

BASI SCIENTIFICHE

Uno dei componenti della superfamiglia Citocromo P450 (CYP) è l'enzima CYP2D6. È uno dei più importanti isoenzimi coinvolti nel metabolismo ossidativo dei farmaci e sebbene sia quantitativamente uno dei meno rappresentati (< 5 % del totale), catalizza l'ossidazione di più di 30 farmaci (antidepressivi triciclici, neurolettici, antiaritmici, beta-bloccanti, antitussivi, tamoxifene). Il CYP2D6 è presente in concentrazioni minori, oltre che a livello epatico, anche nel cervello. Questo sembra rivestire particolare importanza per l'elevata affinità dimostrata verso composti quali la cocaina e altri stimolanti centrali. Inoltre la conversione della codeina in morfina potrebbe rivestire maggiore importanza nel cervello che nel fegato. Attualmente si conoscono 105 diverse varianti alleliche del gene CYP2D6 tra alleli a funzionalità normale, nulla, intermedia e aumentata. In base al grado di attività di questo isoenzima, nella popolazione è possibile distinguere 4 fenotipi: i rapidi, gli intermedi, gli estesi e i lenti metabolizzatori. I metabolizzatori poveri o lenti (PM), che costituiscono il 7-10% della popolazione, sono omozigoti o eterozigoti composti per mutazioni nel gene 2D6 e hanno una ridotta capacità metabolica per numerosi composti. I metabolizzatori rapidi o metabolizzatori ultrarapidi (UM), invece, costituiscono il 7% della popolazione e sono persone con un'aumentata espressione del gene CYP2D6, dovuta alla presenza di tre o più alleli funzionali, a causa di una duplicazione del gene. I metabolizzatori rapidi possono richiedere, per un'azione terapeutica ottimale, un dosaggio farmacologico superiore alla norma. Il 35% della popolazione, infine, presenta un allele mutato ed uno funzionale del gene CYP2D6 (Metabolizzatori intermedi - IM, portatori in eterozigosi di una mutazione), con un conseguente aumento del rischio di reazioni avverse ai farmaci (ADR) in caso di somministrazione contemporanea di più farmaci. I metabolizzatori estesi (Extensive Metabolizer - EMs): rappresentano circa il 48% della popolazione; sono persone dotate di un normale metabolismo farmacologico e di solito presentano due alleli attivi del gene. Il dosaggio di un farmaco metabolizzato dal CYP2D6 (come per gli altri enzimi polimorfici), dovrà quindi essere adattato alla capacità metabolica del singolo individuo, soprattutto per gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, desipramina, clomipramina, nortriptilina), gli antipsicotici (aloperidolo, risperidone, tioridazina), ampiamente metabolizzati da tale enzima e caratterizzati da uno stretto indice terapeutico e i chemioterapici (tamoxifene). La variante *3 (2549delA) è poco presente nella popolazione caucasica (0,2-2%) e praticamente quasi assente in quella non-caucasica. Nell'allele delA è assente una singola base in posizione 2549 che provoca una "frameshift" nella cornice di lettura della proteina che in questo modo perde totalmente la sua attività.

SIGNIFICATO CLINICO

Il polimorfismo G1846A, ossia la variante *4, è uno dei più frequenti polimorfismi CYP2D6 in soggetti caucasici. Esso genera una transizione G → A che provoca un difetto di splicing con conseguente perdita di attività della proteina. Sulla base di questo polimorfismo, gli individui omozigoti GG, eterozigoti (GA) e omozigoti (AA) sono stati considerati avere rispettivamente una buona, povera e assente attività enzimatica. Il polimorfismo C100T genera una transizione C → T che causa una sostituzione Pro34Ser nella proteina che mostra così una attività ridotta. Sulla base di questo polimorfismo, gli individui omozigoti CC, eterozigoti (CT) e omozigoti (TT) sono stati considerati avere rispettivamente una buona, povera e assente attività enzimatica. Il kit permette la rivelazione del polimorfismo 100 C>T (variante *10) del gene CYP2D6 mediante discriminazione allelica con strumentazione Real-Time PCR.

INFORMAZIONI E PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO

Il kit Ampli CYP2D6 Real-Time permette la rivelazione dei polimorfismi 2549delA (variante *3), G1846A (variante *4) e C100T (variante*10) del gene CYP2D6 mediante discriminazione allelica con tecnica Real-Time PCR.

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: ≥ 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.