

#### BASI SCIENTIFICHE

La modificazione chimica di farmaci attraverso reazioni di biotrasformazione comporta generalmente cessazione dell'attività biologica attraverso una diminuita affinità per i recettori o altri bersagli cellulari, con una più rapida eliminazione dei farmaci dal corpo. I Citocromi P450 (CYP) sono una classe di emoproteine la cui principale funzione biologica è il trasferimento di elettroni durante la respirazione cellulare; contengono proteine che catalizzano la formazione biotrans-ossidativa di composti esogeni, quali farmaci ed elementi tossici ambientali, nonché il metabolismo di molte sostanze endogene lipofile (ad esempio steroidi, acidi grassi, vitamine liposolubili, prostaglandine, trombossani e leucotrieni). Nel corso degli ultimi 10 anni, è diventato sempre più evidente che alcune differenze nelle risposte interindividuali ai farmaci, in particolare a quelli con indice terapeutico relativamente mirate, sono una conseguenza di variazioni genetiche in specifici percorsi di biotrasformazione dei farmaci. Il gene CYP2C19 del citocromo P450 durante la prima fase (fase I) del metabolismo dei farmaci, aumenta le loro caratteristiche idrofile. Il processo della fase I può portare, a seconda del tipo di farmaco, sia ad un metabolita farmacologicamente attivo (es: fenitoina) che inattivo (es: omeprazol). Il citocromo 2C19, uno dei membri della famiglia dei citocromi P-450, è responsabile del metabolismo di circa il 5-10% dei farmaci attualmente in commercio, tra cui i più importanti sono alcune benzodiazepine, omeprazolo (anti-acidità), clopidogrel, fenitoina (anti-epilettico), citalopram, clomipramina, diazepam, propranololo, gli antidepressivi triciclici, antimalarici, barbiturici e farmaci antitumorali. Il metabolita principale del Clobazam (principio attivo dell'Urbanyl®) viene metabolizzato dal CYP2C19. Alcuni studi hanno dimostrato che la presenza di un solo allele mutato aumenta dalle 10 alle 27 volte il rapporto fra N-desmethyl clobazam (metabolita principale del farmaco) e clobazam nel plasma (N-CLB/CLB) rispetto a un individuo che non presenta il polimorfismo su entrambi gli alleli. La conseguenza dell'accumulo del metabolita nel sangue è un aumento degli effetti collaterali e della tossicità.

#### SIGNIFICATO CLINICO

Il gene CYP2C19 può presentare dei polimorfismi che lo rendono meno attivo nei confronti dei farmaci, dando origine a differenze inter-individuali in risposta all'azione degli stessi. Nel contesto del trattamento, queste variazioni possono influenzare la corretta determinazione della dose iniziale di molti farmaci dando luogo sia a un iperdosaggio che a una incapacità di mantenere l'efficacia terapeutica. Nel caso di individui cosiddetti "Poor Metabolizer" (PM), la reazione di idrossilazione avviene più lentamente rispetto agli individui normali, portando ad un accumulo tossico del farmaco, oppure rallentando gli effetti benefici di quei farmaci che necessitano di essere attivati per agire. Esistono diversi polimorfismi che diminuiscono l'attività di questo citocromo rendendo l'individuo PM, ma il più importante è il CYP2C19\*2 (rappresentato dal 4,25% della popolazione generale). La conoscenza di questi polimorfismi è utile nella scelta del tipo di farmaco oppure nel dosaggio dello stesso, per ottenere il miglior effetto terapeutico ed evitare spiacevoli effetti secondari. Gli alleli più comuni sono il CYP2C19\*2 (681G>A) (75-85% asiatici, circa il 15% degli europei e degli afro-americani), il CYP2C19\*3 (636G>A) (6-10% degli asiatici, raro negli europei e afro-americani) e il CYP2C19\*17 (806C>T) (18-25% negli europei e africani).

#### INFORMAZIONI E PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO

Il kit permette la rivelazione dei polimorfismi CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 e CYP2C19\*17 con tecnica Real-Time PCR discriminazione allelica. Mentre CYP2C19\*2 crea un aberrante sito di splicing e dà origine a un prematuro stop codon e a una proteina troncata non funzionale, il CYP2C19\*17 risiede in una regione regolatoria del gene ed è associato a una aumentata attività trascrizionale. Queste varianti operano quindi in maniera opposta e indipendente. I portatori della variante CYP2C19\*17 hanno un'aumentata risposta ai farmaci (es. maggiore risposta al clopidogrel e di conseguenza aumentato rischio di sanguinamento).

#### 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, tessuto fresco ed in paraffina.
- **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:**  $\geq 0,016$  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.