

# 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.32153. 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
		<b>FGC-001-25</b>	
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 <sub>2</sub> O deionizzata	H <sub>2</sub> 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%