

**SIF - FARMACOGENETICA****Newsletter Numero 151 – Giugno 2022**

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

SOMMARIO**Cardiovascolare**

- L'analisi farmacogenetica genome-wide della risposta anticorpale al bocucizumab evidenzia residui chiave nei geni HLA DRB1 e DQB1

Neuropsichiatria

- Impatto del nuovo aplotipo CYP2C: TG e delle varianti CYP2B6 sull'esposizione alla sertra-lina in un'ampia popolazione di pazienti
- Varianti di geni candidati e rischio di caduta correlato al trattamento con antidepressivi in partecipanti adulti e anziani
- Uno studio pilota sull'associazione del genotipo ADRA2A con dosi di dexmedetomidina per la sedazione di pazienti pediatrici

La Metanalisi del mese

- Analisi dell'associazione tra un polimorfismo del gene GSTP1 e l'insorgenza di tossicità in-dotte da chemioterapici a base di platino: una revisione sistematica e meta-analisi

CARDIOVASCOLARE**L'ANALISI FARMACOGENETICA GENOME-WIDE DELLA RISPOSTA ANTICORPALE AL BOCUCIZUMAB EVIDENZIA RESIDUI CHIAVE NEI GENI HLA DRB1 E DQB1**

A cura della Dott.ssa Anna Parzianello

Il bocucizumab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro la proproteina convertasi subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9, dall'inglese *proprotein convertase subtilisin-kexin type 9*), enzima coinvolto nella degradazione del recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDL, dall'inglese *low density lipoprotein*). Sulla base del suo meccanismo d'azione, quindi, il farmaco viene impiegato per ridurre elevate concentrazioni di colesterolo LDL (LDL-C), fattore di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari. Come accade anche per altri anticorpi monoclonali, l'efficacia terapeutica può ridursi qualora il paziente in trattamento sviluppi anticorpi anti-farmaco (ADAs, dall'inglese *anti-drug antibodies*) o anticorpi

neutralizzanti (NABs, dall'inglese *neutralizing anti-drug antibodies*). Per NABs si intende lo sviluppo di anticorpi che alterano il legame del farmaco col suo bersaglio, neutralizzandone quindi l'azione.

Attraverso un'analisi farmacogenetica *genome-wide*, gli autori si sono posti l'obiettivo di individuare le possibili cause genetiche responsabili dello sviluppo di ADAs e NABs nei pazienti in trattamento con bocucizumab. Va sottolineato, tuttavia, che ad oggi le indagini farmacogenetiche riguardanti risposte anticorpali ad anticorpi monoclonali sono state condotte principalmente attraverso un approccio gene-candidato in campioni di pazienti relativamente ristretti. Stanno invece prendendo sempre più piede, al giorno d'oggi, studi di associazione *genome-wide*.

L'indagine farmacogenetica *genome-wide* è stata condotta su pazienti partecipanti a studi SPIRE, ovvero una famiglia di studi clinici di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo che indagano l'efficacia del bocucizumab rispetto a diversi *outcomes*. Nello specifico, sono stati presi in considerazione i partecipanti a due sottogruppi specifici di studi, ovvero lo SPIRE *lipid-lowering* e lo SPIRE CVO. Il primo è un insieme di studi clinici volto a misurare la riduzione di LDL-C indotta dal bocucizumab in 1 anno di *follow-up*, mentre il secondo indaga la riduzione degli esiti cardiovascolari a seguito di trattamento con bocucizumab attraverso un *follow-up* di 7-12 mesi. L'indagine è stata condotta sui partecipanti di ascendenza europea, in quanto il principale sottoinsieme. Ai fini dell'indagine farmacogenetica, sono stati individuati 5 fenotipi: pazienti ADAs positivi (8774); pazienti col massimo titolo di ADAs tra coloro risultati ADAs positivi (2841); pazienti il cui titolo massimo di ADAs rientra nel decile superiore dei titoli di ADAs massimi tra coloro ADAs positivi (2841); pazienti NABs positivi (1048); pazienti col massimo titolo di NABs tra coloro risultati NABs positivi (312). Va sottolineato che il trattamento con bocucizumab può venire interrotto precocemente a causa di inefficacia qualora il paziente sviluppi alti titoli di ADAs. Inoltre, dopo 1 anno di *follow-up*, nei fenotipi col titolo di ADAs rientrante nel decile superiore dei titoli di ADAs massimi si riscontra la presenza di NABs contro PCSK9, parallelamente ad una diminuita riduzione dei livelli di LDL-C.

L'analisi di associazione *genome-wide* ha individuato associazioni indipendenti significative ($p < 5 \times 10^{-8}$) per tutti i fenotipi, eccetto per la presenza di NABs. Tutte queste associazioni sono mappate sul *locus* del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, dall'inglese *major histocompatibility complex*) nel cromosoma 6, ad eccezione di due: entrambi questi *loci* significativi al di fuori di MHC sono stati osservati specificamente per i fenotipi con massimo titolo di NABs. Uno di questi è mappato sul gene COLEC12 nel cromosoma 18, codificante per un membro della famiglia della C-lectina, mentre l'altro è mappato in una regione intergenica del cromosoma 6, lontana da MHC.

Più dettagliatamente, l'associazione indipendente e più significativa per i fenotipi ADAs positivi è mappata sul gene DRB1, codificante per la presenza o assenza dell'amminoacido asparagina in posizione 120 (AA_DRB1_120_32657518_N; OR [95% CI]=0.64[0.57:0.71]; $p=1.7 \times 10^{-17}$). È stata riscontrata un'associazione statistica non casuale (LD, $r^2 > 0.9$) con sostituzioni aggiuntive collocate nei residui 96, 112, 166 e 180 di DRB1. Ulteriori associazioni indipendenti per i fenotipi ADAs positivi, sebbene meno significative della precedente, sono uno SNP *non-coding* vicino al gene del TNF (rs3093664) e una variante amminoacidica nel gene DQB1 (AA_DQB1_75_32740612). Anche per quest'ultima sono state riscontrate associazioni statistiche non casuali con sostituzioni amminoacidiche presenti ai residui 66, 67, 71 e 74 di DQB1. Le associazioni indipendenti e più significative riferite invece ai fenotipi con titolo massimo di ADAs sono due SNPs *non-coding* localizzati vicini ai geni BTNL2 (rs3763313) e DQA1 (rs7756741). Quest'ultima variante è fortemente associata a sostituzioni amminoacidiche presenti nei residui 9, 11 e 13 di DRB1. L'unica associazione significativa riferita, infine, ai fenotipi col titolo massimo di ADAs rientrante nel decile superiore dei titoli di ADAs massimi è una sostituzione amminoacidica presente in DQB1 (AA_DQB1_71_32740624_KD). Questo stesso SNP è inoltre la sola e unica associazione indipendente e significativa riscontrata anche nei fenotipi NABs positivi, nonostante questa però non raggiunga la soglia di significatività ($p=1.1 \times 10^{-5}$).

Per quanto riguarda l'approccio gene-candidato, erano poche le varianti genetiche già note associate ad ADAs presenti nei dataset degli studi SPIRE. Tra queste, è stata notata una riduzione significativa di ADAs (OR [95%CI] 0.82 [0.69–0.97]; $p=0.02$) in risposta al bocucizumab solo in presenza dell'allele DRB1*03, come riscontrato anche per la risposta all'infliximab, ma non è stata identificata alcuna associazione tra

questi alleli e la presenza di NAbs. Ugualmente, non è stata identificata un'associazione significativa neppure con l'allele DQA1*05, significativa invece nel caso di trattamento con infliximab e adalimumab. Infine, grazie all'utilizzo di modelli strutturali si è dedotto che i meccanismi molecolari implicati nella risposta anticorpale al farmaco riguardano le interazioni con i linfociti T CD4+ e le funzioni di legame del peptide antigenico. Infatti, le varianti associate ai fenotipi ADA positivi riscontrate nel gene DRB1 mappano su anse che costituiscono i bordi del dominio $\beta 2$ di DRB1, ovvero il dominio a cui si legano i linfociti T CD4+. Lo SNP non-sinonimo riscontrato nei fenotipi con titolo massimo di ADA è localizzato sempre sul gene DRB1, ma mappa su un singolo filamento del foglietto β che delinea la base della tasca di riconoscimento antigenico. La variante localizzata sul gene DQB1 relativa ai fenotipi col titolo di ADAs rientrante nel decile superiore dei titoli di ADAs massimi, invece, mappa sul lato prossimale dell' α -elica del dominio $\beta 1$ che definisce il bordo della tasca di riconoscimento antigenico.

La presenza di varianti nei geni DRB1 e DQB1 altera la specificità di legame con il peptide antigenico. Risultano alterati, pertanto, i successivi processi di selezione, presentazione e riconoscimento antigenico da parte dei linfociti T CD4+. Ad ogni modo, la presenza nei residui chiave di sostituzioni amminoacidiche piuttosto che aplotipi indica che, probabilmente, la risposta immunitaria al bocucizumab non è una conseguenza di eventi fortemente selettivi, almeno per quanto riguarda la popolazione con ascendenza europea.

Parole chiave: HLA DRB1; HLA DQB1, bocucizumab

Riferimento bibliografico

[Chasman DJ](#) et al. *Sci rep* 2022, 12(1):4266

NEUROPSICHIATRIA

IMPATTO DEL NUOVO APLOTIPO CYP2C:TG E DELLE VARIANTI CYP2B6 SULL'ESPOSIZIONE ALLA SERTRALINA IN UN'AMPIA POPOLAZIONE DI PAZIENTI

A cura della Dott.ssa Sarah Allegra

La sertralina è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, utilizzato nel trattamento dei disturbi depressivi maggiori, ossessivo-compulsivi, di panico, da stress post-traumatico e da ansia sociale. Esiste un'ampia variabilità interindividuale nella farmacocinetica della sertralina che potrebbe essere correlata a differenze nell'attività degli enzimi coinvolti suo metabolismo: CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4. Effetti significativi delle varianti di CYP2C19 sul metabolismo della sertralina sono già stati osservati da diversi studi, mentre non ci sono studi sul CYP2B6 in casistiche ampie. Le varianti del CYP2D6 e del CYP2C9 non sono predittori del metabolismo della sertralina, come mostrato da Bråten et. al. (*Neuropsychopharmacology* 2020, 45:570-6). Per quanto riguarda il CYP3A4, uno studio ha riportato un aumento di 1,5 volte dell'esposizione alla sertralina durante il consumo di succo di pompelmo, suggerendo un impatto rilevante del CYP3A4 sul metabolismo della sertralina (Lee AJ et al. *Clin Ther* 1999, 21:1890-9). Le principali varianti del CYP2C19 sono gli alleli non funzionali CYP2C19*2, *3, *4, e l'allele CYP2C19*17 associato ad un' aumentata espressione enzimatica. Tra le varianti alleliche del CYP2B6, CYP2B6*6 (rs3745274, c.516G>T e rs2279343, c.785A>G) e CYP2B6*9 (rs3745274, c.516G>T) sono state associate a una ridotta attività enzimatica e a una maggiore esposizione di diversi substrati, mentre la variante CYP2B6*4 (rs2279343, c.785A>G) è stata associata ad un aumento dell'attività enzimatica. Attualmente, i portatori omozigoti di CYP2B6*6 e/o *9 sono classificati come metabolizzatori lenti (*poor metabolizers*, PM), mentre i portatori omozigoti dell'allele CYP2B6*4 sono considerati metabolizzatori ultra-veloci

(*ultrarapid metabolizers*, UM). Uno studio precedente ha dimostrato un aumento significativo della concentrazione di sertralina nei metabolizzatori intermedi (*intermediate metabolizers*, IM) e nei PM per il CYP2C19 (Bråten LS et al. *Neuropsychopharmacology* 2020, 45:570-6). Tuttavia, è stata osservata solo una concentrazione sierica di sertralina leggermente ridotta negli UM per il CYP2C19 (pazienti omozigoti per CYP2C19*17) rispetto ai metabolizzatori normali (*normal metabolizers*, NM). È interessante notare che un'ampia percentuale di pazienti definiti come NM per il CYP2C19 era sottoesposta alla sertralina e richiedeva dosi superiori ai 50 mg/die raccomandati, indicando potenzialmente la presenza di varianti genetiche sconosciute che causavano un aumento del metabolismo della sertralina. Recentemente, è stato scoperto il nuovo aplotipo CYP2C rs2860840T e rs11188059G (CYP2C:TG), la cui presenza è stata associata a livelli di escitalopram ancora più bassi rispetto ai soggetti portatori dell'allele CYP2C19*17. In questo studio sono state esaminate le basi genetiche per la previsione del metabolismo della sertralina, studiando sia il nuovo aplotipo CYP2C:TG che gli alleli CYP2B6 in un'ampia popolazione di pazienti.

Lo studio ha coinvolto pazienti sottoposti a CYP-genotipizzazione tra il 1 gennaio 2017 e il 31 dicembre 2020 e per i quali il database di monitoraggio terapeutico conteneva dati sulla concentrazione di sertralina e del suo metabolita N-desmethylsertraline. I pazienti inclusi avevano almeno una misurazione della concentrazione di sertralina allo stato stazionario. La genotipizzazione era stata eseguita con saggi TaqMan, mediante real-time PCR. Il pannello per la genotipizzazione del CYP2C19 includeva gli alleli non funzionali CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893) e CYP2C19*4 (rs28399504) e l'allele a funzione aumentata CYP2C19*17 (rs12248560). La genotipizzazione di routine del CYP2C9 includeva gli alleli a funzione ridotta CYP2C9*2 (rs1799853) e CYP2C9*3 (rs1057910), mentre quella del CYP2D6 includeva gli alleli privi di funzione CYP2D6*3 (rs35742686), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*5 (delezione del gene) e CYP2D6*6 (rs5030655), gli alleli con funzione ridotta CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10 (rs1065852) e CYP2D6*41 (rs28371725), nonché l'analisi del numero di copie per identificare la moltiplicazione del gene CYP2D6 correlata al metabolismo ultrarapido. La genotipizzazione del nuovo aplotipo CYP2C comprendeva le due varianti rs2860840T e rs11188059G. La genotipizzazione del CYP2B6 includeva rs3745274, c.516G>T e rs2279343, c.785A>G, determinando tre diversi aplotipi: CYP2B6*4 (c.516G + c.785G), CYP2B6*6 (c.516T + c.785G) e CYP2B6*9 (c.516T + c.785A). L'assenza di una di queste due varianti è stata assegnata come CYP2B6*1 (c.516G + c.785A).

In totale, 840 pazienti, con un numero complessivo di 1.482 misurazioni valide, hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Rispetto al gruppo di riferimento (CYP2C19*1/*1), è stata osservata una concentrazione sierica di sertralina inferiore nei CYP2C19*17/*17 (riduzione del 21,6%, n=44, p=0,003), CYP2C:TG/CYP2C:TG (riduzione del 21,2%, n=26, p=0,022), CYP2C19*17/CYP2C:TG (riduzione del 20,0%, n=65, p=0,003) e CYP2C19*1/*17 (riduzione del 17,0%, n=150, p<0,001), mentre non è stato rilevato alcun impatto significativo del genotipo CYP2C19*1/ CYP2C:TG. Rispetto al gruppo di riferimento (CYP2C19*1/*1), i pazienti omozigoti per gli alleli CYP2C19 non funzionali (*2, *3 o *4) hanno avuto un aumento di 2,3 volte (n=29, p<0,001) delle concentrazioni sieriche di sertralina; i pazienti eterozigoti per gli alleli non funzionali del CYP2C19 in combinazione con CYP2C:TG o CYP2C19*17 avevano un aumento di 1,21 volte (n=61, p=0,01) e 1,37 volte (n=55, p <0,001) della concentrazione, rispettivamente. Rispetto al gruppo di riferimento (CYP2B6*1/*1, n=454), i pazienti portatori dell'allele CYP2B6*4 avevano una concentrazione sierica ridotta del 17,4% (n=37, p = 0,022); al contrario, i pazienti omozigoti o eterozigoti per l'allele CYP2B6*6 o *9 avevano un aumento del 25% (n=40, p = 0,008) e 15% (n=261, p <0,001) della concentrazione, rispettivamente. Inoltre, è stato riscontrato un impatto significativo del sesso e dell'età sulla concentrazione sierica: aumento dell'11% (p<0,001) e del 18% (p<0,001) per donne e pazienti > 65 anni (n= 176), rispettivamente. La concentrazione sierica media di sertralina per le diverse combinazioni di fenotipi CYP2C19 e CYP2B6 è stata calcolata utilizzando le stime del modello fenotipico; in particolare, nei pazienti con fenotipo UM combinato (CYP2C19 UM+ CYP2B6 UM) è stata ridotta del 35,4%, rispetto al gruppo di riferimento (CYP2B6 NM e CYP2C19 NM). Pazienti con fenotipo PM combinato (CYP2C19 PM + CYP2B6) mostravano una concentrazione media prevista di 2,89 volte maggiore, rispetto al gruppo di riferimento.

I pazienti portatori dell'aplotipo *CYP2C*:TG hanno mostrato un'esposizione ridotta alla sertralina simile a quella del *CYP2C19**17, ovvero circa il 20% rispettivamente nei portatori omozigoti. Questi pazienti generalmente richiedono una dose maggiore del 25% per ottenere il pieno effetto della sertralina. Inoltre, lo studio rivela anche un impatto significativo del genotipo *CYP2B6* sull'esposizione alla sertralina. Di conseguenza, i pazienti con una presenza omozigote combinata dell'aplotipo *CYP2C19**17 e *CYP2C*:TG, nonché del *CYP2B6**4, dovrebbero richiedere un aumento della dose del 50% per raggiungere adeguati livelli di concentrazione. Al contrario, devono essere considerate riduzioni della dose del 65% e del 30% nei pazienti con un fenotipo combinato PM/PM e IM/IM, rispettivamente, per ridurre il rischio di sovraesposizione. L'impatto significativo dei fenotipi previsti dal genotipo combinato di *CYP2B6* e *CYP2C19*, incluso il nuovo aplotipo *CYP2C*, sulla concentrazione di sertralina, suggerisce che la genotipizzazione sia del *CYP2C*:TG che del *CYP2B6* (*4, *6 e *9) dovrebbe essere inclusa nella routine clinica, oltre alla genotipizzazione del *CYP2C19*.

Conoscere il genotipo di *CYP2B6* e *CYP2C19* e lo stato dell'aplotipo *CYP2C*:TG può essere utile per prendere decisioni più appropriate sul dosaggio della sertralina.

Parole chiave: ricaptazione della serotonina, sertralina, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C*:TG

Riferimento bibliografico

[Bråten LS](#) et al. *Clin Transl Sci* 2022 Jun 6 Online ahead of print

VARIANTI DI GENI CANDIDATI E RISCHIO DI CADUTA CORRELATO AL TRATTAMENTO CON ANTIDEPRESSIVI IN PARTECIPANTI ADULTI E ANZIANI

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Le cadute rappresentano un importante problema di salute pubblica negli anziani. Circa un terzo delle persone con più di 65 anni subisce una caduta almeno una volta l'anno e la metà di questi individui ha fattori di rischio per cadute ricorrenti. Il 10% delle cadute ha esiti gravi quali, ad esempio, fratture o ferite alla testa. Per via della loro elevata prevalenza e delle potenziali conseguenze gravi, i traumi da caduta rientrano tra le 20 condizioni mediche che creano maggiori costi tra gli anziani. Inoltre, gli anziani dopo una caduta presentano spesso un declino della funzionalità cognitiva, delle interazioni sociali e una qualità di vita ridotta. Il trattamento con antidepressivi contribuisce alla determinazione del rischio di caduta e tale rischio presenta una variabilità interindividuale. Gli enzimi del sistema del citocromo P450 (*CYP450*), in particolare *CYP2D6* e *CYP2C19*, svolgono un ruolo rilevante nel metabolismo degli antidepressivi. I geni che codificano per tali enzimi sono altamente polimorfici e le varianti a livello di tali geni possono modificare in maniera significativa l'attività dell'enzima. Oltre a quelli del sistema *CYP450*, tra i geni che potrebbero svolgere un ruolo nella farmacocinetica degli antidepressivi c'è *ABCB1*, che codifica per la glicoproteina-P (P-gp), una proteina transmembrana localizzata nelle cellule endoteliali che formano la barriera emato-encefalica. La P-gp regola le concentrazioni intracerebrali dei farmaci substrati per questo trasportatore e può influenzarne la risposta clinica. Alcune varianti del gene *ABCB1* sono state associate con la variabilità interindividuale nella risposta agli antidepressivi, mentre i risultati relativi al rischio di eventi avversi non sono chiari. Gli autori del presente studio hanno investigato l'associazione tra alcune varianti di geni candidati e il rischio di cadute in pazienti trattati con antidepressivi. Gli autori hanno selezionato alcune varianti per le quali studi precedenti abbiano suggerito un possibile ruolo nella farmacocinetica degli antidepressivi o nella determinazione degli eventi avversi: *CYP1A2*: rs762551 (*1F); *CYP3A4*: rs35599367 (*22); *CYP3A5*: rs776746 (*3); *CYP2C9*: rs1799853 (*2), rs1057910 (*3); *CYP2D6*: rs28371725 (*41), rs3892097 (*4); *CYP2C19*: rs4244285 (*2), rs12248560 (*17); *ABCB1*: rs1045642, rs1128503. Gli autori hanno investigato se le varianti selezionate modificano l'associazione tra l'utilizzo di antidepressivi e il rischio di cadute in una coorte derivante da tre coorti di pazienti di origine olandese (Longitudinal Aging Study Amsterdam [LASA], B-vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures [B-PROOF] e Rotterdam

Study [ERGO]) e, successivamente, se fossero associati con il rischio di cadute correlate a farmaci nella coorte UK Biobank.

Per tutti i partecipanti sono stati collezionati dati relativi alle cadute subite nei 12 mesi precedenti l'arruolamento e all'utilizzo di antidepressivi. Inoltre, nella coorte olandese sono stati collezionati dati relativi alle covariate età, genere, situazione abitativa, livello di istruzione, dolore, fumo e utilizzo di alcol, peso, altezza, pressione arteriosa, sintomi depressivi, sintomi d'ansia e stato cognitivo misurato tramite Mini-mental state examination (MMSE). Sono stati inoltre misurati i livelli sierici di creatinina e valutate la forza di presa della mano, l'equilibrio e l'andatura. Le varianti di interesse sono state genotipizzate tramite diversi *array* nella coorte olandese (Axiom-NL, Infinium Global Screening Array, Illumina-Omni express, Illumina 550 e Human 610 Quad). Per i geni *CYP2D6*, *CYP2C19* e *ABCB1*, le varianti sono state utilizzate per determinare i fenotipi di metabolizzazione. Nella UK Biobank, le varianti sono state genotipizzate mediante Affymetrix UK Biobank Axiom Array e Affymetrix UK BiLEVE Axiom Array.

Le differenze tra partecipanti trattati e non trattati con antidepressivi sono state analizzate tramite t-test e test U di Mann-Whitney o test del Chi-quadrato. Sono stati inoltre costruiti modelli di regressione logistica corretti per età e genere (modello 1), età, genere, coorte, livello di educazione, indice di massa corporea, consumo di alcool, fumo, utilizzo di un supporto per camminare, situazione abitativa, MMSE, sintomi depressivi, sintomi d'ansia, diabete, forza di presa della mano, utilizzo di altri farmaci, dolore e funzionalità renale (modello 2). Le covariate sono state esaminate separatamente e incluse nel modello in caso modificassero in misura pari ad almeno il 10% l'*odds ratio* (OR) dell'associazione tra utilizzo di antidepressivi e cadute. Sono state valutate le interazioni tra il gruppo di farmaci e ciascun polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) o fenotipo metabolizzatore. L'associazione tra genotipo e rischio di caduta è stata valutata nei partecipanti trattati con antidepressivi. Inoltre, il rischio di cadute per i partecipanti trattati con antidepressivi è stato confrontato con quello dei partecipanti non trattati, stratificando per diversi genotipi o fenotipi di metabolizzazione.

Nella coorte olandese, i dati relativi a cadute, utilizzo di farmaci e genotipi erano disponibili per 9.335 partecipanti, il 26,5% dei quali ha dichiarato di avere subito una caduta nei precedenti 12 mesi. I partecipanti che utilizzavano antidepressivi includevano più donne, fumatori, mostravano una frequenza più elevata di sintomi depressivi e di ansia, dolore, ipotensione e trattamento con benzodiazepine e oppiacei.

I seguenti SNP o combinazioni di SNP hanno mostrato un'interazione significativa con l'utilizzo di antidepressivi nella determinazione del rischio di caduta: rs28371725 (*CYP2D6**41), rs28371725/rs3892097 (*CYP2D6**41/*CYP2D6**4), rs1057910 (*CYP2C9**3), rs1045642 (*ABCB1*) e rs1045642/rs1128503 (*ABCB1*).

Nei partecipanti trattati con antidepressivi, il rischio di cadute è risultato ridotto nei portatori del genotipo TC dello SNP rs28371725 (*CYP2D6**41) o dei genotipi TC + TT, rispetto ai portatori del genotipo CC (OR = 0,45 e OR = 0,47, rispettivamente). L'analisi del rischio di cadute in base all'utilizzo di antidepressivi, stratificata per genotipo delle varianti del gene *CYP2D6*, ha mostrato che l'utilizzo di antidepressivi risultava associato con un aumento del rischio di caduta nei *carrier* del genotipo CC della variante rs28371725 (OR = 1,86) ma non nei *carrier* dei genotipi TC o TT. Quando le due varianti *4 e *41 sono state combinate per la determinazione del fenotipo metabolizzatore, l'utilizzo di antidepressivi è risultato associato con il rischio di caduta nei metabolizzatori normali (OR = 1,73) e nei metabolizzatori lenti (OR = 2,17).

Nei partecipanti trattati con antidepressivi, i portatori del genotipo CA della variante rs1057910 (*CYP2C9**3) hanno mostrato un rischio di caduta aumentato rispetto ai portatori del genotipo AA (OR = 1,95). Le analisi stratificate in base al genotipo hanno mostrato un'associazione tra utilizzo di antidepressivi e rischio di caduta nei *carrier* AA (OR = 1,56), CA (OR = 2,98) e nei *carrier* CA o CC (OR = 3,02).

Infine, un aumentato rischio di caduta è stato osservato nei *carrier* del genotipo AG o AG + AA della variante rs1045642 (*ABCB1*) rispetto ai *carrier* GG (OR = 1,69 e OR = 1,65, rispettivamente). Inoltre, i *carrier* degli aplotipi AAAA o AGAG + AAAA hanno mostrato un rischio aumentato di caduta rispetto ai *carrier* dell'aplotipo GGGG (OR = 1,86 e OR = 1,72, rispettivamente). Le analisi stratificate per genotipo hanno mostrato che il consumo di antidepressivi risultava associato ad un rischio aumentato di caduta nei *carrier* dei genotipi AG (OR = 1,92), AA (OR = 1,83) e AG + AA (OR = 1,89) o nei *carrier* degli aplotipi AGAG (OR = 1,79), AAAA (OR = 2,19) o AGAG + AAAA (OR = 1,92).

Nella coorte UK Biobank, circa 34.000 partecipanti hanno dichiarato di essere in trattamento con antidepressivi e, tra questi, il 35% ha dichiarato una caduta nei 12 mesi precedenti. Nei partecipanti in trattamento con antidepressivi, i *carrier* dell'allele T della variante *CYP2D6*41* hanno mostrato un rischio aumentato di caduta (OR = 1,06), mentre i *carrier* dell'allele G della variante *CYP2C19*2* un rischio ridotto (OR = 0,96).

Le varianti *4 (fenotipo metabolizzatore lento) e *41 (fenotipo metabolizzatore intermedio) del gene *CYP2D6* sono associate ad una funzionalità ridotta dell'enzima ed è pertanto ipotizzabile che possano essere associate ad un rischio di caduta aumentato per via di una riduzione del metabolismo degli antidepressivi. I risultati della UK Biobank sono parzialmente in linea con questa ipotesi, dal momento che la variante *41 (ma non la *4) è risultata associata ad un rischio di caduta aumentato. Nella coorte olandese, i *carrier* eterozigoti della variante *41 (ma non i *carrier* delle varianti *4 + *41) hanno mostrato un rischio aumentato di caduta. La discrepanza nei risultati osservati tra le due coorti potrebbe dipendere dal fatto che l'enzima *CYP2D6* ha un ruolo particolarmente rilevante nel metabolismo degli antidepressivi triciclici e la proporzione di pazienti in trattamento con tale classe di antidepressivi era più alta nella UK Biobank rispetto alla coorte olandese.

Per quanto riguarda il gene *CYP2C19*, i *carrier* della variante *2 presentano un'attività ridotta dell'enzima e potrebbero pertanto presentare un rischio aumentato di cadute. I risultati ottenuti nella UK Biobank sono risultati in linea con questa ipotesi, per quanto presentino un *effect size* modesto.

I limiti dello studio comprendono il numero ridotto di partecipanti *carrier* delle varianti esaminate nella coorte olandese, il disegno cross-sezionale dello studio, la disponibilità di dati relativa ad un numero ridotto di varianti e la mancanza di dati relativi a geni codificanti altri enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci antidepressivi.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra varianti dei geni *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* e *ABCB1* e il rischio di caduta in pazienti in trattamento con antidepressivi.

Parole chiave: antidepressivi, cadute, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *ABCB1*

Riferimento bibliografico

[Pronk AC et al. PLoS One. 2022, 17\(4\):e0266590](#)

UNO STUDIO PILOTA SULL'ASSOCIAZIONE DEL GENOTIPO *ADRA2A* CON DOSI DI DEXMETETOMIDINA PER LA SEDAZIONE DI PAZIENTI PEDIATRICI

A cura della Dott.ssa Martina Franzin

Recenti sforzi per ridurre l'uso delle benzodiazepine nei pazienti pediatrici hanno portato la dexmedetomidina a diventare un pilastro dei regimi di sedazione nei bambini in condizioni critiche, nonostante dati relativi al dosaggio ed alla farmacocinetica di questo farmaco non siano attualmente disponibili. La dexmedetomidina è un agonista α -2-adrenergico i cui effetti sono prodotti in seguito al suo legame con il medesimo recettore accoppiato a proteina G codificato dal gene *ADRA2A*. Questo gene non ha introni e si colloca sul cromosoma 10q25.2. I recettori α -2-adrenergici sono predominanti nel sistema nervoso centrale e diversi sottotipi di questi comportano variabilità interindividuale nelle funzioni fisiologiche.

Ci sono evidenze riguardo al fatto che la somministrazione di dexmedetomidina comporta una sedazione clinicamente efficace, che essa sia di 8-10 volte più selettiva verso il recettore α -2-adrenergico rispetto alla clonidina e che non sopprima la funzione respiratoria o determini effetti cardiovascolari sfavorevoli. Nonostante l'FDA statunitense raccomandi la dexmedetomidina solo per sedazione procedurale o infusione continua in terapia intensiva di pazienti adulti, l'uso di questo farmaco è ampiamente diffuso in reparti di terapia intensiva pediatrica (PICU) ed in quelli di terapia intensiva cardiovascolare (CVICU).

Già 2 studi su coorti di pazienti adulti hanno evidenziato che la risposta alla dexmedetomidina era associata ad un polimorfismo del gene *ADRA2A* (rs1800544). In particolare, i portatori dell'allele omozigote *wild-type* (GG) ed eterozigote (GC) presentavano una risposta sedativa ridotta alla dexmedetomidina, mentre portatori dell'allele omozigote variante (CC) avevano una maggior risposta al trattamento.

Dati i risultati di studi precedentemente condotti su pazienti adulti e la scarsità di dati su pazienti pediatrici, questo piccolo studio pilota mira a determinare se il polimorfismo rs1800544 del gene *ADRA2A* è associato alla risposta a dexmedetomidina in bambini in condizioni critiche.

Lo studio è stato approvato dall'*institutional review board* dei centri partecipanti e, prima dell'arruolamento, è stato ottenuto il consenso informato dai pazienti o dal loro tutore legale. I criteri di inclusione dello studio erano i seguenti:

- ricovero in PICU o CVICU;
- età compresa tra 1 settimana e 25 anni;
- somministrazione di dexmedetomidina come infusione continua per 2 o più giorni in pazienti meccanicamente ventilati.

Retrospectivamente, la cartella clinica del paziente è stata usata per ottenere i dati demografici quali età, peso, sesso, razza, etnia, dosaggio del sedativo, *score* di sedazione secondo la scala comportamentale dello stato pediatrico (SBS), *score Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) e *score Pediatric Risk of Mortality* (PRISM), durata della degenza nei reparti PICU e CVICU ed in ospedale.

Per ogni paziente, è stato raccolto un campione biologico che consisteva in un campione ematico o, quando non disponibile il precedente, di saliva o di aspirato tracheale e, da questi, è stato estratto il DNA genomico utilizzando metodi convalidati e kit disponibili in commercio. Dopo la quantificazione, 10 ng di DNA sono stati utilizzati per genotipizzare rs1899544 usando TaqMan® Assay (Life Technologies, Waltham MA) sullo strumento QuantStudio 12K Flex (Applied Biosystems, Waltham MA). Il genotipo poi è stato determinato usando il software TaqMan® Genotyper versione 1.5.0 (Life Technologies, Waltham MA).

La dose, come velocità di infusione continua, di dexmedetomidina, midazolam, ketamina, propofol, idromorfone, morfina e fentanil è stata raccolta retrospectivamente. La dose media di dexmedetomidina è stata determinata per ciascun paziente facendo la media delle velocità di infusione continua per il numero dei giorni in cui è stato somministrato il trattamento. La dose massima ed il tempo alla dose efficace, corrispondente a 12 ore di infusione continua di dexmedetomidina senza variazione della dose, sono stati raccolti. Sono stati utilizzati *z-score*, rappresentazioni di quanto dista un singolo dato dalla popolazione media, per valutare la dose media di ciascun farmaco somministrato e confrontare ogni giorno questo valore con la media della popolazione. Inoltre, uno *z-score* cumulativo è stato anche calcolato sommando i *z-score* di ciascun farmaco per ciascun paziente. Gli *z-score* sono stati infine normalizzati anche sul numero di giorni di ventilazione meccanica. Questo metodo di calcolo è stato utilizzato come misura del carico di sedazione per confrontare tra loro i pazienti inclusi nello studio.

Pearson's correlation test è stato usato per determinare la relazione tra dose media di dexmedetomidina (i), dose massima di dexmedetomidina (ii) e *z-score* cumulativo (iii) con il tempo alla dose efficace, i giorni di ventilazione meccanica, il PELOD *score*, il PRISM *score*, i giorni di degenza e l'età. *Wilcoxon signed-rank test* è stato usato per determinare la relazione tra dose media di dexmedetomidina (i), dose massima di dexmedetomidina (ii) e *z-score* cumulativo (iii) con il genotipo, il genere, la razza, l'etnia e l'unità (PICU o CVICU) del paziente. *Fisher's exact test*, infine, è stato usato per determinare la relazione tra il genotipo e la razza, l'etnia e l'unità (PICU o CVICU) del paziente e la relazione tra il genotipo ed il *z-score*.

Sono stati arruolati nello studio in totale 40 pazienti (34 PICU, 6 CVICU). L'età media era di 2,7 anni (range <1-18,4). Un paziente era ispanico, 38(95%) non erano ispanici e l'etnia di un altro non era riportata. Sette pazienti (17,5%) erano di colore, 31 (77,5%) erano bianchi e di 2 (5%) la razza era sconosciuta. Diciassette pazienti (42,5%) erano femmine e 23 (57,5%) maschi. Dieci pazienti (25%) avevano un genotipo GG (*wild-type* per il polimorfismo rs1800544 di *ADRA2A*), 15 (37,5%) erano eterozigoti (GC) e 15 (37,5%) erano omozigoti per la variante. La dose massima e la dose media di dexmedetomidina non differivano tra gli individui in base al loro genotipo ($p=0,37$ e $p=0,67$ rispettivamente). Lo *z-score* cumulativo non variava a seconda del diverso genotipo ($p=0,62$). Invece, l'età del paziente correlava significativamente con lo *z-score*

cumulativo ($r=-0,51$) e con la dose media di dexmedetomidina ($r=0,37$). Il tempo alla dose efficace era significativamente correlato con lo *z-score* cumulativo ($r=-0,42$) e con la dose media di dexmedetomidina ($r=0,38$). Infine, lo *z-score* dell'idromorfone era significativamente associato alla dose media di dexmedetomidina ($r=-0,341$) e la dose massima di dexmedetomidina ($r=-0,318$).

Sebbene la popolazione studiata sia più eterogenea degli studi precedenti sulla popolazione adulta, questo studio ha dei limiti. Ad esempio, purtroppo, non è stato possibile dosare le concentrazioni plasmatiche di DEX e degli altri sedativi presi in considerazione.

Il polimorfismo rs1800544 di ADRA2A non è associato alla risposta alla DEX in pazienti pediatrici in condizioni critiche, contrariamente a quanto osservato precedentemente in coorti di pazienti adulti. In particolare, la dose media e massima di farmaco non risulta variare tra pazienti pediatrici *wild-type* e che presentano la variante. Anche il tempo per raggiungere una dose efficace di DEX non sembra differire in base al genotipo.

Parole chiave: adrenergico, α -2, dexmedetomidina, farmacogenetica, recettore

Riferimento bibliografico

[Gallaway K](#) et al. *Pharmacotherapy* 2022, 42(6):453-9

LA METANALISI DEL MESE

ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE TRA UN POLIMORFISMO DEL GENE GSTP1 E L'INSORGENZA DI TOSSICITÀ INDOTTE DA CHEMIOTERAPICI A BASE DI PLATINO: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

I chemioterapici a base di platino hanno rappresentato per diverse decadi un componente chiave dei regimi chemioterapici adottati per il trattamento di differenti tumori solidi, tra cui quelli al testicolo, ovaio, colon, polmone e tumori testa-collo. Dalla pratica clinica è emersa una forte variabilità interindividuale in termini di tossicità indotte dall'esposizione a tali farmaci e la componente genetica individuale è stata ipotizzata essere responsabile, almeno in parte, di tale variabilità. Tra i geni candidati studiati come predittori farmacogenetici della tossicità da chemioterapici a base di platino si annovera il gene GSTP1, codificante per la glutatione S-transferasi 1, un enzima di fase II che catalizza la coniugazione con glutatione ridotto di molti composti idrofobici ed elettrofili, inclusi i chemioterapici a base di platino. Nello specifico, il polimorfismo a singolo nucleotide I105V (rs1695 A>G) a carico di tale gene comporta una sostituzione amminoacidica risultante in alterazioni della funzionalità enzimatica. Evidenze di letteratura suggeriscono una potenziale correlazione tra tale SNP e la tossicità indotta da chemioterapici a base di platino. Tuttavia, essendo disponibili risultati contrastanti a tale riguardo, l'obiettivo del presente lavoro è stato quello di condurre una revisione sistematica della letteratura, seguita da una meta-analisi, finalizzata a produrre una stima quantitativa dell'associazione tra la variante GSTP1 rs1695 e la tossicità indotta da chemioterapici a base di platino in pazienti oncologici.

La ricerca bibliografica è stata condotta in data 26 gennaio 2022 utilizzando i database di PubMed, Web of Science e EMBASE. Sono stati considerati eleggibili gli studi pubblicati in lingua inglese che i) fossero studi clinici randomizzati o studi di coorte, ii) in cui i pazienti arruolati fossero adulti e in terapia con chemioterapici a base di platino, iii) in cui venisse valutata l'associazione tra lo SNP GSTP1 rs1695 e la tossicità indotta da chemioterapici a base di platino e iv) dove fossero esplicitamente riportati i genotipi per

i casi e per i controlli. Per ciascuno studio incluso nella revisione sistematica sono stati estratti i dati relativi al numero di pazienti arruolati, Paese, età, sesso, tipologia di tumore, regime di trattamento chemioterapico adottato e definizione degli *outcome* di tossicità. La qualità degli studi primari è stata valutata tramite la Newcastle-Ottawa scale. La stima quantitativa combinata di associazione tra la variante GSTP1 rs1695 e gli *outcome* in studio è stata calcolata come odd ratio (OR) e relativo intervallo di confidenza al 95% (95% IC). È stata applicata una meta-analisi ad effetti fissi o random, rispettivamente, in assenza o presenza di eterogeneità tra gli studi primari. Il bias di pubblicazione è stato stimato tramite funnel plot e test di Egger o di Begg.

La ricerca bibliografica ha prodotto 632 risultati, di cui 10 eleggibili per la presente revisione sistematica e meta-analisi. Tali studi sono stati pubblicati dal 2006 al 2021 e hanno arruolato pazienti affetti da diversi tumori solidi, tra cui carcinoma dell'esofago, del polmone e del colon. La qualità degli studi primari è risultata essere buona. Dalla meta-analisi è emersa una correlazione statisticamente significativa tra la variante GSTP1 rs1695 e la tossicità gastrointestinale, con i portatori dell'allele mutato aventi un rischio inferiore di sperimentare tale tossicità rispetto ai soggetti *wild-type* ($N_{\text{studi}}=4$; OR 0.56, 95% IC 0.34-0.92, $p=0.02$). Inoltre, l'allele G per lo SNP rs1695 è risultato essere associato in maniera statisticamente significativa ad un aumentato rischio di sperimentare tossicità ematologica ($N_{\text{studi}}=5$; OR 1.70, 95% IC 1.06-2.73, $p=0.03$) e neutropenia ($N_{\text{studi}}=3$; OR 2.61, 95% IC 1.07-6.35, $p=0.03$). Al contrario non si è evinta un'associazione di tale variante con la neurotossicità indotta da chemioterapici a base di platino ($p>0.05$). Non è emerso rischio di bias di pubblicazione nelle meta-analisi condotte.

Il presente studio suggerisce come lo SNP GSTP1 rs1695 possa fungere da fattore predittivo dell'insorgenza di tossicità indotte da chemioterapici a base di platino. Nonostante tali risultati siano incoraggianti, essi devono essere interpretati alla luce di alcune limitazioni del presente studio, che includono: i) il numero limitato di studi primari inclusi nella meta-analisi, che non ha reso possibile investigare la correlazione tra rs1695 e l'insorgenza di altre tossicità indotte da derivati del platino e rilevanti da un punto di vista clinico, che includono la nefrotossicità e la cardiotoxicità; ii) il fatto che le tossicità evidenziate negli studi primari e la gravità delle stesse potessero essere potenzialmente dovute a chemioterapici antitumorali somministrati in combinazione con i derivati del platino; iii) l'impossibilità di aggiustare per eventuali fattori confondenti le stime meta-analitiche ottenute; iv) l'assenza della conduzione di analisi di sensibilità, che avrebbero potuto stimare, ed eventualmente dimostrare, la robustezza delle stime meta-analitiche ottenute; v) l'impossibilità di poter condurre meta-analisi per sottogruppi sulla base, ad esempio, di fattori come la tipologia di regime chemioterapico adottato, specifico derivato del platino somministrato, etnia dei pazienti e tipologia di tumore; vi) l'inclusione di lavori pubblicati unicamente in lingua inglese, risultante nel potenziale rischio di aver escluso dalla meta-analisi studi condotti nell'ambito. Alla luce di quanto detto, i risultati ivi presentati non possono considerarsi conclusivi.

La variante rs1695 del gene GSTP1 è risultata essere associata all'insorgenza di tossicità gastrointestinale, ematologica e neutropenia in pazienti oncologici in trattamento con regimi chemioterapici a base di platino.

Parole chiave: GSTP1, rs1695, chemioterapici a base di platino

Riferimento bibliografico

[Kim W](#) et al. *Pharmaceuticals* (Basel) 2022,15(4):439



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 Sarah Allegra (Università di Torino) Dott.ssa Sarah Carginin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Martina Franzin (Università di Trieste) Dott.ssa Anna Parzianello (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari)
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](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.
