



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

D-MEM



PhD-UNIMI

Doctorate program
Milan
**EXPERIMENTAL
MEDICINE**

TITOLO: "Integrazione di dati farmacogenomici e farmacometabolomici per una terapia oppioide personalizzata contro il dolore da cancro avanzato"

DESCRIZIONE DEL PROGETTO:

I pazienti con cancro avanzato solitamente ricevono una terapia analgesica a base di oppioidi. Purtroppo, alcuni pazienti non traggono benefici da questo trattamento analgesico e/o sperimentano effetti collaterali come nausea e vomito. Studi di farmacogenetica hanno suggerito che questa variabilità interindividuale nella risposta è dovuta a variazioni genetiche nei geni coinvolti nell'azione o nel metabolismo degli oppioidi, ma finora questi dati non sono abbastanza robusti per sostenere lo sviluppo di linee guida cliniche per una terapia oppioide personalizzata. Crediamo che siano necessari nuovi approcci omici integrati per identificare nuovi marcatori per la risposta agli oppioidi e la comparsa di effetti collaterali.

L'obiettivo di questo progetto è quello di combinare informazioni genetiche germinali (a livello di tutto il genoma) e dati metabolici, utilizzando algoritmi di apprendimento automatico, per identificare marcatori clinicamente rilevanti per un trattamento oppioide personalizzato dei pazienti con cancro avanzato.

Abbiamo quasi completato il reclutamento dei pazienti, per un totale di 2300 casi, e la raccolta delle relative informazioni cliniche, come, ad esempio, dei parametri di valutazione dell'efficacia del trattamento (es. la media delle differenze di intensità del dolore tra il basale e ogni valutazione di follow-up (APID) o il sollievo dal dolore) e delle misurazioni relative alla tossicità (es. un punteggio composito nausea-vomito (NVS)).

Stiamo procedendo con la genotipizzazione di più di 900.000 varianti genetiche (varianti a singolo nucleotide, SNP), nell'intera serie di pazienti, utilizzando degli SNP-array Axiom (Precision Medicine Research Arrays). Le varianti genetiche associate al sollievo dal dolore o alla nausea-vomito saranno identificate tramite regressione logistica o lineare. Inoltre, i metodi di apprendimento automatico saranno applicati per identificare interazioni significative tra gli SNP, associate all'efficacia e alla tossicità degli oppioidi.

Il plasma di circa 200 pazienti reclutati prospetticamente sarà profilato metabolicamente usando la spettrometria di massa accoppiata alla cromatografia liquida. Utilizzando l'analisi discriminante dei minimi quadrati parziali, confronteremo i profili metabolici tra i pazienti che hanno avuto una buona risposta agli oppioidi e quelli invece che non hanno avuto beneficio dalla terapia (definiti sulla base dei loro punteggi APID o di sollievo dal dolore) e tra i pazienti con alto vs. basso NVS. Queste analisi identificheranno i metaboliti associati all'efficacia e alla tossicità degli oppioidi. I metodi di apprendimento automatico saranno utilizzati anche per identificare le combinazioni di metaboliti che classificano i pazienti con buona vs. cattiva risposta agli oppioidi sia in termini di efficacia che di tossicità.

I dati omici verranno anche integrati tra loro allo scopo di identificare SNP associati a diversi livelli di metaboliti nei responders vs. non-responders e nei pazienti con alto vs. basso NVS.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

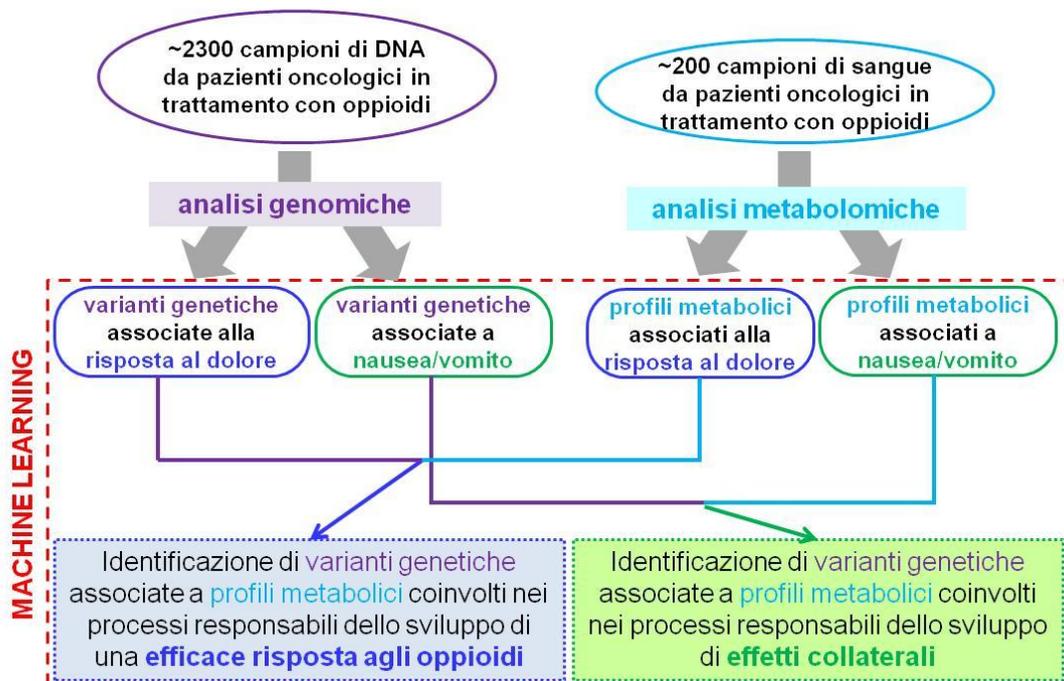
D-MEM



PhD-UNIMI

Doctorate program
Milan
**EXPERIMENTAL
MEDICINE**

Nel complesso, ci aspettiamo di identificare nuovi marcatori genetici e metabolici, o combinazioni di essi, che spieghino la variabilità interindividuale nella risposta agli oppioidi (in termini di efficacia e tossicità), che potrebbero essere utili per la gestione personalizzata dei pazienti con cancro avanzato che ricevono analgesia oppioide, al fine ultimo di migliorare la loro qualità di vita.



REQUISITI: Solide basi di genetica (in particolare, genetica di popolazione ed epidemiologia genetica), conoscenza delle metodologie di genetica e biologia molecolare, tecnologie omiche, analisi dei dati, bioinformatica, statistica medica. Forte motivazione scientifica con attitudine positiva al lavoro, soprattutto di gruppo; atteggiamento collaborativo e buone capacità relazionali e comunicative.

CONTATTO: francesca.colombo@itb.cnr.it