



## Newsletter Numero 154 – Ottobre 2022

---

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

---

### **SOMMARIO**

#### **Oncologia**

- Impatto di polimorfismi genetici nei trasportatori ABCB1 e ABCG2 e nei geni regolatori del trasporto e metabolismo di xenobiotici PXR e CAR sull'efficacia clinica di dasatinib nella leucemia mieloide cronica

#### **Neuropsichiatria**

- Impatto delle varianti dei geni NFIB e CYP1A sulla concentrazione sierica di clozapina – Uno studio retrospettivo di coorte naturalistico su 526 pazienti con informazioni note sul fumo

#### **Immunomodulazione**

- Gli alleli HLA-DQA1 e DQB1 sono associati alla risposta all'acitretina nei pazienti affetti da psoriasi

#### **Gastroenterologia**

- Varianti di NUDT15 predicono fortemente la leucopenia indotta da tiopurina in diverse etnie asiatiche: implicazioni per lo screening in una popolazione diversificata
- Diminuzione delle concentrazioni di Infliximab in pazienti con patologie infiammatorie intestinali che presentano ripetizioni in tandem a numero variabile nel recettore neonatale Fc o la variante genotipica HLADQA1\*05G>A

### **ONCOLOGIA**

---

#### **IMPATTO DI POLIMORFISMI GENETICI NEI TRASPORTATORI ABCB1 E ABCG2 E NEI GENI REGOLATORI DEL TRASPORTO E METABOLISMO DI XENOBIOTICI PXR E CAR SULL'EFFICACIA CLINICA DI DASATINIB NELLA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA**

*A cura della Dott.ssa Francesca Gorini*

La leucemia mieloide cronica (CML) è un tumore raro del sangue con incidenza annuale di 1/100000 individui. La maggior parte dei pazienti affetti da CML presenta una reciproca traslocazione tra i cromosomi 9 e 22, una

condizione nota come cromosoma Philadelphia (Ph), che dà origine alla fusione dei geni BCR-ABL1 codificante per una tirosin-chinasi costitutivamente attiva. Il trattamento della CML prevede l'utilizzo di imatinib, un farmaco inibitore tirosin-chinasico (TKI) di prima generazione; tuttavia, circa un terzo dei pazienti sviluppa resistenza a questo farmaco, perciò TKI di seconda generazione (dasatinib, nilotinib e bosutinib) sono stati introdotti in terapia per trattare pazienti con CML resistenti ad imatinib. Le proprietà farmacocinetiche di dasatinib sono simili a quelle degli altri TKI: dopo la somministrazione orale, la molecola si lega alle proteine plasmatiche e viene metabolizzata nel fegato dalla famiglia dei citocromi P450 (in particolare CYP3A4); l'escrezione di dasatinib è mediata dai trasportatori ABC (soprattutto ABCB1 e ABCG2). L'espressione di geni coinvolti nel metabolismo e nell'escrezione di xenobiotici, inclusi i geni che codificano per i trasportatori ABC, è regolata da xenosensori, geni che vengono attivati in risposta ad una elevata concentrazione di xenobiotici; tra questi, PXR (NR1I2) e CAR (NR1I3) stimolano l'espressione di ABCB1 e ABCG2, dei citocromi P450 e di molti altri geni. Studi precedenti hanno dimostrato che polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) sui geni che codificano per i trasportatori ABC e sugli xenosensori possono avere effetti sul metabolismo di vari farmaci.

Date le suddette premesse, lo scopo del presente studio è stato quello di individuare marker genetici che influenzano l'*outcome* della terapia con dasatinib in pazienti affetti da CML resistenti a imatinib.

Lo studio ha coinvolto 86 pazienti caucasici polacchi (43 donne e 43 uomini) affetti da CML che avevano ricevuto imatinib come terapia di prima linea: di questi, 18 pazienti (21%) avevano interrotto il trattamento con imatinib a causa di intolleranza, mentre 68 (79%) a causa di progressione della malattia. Tutti i pazienti sono stati successivamente trattati con dasatinib 100mg/giorno come terapia di seconda o terza linea (dopo fallimento terapeutico di imatinib o di imatinib/nilotinib): tra tutti, per 5 pazienti (6%) è stato necessario un aumento di dose fino a 140mg/giorno mentre per 16 pazienti (18%) è stata necessaria una riduzione della dose a 80mg/giorno a causa di sviluppo di tossicità. I principali effetti avversi al farmaco osservati sono stati ritenzione idrica (riscontrata in 15 pazienti, 17%) e complicanze ematologiche quali trombocitopenia, neutropenia, linfopenia e agranulocitosi (riscontrate in 33 pazienti, 38%). La risposta citogenetica (CyR) secondo la European Leukemia Net viene definita come completa (0% cromosoma Ph, CCyR), parziale (1-34% cromosoma Ph, PCyR), minima (35-65% cromosoma Ph, mCyR) o nulla (>65% cromosoma Ph): un'ottima risposta citogenetica al farmaco è considerata il raggiungimento di CCyR entro 12 mesi dall'inizio del trattamento. Il DNA estratto dal sangue periferico dei pazienti è stato genotipizzato per l'analisi di 61 SNPs sui geni ABCB1, ABCG2, PXR e CAR.

Il presente studio ha dimostrato l'associazione significativa tra il raggiungimento della CCyR entro 12 mesi dall'inizio del trattamento con dasatinib e ABCB1 rs7787082 ( $p=0.008$ ), ABCG2 rs12505410 ( $p=0.010$ ), ABCG2 rs3114018 ( $p=0.010$ ), ABCG2 rs3109823 ( $p=0.029$ ), PXR rs2461818 ( $p=0.036$ ) e ABCG2 rs2622621 ( $p=0.038$ ). Per quanto riguarda la comparsa di effetti avversi al farmaco, un'associazione significativa è stata riscontrata tra ABCB1 rs7787082 e la comparsa di sintomi ematologici ( $p=0.012$ ) e tra ABCG2 rs2725256 e la comparsa di complicanze non ematologiche ( $p=0.026$ ). L'overall survival (OS) dei pazienti in trattamento con dasatinib è stata influenzata da 5 SNPs: ABCB1 rs3842 ( $p=0.012$ ), ABCB1 rs2235023 ( $p=0.027$ ), rs11265571 ( $p=0.037$ ) e rs2307418 ( $p=0.003$ ) su CAR, PXR rs3732360 ( $p=0.049$ ).

Inoltre, 7 degli SNPs testati hanno influenzato la Progression Free Survival (PFS): PXR rs3732357 ( $p=0.001$ ), ABCB1 rs2235023 ( $p=0.011$ ), PXR rs3732360 ( $p=0.020$ ), PXR rs11917714 ( $p=0.020$ ), PXR rs3732359 ( $p=0.024$ ), ABCB1 rs22114102 ( $p=0.028$ ) e CAR rs2307418 ( $p=0.048$ ).

Lo studio in esame presenta alcuni punti deboli come il ridotto numero di pazienti arruolati che limita la potenza statistica dei dati e la provenienza esclusivamente caucasica dei pazienti, che fa sì che i risultati ottenuti non possano essere traslati su soggetti appartenenti ad altre etnie. Pertanto sono necessari ulteriori studi su una popolazione più ampia e che coinvolga altre etnie al fine di validare questi risultati preliminari.

In conclusione, lo studio mostra che alcune varianti sui geni che codificano per proteine coinvolte nel trasporto di xenobiotici possono influenzare la tossicità e l'efficacia della terapia con dasatinib nei pazienti affetti da CML resistenti ad imatinib.

**Parole chiave:** Leucemia Mieloide Cronica (CML), dasatinib, SNPs, ABCB1, ABCG2, CAR, PXR

**Riferimento bibliografico**

Madejczyk AM et al. Front Oncol 2022, 12:952640

**NEUROPSICHIATRIA**

**IMPATTO DELLE VARIANTI DEI GENI NFIB E CYP1A SULLA CONCENTRAZIONE SIERICA DI CLOZAPINA – UNO STUDIO RETROSPETTIVO DI COORTE NATURALISTICO SU 526 PAZIENTI CON INFORMAZIONI NOTE SUL FUMO**

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

La clozapina è l'unico antipsicotico con indicazione per la schizofrenia resistente al trattamento (TRS). Tuttavia, fino al 40% dei pazienti con TRS non risponde al trattamento con questo farmaco. Tale variabilità interindividuale potrebbe essere spiegata da eterogeneità nel disturbo, mancata aderenza e concentrazioni sieriche subterapeutiche. Per tale motivo, il *therapeutic drug monitoring* (TDM) dei livelli sierici di clozapina è raccomandato per assicurare un dosaggio e un'esposizione adeguati.

La risposta terapeutica alla clozapina è associata alle sue concentrazioni sieriche. Tuttavia, i livelli sierici di questo farmaco presentano ampia variabilità interindividuale e, di conseguenza, dosaggi simili possono determinare *outcome* di trattamento differenti nei diversi pazienti. In particolare, il sesso, l'età e l'abitudine al fumo spiegano circa il 50% della variabilità nei livelli ematici di clozapina. Il fumo può ridurre i livelli di clozapina del 30-40%, inducendo l'espressione degli enzimi CYP1A e UDP-glucuronosiltransferasi. La clozapina è soggetta a un complesso metabolismo epatico. Gli enzimi CYP1A2 e CYP3A4 sono quelli maggiormente implicati nella demetilazione della clozapina nel suo principale metabolita N-desmetilclozapina. Oltre al fumo, le interazioni tra farmaci e la presenza di polimorfismi a livello dei geni che codificano per enzimi coinvolti nel suo metabolismo e distribuzione potrebbero spiegare parte della variabilità interindividuale nei livelli di clozapina. Uno studio di *genome-wide association* (GWAS) ha mostrato che i *carrier* dell'allele minore della variante CYP1A rs2472297 C>T mostrano una riduzione significativa dei livelli ematici di clozapina. Questo polimorfismo è localizzato a livello di una regione intergenica tra i geni CYP1A1 e CYP1A2, nella quale si trovano numerosi elementi regolatori, ed è stato precedentemente associato ad aumentato metabolismo dei substrati dell'enzima CYP1A2 olanzapina e caffè. Un altro studio ha mostrato livelli ematici di clozapina nei *carrier* dell'allele C della variante rs28379954 del gene NFIB. Tale associazione è risultata significativa soltanto dopo correzione per l'abitudine al fumo.

Gli autori del presente studio hanno investigato l'associazione tra le due varianti precedentemente descritte e le concentrazioni sieriche di clozapina in una popolazione comprendente 526 pazienti con informazioni note sull'abitudine al fumo.

I pazienti sono stati reclutati presso il servizio di TDM/farmacogenetica dell'ospedale Diakonhjemmet di Oslo tra il 2005 e il 2021. Lo studio ha incluso per l'80% ( $n = 420$ ) pazienti parte del precedente studio di GWAS che ha suggerito il ruolo della variante rs28379954 del gene NFIB e per la restante parte nuovi casi ( $n = 106$ ). Lo studio ha incluso perlopiù pazienti caucasici, ma non sono state raccolte informazioni per confermare l'origine. I pazienti erano in trattamento con clozapina, con un *range* di dosaggi di 100 – 1000 mg/die. I criteri di inclusione comprendevano: 1) concentrazioni sieriche di clozapina e N-desmetilclozapina rilevabili; 2) informazioni disponibili relativamente al dosaggio giornaliero e alle abitudini al fumo; 3) prelievo ematico entro 10 – 30 ore dall'assunzione dell'ultima dose; 4) concentrazioni di clozapina allo stato stazionario al momento del prelievo.

Per ogni paziente sono stati inclusi più campioni collezionati durante il periodo di trattamento. Non sono state effettuate misurazioni TDM per i pazienti che assumessero contemporaneamente induttori degli enzimi CYP450 (fenobarbital, fenitoina e carbamazepina) o l'antidepressivo inibitore degli enzimi CYP1A2/CYP3A4 fluvoxamina. Inoltre, sono state escluse le misurazioni relative al rapporto N-desmetilclozapina/clozapina nei pazienti che assumessero contemporaneamente valproato, per via della nota interazione.

L'analisi della concentrazione sierica di clozapina e N-desmetilclozapina è stata effettuata mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS). La genotipizzazione delle due varianti rs28379954 T>C (NFIB) e rs2472297 C>T (CYP1A) è stata effettuata tramite real-time PCR, con saggi TaqMan.

La popolazione è stata stratificata sulla base dell'abitudine al fumo (fumatori o non fumatori) e dell'assetto dei due polimorfismi, unendo in un unico gruppo i *carrier* eterozigoti e omozigoti dell'allele minore per ciascuna variante. In relazione alle varianti genetiche, sono stati pertanto individuati quattro sottogruppi: 1) *carrier* dell'allele minore sia per rs28379954 T>C (NFIB) che per rs2472297 C>T (CYP1A); 2) *carrier* dell'allele C della variante rs28379954 (NFIB); 3) *carrier* dell'allele T della variante rs2472297 (CYP1A); e 4) omozigoti per gli alleli *wild-type* per entrambe le varianti (gruppo di riferimento).

L'*outcome* principale dello studio consisteva nell'effetto quantitativo delle due varianti sul parametro clozapina concentrazione/dosaggio (C/D), calcolato come il rapporto tra la concentrazione assoluta (nmol/L) e il dosaggio giornaliero (mg/die)], sulla concentrazione assoluta di clozapina e sul rapporto N-desmetilclozapina/clozapina nei fumatori e nei non fumatori. Come *outcome* secondario, è stata confrontata la proporzione di pazienti con livelli subterapeutici di clozapina (in base alla soglia raccomandata dalle linee guida *Arbeitsgemeinschaft fur Neuropsychopharmacologie und Pharmakopsychiatrie*, pari a 1070 nmol/L o 350 ng/ml) nei *carrier* dell'allele minore dei due polimorfismi rispetto al gruppo di riferimento. I dati sono stati analizzati tramite *linear mixed model* multivariati. I predittori includevano i genotipi, le loro interazioni, l'età, il genere, l'abitudine al fumo e il tempo passato dall'assunzione della dose. Per le analisi relative alla concentrazione sierica di clozapina, è stato incluso anche il dosaggio giornaliero. La proporzione di pazienti con livelli subterapeutici di clozapina è stata confrontata tra i sottogruppi codificati in base al genotipo utilizzando il test esatto di Fisher, con correzione secondo Bonferroni.

Lo studio ha incluso 526 pazienti (335 fumatori e 191 non fumatori) per i quali erano disponibili 7910 misurazioni TDM per la clozapina. Non erano presenti differenze significative nella dose giornaliera prescritta in base al gruppo relativo alle varianti genetiche o all'abitudine al fumo.

I *carrier* dell'allele T della variante del gene CYP1A hanno mostrato una riduzione significativa del rapporto clozapina C/D sia nei fumatori (*fold-change* [FC] = 0,82, p = 0,001) sia nei non fumatori (FC = 0,85, p = 0,028) rispetto ai pazienti omozigoti C/C. Inoltre, i pazienti fumatori *carrier* dell'allele C della variante del gene NFIB hanno mostrato una riduzione del 26% del rapporto clozapina C/D (FC = 0,74, p = 0,001) rispetto ai pazienti omozigoti T/T (mentre una riduzione del 18%, con un p-value non statisticamente significativo [p = 0,10] è stata osservata nel gruppo dei non fumatori).

Non sono state osservate interazioni significative tra l'assetto genetico e l'abitudine al fumo nelle analisi che avevamo come *outcome* il rapporto clozapina C/D o il rapporto N-desmetilclozapina/clozapina. Sono stati osservati effetti additivi tra le due varianti. In particolare, nei *carrier* dell'allele minore per entrambe le varianti rispetto ai non *carrier* è stata osservata una riduzione del rapporto clozapina C/D pari al 48% nei fumatori (FC = 0,52, p < 0,0001) e al 36% nei non fumatori (FC = 0,65, p = 0,028). Nel sottogruppo più estremo (pazienti fumatori e *carrier* dell'allele minore per entrambe le varianti) è stata osservata una riduzione del 66% del rapporto clozapina C/D (p < 0,0001).

E' stato inoltre osservato un aumento del 19% del rapporto N-desmetilclozapina/clozapina nei *carrier* dell'allele minore per entrambe le varianti rispetto ai non *carrier* nei fumatori (p = 0,037) ma non nei non fumatori.

Nell'intera coorte, il 52% dei pazienti (n = 274) aveva concentrazioni sieriche assolute di clozapina a livelli subterapeutici (< 350 ng/ml). La percentuale di pazienti con dosi subterapeutiche è risultata 1,7 volte maggiore nei pazienti *carrier* dell'allele minore per entrambe le varianti rispetto ai non *carrier* esclusivamente nel gruppo dei fumatori (92% vs 53%, p = 0,007). I pazienti fumatori e *carrier* dell'allele minore per entrambe

le varianti hanno mostrato una frequenza 2,9 volte più elevata di livelli di clozapina subterapeutici rispetto ai pazienti non fumatori e non *carrier* dell'allele minore ( $p < 0,0001$ ).

Lo studio suggerisce che le due varianti localizzate a livello dei geni *CYP1A* e *NFIB* mostrino effetti additivi nel determinare una riduzione delle concentrazioni di clozapina, con una potenziale maggiore rilevanza clinica nei fumatori. In base ai risultati, potrebbe essere particolarmente importante identificare i *carrier* delle due varianti nei fumatori in trattamento con clozapina. Il gene *NFIB* sembra essere coinvolto nella regolazione di diversi geni implicati nel metabolismo, incluso *CYP1A*.

I limiti dello studio comprendono la mancanza di informazioni relative a severità clinica, comorbidità, *outcome* di trattamento, effetti avversi, BMI o comorbidità con patologie che potrebbero influenzare i processi coinvolti nella farmacocinetica della clozapina.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra l'allele minore delle varianti rs28379954 (*NFIB*) e rs2472297 (*CYP1A*) e una riduzione dei livelli serici di clozapina.

**Parole chiave:** clozapina, schizofrenia, *NFIB*, *CYP1A*

**Riferimento bibliografico**

[Lenk HC et al. Clin Transl Sci 2022 Sep 24 Epub ahead of print](#)

## **IMMUNOMODULAZIONE**

### **GLI ALLELI *HLA-DQA1* E *DQB1* SONO ASSOCIATI ALLA RISPOSTA ALL'ACITRETINA NEI PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI**

*A cura della Dott.ssa Anna Parzianello*

La *psoriasis vulgaris* è una patologia cronica infiammatoria immuno-mediata di cui è affetto circa il 2.3% della popolazione. Tale patologia è caratterizzata da un aumento della proliferazione cheratinocitica associata ad un'esagerata attivazione dei linfociti T. Tuttavia, la patogenesi è poco chiara: probabilmente influiscono fattori sia genetici che immunologici. La *psoriasis vulgaris* può manifestarsi in forma lieve, moderata o severa a seconda della gravità della patologia, definita attraverso lo *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Il trattamento delle forme di grado moderato-severo sono la fototerapia e la terapia farmacologica sistematica, che prevede come prima di linea di trattamento l'acitretina, da sola o in terapia combinata con metotressato, ciclosporina, retinoidi o etanercept. L'acitretina è un retinoide di II generazione, anche noto per essere un agonista dei recettori dell'acido retinoico (RARs, *retinoic acid receptors*). I RARs sono largamente espressi nei cheratinociti ed i loro livelli di espressione sono inferiori nelle lesioni psoriatiche rispetto alla pelle non psoriatica. L'acitretina attiva i RARs, regolando di conseguenza numerosi fattori di trascrizione, modulando la proliferazione e la differenziazione cheratinocitica. Inoltre, l'acitretina esplica un effetto antinfiammatorio attraverso la riduzione dell'espressione dei linfociti Th1 e Th17 nelle lesioni psoriatiche. A questo segue, quindi, la riduzione dello stato infiammatorio intra-epidermico necessaria ad arginare la progressione della patologia. Ad ogni modo, si sottolinea che solo il 50-60% dei pazienti risponde bene al trattamento con acitretina.

Ad oggi, gli studi clinici volti ad indagare il profilo farmacogenomico dell'acitretina sono molto limitati. Alcuni dati disponibili al momento riguardano i geni *SFRP4* e *VEGF*, mentre grazie ad alcuni studi è noto che i geni localizzati sul *locus 6p21.3* del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, *major histocompatibility complex*) umano sono associati alla patogenesi della psoriasi. Successivamente, sono stati identificati ulteriori

*loci* nei geni HLA (*human leukocyte antigen*) attraverso il sequenziamento della regione MHC in pazienti psoriaci, quali *HLA-C*, *HLA-B* e *HLA-DPB1*. Il meccanismo di patogenesi propostoconsiste nel malfunzionamento degli alleli HLA responsabili della regolazione della funzione dei linfociti T. Ne consegue, quindi, che l'efficacia dell'acitretina come trattamento della psoriasi possa dipendere dalla presenza di specifici alleli HLA che mediano una disregolazione della funzione dei linfociti T.

Con questo studio, gli autori hanno voluto indagare la presenza di varianti genetiche HLA nei pazienti con psoriasi di grado da moderato a severo in trattamento con acitretina.

Sono stati arruolati in totale 100 pazienti cinesi, trattati per via sistemica con acitretina al dosaggio di 30 mg/die per 8 settimane. I criteri di inclusione ai fini dell'arruolamento sono stati: 1) soddisfare tutti i criteri di diagnosi di *psoriasis vulgaris* ed avere un valore di PASI maggiore o uguale a 5; 2) essere maggiorenne; 3) non aver ricevuto altri farmaci nelle ultime 4 settimane. I criteri di esclusione, invece, sono stati: 1) avere altri problemi dermatologici che necessitino di trattamento farmacologico; 2) non avere terminato le 8 settimane di trattamento. Tra il totale dei pazienti arruolati (28 donne e 72 uomini), 48 pazienti hanno risposto al trattamento, identificati come coloro che hanno raggiunto a otto settimane un miglioramento del PASI pari al 75%, mentre i non rispondenti sono stati 52. Dal totale dei pazienti arruolati, 24 sono stati selezionati per il *discovery set* (di cui 16 rispondenti e 8 non rispondenti), mentre i restanti 76 sono stati selezionati per il *verification set* (di cui 32 rispondenti e 44 non rispondenti). I campioni dei pazienti selezionati per il *discovery set* sono stati oggetto di sequenziamento profondo tramite cattura mirata della regione target MHC, mentre nell'ambito del *verification set* i campioni sono stati oggetto di tipizzazione HLA basata su sequenziamento Sanger.

A seguito del sequenziamento effettuato nel *discovery set* e a seguito dell'identificazione di tutti gli alleli HLA, l'esecuzione di un *chi-square test* ha permesso di indagare la distribuzione allelica tra i rispondenti e i non rispondenti.

Dall'analisi sono emersi 11 alleli HLA significativamente associati ( $p < 0.05$ ) alla risposta all'acitretina, ovvero *HLA-A\*:30:01*, *B\*:13:02*, *C\*:01:02*, *DQB1\*:02:02*, *DQB1\*:03:03*, *DQB1\*:05:01*, *G\*:01:05N*, *DMB\*:01:01*, *DMB\*:01:03*, *MICA\*:008:01* e *MICA\*:010:01*.

La tipizzazione HLA nell'ambito del *verification set* ha permesso, invece, di indagare la relazione esistente tra i polimorfismi dei geni *HLA-DQA1* e *HLA-DQB1* e la risposta all'acitretina. Ai fini dell'analisi, sono stati individuati questi specifici geni sulla base dei risultati forniti da un precedente lavoro. Dall'analisi è emerso che l'allele *DQA1\*0201* è risultato essere significativamente più frequente ( $p < 0.001$ ) nei rispondenti (18/30) rispetto ai non rispondenti (3/49): i portatori di questo allele sono stati associati ad una miglior risposta all'acitretina rispetto ai non portatori (RR = 10.34, 95% confidence interval (CI): 2.62– 40.77,  $p = 0.001$ ). Ugualmente, l'allele *DQB1\*0202* è risultato essere significativamente più frequente ( $p < 0.00014$ ) nei rispondenti (14/34) rispetto ai non rispondenti (1/51): i portatori di questo allele sono stati associati ad una miglior risposta all'acitretina rispetto ai non portatori (RR = 21.01, 95% CI: 2.53–174.27,  $p = 0.005$ ). In aggiunta, si è riscontrato che il 93.3% (14/15) dei portatori di entrambi gli alleli (*DQA1\*0201* e *DQB1\*0202*) hanno raggiunto a otto settimane un miglioramento del PASI pari al 75% rispetto rispetto al 38.0% (30/79) dei non portatori (RR = 24.69,  $p = 0.003$ , 95% CI: 2.92–208.91).

*DQA1* e *DQB1* appartengono rispettivamente ai paraloghi HLA di classe II  $\alpha$  e  $\beta$ , che consistono nella catena  $\alpha$  e nella catena  $\beta$  del recettore dei linfociti T: le due catene, ancorate alla membrana cellulare, formano insieme un complesso proteico funzionale. Una possibile spiegazione ai risultati trovati è, quindi, che la presenza degli alleli *DQA1\*0201* e *DQB1\*0202* possa comportare un'alterata espressione dei recettori dei linfociti T, aumentando la sensibilità dei linfociti T stessi all'acitretina e comportando una diminuita popolazione di linfociti Th1 e Th17 a livello delle placche psoriache.

Tuttavia, gli autori sottolineano che il lavoro presenta diverse limitazioni. In particolare, si specifica che la numerosità campionaria è stata considerata non sufficientemente ampia e la copertura del sequenziamento MHC insufficiente, fattori che insieme possono comportare la presenza di falsi positivi tra i risultati.

Da questo lavoro è emersa per la prima volta l'associazione esistente tra gli alleli HLA *DQA1\*0201* e *DQB1\*0202* e una buona risposta clinica al trattamento con acitretina in pazienti cinesi affetti da *psoriasis vulgaris*. Tuttavia, non può essere esclusa la possibilità di un *linkage disequilibrium* tra *DQA1\*0201* e *DQB1\*0202*. Ad ogni modo, ne consegue che questi alleli potrebbero essere considerati fattori genetici predittivi della risposta al farmaco, motivo per cui i pazienti affetti da psoriasi di grado moderato-severo in terapia con acitretina necessiterebbero di un approccio personalizzato al trattamento, sulla base dei possibili polimorfismi dei geni HLA.

**Parole chiave:** psoriasi; acitretina; antigene leucocitario umano; farmacogenetica

#### Riferimento bibliografico

[Zhou X](#) et al. *Front Biosci* 2022, 27(9):266

## GASTROENTEROLOGIA

### VARIANTI DI NUDT15 PREDICONO FORTEMENTE LA LEUCOPENIA INDOTTA DA TIOPURINA IN DIVERSE ETNIE ASIATICHE: IMPLICAZIONI PER LO SCREENING IN UNA POPOLAZIONE DIVERSIFICATA

A cura della Dott.ssa Alessia Norbedo

Le malattie infiammatorie intestinali croniche (IBD) stanno emergendo rapidamente in Asia, inclusa la Malesia, dove l'incidenza media è aumentata da 0,07 a 0,69 per 100.000 persone negli ultimi due decenni. Nonostante un cambio di paradigma nella gestione delle IBD verso l'uso precoce di farmaci biologici nei casi complicati o con un fenotipo grave, in molti paesi con risorse limitate gli immunomodulatori, come le tiopurine, rimangono un'importante terapia per il mantenimento della remissione.

Dopo somministrazione orale, le tiopurine entrano in una complessa serie di vie metaboliche enzimatiche, che sono la chiave per produrre metaboliti attivi, responsabili dell'efficacia terapeutica: essi infatti, durante la divisione cellulare, vengono incorporati nel DNA a doppio filamento, provocando l'interruzione della sintesi dell'acido nucleico e l'apoptosi cellulare. Sfortunatamente, sono associati ad un rischio significativo di complicanze: tra le più pericolose c'è la leucopenia, che è strettamente legata al profilo farmacogenetico dell'individuo. La tolleranza alle tiopurine varia ampiamente tra le diverse popolazioni in base al loro profilo farmacogenetico. Le varianti del gene della tiopurina S-metiltransferasi (TPMT) hanno una correlazione stretta con un'aumentata incidenza di mielotossicità e studi hanno dimostrato che la genotipizzazione di TPMT prima della terapia con tiopurine riduce il rischio di effetti avversi. Nonostante la mielotossicità indotta da tiopurine sia più comunemente osservata tra gli asiatici rispetto ai caucasici, la prevalenza delle varianti del gene TPMT sembra essere rara nelle popolazioni asiatiche: la frequenza delle varianti di TPMT è di circa l'1–2% negli asiatici e ciò ha limitato l'utilità della genotipizzazione a carico di TPMT in queste popolazioni, procedura di cui beneficiano molto le popolazioni caucasiche. Ciò ha portato alla scoperta di un nuovo gene predisponente, NUDT15. Studi provenienti da Cina, Giappone, Hong Kong, Singapore e India hanno mostrato un'associazione significativa tra le varianti di NUDT15 (in particolare c.415C>T) e la mielotossicità indotta da tiopurine, oltre a confermare la ridotta utilità delle varianti di TPMT nel predire la mielosoppressione indotta da tiopurine in questi gruppi etnici. Al contrario, la maggior parte degli studi di questa regione ha dimostrato che l'incidenza delle varianti in NUDT15, principalmente c.415C>T, varia tra il 7,4 e il 25,7% nelle popolazioni asiatiche e predice fortemente la leucopenia. A differenza delle popolazioni di Cina, Giappone, Corea e Hong Kong, che sono in gran parte monoetniche, la Malesia è composta da tre grandi gruppi etnici: malesi, cinesi e indiani. In Malesia gli indiani provengono principalmente dall'India meridionale e dallo Sri Lanka e i cinesi vengono prevalentemente dalla Cina meridionale, dunque queste due popolazioni sono generalmente omogenee. I malesi, d'altra parte, sono più eterogenei a causa dei matrimoni interrazziali sia con i gruppi

etnici cinesi che con quelli indiani. Poiché le tiopurine sono comunemente usate come immunosoppressori nei pazienti malesi con IBD, questa ricerca mira a studiare l'associazione tra varianti di NUDT15 (c.415C>T e c.52G>A) e leucopenia in questa popolazione multietnica, verificando anche se ci siano differenze nella leucopenia associata a NUDT15 tra i tre gruppi etnici.

In seguito ad approvazione del Comitato etico del Centro medico dell'Università della Malesia (MREC-ID: 2017109-5662), sono stati reclutati, dall'Università Malaya Medical Center (UMMC), dall'Hospital University Kebangsaan Malaysia (HUKM) e dall'ospedale Selayang, da marzo 2017 a febbraio 2021, 140 pazienti con IBD, diagnosi confermata da standard clinici, endoscopici, criteri radiologici e istologici. Previo consenso informato dei pazienti, caratteristiche demografiche e cliniche, come sesso, età, età alla diagnosi, sottotipo di IBD (malattia di Crohn [CD], colite ulcerosa [UC] o IBD-non classificata [IBD-U]), durata e dosaggio di tiopurina terapia, peso, farmaci concomitanti e risultati del sangue, sono stati raccolti al momento del reclutamento nello studio. I pazienti con esposizione insufficiente alle tiopurine (dose massima < 1,0 mg/kg/giorno) senza segni di mielotossicità sono stati esclusi dall'analisi finale. Dopo l'inizio della terapia con tiopurine, l'emocromo completo è stato rivisto settimanalmente nel primo mese e poi ogni 3 mesi dopo l'aumento della dose. Tipicamente, la dose iniziale di azatioprina (AZA) era di 50 mg/die ed è stata successivamente aumentata a 1,5-2 mg/kg/die. I pazienti che hanno sviluppato nausea con AZA sono passati alla mercaptopurina (MP) a dosi fino a 1,5 mg/kg/die. La leucopenia è stata definita come una conta dei globuli bianchi (WBC) < 3.000/ $\mu$ l.

Per l'analisi genetica il campione è stato raccolto dai pazienti reclutati durante prelievi di sangue di routine. Il DNA genomico è stato estratto dal sangue intero, utilizzando il DNeasy® Blood & Tissue Kit secondo il protocollo del produttore. La qualità e la concentrazione del DNA sono state convalidate con lo spettrofotometro Nanodrop™ 2000. La genotipizzazione di NUDT15 c.415C > T (rs116855232), NUDT15 c.52G > A (rs147390019), TPMT c.719A > G (rs1142345) e TPMT c.460G > A (rs1800460) è stata eseguita con gli SNP Taqman®. I dati poi sono stati analizzati mediante il programma SPSS Statistics v.26.0, utilizzando test non parametrico per le variabili continue e test del  $\chi^2$  o test esatto di Fisher per le variabili categoriche.

Tutti i 140 pazienti sono stati sottoposti all'analisi delle varianti di TPMT e NUDT15. La frequenza complessiva della variante TPMT c.719A > G (rs1142345) era del 3,6% (n = 5), mentre TPMT c.460G > A non era presente nella coorte di studio. La frequenza complessiva delle varianti NUDT15 c.415C > T e NUDT15 c.52G > A era rispettivamente del 12,8% (n = 18) e dell'1,4% (n = 2). Tuttavia, solo 102 pazienti con sufficiente esposizione alle tiopurine sono stati inclusi per l'analisi finale dell'associazione tra varianti genetiche e leucopenia. Dei 102 pazienti, 19 (18,6%) pazienti hanno manifestato leucopenia durante il trattamento con tiopurine non c'era correlazione con i sottotipi di IBD, età, peso corporeo, sesso, etnia e dosaggio della terapia. Le tiopurine sono state sospese a una mediana di 5,0 mesi (range interquartile 8,0) nei pazienti che hanno sviluppato leucopenia. Quattro dei cinque pazienti che presentavano una variante TPMT c.719A > G (rs1142345) sono stati analizzati per la leucopenia. Solo un paziente (25%) ha sviluppato leucopenia. I restanti 18 pazienti che hanno sviluppato leucopenia presentavano TPMT *wild type*. Al contrario, le varianti di NUDT15 erano significativamente più comuni negli individui che hanno sviluppato leucopenia (odds ratio [OR] = 41,49, IC 95%, 9,55–180,28, p <0,001) dopo la terapia con tiopurine. Dieci dei 19 pazienti con leucopenia erano eterozigoti per NUDT15 c.415C > T mentre un paziente era omozigote per NUDT15 c.415C > T, un maschio cinese di 25 anni (78 kg) che aveva iniziato con 100 mg di AZA (1,3 mg/kg) e ha sviluppato una profonda sepsi neutropenica e alopecia che ha richiesto antibiotici e fattore stimolante le colonie di granulociti (GCSF) per 2 settimane. Altri due pazienti avevano NUDT15 c.52G > A variante. Non è stata osservata la co-presenza di varianti di TPMT e NUDT15 in questa coorte. Nessuna variante TPMT o NUDT15 è stata identificata in cinque (26,3%) dei 19 pazienti che hanno sviluppato leucopenia indotta da tiopurine. Individualmente, NUDT15 c.415C > T aveva una sensibilità e una specificità rispettivamente del 57,9% e del 94,0% (OR = 21,45, IC 95% 5,94–77,41, p <0,001) nel predire la leucopenia indotta da tiopurina mentre NUDT15 c.52G > A sono stati osservati solo in pazienti con leucopenia. In combinazione, entrambe le varianti di NUDT15 avevano una sensibilità e una specificità rispettivamente del 68,4 e del 94% nel predire la leucopenia indotta dalla tiopurina (OR = 33,80, IC 95% 8,99–127,05, p <0,001): dunque le varianti NUDT15 predicevano fortemente la

leucopenia in questa popolazione. Tra i pazienti con leucopenia ( $n = 19$ ), la presenza di varianti di NUDT15 ( $n = 13$  inclusi sia NUDT15 c.415C > T che NUDT15 c.52G > A) prediceva anche un esordio precoce di leucopenia (mediana = 2 mesi, range = 0,5–12 mesi) rispetto ai pazienti con NUDT15 *wild-type* (mediana = 5,5 mesi, range = 4–24 mesi;  $p = 0,045$ ).

Questo studio mostra che la prevalenza di NUDT15 c.415C > T è del 12,8% nei pazienti malesi con IBD. Nella popolazione multietnica presa in esame, la sensibilità predittiva di NUDT15 c.415C > T per la leucopenia era del 57,9%. L'altra variante, NUDT15 c.52G > A, aveva una prevalenza molto più bassa ed è stata trovata solo tra l'etnia cinese.

Considerando che la popolazione osservata è multietnica, il gruppo di ricerca ha anche accertato in modo specifico se le varianti NUDT15 predicessero la leucopenia in tutti i tre principali sottogruppi etnici in Malesia o solo in alcuni gruppi etnici. Il presente studio ha mostrato chiaramente che le varianti NUDT15 (c.415C > T e c.52G > A) predicevano fortemente la leucopenia non solo nel gruppo etnico cinese ma anche nel gruppo etnico indiano. Numericamente, le varianti di NUDT15 non sembravano essere predittive nei malesi, dove solo 1 paziente (25%) con leucopenia presentava mutazioni NUDT15. Rispetto ai cinesi e agli indiani, che avevano una percentuale predittiva rispettivamente dell'87,5 e del 75%, le varianti NUDT15 non erano legate in maniera statisticamente significativa al rischio di leucopenia nei malesi. Nonostante questo studio abbia un limite nelle piccole dimensioni del campione considerato emerge l'importanza di sottoporre i pazienti, prima dell'inizio della terapia con tiopurine, ad uno screening per le mutazioni NUDT15 identificate in considerazione dell'elevata sensibilità e specificità.

Le varianti di NUDT15 predicono fortemente la leucopenia indotta dalle tiopurine in una popolazione multietnica del sud-est asiatico di pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali, in particolare tra i cinesi e gli indiani.

**Parole chiave:** NUDT15, malattia infiammatoria cronica intestinale, leucopenia, polimorfismo genetico, tiopurine

**Riferimento bibliografico:**

[Khoo X-H et al. Front Med 2022, 9:880937](#)

**DIMINUZIONE DELLE CONCENTRAZIONI DI INFILIXIMAB IN PAZIENTI CON PATOLOGIE INFIAMMATORIE INTESTINALI CHE PRESENTANO RIPETIZIONI IN TANDEM A NUMERO VARIABILE NEL RECETTORE NEONATALE FC O LA VARIANTE GENOTIPICA HLADQA1\*05G>A**

A cura della Dott.ssa Paola Rispoli

L'uso dell'infliximab per le patologie infiammatorie intestinali (IBD) è un argomento ampiamente dibattuto. Una maggiore esposizione dell'organismo a tale farmaco è associata con migliori risultati clinici; tuttavia, l'eliminazione dell'infliximab dal sistema circolatorio può risultare in una clearance difficilmente prevedibile, con una risposta terapeutica alterata. L'eliminazione di questo farmaco dal circolo ematico è dipendente da processi di proteolisi non specifica nel sistema reticolo-endoteliale; inoltre, vi è anche un processo di internalizzazione e degradazione nei lisosomi. Diverse variabili, inclusi il sesso e il peso, sono correlate alla clearance del farmaco; al contrario, le variabili farmacogenomiche spesso non vengono considerate al momento della prescrizione. Varianti nel gene HLA (*human leukocyte antigen*), quali il polimorfismo a singolo nucleotide HLADQA1\*05G>A, (rs74291249), sono state associate ad immunogenicità dell'infliximab; polimorfismi del tipo VNTR (*variable number of tandem repeats*) a carico del gene codificante per FCGRT (*fragment crystallisable of IgG receptor and transporter*) sono stati associati a scarsi risultati clinici. Il meccanismo con cui il gene HLA influenza la farmacocinetica dell'infliximab è sconosciuto, ma si pensa che l'immunogenicità nelle persone con tali varianti possa essere la conseguenza o la causa di basse concentrazioni del farmaco. Il gene FCGRT codifica per il recettore neonatale Fc (FcRn), responsabile del

riciclo delle IgG e dell'infliximab. Attraverso il suo legame con l'endosoma acido, FcRn protegge l'infliximab dalla degradazione nel lisosoma, permettendone il rientro nella circolazione sistemica e aumentandone l'emivita. Le VNTR del gene codificante per FCGRT portano ad un alterato legame di FcRn alle IgG umane; tale effetto è in relazione al numero di ripetizioni in tandem presenti. Lo scopo di questo studio è la valutazione dell'impatto delle VNTR a carico di FCGRT e del polimorfismo HLADQA1\*05G>A di HLA sulle concentrazioni dell'infliximab durante la fase di mantenimento della terapia in pazienti con IBD. L'ipotesi alla base dello studio è che sia le VNTR di FCGRT che il polimorfismo HLADQA1\*05G>A possano essere degli importanti determinanti delle basse concentrazioni di infliximab riscontrate nella fase di mantenimento. Inoltre, obiettivi secondari includono la valutazione dell'effetto di altre covariate, oltre al genotipo, sulle basse concentrazioni di infliximab durante la fase di mantenimento, così come la valutazione dell'impatto della contemporanea presenza delle due mutazioni indicate.

Per lo studio sono stati arruolati pazienti con IBD di almeno 18 anni di età, che hanno ricevuto infliximab, con eventuale uso combinato di altri farmaci, durante la fase di mantenimento del trattamento. Il protocollo è stato approvato dal *Western University Health Sciences Research Ethics Board*, in accordo con il *Tri-Council Policy Statement* (108909). Le variabili cliniche considerate includono età, sesso, peso, diagnosi di IBD, durata della patologia, terapie utilizzate e concentrazioni di albumina e di proteina C reattiva. Un campione di sangue è stato prelevato per tutti i partecipanti immediatamente prima dell'infusione di infliximab, in modo da misurare le concentrazioni del farmaco e l'eventuale presenza di anticorpi contro di esso. Un ulteriore campione ematico è stato raccolto al momento dell'arruolamento dei pazienti per l'estrazione del DNA e la determinazione dei genotipi per le VNTR di FCGRT e per il polimorfismo HLADQA1\*05G>A. Il DNA è stato estratto dal sangue e amplificato con la reazione a catena della polimerasi, usando 0.5 µL di primers forward e reverse in grado di legarsi alla regione con il numero variabile di ripetizioni in tandem del promotore di FCGRT. La sequenza di DNA amplificata è stata purificata usando il QIAquick PCR Purification Kit (Qiagen) e le sequenze sono state poi confermate con il sequenziamento di Sanger. Il genotipo dei partecipanti per le VNTR di FCGRT è stato determinato comparando le loro sequenze di DNA con una sequenza di riferimento presente in letteratura. Precisamente, l'allele *wild-type* (VNTR3) contiene tre ripetizioni in tandem note come BHH, mentre l'allele mutante (VNTR2) contiene 2 ripetizioni in tandem note come BH. Le sequenze ripetute indicate come B e H sono rispettivamente: 5'-CCCGGACTCCTGGTCCGAGGAAGAGCGGTTGGGG-3' e 5'-CCCGGACTCCTGGTCCGAGGAAGAGCGGTTGGGG-3'. Un saggio TaqMan per la discriminazione degli alleli (Applied Biosystems) è stato utilizzato per determinare la presenza del polimorfismo rs74291249 a carico di HLA di tipo 2. Riguardo i campioni di sangue, le concentrazioni di infliximab sono state quantificate mediante saggio ELISA (Abcam); nel caso di concentrazioni dei campioni al di sotto del limite più basso di sensibilità del test, una valutazione degli anticorpi contro l'infliximab è stata effettuata usando un test ELISA anti-infliximab (Abcam).

L'analisi statistica è stata effettuata usando Graphpad Prism 9.0. La statistica descrittiva è stata usata per riassumere le caratteristiche dei partecipanti, dove le variabili continue sono rappresentate da una media con una deviazione standard o una media con il range interquartile. Il Mann-Whitney U test è stato usato per comparare le concentrazioni pre-dose di infliximab durante la fase di mantenimento tra i gruppi con i diversi genotipi. Inoltre, l'ANOVA ad una via con la correzione di Bonferroni è stata usata per comparare le differenze nelle concentrazioni di infliximab durante la fase di mantenimento, basandosi sulla presenza di nessuna, una o due variazioni nelle VNTR di FCGRT e HLADQA1\*05G>A. La regressione lineare multipla è stata usata per valutare l'effetto di altre covariate sulle concentrazioni di infliximab tra i gruppi con i diversi genotipi. Un p value < 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

Un totale di 156 partecipanti è stato incluso nell'analisi finale. Di questi, riguardo il polimorfismo del tipo VNTR di FCGRT, 81.4% (n=127) era *wild-type* (VNTR3/3), 17.3% (n=27) aveva il genotipo VNTR2/3 e 1.3% (n=2) aveva il genotipo VNTR2/2. Dato il basso numero di partecipanti con il genotipo VNTR2/2, i genotipi VNTR2/3 e VNTR2/2 sono stati combinati e chiamati collettivamente col nome di "variante". I partecipanti con tale genotipo, in confronto ai *wild-type*, erano principalmente donne (82.6% vs 53.5%; p<.01) e avevano ricevuto la terapia di combinazione (89.7% vs 47.2%; p<.0001). Invece, la distribuzione del polimorfismo

HLADQA1\*05G>A era la seguente: 55.1% (n=86) era *wild-type* (G/G), il 26.9% (n=42) era eterozigote (G/A) e il 18% (n=28) era omozigote (A/A). Riguardo questo polimorfismo, tra i partecipanti con il genotipo variante c'era una maggiore frequenza di diagnosi di malattia di Crohn in confronto ai *wild-type* (35.9% vs 18.5%; p=.016). Inoltre, le donne presentavano una più alta concentrazione media di infliximab in confronto agli uomini (7.21 µg/mL; IQR, 6.36 µg/mL vs 4.90 µg/mL; IQR, 6.35 µg/mL; p=.045). Le concentrazioni medie di infliximab, dopo una dose endovenosa di 5 mg/kg ogni 8 settimane, erano significativamente più basse nei partecipanti con i genotipi VNTR2/3 e VNTR2/2 in confronto ai *wild-type* (*wild-type*, 7.00 µg/mL vs individui con variante, 4.14 µg/mL; p=.0027). Le concentrazioni medie di infliximab erano significativamente più basse anche nei partecipanti con la variante HLADQA1\*05G>A, sia in omozigosi che in eterozigosi, in confronto ai *wild-type* (individui con variante 4.73 µg/mL vs *wild-type* 7.85 µg/mL; p=.0006). Dopo aver effettuato aggiustamenti sulla base di età, sesso, concentrazioni di proteina C reattiva e albumina, presenza di anticorpi contro l'infliximab e uso di terapia di combinazione, le VNTR di FCGRT erano ancora significativamente associate con minori concentrazioni di infliximab. I partecipanti con la variante presentavano una diminuzione di 3.52 µg/mL (±1.07) nelle concentrazioni di infliximab (p=.0012); invece, quelli con il polimorfismo HLADQA1\*05G>A presentavano una diminuzione di 1.88 µg/mL (±0.85) in confronto ai *wild-type*. Inoltre, in coloro che presentavano nel contempo le varianti del tipo VNTR in FCGRT e il polimorfismo HLADQA1\*05G>A è stata riscontrata un'ulteriore riduzione delle concentrazioni di infliximab durante la fase di mantenimento in confronto ai *wild-type* (*wild-type*, 8.96 µg/mL vs individui con entrambe le varianti, 0.86 µg/mL; p=.001).

Precedenti studi avevano indicato una correlazione tra il genotipo VNTR2/3 e minori concentrazioni di infliximab durante la fase di induzione. Nel presente studio è stata riscontrata una cumulativa diminuzione nelle concentrazioni di infliximab durante la fase di mantenimento nei soggetti che presentavano le varianti a carico di FCGRT e il polimorfismo HLADQA1\*05G>A, e questo è il primo studio a riportare tale effetto combinato. Inoltre, l'associazione tra le varianti a carico di FCGRT e il polimorfismo HLADQA1\*05G>A e la riduzione delle concentrazioni di farmaco durante la fase di mantenimento si manteneva anche dopo aver effettuato aggiustamenti sulla base di altri fattori (per esempio, concentrazioni di albumina e proteina C reattiva, terapia di combinazione) che influiscono sulla farmacocinetica dell'infliximab. In generale, la valutazione delle concentrazioni di infliximab durante la fase di mantenimento, e anche l'esecuzione di studi farmacocinetici, potrebbero aiutare a trovare ulteriori indizi sull'impatto di possibili determinanti genetici. Inoltre, dal momento che l'infliximab ha una complessa farmacocinetica e farmacodinamica, la valutazione di una combinazione di diversi fattori, inclusi determinati farmacogeni, potrebbe portare a una più precisa scelta della corretta dose di farmaco.

Le VNTR di FCGRT e il polimorfismo HLADQA1\*05G>A sono associati con minori concentrazioni di infliximab durante la fase di mantenimento, soprattutto quando entrambe le varianti sono presenti nel contempo.

**Parole chiave:** infliximab, polimorfismo a singolo nucleotide, farmacogenetica, patologie infiammatorie intestinali

#### Riferimento bibliografico

[Choi B](#) et al. *Inflamm Bowel Dis* 2022 Sep 16 Epub ahead of print.



#### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: tel. 02-29520311.

[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

## SIF – FARMACOGENETICA

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

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

<https://www.sifweb.org/gruppi-di-lavoro/gdl-farmacogenetica>

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 Anna Parzianello (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisano (Università di Cagliari) Dott.ssa Paola Rispoli (Università di Trieste)
Web Editor	Dott.ssa Adele Tangolo (Segreteria SIF)

## [Archivio SIF-Farmacogenetica](#)

## DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazione delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono,

pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF–Farmacogenetica" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

#### RICEZIONE NEWSLETTER

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

---