



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

**FACOLTA' DI SCIENZE
MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI**

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE BIOLOGICHE

TESI DI LAUREA:

“Interazioni tra Polimorfismi a Singolo Nucleotide dei geni coinvolti nella riparazione del DNA e nel metabolismo dei farmaci e la risposta alla terapia chemioterapica nel trattamento del Mieloma Multiplo: analisi con DNA microarrays”.

**RELATORE:
Dott.Stefano Landi**

**CANDIDATO:
Alessandro Filareto**

Indice

Riassunto	pag. 1
Abstract	pag. 2
Capitolo 1. Introduzione	pag. 3
1.1 Cos'è il mieloma multiplo?.....	pag. 3
1.2 Incidenza del tumore.....	pag. 10
1.3 Patofisiologia.....	pag. 11
1.3.1 Malattia dell' osso.....	pag. 12
1.3.2 Anemia.....	pag. 13
1.3.3 Ridotta funzionalità renale.....	pag. 14
1.4 Tipi di mieloma.....	pag. 14
1.5 Trattamento.....	pag. 16
1.5.1 Meccanismo di azione dei farmaci chemioterapici più comunemente usati nel trattamento del mieloma multiplo.....	pag.17
1.5.2 Chemioterapia.....	pag. 28
1.5.2.1 Terapia in fase iniziale.....	pag. 28
1.5.2.2 Se si programma una raccolta di cellule staminali.....	pag. 30
1.5.3 Il Trapianto.....	pag. 34
1.5.3.1 Terapia ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali.....	pag. 34
1.5.3.2 Malattia recidivante o refrattaria.....	pag. 36
1.5.3.3 Conclusioni sul trattamento.....	pag. 37

1.6	Patogenesi.....	pag. 38
1.6.1	Traslocazioni IgH nel mieloma multiplo.....	pag. 43
1.7	Farmacogenetica e chemioterapia tumorale.....	pag. 45
1.7.1	La resistenza ai farmaci.....	pag. 47
1.7.2	Importanza degli SNPs in farmacogenetica.....	pag. 48
1.7.3	Metabolismo dei farmaci.....	pag. 50
1.7.3.1	Enzimi di Fase I.....	pag. 51
1.7.3.2	Enzimi di Fase II.....	pag. 52
1.7.4	Riparazione del DNA.....	pag. 55
1.8	Scopo della tesi.....	pag. 62
Capitolo 2. Materiali e metodi		pag. 66
2.1	Campioni di DNA.....	pag. 66
2.2	Scelta degli SNPs.....	pag. 67
2.3	Amplificazione con PCR.....	pag. 75
2.4	Purificazione post PCR.....	pag. 76
2.5	Preparazione dei Micro-Array	pag. 77
2.6	Apex.....	pag. 77
2.7	Analisi statistica.....	pag. 79

Capitolo 3. Risultati	pag. 80
3.1 Analisi dei dati grezzi.....	pag. 80
3.1.1 Comparazione delle nostre frequenze alleliche in SNP500 e HWE.....	pag. 116
3.2 Elaborazione dei dati grezzi.....	pag. 122
3.3 Determinazione aplotipi.....	pag. 143
Capitolo 4. Discussione	pag. 150
Bibliografia	pag. 159