

# VARIANTI GENETICHE DELL'ENZIMA DIIDROPIRIMIDINA DEIDROGENASI (DPYD) (DPYD \*2A, \*13, Asp949Val, 1236 G>A, HapB3 e 2194 G>A, \*6)

## CATALOGO

REF: FGC-010-25 Codice RDM: 2256421/R

Test: 25 Reazioni: 31 x 5

REF: FGC-010-50 Codice RDM: 2256529/R

Test: 50 Reazioni: 62 x 5

Codice CND: W0106010499

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 (rs55886062, 1679 T>G), Asp949Val, (rs67376798, 2846 A>T), 1236 G>A (rs 56038477, HapB3) e DPYD \*6 (2194 G>A, rs 1801160) 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 Dx, Biorad Opus Dx, Agilent AriaDx, Hyris bcUBE e Hyris bcUBE3 con Hyris bAPP.

## 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.cejca.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], rs55886062) 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, 1236 G>A, HapB3 e 2194 G>A, \*6)

## CATALOGO

REF: FGC-010-25 Codice RDM: 2256421/R  
Test: 25 Reazioni: 31 x 5  
REF: FGC-010-50 Codice RDM: 2256529/R  
Test: 50 Reazioni: 62 x 5  
Codice CND: W0106010499  
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-010-25	FGC-010-50	
Mix oligonucleotidi e sonde	Mix 10X DPYD *2A	1 x 85 µl	1 x 170 µl	-20°C
Mix oligonucleotidi e sonde	Mix 10X DPYD *13	1 x 85 µl	1 x 170 µl	-20°C
Mix oligonucleotidi e sonde	Mix 10X DPYD Asp949Val	1 x 85 µl	1 x 170 µl	-20°C
Mix oligonucleotidi e sonde	Mix 10X DPYD 1236 G>A	1 x 85 µl	1 x 170 µl	-20°C
Mix oligonucleotidi e sonde	Mix 10X DPYD *6	1 x 85 µl	1 x 170 µl	-20°C
Mix buffer ed enzima Taq polymerase	Mix Real-Time PCR 2X	2 x 1100 µl	4 x 1100 µl	-20°C
H <sub>2</sub> O deionizzata	H <sub>2</sub> O deionizzata	2 x 1 ml	2 x 1 ml	-20°C
DNA genomico o DNA ricombinante	Control +1	1 x 70 µl	1 x 140 µl	-20°C
DNA genomico o DNA ricombinante	Control +2	1 x 70 µl	1 x 140 µl	-20°C

## CARATTERISTICHE TECNICHE

COD. FGC-010-25 / COD. FGC-010-50

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, Agilent AriaDx, Hyris bCUBE e Hyris bCUBE3 con Hyris bAPP.
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%