

RENDICONTAZIONE DIDATTICO-SCIENTIFICA DELLA DOTT.SSA GIOVANNA GENTILE

Ricercatore a tempo determinato- Tipologia B dal 01/03/2016

Settore Scientifico Disciplinare: BIO/10

Sede di servizio: Dipartimento NESMOS Facoltà di Medicina e Psicologia

Roma, 30 Ottobre 2018

ABILITAZIONE SCIENTIFICA NAZIONALE

La Dott.ssa Giovanna Gentile ha conseguito l'Abilitazione Scientifica Nazionale a Professore di II Fascia (SC 05/E1, BIOCHIMICA GENERALE) in data: 31/03/2017

ATTIVITA' DI RICERCA

La Dott.ssa Giovanna Gentile svolge la sua attività di ricerca presso il Laboratorio di Diagnostica Molecolare Avanzata dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea di Roma, occupandosi di farmacogenomica e Medicina di Precisione.

Ha focalizzato la sua ricerca sullo sviluppo di pannelli genetici utili alla previsione della efficacia e della tossicità farmacologica e sulle modalità di implementazione di tali strumenti nella pratica clinica.

In particolare, ha rivolto la sua attenzione all'analisi dei polimorfismi genetici determinanti l'alterazione dell'attività di tutte le proteine coinvolte nell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione delle principali classi farmacologiche utilizzate in ambito clinico, in particolare nel ramo oncologico, psichiatrico e internistico. L'obiettivo è stato quello di caratterizzare il profilo genetico individuale in modo da costruire la mappa metabolica del paziente: per ogni enzima coinvolto nel metabolismo farmaci è così possibile fare una previsione del livello di funzionalità, identificare le stazioni metaboliche "limitanti" e scegliere, sulla base del piano terapeutico, i farmaci più compatibili con la capacità metabolica del paziente, riducendo al minimo gli eventi avversi a favore della massima efficacia. In tal modo si fornisce al clinico uno strumento in grado di poter gestire nella maniera più idonea il paziente poli-trattato così da minimizzare gli effetti collaterali derivanti da errate interazioni farmaco-farmaco e da un genotipo correlato a una capacità metabolica sfavorevole (2, 9-10, 17).

Al fine di promuovere la diffusione della medicina di precisione e rendere più fruibile questa nuova strategia, in collaborazione con l'università Charité di Berlino, la Dott.ssa Gentile sta sviluppando un software che consenta di automatizzare la scelta terapeutica sulla base del profilo genetico individuale, dello stile di vita e delle patologie del paziente.

La Dott.ssa Gentile si è inoltre occupata di studi di correlazione genotipo-fenotipo in diversi ambiti che sono stati oggetto di pubblicazioni e che verranno di seguito esposti.

APPLICAZIONE DELLA MEDICINA DI PRECISIONE IN AMBITO PSICHIATRICO

Valutazione della propensione a tendenze suicidarie: analisi comparativa del profilo genetico individuale e di test neuro-psicologici in soggetti a rischio.

Le condotte suicidarie (CS) sono definite come atti diretti contro se stessi con l'intento di porre fine alla propria vita. Possono variare per gravità, partendo da tentativi di suicidio (TS) a bassa letalità ad atti altamente letali in cui la non-riuscita dell'atto è legata ad eventi fortuiti. Il suicidio rappresenta inoltre una grave complicanza di molti disturbi psichiatrici, essenzialmente disturbi dell'umore.

L'impatto sul sistema socio-sanitario delle CS è molto forte e può essere ridotto soltanto adottando strumenti preventivi in grado di individuare i soggetti a rischio, in modo da intervenire adeguatamente sui fattori causali (ambientali e/o neuro-psicologici) del fenomeno. Per prevenire adeguatamente il fenomeno è necessario dunque stimare periodicamente l'indice di rischio. Attualmente l'efficacia di tale approccio è limitata dalla soggettività che caratterizza la valutazione neuro-psicologica da parte dell'operatore sanitario. Da ciò nasce l'esigenza di sviluppare un metodo innovativo in grado di quantificare oggettivamente il rischio CS.

Un criterio di stima oggettivo è dato dalla caratterizzazione del profilo genomico individuale. La base genetica del comportamento suicida è comprovata da numerosi studi in cui si è riscontrata una ricorrenza familiare, ed in particolare dagli studi che hanno coinvolto coppie gemellari monozigoti e dizigoti e da quelli adozionali, in cui si possono separare i fattori ambientali e comportamentali da quelli genetici. L'individuazione di polimorfismi genetici che possano influenzare la tendenza suicida implica dunque l'opportunità di predire il rischio di suicidio. In collaborazione con il reparto della Psichiatria dell'azienda ospedaliera Sant' Andrea, sono stati individuati, in letteratura, una serie di geni "potenziali" candidati ad essere implicati nello sviluppo di CS e nella risposta al trattamento farmacologico di questi pazienti, considerando le vie biologiche notoriamente implicate in tale condizione: sistema serotoninergico, sistema noradrenergico, asse ipotalamo-pituitario-adrenale (HPA).

La Dott.ssa Gentile ha sviluppato un pannello genetico comprensivo di 26 polimorfismi nei seguenti geni: 5-HTT (trasportatore della serotonina), HTR1A, HTR2A e HTR1B (Recettori della serotonina), GNB3 (subunità Beta3 accoppiata alle proteine G), TPH1 e TPH2 (Triptofano

idrossilasi, enzima è coinvolto nella tappa limitante della via biosintetica della serotonina), MAOA (Monoamminoossidasi A, enzima responsabile del metabolismo della serotonina), COMT (Catecol-O-metiltransferasi, enzima che metabolizza le catecolamine), CRH1 e CRH2 (Recettori del CRH - ormone che rilascia corticotropina), NTRK2 (Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2, associato alla risposta al trattamento con litio), CREB1 (fattore trascrizionale), INPP1 (Inositol polifosfato-1-fosfatasi) GRIA3 e GRIK2 (recettori del glutammato) e BDNF (Brain-derived neurotrophic factor).

Sono stati caratterizzati i profili genetici di 111 pazienti psichiatrici, valutati attraverso scale psicometriche, la metà dei quali aveva avuto almeno un episodio di tentato suicidio.

L'analisi di correlazione ha consentito di evidenziare uno score di rischio poligenico per i polimorfismi: HTR2A (A1438G), TPH1 (A799C) e TPH2 (rs2171363). In particolare, l'aplotipo 1438G - 799C - rs2171363GG è significativamente correlato al gruppo di pazienti con condotte suicidarie (5).

APPLICAZIONE DELLA MEDICINA DI PRECISIONE IN AMBITO ONCOLOGICO

Farmacogenomica degli inibitori dell'aromatasi: valutazione della tossicità e correlazione con il rischio di sviluppo di osteoporosi.

Gli inibitori dell'aromatasi – IA - (letrozolo, anastrozolo, exemestane) vengono impiegati nel trattamento del carcinoma della mammella ER+ nelle donne in menopausa. Contrariamente alle donne in età fertile, nelle quali la maggior parte degli estrogeni è prodotta dalle ovaie, nelle donne in menopausa, in seguito alla cessazione dell'attività ovarica, la sintesi degli estrogeni è legata all'attività dell'enzima aromatasi espresso dal gene CYP19A1 a livello del tessuto osseo, adiposo e muscolare. Gli IA inibiscono l'enzima permettendo quindi di ridurre i livelli di estrogeni con conseguente beneficio nel trattamento del tumore mammario ER+.

Due importanti trial clinici, il BIG 1-98 (Breast International Group) e l'ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination trial), hanno dimostrato che una terapia di 5 anni con un inibitore dell'aromatasi aumenta la sopravvivenza libera da malattia rispetto al trattamento di pari durata con tamoxifene.

La variabilità riscontrata nell'outcome clinico della terapia con IA suggerisce la possibilità di una componente farmacogenetica. Infatti, mutazioni a carico del gene CYP19A1, codificante per l'enzima aromatasi, possono influenzare l'esito della terapia. Sono stati descritti diversi polimorfismi del gene CYP19A1. In particolare:

- rs4646: SNP nella regione 3' non tradotta del gene associato a maggiore efficienza del trattamento farmacologico con IA
- Thr201Met, Arg264Cys e Met364Thr: SNPs in regioni codificanti del gene che determinano una riduzione della funzionalità enzimatica dell'aromatasi, con conseguente riduzione di produzione di estrogeni.

Mediante tecnologia Pyrosequencing è stato messo a punto il metodo di sequenziamento dei polimorfismi suddetti per fornire ai pazienti oncologici in cura con IA uno screening genetico di previsione della risposta e della tossicità al trattamento farmacologico.

E' stato effettuato uno studio su 45 pazienti con carcinoma mammario in post-menopausa (46-85 anni) in trattamento adiuvante con IA volto a misurare l'incidenza di effetti avversi in relazione ai genotipi di CYP19A1. Il polimorfismo rs4646 è risultato significativamente associato a osteoporosi (22).

Valutazione della tossicità indotta da trattamento con 5-Fluorouracile: farmacogenetica e misura *in vivo* della velocità di degradazione del farmaco.

Il 5-fluorouracile (5-FU), in combinazione con irinotecano e oxaliplatino, rappresenta il chemioterapico di prima linea più utilizzato nella cura di diverse tipologie di tumore. Nonostante la sua indiscussa efficacia, il suo utilizzo è spesso legato allo sviluppo di tossicità che può condurre in alcuni casi anche alla morte del paziente.

Il 5-FU è metabolizzato principalmente dalla diidropirimidina deidrogenasi (DPD). Sono noti diversi polimorfismi genici che determinano una riduzione dell'attività enzimatica e di conseguenza una maggiore esposizione all'"effetto tossico" del principio attivo. Nonostante ciò però, numerosi studi hanno dimostrato che i casi di tossicità rilevati durante il trattamento con 5-FU sono superiori alle frequenze dei genotipi sfavorevoli.

Per questo motivo, è stato sviluppato un metodo robusto per la valutazione della capacità metabolica del paziente nei confronti del 5-FU che, accanto alla valutazione di un pannello

abbastanza esteso di polimorfismi genetici della DPD, prevede la misura *in vivo* della velocità di degradazione del farmaco nell'unità di tempo da parte dei linfociti del paziente (6).

In collaborazione con il reparto di Oncologia, sono stati effettuati diversi studi di associazione genotipo DPD – Velocità di degradazione del 5-Fluorouracile (5-FU-DR) – tossicità in vari gruppi di pazienti oncologici.

Lo studio di associazione tra velocità di degradazione del 5-FU e il pannello di 15 polimorfismi nel gene della DPD ha evidenziato la presenza di un aplotipo predittivo di ridotta velocità di degradazione e quindi di maggior rischio di sviluppo di tossicità farmacologica (19).

Lo studio della velocità di degradazione del 5-FU all'interno di una coorte di circa 1000 pazienti oncologici, ha mostrato una distribuzione gaussiana normale che ha consentito di dividere i pazienti in classi di metabolismo: metabolizzatori lenti (5-FU-DR < 0,85 ng/ml/10⁶cells/min), metabolizzatori normali (0,85 < 5-FU-DR < 2,2 ng/ml/10⁶cells/min) e metabolizzatori veloci (5-FU-DR > 2,2 ng/ml/10⁶cells/min). Lo studio di associazione tra velocità di degradazione e sviluppo di tossicità indotta dal trattamento con 5-FU ha evidenziato che i pazienti metabolizzatori lenti e veloci sono maggiormente esposti a sviluppo di tossicità grave (grado 3-4). Questo è stato dimostrato in una sottopopolazione di circa 600 pazienti affetti da carcinoma al colon-retto (20), in 107 pazienti con tumore gastro-esofageo (13), in 142 pazienti affetti da tumore del tratto gastrointestinale al primo stadio trattati con capecitabina (12). Inoltre, in una coorte di 133 pazienti affetti da carcinoma metastatico colon-retto, la velocità di degradazione del 5-FU è risultata associata alla sopravvivenza libera da progressione per i pazienti metabolizzatori lenti e veloci (16).

In una coorte di 84 pazienti con tumore gastrointestinale avanzato trattati con capecitabina è stato riscontrato un significativo incremento di ematotossicità indotta dal chemioterapico nei portatori della variante 2R del polimorfismo TSER della timidilato-sintetasi, che è il target farmacologico del 5-FU (14).

Farmacogenetica dei taxani in pazienti affette da carcinoma mammario

I taxani sono chemioterapici ampiamente utilizzati (in monoterapia o abbinati ad altri farmaci) per il trattamento del carcinoma mammario. Sebbene sia indiscussa la loro efficacia, gli effetti collaterali associati alla loro somministrazione sono diversi e variabili da paziente a paziente.

I taxani sono metabolizzati a livello epatico dai citocromi CYP3A4 e CYP3A5 e sono substrato del trasportatore ABCB1. Polimorfismi genetici che alterano la funzionalità di queste proteine potrebbero spiegare la variabilità interindividuale nella risposta e nella tossicità alla loro somministrazione.

Per verificare questa ipotesi è stato effettuato uno studio retrospettivo su 152 pazienti affette da carcinoma mammario e trattate con taxani di cui sono stati caratterizzati 4 polimorfismi genetici che determinano una alterazione dell'attività metabolica e di trasporto: CYP3A4 *1B, CYP3A5 *3 ABCB1 C1236T e ABCB1 C3435T. L'analisi di correlazione genotipo/tossicità ha evidenziato l'associazione tra il genotipo TT del polimorfismo ABCB1 C3435T e la riduzione di tossicità indotta da taxani (7).

Valutazione della tossicità indotta da trattamento radioterapico in pazienti oncologici sottoposti a radioterapia preoperatoria

Numerosi studi hanno evidenziato correlazioni tra efficacia e tossicità al trattamento radioterapico e presenza di polimorfismi nei geni codificanti per enzimi del riparo del DNA e enzimi di fase II, in particolare:

- GSTP1: glutatione trasferasi P1, implicata nella detossificazione del danno cellulare causato dallo stress ossidativo e indotto dalla radioterapia.
- XRCC1: codifica per una proteina coinvolta nel sistema di riparo del DNA, BER (basic excision repair), implicata nella risposta al danno radiante.
- XRCC3: codifica per una proteina coinvolta nel sistema di riparo del DNA, DSBR (double-strand break repair), implicata nella risposta al danno radiante.
- RAD51: enzima chiave del sistema DSBR implicato nella risposta al danno radiante.

I polimorfismi: GSTP1 A313G (rs1695), XRCC1 G2815A (rs25487), XRCC3 A4541G (rs1799794), XRCC3 C1806T (rs861539) e RAD51 G135C (rs1801320) sono correlati con un'alterazione del sistema di difesa cellulare a radiazione ionizzante.

Il seguente pannello genetico (sviluppato mediante tecnologia pyrosequencing) è stato investigato in una coorte di 67 pazienti oncologici con carcinoma colon-retto, trattati con radioterapia neoadiuvante ed è stato correlato con la tossicità sviluppata. Lo studio ha evidenziato che gli SNPs nei geni RAD51, XRCC1 e XRCC3 sono predittivi di tossicità acuta indotta da radiazione (3). In uno studio parallelo i suddetti polimorfismi sono stati correlati all'efficacia del trattamento

radioterapico neoadiuvante in 80 pazienti affetti da carcinoma colon-retto. Il polimorfismo GSTP1 A313G è risultato essere predittivo di miglior risposta a radioterapia e di migliore outcome clinico (1).

APPLICAZIONE DELLA MEDICINA DI PRECISIONE NELL'AMBITO DELLE MALATTIE INFETTIVE

Farmacogenetica della Ribavirina: previsione dell'efficacia in pazienti trapiantati

L'infezione da virus dell'Epatite C (HCV) rappresenta la malattia cronica epatica più diffusa che può in molti casi evolvere in cirrosi e portare alla morte. Negli stadi terminali della malattia, il trapianto di fegato rappresenta l'unica soluzione anche se è molto diffusa la ricorrenza dell'infezione da HCV post-trapianto.

La ribavirina è un farmaco cruciale che in combinazione con altri antivirali, viene frequentemente utilizzato nella cura dell'infezione da HCV. La sua attività farmacologica avviene negli epatociti, di conseguenza l'assorbimento cellulare di ribavirina deve essere efficiente affinché il trattamento farmacologico possa essere efficace.

La ribavirina entra nelle cellule epatiche attraverso il trasportatore ENT1 (Equilibrative Nucleoside Transporter 1) che media la diffusione facilitata dei nucleosidi. Sono stati descritti polimorfismi genetici che ne alterano l'attività. In particolare, lo SNP rs760370 è risultato associato a una rapida risposta virologica a trattamento antivirale con ribavirina.

In collaborazione con il Dipartimento di Medicina Clinica del Policlinico Umberto I di Roma, è stato svolto uno studio retrospettivo per valutare l'efficacia del trattamento con ribavirina in 39 pazienti trapiantati, con recidiva di HCV, genotipizzando il fegato del donatore per il polimorfismo rs760370 del gene ENT1.

Il genotipo GG è risultato associato a una rapida e sostenuta risposta virologica a ribavirina (18).

FINANZIAMENTI UNIVERSITARI

La dott.ssa Gentile è stata ammessa al finanziamento di 4000 euro previsto nell'ambito del programma di finanziamenti di Ateneo per la ricerca scientifica per l'anno 2016 (Progetto Piccolo), con la presentazione del progetto dal titolo: Polymorphisms in genes related to vitamin D and sleep apnea. (n. protocollo RP116154C9174EEB), svolto in collaborazione con la Democritus University of Thrace, -Grecia.

ATTIVITA' DI REVISIONE

La dott.ssa GENTILE è revisore in cieco per le seguenti riviste scientifiche internazionali:

- The Journal of Headache and Pain
- Metabolic Syndrome and Related Disorders
- Clinical Cancer Drugs
- Molecular Diagnosis & Therapy

ATTIVITA' DIDATTICA – COMPITI ISTITUZIONALI

La Dott.ssa Giovanna Gentile ha svolto, dal 2016 ad oggi, attività didattica nel Corso Integrato di Biochimica e Biologia Molecolare (Corso di studio Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e chirurgia (LM-41) – Facoltà di Medicina e Psicologia della Sapienza) svolgendo lezioni frontali, attività di supporto didattico e organizzativo agli studenti per la preparazione autogestita di seminari di approfondimento di tematiche biochimiche, attività didattiche integrative (esercitazioni teorico-pratiche di laboratorio di biologia molecolare per studenti del corso e attività professionalizzanti per studenti laureandi), attività di supporto in fase di stesura della tesi di laurea di studenti di Medicina, aggiornamento del modulo e-learning sapienza del corso di insegnamento; ha inoltre partecipato alla commissione degli esami di valutazione di fine corso.

Ha partecipato alla seduta di laurea in Medicina e Chirurgia del 24-26 Settembre 2018 come relatore partecipante alla commissione.

Per l'anno accademico 2018-2019 è titolare dei corsi di Biochimica (2 CFU) e di Biochimica Clinica (1 CFU) nel corso di Studi di Laurea Triennale Infermieristica (abilitante alla professione sanitaria di Infermiere) ROMA – CELIO.

E' stata convocata come Presidente d'aula al concorso di ammissione a Medicina per l'anno accademico 2018-2019. Ha partecipato con assiduità ai consigli di Dipartimento NESMOS e ai Consigli di Area Didattica della Facoltà di Medicina e Psicologia.

INDICI BIBLIOMETRICI

Tipologia del prodotto	Numero	Data Base	Dal	Al
Papers [international]	56	MEDLINE	2007	2018
Total Citations *		539		
Hirsch (H) index*		13		

Fonte: Scopus

PUBBLICAZIONI REALIZZATE NEL CORSO DEL TRIENNIO 2016-2018

1: Single nucleotide polymorphism of GSTP1 and pathological complete response in locally advanced rectal cancer patients treated with neoadjuvant concomitant radiochemotherapy. Nicosia L, Gentile G, Reverberi C, Minniti G, Valeriani M, de Sanctis V, Marinelli L, Cipolla F, de Luca O, Simmaco M, Osti FM. *Radiat Oncol J* 2018;36(3):218-226

2: Pomes LM, Gentile G, Simmaco M, Borro M, Martelletti P. Tailoring Treatment in Polymorbid Migraine Patients through Personalized Medicine. *CNS Drugs*. 2018 Jun 20. doi: 10.1007/s40263-018-0532-6.

3: Osti MF, Nicosia L, Agolli L, Gentile G, Falco T, Bracci S, Di Nardo F, Minniti G, De Sanctis V, Valeriani M, Maglio M, Borro M, Simmaco M, Enrici RM. Potential Role of Single Nucleotide Polymorphisms of XRCC1, XRCC3, and RAD51 in Predicting Acute Toxicity in Rectal Cancer Patients Treated With Preoperative Radiochemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2017 Dec;40(6):535-542.

4: Del Casale A, Rapinesi C, Kotzalidis GD, Sorice S, Padovano A, Gentile G, Angeletti G, Ferracuti S, Sani G, Pompili M, Simmaco M, Girardi P. Stable Remission of Multiple Chemical Sensitivity Syndrome and Major Depression With Citalopram and 1-Month Deep Transcranial Magnetic Stimulation: A Case Report. *J ECT*. 2017 Sep;33(3):e27-e29.

5: Pompili M, Gentile G, Scassellati C, Bonvicini C, Innamorati M, Erbutto D, Montebovi F, Ducci G, Forte A, De Pisa E, Ferracuti S, Serafini G, De Luca V, Amore M, Simmaco M, Girardi P. Genetic association analysis of serotonin and signal transduction pathways in suicide attempters from an Italian sample of psychiatric patients. *Neurosci Lett*. 2017 Aug 24;656:94-102.

- 6: Botticelli A, Onesti CE, Strigari L, Occhipinti M, Di Pietro FR, Cerbelli B, Petremolo A, Anselmi E, Macrini S, Roberto M, Falcone R, Lionetto L, Borro M, Milano A, Gentile G, Simmaco M, Marchetti P, Mazzuca F. A nomogram to predict 5-fluorouracil toxicity: when pharmacogenomics meets the patient. *Anticancer Drugs*. 2017 Jun;28(5):551-556.
- 7: Angelini S, Botticelli A, Onesti CE, Giusti R, Sini V, Durante V, Strigari L, Gentile G, Cerbelli B, Pellegrini P, Sgroi V, Occhipinti M, DI Pietro FR, Rossi A, Simmaco M, Mazzuca F, Marchetti P. Pharmacogenetic Approach to Toxicity in Breast Cancer Patients Treated with Taxanes. *Anticancer Res*. 2017 May;37(5):2633-2639.
- 8: Onesti CE, Botticelli A, La Torre M, Borro M, Gentile G, Romiti A, Lionetto L, Petremolo A, Occhipinti M, Roberto M, Falcone R, Simmaco M, Marchetti P, Mazzuca F. 5-Fluorouracil degradation rate could predict toxicity in stages II-III colorectal cancer patients undergoing adjuvant FOLFOX. *Anticancer Drugs*. 2017 Mar;28(3):322-326.
- 9: Borro M, Gentile G, Cipolloni L, Foldes-Papp Z, Frati P, Santurro A, Lionetto L, Simmaco M. Personalised Healthcare: The DiMA Clinical Model. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(3):242-252.
- 10: Santurro A, Vullo AM, Borro M, Gentile G, La Russa R, Simmaco M, Frati P, Fineschi V. Personalized Medicine Applied to Forensic Sciences: New Advances and Perspectives for a Tailored Forensic Approach. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(3):263-273.
- 11: Capi M, de Andrés F, Lionetto L, Gentile G, Cipolla F, Negro A, Borro M, Martelletti P, Curto M. Lasmiditan for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Feb;26(2):227-234.
- 12: Roberto M, Romiti A, Botticelli A, Mazzuca F, Lionetto L, Gentile G, Paris I, Falcone R, Bassanelli M, Di Pietro FR, Onesti CE, Anselmi E, Macrini S, Simmaco M, Marchetti P. Evaluation of 5-fluorouracil degradation rate and Pharmacogenetic profiling to predict toxicity following adjuvant Capecitabine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Feb;73(2):157-164.
- 13: Borro M, Botticelli A, Mazzuca F, Onesti EC, Gentile G, Romiti A, Cerbelli B, Mazzotti E, Marchetti L, Lionetto L, Simmaco M, Marchetti P. Pre-treatment assay of 5-fluorouracil degradation rate (5-FUDR) to improve prediction of 5-fluorouracil toxicity in gastro-esophageal cancer. *Oncotarget*. 2017 Feb 21;8(8):14050-14057.
- 14: Romiti A, Roberto M, D'Antonio C, Onesti CE, Barucca V, Milano A, Gentile G, Lionetto L, Medda E, Mazzuca F, Botticelli A, Falcone R, Simmaco M, Marchetti P. The TYMS-TSER polymorphism is associated with toxicity of low-dose capecitabine in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Anticancer Drugs*. 2016 Nov;27(10):1044-9.
- 15: Capi M, Curto M, Lionetto L, de Andrés F, Gentile G, Negro A, Martelletti P. Eletriptan in the management of acute migraine: an update on the evidence for efficacy, safety, and consistent response. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 Sep;9(5):414-23.

- 16: Botticelli A, Borro M, Onesti CE, Strigari L, Gentile G, Cerbelli B, Romiti A, Occhipinti M, Sebastiani C, Lionetto L, Marchetti L, Simmaco M, Marchetti P, Mazzuca F. Degradation Rate of 5-Fluorouracil in Metastatic Colorectal Cancer: A New Predictive Outcome Biomarker? PLoS One. 2016 Sep 22;11(9):e0163105.
- 17: Gentile G, Cipolla F, Capi M, Simmaco M, Lionetto L and Borro M. Precise medical decision making in geriatric anti-depressant therapy. (2016) Expert Review of Precision Medicine and Drug Development, 1:4, 387-396
- 18: Giannelli Valerio, Simmaco Maurizio, Lionetto Luana, Gentile Giovanna, Giusto Michela, Ponziani Francesca Romana, Gasbarrini Antonio, Visco-Comandini Ubaldo, Pellicelli Adriano, Stefano Ginanni Corradini, Molinaro Antonio, Biliotti Elisa, Merli Manuela, Taliani Gloria. Ribavirin transporter [Ent1] polymorphism is a pretreatment predictor of virologic response: the specific role of donor liver transporter. (2016). CLINICAL PHARMACOLOGY & BIOPHARMACEUTICS, vol. 5, p. 163-167, ISSN: 2167-065X, doi: 10.4172/2167-065X.1000163
- 19: Gentile G, Botticelli A, Lionetto L, Mazzuca F, Simmaco M, Marchetti P, Borro M. Genotype-phenotype correlations in 5-fluorouracil metabolism: a candidate DPYD haplotype to improve toxicity prediction. Pharmacogenomics J. 2016 Aug;16(4):320-5.
- 20: Mazzuca F, Borro M, Botticelli A, Mazzotti E, Marchetti L, Gentile G, La Torre M, Lionetto L, Simmaco M, Marchetti P. Pre-treatment evaluation of 5-fluorouracil degradation rate: association of poor and ultra-rapid metabolism with severe toxicity in a colorectal cancer patients cohort. Oncotarget. 2016 Apr 12;7(15):20612-20.
- 21: Lionetto L, Borro M, Curto M, Capi M, Negro A, Cipolla F, Gentile G, Martelletti P. Choosing the safest acute therapy during chronic migraine prophylactic treatment: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12(4):399-406
- 22: Mazzuca F, Botticelli A, Mazzotti E, La Torre M, Borro M, Marchetti L, Maddalena C, Gentile G, Simmaco M, Marchetti P. CYP19A1 Genetic Polymorphisms rs4646 and Osteoporosis in Patients Treated with Aromatase Inhibitor-Based Adjuvant Therapy. Eurasian J Med. 2016;48(1):10-4.

f.to Giovanna Gentile