

## BASI SCIENTIFICHE

Il polimorfismo UGT1A1\*28 del gene UGT1A1, correlato alla sindrome di Gilbert, è causativo di una mutazione che comporta un ittero ereditario ad elevata frequenza nelle popolazioni del bacino Mediterraneo dovuto al deficit parziale di (UGT1A1) glucuronil-transferasi epatica. La mutazione interessa, in particolare, il promotore del gene che produce l'enzima. Il 32% della popolazione italiana ha la mutazione in eterozigosi, mentre la frequenza degli omozigoti è del 16%. In alcune condizioni (febbre, infezioni, stress, digiuno prolungato soprattutto di sostanze grasse) si può avere un netto incremento della bilirubinemia che tuttavia ritorna prontamente nella norma quando cessano queste situazioni anomale. Tuttavia, è ampiamente descritto in letteratura che l'enzima UGT1A1 si comporta come gene modificatore del fenotipo in altre patologie. In particolare, è stato dimostrato che co-ereditare il genotipo, associato alla Sindrome di Gilbert, costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di calcoli delle vie biliari in pazienti con beta talassemia major ed intermedia. Inoltre la coesistenza della sindrome di Gilbert con un deficit cronico di G6PD è stata suggerita come causa di iperbilirubinemia neonatale che conduce all'ittero nucleare.

## SIGNIFICATO CLINICO

Recenti evidenze suggeriscono che la farmacocinetica e la tossicità da trattamento chemioterapico con irinotecan risultano essere determinate dalla variabilità genetica a livello della regione TATA box del promotore del gene UDP-glucuronosil-transferasi A1 (UGT1A1). L'introduzione del dinucleotide extra determina una diminuzione dell'attività enzimatica con conseguente aumento dei livelli del metabolita attivo dell'irinotecan e insorgenza di gravi effetti collaterali. In particolare, come recentemente dimostrato, i pazienti trattati con irinotecan aventi genotipo (TA)7/7 e (TA)6/7 mostrano una maggiore severità di effetti avversi, tra cui diarrea e neutropenia, rispetto a pazienti con genotipo (TA)6/6. L'analisi dei polimorfismi (TA) 6/7 e (TA) 7/7 nel promotore del gene UGT1A1 può dunque essere utile da un punto di vista clinico per individuare i pazienti che possono beneficiare maggiormente della chemioterapia con irinotecan.

Ulteriori varianti geniche sono associate al fenotipo osservabile nella sindrome di Gilbert, con possibili implicazioni anche sulla farmacocinetica; tuttavia, queste sono estremamente rare nella popolazione caucasica. La variante UGT1A1\*36 (8% negli Africani) è caratterizzata dalla delezione di un TA "repeat" (TA5/TA5) e da un aumento della trascrizione del gene UGT1A1, con effetti clinici assimilabili a quelli della forma WT \*1, mentre la variante UGT1A1\*37 (7% negli Africani), caratterizzata dall'inserzione di due TA "repeat" (TA8/TA8) determina una diminuzione della trascrizione genica, con effetti clinici assimilabili alla variante \*28. In generale, si osserva, quindi, un'associazione inversa del numero di TA "repeat" con l'attività trascrizionale del promotore del gene UGT1A1.

La variante UGT1A1\*6 è un polimorfismo a singolo nucleotide, i cui effetti clinici sono assimilabili a quelli causati dalla variante UGT1A1\*28, comportando dunque una diminuzione della trascrizione genica, ma essa è poco diffusa nella popolazione europea (0.1-1%), e molto diffusa nella popolazione asiatica (18,3%).

## INFORMAZIONI E PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO

Il kit Ampli UGT1A1 Real-Time consente l'identificazione dei Polimorfismi del Gene UDP-glucuronosil-transferasi 1A1 (UGT1A1 \*1/\*28/\*36/\*37/\*6) utilizzando probes e primers specifici con una sensibilità ed una specificità del 99%.

Il kit contiene due Mix Primer-Probe: una mix multiplex che va ad individuare la forma WT UGT1A1\*1 e i polimorfismi \*28,\*36,\*37, e una Mix Primer-Probe che evidenzia il polimorfismo UGT1A1\*6; inoltre contiene la Taq Polimerasi ad una concentrazione di 2X, e H<sub>2</sub>O DNase/RNase free.

Il kit contiene anche due Controlli Positivi: un controllo WT UGT1A1\*1 e un controllo eterozigote per il polimorfismo UGT1A1\*28.

## CARATTERISTICHE TECNICHE

- **Principio del metodo:** A) Estrazione del DNA genomico  
B) Amplificazione e Rivelazione con un sistema di Real-Time PCR.
- **Applicabilità:** su DNA genomico estratto e purificato da campioni di sangue intero.
- **Numero di test:** 25
- **Stabilità:** fino alla data di scadenza indicata sul prodotto.
- **Specificità Analitica:** Assenza di appaiamenti aspecifici di oligonucleotidi e sonde; Assenza di cross-reattività.
- **Sensibilità Analitica:**  
**LOD:** ≥ 0,016 ng di DNA  
**LOB:** 0% NCN.
- **Riproducibilità:** 99,9%.
- **Specificità e Sensibilità Diagnostica** 100%/98%



UNI EN ISO 9001  
UNI CEI EN ISO 13485

Il kit IVD è marcato CE.  
Conforme alla direttiva 98/79.