

VARIANTI GENETICHE DELL'ENZIMA DIIDROPIRIMIDINA DEIDROGENASI (DPYD) (DPYD *2A, *13, Asp949Val)

CATALOGO

REF: FGC-001-25
Codice RDM: 1860017/R
Codice CND: W0106010499
Test: 25
Reazioni: 31 x 3
Produttore: BioMol Laboratories s.r.l.

CONTENUTO DEL KIT

Il kit è composto da: reagenti per la
amplificazione in Real-Time PCR
*non forniti nel kit i reagenti per la
estrazione di DNA genomico.

PER USO DIAGNOSTICO IN VITRO



INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

Dispositivo appartenente alla famiglia di dispositivi medici in vitro **REAL-TIME PCR QUALITATIVA-TEST IN FARMACOGENETICA**

Determinazione delle varianti genetiche *2A (rs3918290, 1905 +1G>A, IVS14 +1 G>A), *13 (rs5588606, 1679 T>G), e Asp949Val, (rs67376798, 2846 A>T) del gene DPYD mediante amplificazione con oligonucleotidi e sonde specifiche (genotipizzazione allele-specifica) e successiva rilevazione con qPCR-Real-time. Kit ottimizzato per strumentazione Real-Time PCR Biorad CFX96, Biorad Opus Dx, Agilent AriaDx.

BASI SCIENTIFICHE

Il trattamento delle patologie neoplastiche è diventato sempre più personalizzato in relazione alle grandi differenze interindividuali che esistono nell'effetto della terapia e alla sua tossicità. Polimorfismi in geni che codificano per proteine responsabili del metabolismo di farmaci possono influenzare significativamente l'assorbimento, il metabolismo e l'eliminazione di farmaci antitumorali. Di conseguenza, la diversa farmacocinetica può influenzare notevolmente l'efficacia e la tossicità dei farmaci.

Lo screening farmacogenetico e/o la fenotipizzazione farmaco-specifica di pazienti oncologici eleggibili per il trattamento con farmaci chemioterapici possono identificare i pazienti suscettibili di essere reattivi o resistenti ai farmaci proposti. Allo stesso modo, l'identificazione di pazienti con un aumentato rischio di sviluppare tossicità consente l'adattamento della dose o l'applicazione di altre terapie mirate.

§ *Eur J Cancer*. 2018 Oct; 102:31-39. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.009. Epub 2018 Aug 13. Pharmacogenetic analyses of 2183 patients with advanced colorectal cancer; potential role for common dihydropyrimidine dehydrogenase variants in toxicity to chemotherapy.

§ *Curr Ther Res Clin Exp*. 2018 Oct 31;90:1-7. doi: 10.1016/j.curtheres.2018.10.001. eCollection 2019. Evolution of Dihydropyrimidine Dehydrogenase Diagnostic Testing in a Single Center during an 8-Year Period of Time.

§ *Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs*. *Clin Pharmacokinet*. 2017, Apr; 56(4):317-337. doi: 10.1007/s40262-016-0450-z. Review.

§ *Int J Cancer*. 2015 Dec 15;137(12):2971-80. doi: 10.1002/ijc.29654. Epub 2015 Jul 14. Clinical validity of a DPYD-based pharmacogenetic test to predict severe toxicity to fluoropyrimidines.

§ *JGH Open*. 2019 Feb 8;3(5):361-369. doi: 10.1002/jgh.312153. eCollection 2019 Oct. Review.

§ *Br J Cancer*. 2019 Apr; 120(8):834-839. doi: 10.1038/s41416-019-0423-8. Epub 2019 Mar 12. The Clinical Relevance of Multiple DPYD Polymorphisms on Patients Candidate for Fluoropyrimidine Based-Chemotherapy. An Italian Case-Control Study.

§ *EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine*. 30 April 2020

SIGNIFICATO CLINICO

I principali agenti chemioterapici utilizzati in molti tipi di cancro sono le fluoropirimidine, ovvero il 5-fluorouracile (5-FU), la capecitabina ed i vari derivati. Il trattamento con questi agenti non è ben tollerato in un sottogruppo di pazienti poiché nel 20%-40% dei casi si verifica tossicità da moderata a grave (fatale) che si manifesta con nausea e vomito, diarrea, mucosite/stomatite, mielosoppressione e sindrome mano-piede.

La principale via di degradazione delle fluoropirimidine è costituita dall'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPYD). La ridotta funzionalità di tale enzima causa una maggiore esposizione ai metaboliti attivi, che può portare a diversi gradi di tossicità. Il gene DPYD è sul cromosoma 1p22 ed ha 23 esoni. Sono state riportate più di 100 varianti. Tra queste tre sono state associate a tossicità e diminuita attività dell'enzima: DPYD *2A (c.1905 + 1G> A; rs3918290), DPYD *13 (c.1679 T>G p. [Ile560Ser], rs5588606) e c.2846A> T p.(Asp949Val), rs67376798.

Come riportato nelle linee guida 2018 del CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) e nelle raccomandazioni 2019 AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), SIF (Società Italiana di Farmacologia) ed EMA (European Medicines Agency), l'analisi farmacogenetica DPYP è consigliata per ottimizzare la dose terapeutica ed eventualmente definire una riduzione della dose di farmaco (25-50%) per i pazienti Intermediate Metabolizers e la valutazione di una terapia alternativa per i Poor Metabolizers.

VARIANTI GENETICHE DELL'ENZIMA DIIDROPIRIMIDINA DEIDROGENASI (DPYD) (DPYD *2A, *13, Asp949Val)

CATALOGO

REF: FGC-001-25
Codice RDM: 1860017/R
Codice CND: W0106010499
Test: 25
Reazioni: 31 x 3
Produttore: BioMol Laboratories s.r.l.

CONTENUTO DEL KIT

Il kit è composto da: reagenti per la
amplificazione in Real-Time PCR
* non forniti nel kit i reagenti per la
estrazione di DNA genomico

PER USO DIAGNOSTICO IN VITRO



CONTENUTO DEL KIT

| DESCRIZIONE | ETICHETTA | VOLUME | CONSERVAZIONE |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------------|---------------|
| | | FGC-001-25 | |
| Mix oligonucleotidi e sonde | Mix 10X DPYD *2A | 1 x 85 µl | -20°C |
| Mix oligonucleotidi e sonde | Mix 10X DPYD *13 | 1 x 85 µl | -20°C |
| Mix oligonucleotidi e sonde | Mix 10X DPYD Asp949Val | 1 x 85 µl | -20°C |
| Mix buffer ed enzima Taq-polymerase | Mix Real-Time PCR 2X | 1 x 1230 µl | -20°C |
| H ₂ O deionizzata | H ₂ O deionizzata | 2 x 1 ml | -20°C |
| DNA genomico o DNA ricombinante | Control +1 | 1 x 40 µl | -20°C |
| DNA genomico o DNA ricombinante | Control +2 | 1 x 40 µl | -20°C |

CARATTERISTICHE TECNICHE

COD. FGC-001-25

| | |
|--|---|
| STABILITÀ | 18 mesi |
| STATO DEI REAGENTI | Pronti all'uso |
| MATRICE BIOLOGICA | DNA genomico estratto da sangue intero, da tessuto, da cellule |
| CONTROLLO POSITIVO | DNA ricombinante per almeno 3 sedute analitiche |
| TECNOLOGIA | PCR in Real-time; oligonucleotidi e sonde specifiche; 2 canali di fluorescenza FAM/HEX |
| STRUMENTI PCR REAL TIME VALIDATI | Biorad CFX96 Dx, Biorad Opus Dx e Agilent AriaDx |
| TEMPO DI ESECUZIONE | 85 min |
| PROFILO TERMICO | 1 ciclo a 95 °C (10 min); 45 cicli a 95 °C (15 sec) + 60 °C (60 sec) |
| SPECIFICITÀ ANALITICA | Assenza di appaiamenti aspecifici di oligonucleotidi e sonde; assenza di cross-reattività |
| SENSIBILITÀ ANALITICA: LIMIT OF DETECTION (LOD) | ≥ 0,016 ng di DNA |
| SENSIBILITÀ ANALITICA: LIMIT OF BLANK (LOB) | 0% NCN |
| RIPRODUCIBILITÀ | 99,9% |
| SPECIFICITÀ DIAGNOSTICA/ SENSIBILITÀ DIAGNOSTICA | 100%/98% |