

Relazione sull'attività scientifica del Centro di Ricerca Interdipartimentale di Farmacogenetica e Farmacogenomica (CRIFF)

Anno di costituzione: 2009

Presidente: Prof. Armando Genazzani

Consiglio Scientifico: Prof. Ilario Viano (Decano), Prof. Giorgio Bellomo, Prof.ssa Sandra Brunelleschi, Prof. Pier Luigi Canonico, Prof. Fabrizio Condorelli, Prof. Armando Genazzani.

Docenti afferenti al Centro: Giorgio Bellomo, Sandra Brunelleschi, Pier Luigi Canonico, Donato Colangelo, Fabrizio Condorelli, Sandra D'Alfonso, Luigia Grazia Fresu, Gianluca Gaidano, Armando Genazzani, Mara Giordano, Mariagrazia Grilli, Giorgio Grosa, Marco Orsetti, Maurizio Rinaldi, Roberta Rolla, Davide Rossi, Salvatore Terrazzino, Ilario Viano.

SITO WEB NON UFFICIALE: WWW.FARMACOGENETICANOVARA.IT

RELAZIONE DEL PRESIDENTE SUL PASSATO, PRESENTE E FUTURO DEL CRIFF

IL CRIFF è stato costituito nel 2009 per valorizzare il patrimonio di know-how dell'Ateneo in tema di biomarker, di farmacologia e di genetica e per creare sinergie tra i diversi gruppi che si occupano di queste tematiche. Ne fanno parte, infatti, leader internazionali nei propri campi.

Come si può leggere nella relazione scientifica dell'attività scientifica, il Centro è stato di successo scientifico, con numerose pubblicazioni sulle migliori riviste internazionali. Questo è stato il suo maggior punto di forza e la ragione per la quale il presidente ritiene che debba essere mantenuto. Inoltre, essendo la strumentazione d'avanguardia una delle maggiori necessità di coloro che lavorano in questo campo, il Centro potrebbe nel futuro essere un luogo comune in cui convogliare risorse per questo obiettivo.

Le relazioni del CRIFF sono state annualmente redatte ma non si è proceduto al rinnovo degli organi statutari né a formali riunioni del consiglio Direttivo (vi sono state ovviamente incontri informali).

D'altra parte, il Centro in questi anni non è necessariamente riuscito ad aggregare le diverse anime che aderiscono al centro. Inoltre, ha aggregato altre figure (prevalentemente cliniche) senza però ufficialmente affiliarle al Centro per mera pigrizia. Sono quindi presenti in molte pubblicazioni del Centro docenti del nostro Ateneo che non fatto ufficialmente parte del CRIFF.

Lo Statuto del Centro è probabilmente da rivisitare alla luce dei nuovi regolamenti e leggi e per permettere ai docenti di confermare la propria affiliazione annualmente. In conclusione, il Presidente ritiene che il centro debba essere mantenuto, si debba procedere alla revisione dello statuto, ad una nuova elezione degli organi statutari e ad una ricognizione sui docenti che vorranno mantenere l'affiliazione e/o vorranno afferire al Centro per la prima volta.

RELAZIONE SULLE ATTIVITÀ SCIENTIFICHE SVOLTE DAL 2009 AL 2015

L'attività del CRIFF si è focalizzata alla promozione e sviluppo di collaborazioni scientifiche interdisciplinari di base, traslazionale e applicata nel campo della farmacogenetica e farmacogenomica. In collaborazione con centri clinici nazionali o esteri, il CRIFF ha svolto studi retrospettivi e/o prospettici allo scopo di identificare/validare polimorfismi genici di potenziale utilità clinica.

L'approccio sperimentale utilizzato è stato quello dei "geni candidati", basato sulla selezione "a priori" di specifici polimorfismi in geni noti per il loro coinvolgimento nella farmacocinetica e/o farmacodinamica o con valore patofisiologico, ed analizzati in relazione ad un determinato fenotipo o outcome clinico di interesse.

Parallelamente alla conduzione degli studi di associazione genetica, è stato inoltre utilizzato un approccio statistico basato sulla metanalisi per verificare la validità clinica di potenziali biomarkers farmacogenetici. La metanalisi si presta bene a questo scopo, essendo un insieme di tecniche statistiche quantitative che si propone di combinare i risultati ottenuti a partire da studi diversi, condotti su un determinato argomento, allo scopo di ottenere una stima quantitativa dell'effetto globale di un particolare intervento o variabile su una determinato outcome clinico.

Nello specifico sono state affrontate le seguenti aree di ricerca:

Farmacogenetica dell'emicrania e della Medication Overuse Headache (MOH). I triptani rappresentano i farmaci di prima scelta per le crisi emicraniche di intensità moderata e grave. L'abuso nell'utilizzo di triptani o di altri farmaci utilizzati nel trattamento sintomatico dell'attacco emicranico può determinare in alcuni pazienti emicranici o con cefalea muscolo-tensiva la comparsa di una cefalea indotta da farmaci, nota anche come "medication overuse headache" (MOH). In collaborazione con la Divisione di Neurologia dell'Ospedale Maggiore di Novara e l'I.R.C.C.S. Fondazione Istituto Neurologico "Casimiro Mondino" di Pavia, sono state allestite tre banche DNA costituite rispettivamente da pazienti emicranici in trattamento con triptani, pazienti con MOH e soggetti sani di controllo. Nell'ambito di questa linea di ricerca è stato valutato il ruolo di polimorfismi in geni appartenenti al sistema serotonergico e dopaminergico sia come fattori predittivi della risposta ai triptani, sia come fattori di suscettibilità per lo sviluppo di MOH.

Farmacogenetica dei farmaci immunosoppressori. L'individuazione della dose ottimale di farmaci immunosoppressori è cruciale nella pratica clinica dei trapianti d'organo, al fine di minimizzare la comparsa degli effetti avversi e mantenere inalterata l'efficacia del trattamento. In quest'ambito di ricerca abbiamo valutato l'ipotesi che polimorfismi nei geni responsabili del metabolismo e del trasporto degli inibitori delle calcineurine possano essere determinanti della dose di tacrolimus necessaria per il raggiungimento della concentrazione ematica raccomandata e/o dell'outcome clinico in pazienti con trapianto di rene. I risultati ottenuti hanno confermato il ruolo cruciale di un

polimorfismo del gene metabolizzatore CYP3A5 nel dosaggio ottimale di tacrolimus. Tali risultati sono rilevanti per la messa a punto di un algoritmo comprendente sia fattori genetici che clinici, analogamente a quanto fatto per l'anticoagulante warfarin, predittivo della dose iniziale di tacrolimus in pazienti con trapianto di rene.

Radiogenetica nel carcinoma della mammella. Attualmente non si conoscono marcatori biologici in grado di identificare le pazienti con carcinoma della mammella a rischio di tossicità cutanea in seguito a trattamento radiante. In collaborazione con la SCDU di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità di Novara, sono stati condotti studi clinici di associazione al fine di identificare determinanti genetici della tossicità cutanea, sia acuta che tardiva, in pazienti sottoposte a radioterapia adiuvante dopo chirurgia conservativa nel carcinoma della mammella. Specificatamente è stato valutato il ruolo predittivo di polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) in geni coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA, nello stress ossidativo e nella risposta infiammatoria. L'approccio utilizzato è di potenziale utilità per la costruzione di algoritmi predittivi del rischio di radiotossicità e quindi, in ultima analisi, all'elaborazione di un piano di trattamento radioterapico personalizzato.

Neuropatia periferica indotta da oxaliplatino. La neuropatia periferica è riconosciuta essere uno tra gli eventi avversi non ematologici più importanti e dose-limitanti del trattamento con oxaliplatino. Nell'ambito di uno studio clinico prospettico multicentrico è stata allestita una banca DNA di pazienti con carcinoma del colon-retto. In questo contesto è stata valutata l'associazione tra SNPs appartenenti a geni candidati di rilevanza neurologica con il rischio di neuropatia periferica indotta dal trattamento con oxaliplatino. I risultati ottenuti hanno evidenziato il coinvolgimento di un polimorfismo del gene SCN4A che codifica la subunità alfa-1 del canale per il sodio, mentre non hanno confermato l'associazione con le varianti descritte in uno studio precedente. Il CRIFF è attualmente partner nell'ambito di uno studio clinico di fase II, multicentrico, randomizzato, placebo controllato, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza di E-52862 nel ridurre l'incidenza e la gravità della neuropatia periferica indotta da oxaliplatino nei pazienti in trattamento per cancro del colon-retto (Codice dello studio ESTEVE-SIGM-202; Sponsor: Laboratorios del Dr. Esteve, S.A).

Validazione di markers farmacogenetici: revisioni sistematiche e metanalisi. Nel corso del triennio, sono state condotte 3 revisioni sistematiche con meta-analisi. La prima ha riguardato l'impatto di due varianti in geni coinvolti nel metabolismo e trasporto di tacrolimus (CYP3A5 e ABCB1) sui livelli ematici di farmaco e sull'incidenza di rigetto acuto in pazienti con trapianto di rene. La seconda meta-analisi ha valutato in pazienti oncologi l'associazione di polimorfismi nel gene DPYD con l'insorgenza di tossicità grave da fluoropirimidine. Nella terza meta-analisi è stata valutata l'associazione tra l'allele HLA-B*57:01 e rischio di ipersensibilità ad abacavir al fine di stimare l'accuratezza diagnostica del test. Le stime ottenute in termini di sensibilità e specificità dei tests costituiscono il punto di partenza per determinare il rapporto costo-benefico dello screening genetico nella pratica clinica.

Fondi scientifici ottenuti in bandi competitivi

2013-2015 Grant della Fondazione Cariplo: “Understanding the pathogenesis of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity”.

2013-2015 Grant del Ministero della Salute: “Vitamin D deficiency and obesity after kidney transplantation: multicenter study on gene environment interactions leading to complex phenotypes in a human system associated with cardiovascular events and graft rejection”.

Pubblicazioni 2009-2015 su riviste internazionali indicizzate su Pubmed

1: Terrazzino S, Argyriou AA, Cargnin S, Antonacopoulou AG, Briani C, Bruna J, Velasco R, Alberti P, Campagnolo M, Lonardi S, Cortinovis D, Cazzaniga M, Santos C, Kalofonos HP, Canonico PL, Genazzani AA, Guido Cavaletti G. (2015). *Genetic determinants of chronic oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: a genome-wide study replication and meta-analysis*. J Peripher Nerv Syst. In press.

2: Cargnin S, Pautasso C, Viana M, Sances G, Mittino D, Cantello R, Cristina Tassorelli C, Nappi G, Terrazzino S (2015). *Association of RAMP1 rs7590387 with the risk of migraine transformation into medication overuse headache*. Headache; DOI:10.1111/head.12559.

3: Da Cas R, Nigro A, Terrazzino S, Sances G, Viana M, Tassorelli C, Nappi G, Cargnin S, Pisterna A, Traversa G, Genazzani AA. (2014). *Triptan use in Italy: Insights from administrative databases*. Cephalalgia; DOI: 10.1177/0333102414550419.

4: Cargnin S, Viana M, Sances G, Bianchi M, Ghiotto N, Tassorelli C, Nappi G, Canonico PL, Genazzani AA, Terrazzino S. (2014). *Combined effect of common gene variants on response to drug withdrawal therapy in medication overuse headache*. Eur J Clin Pharmacol; 70:1195-202.

5: Cargnin S, Jommi C, Canonico PL, Genazzani AA, Terrazzino S. (2014). *Diagnostic accuracy of HLA-B*57:01 screening for the prediction of abacavir hypersensitivity and clinical utility of the test: a meta-analytic review*. Pharmacogenomics; 15:963-76.

6: Cargnin S, Viana M, Ghiotto N, Bianchi M, Sances G, Tassorelli C, Nappi G, Canonico PL, Genazzani AA, Terrazzino S. (2014). *Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy*. Eur J Neurol; 21:989-95.

7: Viana M, Terrazzino S, Genazzani AA, Grieco GS, Cargnin S, Santorelli FM, Pierelli F, Tassorelli C, Nappi G, Di Lorenzo C. (2014). *Pharmacogenomics of episodic migraine: time has come for a step forward*. Pharmacogenomics;15:541-9.

- 8:** Cargnin S, Viana M, Mittino D, Bellomo G, Tassorelli C, Nappi G, Canonico PL, Terrazzino S. (2014). *Lack of association between GRIA1 polymorphisms and haplotypes with migraine without aura or response to triptans*. *Neurol Sci*; 35:421-7.
- 9:** Argyriou AA, Cavaletti G, Antonacopoulou A, Genazzani AA, Briani C, Bruna J, Terrazzino S, Velasco R, Alberti P, Campagnolo M, Lonardi S, Cortinovis D, Cazzaniga M, Santos C, Psaromyalou A, Angelopoulou A, Kalofonos HP. (2013). *Voltage-gated sodium channel polymorphisms play a pivotal role in the development of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: results from a prospective multicenter study*. *Cancer*; 119:3570-7.
- 10:** Cargnin S, Magnani F, Viana M, Tassorelli C, Mittino D, Cantello R, Sances G, Nappi G, Canonico PL, Genazzani AA, Raffaelli W, Terrazzino S. (2013). *An opposite-direction modulation of the COMT Val158Met polymorphism on the clinical response to intrathecal morphine and triptans*. *J Pain*; 14:1097-106.
- 11:** Terrazzino S, Cargnin S, Del Re M, Danesi R, Canonico PL, Genazzani AA. (2013). *DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta-analysis*. *Pharmacogenomics*; 14:1255-72.
- 12:** Quaglia M, Terrazzino S, Boldorini R, Stratta P, Genazzani AA. (2013). *Severe acute nephrotoxicity in a kidney transplant patient despite low tacrolimus levels: a possible interaction between donor and recipient genetic polymorphisms*. *J Clin Pharm Ther*; 38:333-6.
- 13:** Viana M, Genazzani AA, Terrazzino S, Nappi G, Goadsby PJ. (2013). *Triptan nonresponders: do they exist and who are they?* *Cephalalgia*; 33:891-6.
- 14:** Terrazzino S, Quaglia M, Stratta P, Canonico PL, Genazzani AA. (2012). *The effect of CYP3A5 6986A>G and ABCB1 3435C>T on tacrolimus dose-adjusted trough levels and acute rejection rates in renal transplant patients: a systematic review and meta-analysis*. *Pharmacogenet Genomics*; 22:642-5.
- 15:** Terrazzino S, La Mattina P, Masini L, Caltavuturo T, Gambaro G, Canonico PL, Genazzani AA, Krengli M. (2012). *Common variants of eNOS and XRCC1 genes may predict acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy after breast conserving surgery*. *Radiother Oncol*; 103:199-205.
- 16:** Stratta P, Quaglia M, Cena T, Antoniotti R, Fenoglio R, Menegotto A, Ferrante D, Genazzani A, Terrazzino S, Magnani C. (2012) *The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation*. *Eur J Clin Pharmacol*; 68:671-80.
- 17:** Terrazzino S, La Mattina P, Gambaro G, Masini L, Franco P, Canonico PL, Genazzani AA, Krengli M. (2012). *Common variants of GSTP1, GSTA1, and TGFβ1 are*

associated with the risk of radiation-induced fibrosis in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 83:504-11.

18: Terrazzino S, Tassorelli C, Sances G, Allena M, Viana M, Monaco F, Bellomo G, Nappi G, Canonico PL, Genazzani AA. (2012). *Association of haplotype combination of serotonin transporter gene polymorphisms with monthly headache days in MOH patients. Eur J Neurol; 19:69-75.*

19: Terrazzino S, Sances G, Balsamo F, Viana M, Monaco F, Bellomo G, Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G, Canonico PL, Genazzani AA. (2010). *Role of 2 common variants of 5HT2A gene in medication overuse headache. Headache;50:1587-96.*

20: Terrazzino S, Viana M, Floriddia E, Monaco F, Mittino D, Sances G, Tassorelli C, Nappi G, Rinaldi M, Canonico PL, Genazzani AA. (2010). *The serotonin transporter gene polymorphism STin2 VNTR confers an increased risk of inconsistent response to triptans in migraine patients. Eur J Pharmacol;641:82-7.*