



MY PHARMA

Analisi del DNA associata al metabolismo dei farmaci.
Anti-infiammatori non steroidei, anticoagulanti, anti-diabetici,
anti-ipertensivi, antidepressivi, antiepilettici, inibitori delle pompe
protoniche, beta-bloccanti ed altri.

NOME

Nome Cognome

CENTRO AUTORIZZATO

Centro Prova

Diagnostica Spire s.r.l.

Via Fermi, 63/F 42123 Reggio Emilia

tel: 0522.767130 - fax: 0522.1697377

www.diagnosticaspire.it - info@diagnosticaspire.it

LABORATORIO CERTIFICATO IN QUALITÀ ISO 9001:2015

MY PHARMA

Analisi del DNA associata al metabolismo dei farmaci.
Anti-infiammatori non steroidei, anticoagulanti, anti-diabetici,
anti-ipertensivi, antidepressivi, antiepilettici, inibitori delle pompe
protoniche, beta-bloccanti ed altri.

NOME

Nome Cognome

DATA

gg/mm/aaaa

I N D I C E

Introduzione

Il test

Simboli utilizzati

Referto dettagliato

Tabella dei risultati

Glossario

Bibliografia

INTRODUZIONE

L'efficacia di un farmaco è strettamente associata alla sua capacità di interagire con precisi processi metabolici. In altre parole, l'efficacia di un farmaco dipende dalla quantità in grado di raggiungere il recettore con cui deve interagire e dal suo livello di affinità.

Non è sufficiente, tuttavia, limitarsi a studiare la farmacodinamica e la farmacocinetica di un farmaco: studiare il legame che il farmaco instaura con la sua molecola bersaglio, il meccanismo d'azione e gli eventi cui il farmaco stesso è sottoposto quando viene a contatto con l'organismo sono aspetti essenziali, ma risulta sempre più evidente che le risposte non possono essere generalizzate. La reazione ai farmaci può risultare differente da persona a persona, esattamente come l'insorgenza degli effetti collaterali.

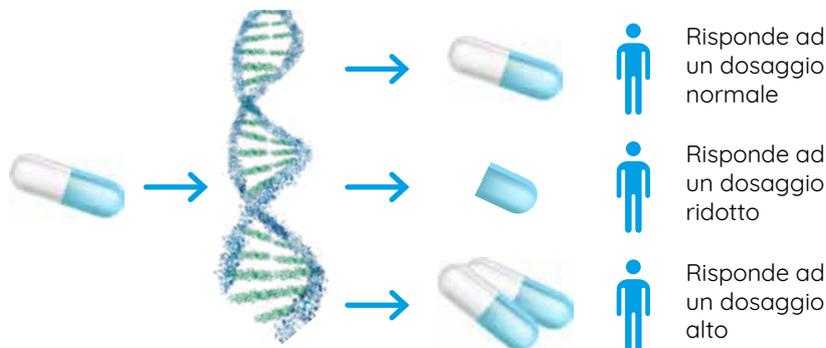
La variabilità genetica individuale influenza fortemente il metabolismo e, di conseguenza, la risposta personale ai farmaci.



La farmacogenetica è una branca emergente della farmacologia e si occupa proprio di ricercare precise varianti genetiche associate alle differenti capacità di risposta ai farmaci: emerge l'importanza della variabilità dei geni codificanti gli enzimi che prendono parte al metabolismo dei farmaci o che codificano le proteine bersaglio o ancora le proteine che prendono parte alla risposta immunitaria.

La presenza di determinati polimorfismi genetici può, ad esempio, rallentare il metabolismo di un farmaco in alcuni individui (**metabolizzatori lenti**) creando condizioni di sovradosaggio e la comparsa di reazioni avverse, oppure accelerarlo in altri (**metabolizzatori rapidi ed ultrarapidi**) impedendo il raggiungimento dei livelli terapeutici e, di fatto, la risposta terapeutica.

Nel caso di un farmaco che richieda bioattivazione (profarmaco), invece, la situazione potrebbe rovesciarsi. Infatti, i metabolizzatori lenti potrebbero trovarsi di fronte ad una mancata risposta terapeutica mentre i metabolizzatori rapidi od ultrarapidi a condizioni di sovradosaggio associate ad accumulo secondario di metaboliti tossici.



IL TEST

Il test prende in considerazione i geni per i quali esistono riscontri ed indicazioni scientifiche sulla loro capacità di influenzare il metabolismo dei farmaci, al fine di ottimizzare la risposta terapeutica e/o prevenire effetti collaterali.

Lo scopo del test, infatti, è di fornire valutazioni riguardo alla possibilità che una persona possa andare incontro a problemi con l'assunzione di una particolare medicina o categoria di molecole.

Con un semplice prelievo di mucosa buccale, il test verifica l'eventuale presenza delle varianti genetiche più comuni nella popolazione, i cui effetti possono provocare reazioni avverse. Se un individuo fosse portatore di una variante rara non inclusa nel test non sarà possibile evidenziarla. Pertanto queste analisi forniscono una risposta limitatamente alle varianti analizzate e non possono escludere completamente eventuali problemi derivati da fattori genetici non considerati.

In aggiunta è necessario ricordare che altri fattori di origine non genetica, come la dieta o l'ambiente in cui si vive, possono influenzare la risposta ad un farmaco.

Per questo la presenza di una o più varianti sfavorevoli può comportare effetti diversi a livello individuale.

I farmaci indicati sono quelli più rilevanti dal punto vista terapeutico, segnalati dalla FDA in base alle più recenti ricerche scientifiche effettuate. Per un elenco completo delle pubblicazioni relative o per approfondimenti, si consiglia di consultare i siti di riferimento sulla farmacogenetica che riportano le informazioni più aggiornate in oggetto e sui farmaci metabolizzati:

www.fda.gov/cder/medicine.iupui.edu/flockhart/

www.pharmgkb.org

SIMBOLI UTILIZZATI



Indica che le varianti individuate nell'analisi non alterano in modo sfavorevole l'attività enzimatica delle proteine da loro codificate e/o il rischio associato ad alcune patologie.



Indica che le varianti individuate nell'analisi alterano in modo leggermente sfavorevole l'attività enzimatica e/o il rischio associato ad alcuni disturbi o patologie.



Indica che le varianti individuate nell'analisi alterano in modo particolarmente sfavorevole l'attività enzimatica con un conseguente incremento del rischio di sviluppare alcuni disturbi o patologie associate.

I risultati illustrati, come pure le considerazioni e le spiegazioni contenute nelle pagine successive di questo fascicolo, non devono essere considerati come una diagnosi medica.

È importante tenere presente che l'informazione genetica è solo una parte dell'informazione totale necessaria ad avere una completa visione dello stato di salute di una persona, i dati qui riportati rappresentano quindi uno strumento a disposizione del medico curante per formulare una corretta valutazione dello stato fisiologico del paziente e suggerire un adeguato trattamento personalizzato.

REFERTO DETTAGLIATO

CYP2C9

Il citocromo P450 2C9 (CYP2C9) influenza il metabolismo di un'ampia gamma di farmaci di uso comune, ad esempio molti farmaci anticoagulanti e antinfiammatori non steroidei. Sono state identificate numerose varianti genetiche del gene CYP2C9, fra le quali CYP2C9_rs1799853 (Allele* 2) e CYP2C9_rs1057910 (Allele* 3). Queste varianti provocano una forte diminuzione dell'effetto catalitico dell'enzima, che si riduce al 12% dell'attività normale nella variante rs1799853 ed a meno del 5% nella variante rs1057910.

GENE	SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
CYP2C9	rs1799853	CC	☹️	Le varianti evidenziate nel suo DNA determinano una riduzione dell'attività enzimatica di CYP2C9, suggerendo una possibile insorgenza di effetti avversi in seguito alla somministrazione di dosi terapeutiche di farmaci specifici.
CYP2C9	rs1057910	CC	☹️	

Di seguito le informazioni riguardanti i farmaci metabolizzati da CYP2C9.

ANTI-INTIAMMATORI NON STEROIDEI

- Diclofenac
- Ibuprofene
- Piroxicam
- Naprossene
- Celecoxib

ANTICOAGULANTI

- Warfarin

ANTI-DIABETICI

- Tolbutamide
- Glipizide
- Rosiglitazone

ANTI-IPERTENSIVI

- Losartan
- Irbesartan
- Torasemide

ALTRI

- Fluvstatina
- Fenitoina
- Tamoxifene

REFERTO DETTAGLIATO

CYP2C19

Il Citocromo P450 2C19 (CYP2C19) è un importante enzima coinvolto nel metabolismo dei farmaci che catalizza la biotrasformazione di molte molecole di interesse terapeutico, tra cui molti farmaci utilizzati nella cura dell'ulcera gastrica nonché antidepressivi.

Sono conosciuti numerosi polimorfismi genetici che determinano il fenotipo metabolizzatore lento, tra questi CYP2C19_rs4244285 (Allele*2) e CYP2C19_rs4986893 (Allele*3).

Queste varianti, le meglio caratterizzate dal punto di vista funzionale, rivestono un'importanza particolare nel metabolismo dei farmaci, poiché causano l'inattivazione completa dell'attività enzimatica. La loro presenza può, quindi, comportare nei soggetti portatori l'insorgenza di reazioni avverse ai farmaci metabolizzati da questo enzima.

GENE	SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
CYP2C19	rs4244285	AG	☹️	La combinazione delle varianti rilevata nel suo DNA non può essere considerata a rischio, tuttavia suggerisce attenzione nell'utilizzo dei farmaci eliminati o attivati da CYP2C19.
CYP2C19	rs4986893	AG	☹️	

Di seguito troverà le informazioni riguardanti i farmaci metabolizzati da CYP2C19.

ANTIDEPRESSIVI

- Amitriptilina
- Clomipramina

ANTIEPILETTICI

- Diazepam
- Fenitoina
- Fenobarbital

INIBITORI DELLE POMPE PROTONICHE

- Lansoprazolo
- Omeprazolo
- Rabeprazolo

VARIE

- Ciclofosfamide
- Clopidogrel
- Progesterone

REFERTO DETTAGLIATO

CYP2D6

Il Citocromo P450 206 (CYP2D6) è responsabile della metabolizzazione di molti farmaci antidepressivi, antipsicotici e beta-bloccanti. Nel gene codificante per CYP2D6 sono state individuate oltre 70 varianti polimorfiche, che possono portare alla sintesi di enzimi con attività diverse, in grado di eliminare più lentamente certi farmaci (metabolizzatori lenti o PM) oppure più velocemente (metabolizzatori rapidi o UM), portando ad un loro accumulo, nel caso di un metabolizzatore lento, oppure alla loro eliminazione troppo rapida dal circolo sanguigno, nel caso di un metabolizzatore rapido.

Per altri tipi di farmaci invece, l'azione enzimatica di CYP2D6 consiste nell'attivazione della molecola (profarmaco). In questo caso il metabolizzatore lento andrà incontro ad una riduzione dell'efficacia terapeutica, mentre il metabolizzatore rapido sarà in grado di attivare molto più rapidamente il farmaco con la possibilità di sviluppare reazioni avverse.

Fra le varianti più diffuse nella popolazione, rs3892097 è associata con la completa inattività di questo enzima. Il numero di copie funzionali del gene di CYP2D6 è un determinante importante nella metabolizzazione dei farmaci. Il fenotipo metabolizzatore lento può infatti essere causato dalla delezione.

GENE	SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
CYP2D6	rs3892097	AG		La combinazione delle varianti rilevate nel suo DNA non può essere considerata a rischio, tuttavia suggerisce attenzione nell'utilizzo dei farmaci eliminati o attivati da CYP2D6. Nei casi in cui la molecola venga eliminata da CYP2D6 (farmaco attivo; maggior parte dei casi) è possibile l'insorgenza di effetti avversi. Nei casi in cui la molecola assunta venga attivata dal citocromo (profarmaco; esempi: codeina e tramadol) è possibile che il farmaco si dimostri inefficace.

Di seguito troverà le informazioni riguardanti i farmaci metabolizzati da CYP2C19.

ANTIDEPRESSIVI

- Amitriptilina
- Clomipramina
- Desipramina
- Imipramina
- Paroxetina
- Venlafaxina
- Aloperidolo
- Tioridazina

BETA-BLOCCANTI

- Metoprololo
- Poprafenone
- Timololo

VARI

- Codeina (profarmaco)
- Destrometorfano
- Metilxetina
- Flecanide
- Tramadolo (profarmaco)
- Tamoxifene

MY PHARMA

Analisi del DNA associata al metabolismo dei farmaci.
Anti-infiammatori non steroidei, anticoagulanti, anti-diabetici,
anti-ipertensivi, antidepressivi, antiepilettici, inibitori delle pompe
protoniche, beta-bloccanti ed altri.

NOME

Nome Cognome

DATA

gg/mm/aaaa

TABELLA DEI RISULTATI

CYP2C9	rs1799853	CC
CYP2C9	rs1057910	CC
CYP2C19	rs4244285	AG
CYP2C19	rs4986893	AG
CYP2D6	rs3892097	AG

RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO

Laboratorio Analisi

SPIRE

Aut. 163 del 2015

Direttore Responsabile Laboratorio

Dott.ssa Pamela Paolani

Iscri. Albo n. AA 074650

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Dr. Flavio Garoia - PhD Genetics Sciences



GLOSSARIO

BASI AZOTATE: sono gli elementi base del DNA, le "lettere" che ne compongono la catena: Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G) e Timina (T).

DNA (acido deossiribonucleico): è la molecola presente nel nucleo della cellula che costituisce il patrimonio genetico, formata dalla successione delle 4 basi nucleotidiche. Nel DNA sono contenute le informazioni che consentono alle cellule di svolgere le funzioni vitali.

ENZIMA: proteina capace di catalizzare lo svolgimento di una reazione biochimica.

GENE: unità funzionale del DNA che codifica per una proteina.

GENOMA: totalità del materiale genetico di un organismo.

GENOTIPO: corredo genetico di un individuo, cioè l'insieme dei geni (unità funzionali) contenuti nel DNA.

POLIMORFISMO: variante del DNA che consiste nella sostituzione di una o più basi azotate con basi differenti. Per esempio, la sostituzione di Adenina (A) con Citosina (C).

PROTEINA: composto organico, costituito d'assemblaggio di unità funzionali chiamate aminoacidi. Le proteine costituiscono le basi del materiale di costruzione delle cellule e vengono sintetizzate per mezzo delle informazioni contenute nei geni. Possiedono inoltre la funzione di regolare o favorire le reazioni biochimiche nelle cellule: queste proteine vengono chiamate enzimi.

SNP: polimorfismo a singolo nucleotide, che comporta perciò la sostituzione di una sola base azotata.

VARIANTE: sinonimo di polimorfismo.

BIBLIOGRAFIA

CYP2C19

de Moraes et al. J Biol Chem 1994; 269: 15419-15422.

Scott SA et al. Pharmacogenet Genomics. 2012 Feb;22(2):159-65.

Danilo et al. Neurosci Biobehav Rev. 2022 Dec 1:104965.

CYP2C9

Sullivan-Klose et al. Pharmacogenetics 1996; 6: 341-349.

Steward et al. Pharmacogenetics 1997; 7: 361-367.

Van Booven et al. Pharmacogenet Genomics. 2010 Apr;20(4):277-81.

CYP2D6

Gough et al. Nature 1990; 347: 773-776.

Kagimoto et al. J Biol Chem 1990: 265:17209-17214.

Dahl et al. J Pharm Exp Ther 1995; 274:516-520.

Ingelman-Sundberg et al. Pharmacol Ther. 2007 Dec;116(3):496-526.