

VARIANTI GENETICHE DELL'ENZIMA CITOCROMO P450 CYP2C9 (varianti *2 e *3)

CATALOGO

REF: FGC-005-25
Codice RDM: 1973964/R
Codice CND: W0106030101
Test: 25
Reazioni: 31 x 2
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-VARIANTI GENETICHE**. Determinazione delle varianti genetiche rs1799853 (*2) e rs1057910 (*3) del gene CYP2C9 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 e Agilent AriaDx.

BASI SCIENTIFICHE

I citocromi P450 costituiscono una famiglia di enzimi responsabili di circa il 75% di tutte le reazioni del metabolismo dei farmaci. Esistono molteplici isoforme del citocromo P450 ma la maggior parte delle reazioni sono metabolizzate da CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Il gene CYP2C9 è stato mappato sul cromosoma 10q24.2 ed è altamente variabile; il sequenziamento nucleotidico ha già identificato quasi 60 alleli. Tre alleli, ovvero CYP2C9 *1 (l'allele wild-type, con attività enzimatica normale), CYP2C9 *2 e CYP2C9 *3 (entrambi con enzima con ridotta attività) sono spesso identificati negli studi sulla popolazione caucasica. Tra i 60 alleli varianti del CYP2C9 star (*) elencati sul sito web del Pharmacogene Variation Consortium (<https://www.pharmvar.org>), almeno 20 hanno evidenza funzionale in vivo e/o in vitro di alterata attività.

La variante CYP2C9 * 2 (rs1799853) presenta una transizione C>T nella posizione 430 dell'esone 3 che codifica per l'arginina, causando una sostituzione in posizione 144 (Arg144Cys) della proteina CYP2C9, mentre l'analisi della variante CYP2C9 *3 (rs1057910) ha dimostrato una trasversione A>C in posizione 1075 nell'esone 7 che causa una sostituzione isoleucina con leucina in posizione 359 (Ile359Leu).

§ Mol Biol Rep. 2024 Jan 16;51(1):105. Genetic variation of CYP2C9 gene and its correlation with cardiovascular disease risk factors

§ Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2024;43(4):356-376. Identification of the effects of pathogenic genetic variations of human CYP2C9 and CYP2D6: an in silico approach.

§ Recommendations for Clinical CYP2C9 Genotyping Allele Selection: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists.

The Journal of molecular diagnostics. JMD. 2019.

§ Polymorphisms of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 genes related to time in therapeutic range in patients with atrial fibrillation using warfarin. Appl Clin Genet. 2019 Aug 2;12:151-159.

§ The Cytochrome P450 Slow Metabolizers CYP2C9*2 and CYP2C9*3 Directly Regulate Tumorigenesis via Reduced Epoxyeicosatrienoic Acid Production. Cancer Res. 2018 Sep 1; 78 (17):4865-4877.

§ CYP2C9 polymorphisms in epilepsy: influence on phenytoin treatment. Pharmacogenomics Pers Med. 2018 Mar 29;11: 51-58.

§ Applications of CYP450 testing in the clinical setting. Mol Diagn Ther. 2013 Jun; 17(3):165-84.

SIGNIFICATO CLINICO

La superfamiglia del citocromo P450 si esprime principalmente nel fegato, nell'intestino tenue e nei reni. Gli enzimi CYP P450 catalizzano diversi tipi di ossidazione e alcune reazioni di riduzione.

I polimorfismi genetici nei geni CYP sono la causa principale della variazione inter-individuale nel metabolismo dei farmaci. Causano variazioni nella risposta ai farmaci che vanno dagli effetti avversi alla mancanza di efficacia. Inoltre, è stato riportato che i polimorfismi dei CYP possono conferire suscettibilità o rischio ridotto/protezione dalle malattie. CYP2C9 svolge un ruolo importante nel metabolismo di fase I di xenobiotici e alcuni composti endogeni, ad esempio, gli antinfiammatori non steroidei, gli anticoagulanti orali e gli ipoglicemizzanti orali. Gli individui con bassa attività catalitica del CYP2C9 (metabolizzatori lenti e/o intermedi) sviluppano reazioni avverse al farmaco in particolare con substrati con un indice terapeutico ristretto, ad esempio S-warfarin, fenitoina, glipizide e tolbutamide. La combinazione dei genotipi (www.pharmgkb.org) consente di definire il paziente come "Normal Metabolizer" (Omozigoti CYP2C9*1), "Intermediate Metabolizer" (Eterozigoti CYP2C9*2 e *3) e "Poor Metabolizer" (Omozigoti o Doppi ETEROZIGOTI CYP2C9*2 e *3).

Recentemente, è stata dimostrata l'importanza di CYP2C9 nel metabolismo del Sisonimod, un farmaco immunomodulatore disponibile per via orale ed usato per trattare le forme recidivanti di sclerosi multipla. La Food and Drug Administration (FDA) statunitense e l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) europea indicano, infatti, come necessaria la caratterizzazione molecolare prima di iniziare il trattamento (pazienti CYP2C9 *3/*3 non devono essere sottoposti al trattamento farmacologico).

VARIANTI GENETICHE DELL'ENZIMA CITOCROMO P450 CYP2C9 (varianti *2 e *3)

CATALOGO

REF: FGC-005-25
Codice RDM: 1973964/R
Codice CND: W0106030101
Test: 25
Reazioni: 31 x 2
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



CONTENUTO DEL KIT

DESCRIZIONE	ETICHETTA	VOLUME	CONSERVAZIONE
		FGC-005-25	
Mix oligonucleotidi e sonde	Mix 10X CYP2C9 *2	1 x 77,5 µl	-20°C
Mix oligonucleotidi e sonde	Mix 10X CYP2C9 *3	1 x 77,5 µl	-20°C
Mix buffer ed enzima Taq-polymerase	Mix Real-Time PCR 2X	1 x 775 µl	-20°C
H ₂ O deionizzata	Deionized H ₂ O	1 x 1 ml	-20°C
DNA genomico o DNA ricombinante Controllo 1	Control 1 Homozygous CC CYP2C9 C430T Homozygous AA CYP2C9 A1075C	1 x 30 µl	-20°C
DNA genomico o DNA ricombinante Controllo 2	Control 2 Heterozygous CT CYP2C9 C430T *2 Heterozygous AC CYP2C9 A1075C*3	1 x 30 µl	-20°C

CARATTERISTICHE TECNICHE

COD. FGC-005-25

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 e Agilent AriaDx
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
LIMIT OF DETECTION (LOD)	≥ 0,016 ng di DNA genomico
LIMIT OF BLANK (LOB)	0% NCN
RIPRODUCIBILITÀ	99,9%
SPECIFICITÀ DIAGNOSTICA/SENSIBILITÀ DIAGNOSTICA	100%/98%