

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. Il Citocromo P450 (CYP) è una classe di emoproteine la cui principale funzione biologica è il trasferimento di elettroni durante nella 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. 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 di metabolita/principio attivo nel sangue è un aumento degli effetti collaterali e della tossicità. 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 overdosaggio che a un'incapacità di mantenere l'efficacia terapeutica. L'analisi dei polimorfismi di tale gene 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 studiati e comuni sono il CYP2C19*2, il CYP2C19*3 e il CYP2C19*17. 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. I portatori della variante CYP2C19*17 hanno un'aumentata risposta ai farmaci (es. maggiore risposta al clopidogrel e di conseguenza aumentato rischio di sanguinamento).

SIGNIFICATO CLINICO

La genotipizzazione degli alleli permette la discriminazione di 3 categorie di pazienti: metabolizzatori lenti (Poor Metabolizer - PMs): sono pazienti che presentano una mutazione non funzionale in entrambi gli alleli del gene, cioè presentano due alleli non funzionali del gene CYP2C19 (es. *2-*3 oppure *2-*2). I PM sono persone con deficit nel metabolismo e quindi hanno una capacità di attivazione dei farmaci estremamente ridotta o assente o presentano una ridotta capacità metabolica per numerosi composti. I PM tenderanno ad accumulare o a eliminare più lentamente i substrati o i farmaci che sono maggiormente metabolizzati dal CYP2C19, avranno quindi una maggiore concentrazione del farmaco a livello ematico e generalmente un maggior effetto, a parità di dosaggio, rispetto a individui che possiedono le forme funzionali dell'enzima. I metabolizzatori lenti sono più frequentemente esposti a effetti indesiderati se trattati con dosi standard di questi composti. Metabolizzatori Intermedi (Intermediate Metabolizer - IM) sono pazienti portatori in eterozigosi di una mutazione non funzionale, cioè presentano un allele normale del gene CYP2C19 e uno non funzionale (es. *2 - *3) e possono richiedere, per conseguire un'azione terapeutica ottimale, un dosaggio farmacologico inferiore alla norma.

I metabolizzatori estesi (Extensive Metabolizer - EMs) sono persone dotate di un normale metabolismo farmacologico e di solito presentano due alleli del gene funzionali (es. *1 - *1).

I metabolizzatori ultrarapidi (Rapid and Ultra-Rapid Metabolizer-UM) sono persone dotate di un metabolismo farmacologico aumentato e presentano un allele *17 in omozigosi o in eterozigosi con *1.

INFORMAZIONI E PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO

Il kit Ampli CYP2C19*17 permette di identificare con tecnica Real-Time PCR il polimorfismo CYP2C19*17 806C>T del gene CYP2C19.

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.