

VARIANTI GENETICHE DELL'ENZIMA DIIDROPIRIMIDINA DEIDROGENASI (DPYD 1236 G>A, HapB3 e 2194 G>A, *6)

CATALOGO

REF: FGC-006-25
Codice RDM: 1973971/R
Codice CND: W010699
Test: 25
Reazioni: 31 x 2
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 rs 56038477 (HapB3) e rs 1801160 (DPYD *6) 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

DATI SCIENTIFICI

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.

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 5 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; rs55886062, c.2846 A>T p.(Asp949Val); rs67376798, c.1236 G>A; p.E412E, HapB3 (rs56038477) e DPYD *6 c.2194 G>A (rs1801160).

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.

§ Eur J Cancer. 2018 Oct;102: 31-39. doi: 10.1016/j.ijca.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/jgh3.12153. eCollection 2019 Oct. Review.

§ Am J Hum Genet. 2019 Jun 6; 104(6): 1158-1168. Estimating the Effectiveness of DPYD Genotyping in Italian Individuals Suffering from Cancer Based on the Cost of Chemotherapy-Induced Toxicity

§ 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.

VARIANTI GENETICHE DELL'ENZIMA DIIDROPIRIMIDINA DEIDROGENASI (DPYD 1236 G>A, HapB3 e 2194 G>A, *6)

CATALOGO

REF: FGC-006-25
Codice RDM: 1973971/R
Codice CND: W010699
Test: 25
Reazioni: 31 x 2
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 FGC-006-25	CONSERVAZIONE
Mix oligonucleotidi e sonde	Mix 10X DPYD *6	1 x 85 µl	-20°C
Mix oligonucleotidi e sonde	Mix 10X DPYD 1236 G>A	1 x 85 µl	-20°C
Mix buffer ed enzima Taq-polymerase	Mix Real-Time PCR 2X	1 x 850 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 25 µl	-20°C
DNA genomico o DNA ricombinante	Control +2	1 x 25 µl	-20°C

CARATTERISTICHE TECNICHE

COD. FGC-006-25

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%