora un paziente abbia avuto bisogno di introdurre nella terapia un DMARD, è stato considerato un non-responder.

I soggetti rientrati nello studio non avevano mai preso altri DMARD o li avevano sospesi da almeno 6 mesi, ma era consentito l'uso concomitante di glucocorticoidi a basso dosaggio o di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

I pazienti, di età compresa tra 22 e 78 anni e per l'81% di sesso femminile, assumevano 10 mg di MTX ogni settimana, accompagnato dall'acido folico, e si sono sottoposti ad un prelievo di 2 ml di sangue venoso con EDTA come anticoagulante.

Il DNA genomico è stato estratto dai linfociti del sangue periferico mediante un kit commerciale e la sua concentrazione e purezza è stata determinata utilizzando uno spettrofotometro UV NanoDrop 2000. I polimorfismi genetici sono stati rilevati applicando il metodo basato sulla PCR multiplex con sequenziamento di nuova generazione. Le analisi statistiche dei dati raccolti sono state eseguite *utilizzando Stata versione 15.0*.

Sono stati genotipizzati 54 polimorfismi all'interno di geni per trasportatori per le loro associazioni con la risposta clinica a MTX, selezionati sistematicamente sulla base del rapporto della letteratura e delle posizioni genomiche e, tra queste, 47 sono stati analizzati con successo.

Dopo l'analisi multivariata, gli alleli principali di *SLC19A1* rs12659 (G/G+A/G vs A/A, RR=1,42, IC95%= 1,02–1,97, p=0,04), rs3788200 (G/G+A/G vs A/A, RR=1,45, IC95%=1,04–2,01, p=0,03) erano significativamente associati ad un EULAR con risposta buona e moderata nei modelli dominanti e ai principali alleli di *ABCC2* rs4148396 (C/C vs C/T+T/T, RR=0,79, IC95%=0,65–0,96, p=0,02), rs717620 (C/C vs C/T+T/T, RR=0,77, IC95%=0,63–0,94, p=0,01) sono stati significativamente associati a una risposta EULAR buona e moderata in modelli recessivi. Inoltre, un'associazione significativa dell'allele maggiore di *ABCC2* rs3740066 con EULAR risposta buona e moderata è stata riscontrata sia nel modello dominante (C/C+C/T vs T/T, RR=0,88, IC95%=0,80–0,98, p=0,02) sia nel modello recessivo (C/C vs C/T+T/T, RR=0,80, IC95%=0,65–0,98, p=0,03). Solo gli alleli principali di *ABCC2* rs3740066 (C/C vs C/T+T/T, RR=0,67, IC95%=0,47–0,94, p=0,02) e rs717620 (C/C vs C/T+T/T, RR=0,66, IC95%=0,48–0,92, p=0,02) sono risultati significativamente associati a DAS28-ESR LDA in modelli recessivi dopo analisi multivariata.

Pazienti con AR portatori di alleli maggiori di *ABCB1* rs1128503 (p=0,005), *ABCB1* rs4148737 (p=0,003) e *ABCC3* rs2277624 (p=0,04) hanno ottenuto $\Delta DAS28-ESR$ più grande rispetto agli omozigoti per alleli minori, mentre gli omozigoti alleli maggiori di *ABCC3* rs4148416 (p=0,04) hanno ottenuto $\Delta DAS28-ESR$ più grande rispetto ai portatori di alleli minori.

I principali alleli di *SLC19A1* rs12659 (G/G+A/G vs A/A, RR=1,44, IC95%=1,07–1,96, p=0,02), rs3788200 (G/G+A/G vs A/A, RR=1,47, IC95%=1,08–1,99, p=0,01) e *ABCG2* rs4367138 (A/A+A/G vs G/G, RR=0,74, IC95%=0,58–0,95, p=0,02) sono stati trovati essere significativamente associato a $\Delta DAS28-ESR > 0,6$ nei modelli dominanti, mentre gli alleli principali di *SLC19A1* rs79091853 (C/C vs C/T+T/T, RR=0,81, IC95%=0,68–0,95, p=0,01), *ABCB1* rs3842 (T/T vs C/T+C/C, RR=1,23, IC95%=1,01–1,49, p=0,04), *ABCC1* rs3743527 (C/C vs C/T+T/T, RR=1,22, IC 95%=1,02–1,46, p=0,03), *ABCC2* rs3740066 (C/C vs C/T+T/T, RR=0,81, IC95%=0,67–0,99, p=0,04), rs4148396 (C/C vs C/T+T/T, RR=0,81, IC95%=0,68–

0,98, $p=0,03$) e rs717620 (C/C vs C/T+T/T, RR=0,79, IC95%=0,65–0,95, $p=0,01$) sono risultati significativamente associati a Δ DAS28-ESR>0,6 in modelli recessivi. Inoltre, i principali alleli di *SLC19A1* rs1051266 (C/C+C/T vs T/T, RR=1,45, IC95%=1,04–2,02, $p=0,03$; C/C vs C/T+T/T, RR=1,23, IC95%=1,02–1,48, $p=0,03$), rs1131596 (A/A+A/G vs G/G, RR=1,45, IC95%=1,04–2,02, $p=0,03$; A/A vs A/G+G/G, RR=1,23, IC95%=1,02–1,48, $p=0,03$) e rs2838956 (A/A+A/G vs G/G, RR=1,39, IC95%=1,01–1,90, $p=0,04$; A/A vs A/G+G/G, RR=1,23, IC95%=1,03–1,48, $p=0,02$) sono risultati significativamente associato a Δ DAS28-ESR>0,6 in modelli dominanti o recessivi.

L'aplotipo TGAA costituito da *SLC19A1* rs1051266, rs1131596, rs12659 e rs3788200 è risultato significativamente associato alla risposta EULAR buona e moderata (OR=0,37, IC95%=0,14–0,98, $p=0,048$) e Δ DAS28-ESR>0,6 (OR=0,23, IC95%=0,07–0,71, $p=0,01$) rispetto all'aplotipo CAGG più comune. Per quanto riguarda l'aplotipo TTT di *ABCC2* rs3740066, rs4148396 e rs717620 è risultato essere significativamente associato a EULAR risposta buona e moderata (OR=8,83, IC95%=1,62–48,15, $p=0,01$) e Δ DAS28-ESR>0,6 (OR=14,96, IC95%=1,79–125,24, $p=0,01$) rispetto all'aplotipo CCC più comune.

Questa indagine è stata in grado di studiare in pazienti cinesi diverse varianti candidate selezionati dopo ricerche approfondite e rapportarli a criteri di risposta multipla applicati. Tuttavia, vi sono diversi potenziali limiti; primo fra tutti la dimensione della coorte di pazienti relativamente piccola, che potrebbe limitare il potere statistico delle correlazioni.

E' stato evidenziato il potenziale ruolo di SNP all'interno dei geni che codificano per trasportatori, in particolare **SLC19A1** e **ABCC2**, come predittori della risposta clinica a MTX nei pazienti cinesi con AR, utili per migliorare la prognosi ed individuare tempestivamente terapie personalizzate efficaci.

Parole chiave: artrite reumatoide, metotressato, trasportatore, polimorfismo a singolo nucleotide, risposta clinica

Riferimento bibliografico

Cen H et al. *Pharmacogenomics Pers Med* 2022, 15:327-39



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 Francesca Gorini (Università di Bologna) Dott.ssa Alessia Norbedo (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna) Dott.ssa Paola Rispoli (Università di Trieste) Dott.ssa Tatiana Scandiuzzi Piovesan (Università di Trieste)
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.
