

La tecnologia Pyrosequencing



diatech
pharmacogenetics

La tecnologia Pyrosequencing
nella farmacogenetica dei trattamenti
chemio e radioterapici e nella terapia
tumorale anti-EGFR



Farmacogenetica

La tecnologia Pyrosequencing



Raramente un farmaco è sicuro ed efficace per tutti. Per la maggior parte dei farmaci il tasso di risposta è compreso tra il 50 e il 75%. I chemioterapici antitumorali mostrano la più bassa percentuale di pazienti responders con un 25%. A parecchi geni è stata attribuita la responsabilità degli effetti avversi dei farmaci e dell'insuccesso terapeutico. Molti di questi geni codificano proteine coinvolte nell'assorbimento, nella distribuzione, nel metabolismo e nell'eliminazione dei farmaci, altri codificano dei target degli stessi farmaci. In ogni caso, comunque, i geni sono polimorfici, con un allele maggiore codificante per la proteina normale ed uno o più alleli minori responsabili di una alterata o ridotta, se non assente, funzione della proteina da essi codificata. La farmacogenetica si propone, attraverso lo studio dei geni associati a specifiche risposte ai farmaci, di predire quali pazienti risponderanno o meno ad una determinata terapia e quali avranno un maggiore o minore rischio di incorrere in effetti collaterali. Sulla base delle informazioni ottenibili dai test farmacogenetici, per ciascun paziente potrebbero essere selezionate le migliori strategie terapeutiche, tese ad aumentare la probabilità di trattamenti efficaci ed a minimizzare il rischio di reazioni avverse.

I prodotti della linea "response®" sono gli unici kit marcati CE-IVD in grado di rilevare, mediante pirosequenziamento ed in modo semplice ed attendibile, i principali polimorfismi genici associati alla risposta ai trattamenti antitumorali. I kit della linea "response®", attraverso l'analisi di marker farmacogenetici, rappresentano un valido ausilio per la personalizzazione e l'ottimizzazione della terapia in ambito oncologico.

www.diatechpharmacogenetics.com

La tecnologia Pyrosequencing
nella farmacogenetica della terapia
antitumorale anti-EGFR

Kit	Codice	Descrizione
Anti-EGFR MoAb response® (KRAS status)	UP032	<p>Il kit consente di rilevare le principali varianti dei codoni 12, 13, 59, 61, 117 E 146 del gene KRAS che possono influenzare l'esito della terapia del carcinoma al colon-retto con anticorpi monoclonali anti-EGFR (Anti-EGFR MoAb), tra cui: G12D, G12A, G12V, G12S, G12R, G12C, G13D, G13C nell'esone 2; A59P, A59T, A59S, A59G, A59E, A59V, Q61K, Q61E, Q61R, Q61L, Q61P, Q61H nell'esone 3; K117Q, K117E, K117T, K117I, K117R, K117N, A146P, A146T, A146S, A146G, A146E, A146V nell'esone 4.</p> <p>→ AGGIORNATO SULLA BASE DELLA NOTA INFORMATIVA AMGEM-AIFA DEL 14.08.2013</p>
 IVD		
Anti-EGFR MoAb response® (BRAF status)	UP033	<p>Il kit permette di rilevare le principali varianti dei codoni 464, 466, 469, 599, 600 E 601 del gene BRAF che possono influenzare l'esito della terapia con anticorpi monoclonali anti-EGFR (Anti-EGFR MoAb), tra cui: G464V, G464E, G466V, G466E, G466R, G469V, G469A, G469E, G469R nell'esone 11; T599I, V600E, V600M, V600K, K601E nell'esone 15.</p>
 IVD		
EGFR TKI response® (sensitivity)	UP034	<p>Il kit consente di rilevare le principali varianti del codone 719 dell'esone 18 e dei codoni 858 E 861 dell'esone 21 del gene EGFR (tra cui G719S, G719C, G719A, G719D, L858R e L861Q) e di rilevare tutte le principali delezioni che interessano i codoni da 746 a 750 dell'esone 19 del gene EGFR, che possono influenzare la sensibilità alla terapia del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con inibitori del dominio tirosinchinasico del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR TKI).</p>
 IVD		
EGFR TKI response® (resistance)	UP035	<p>Il kit permette di rilevare le principali varianti del codone 761 dell'esone 19 e dei codoni 768, 769 E 790 dell'esone 20 del gene EGFR (D761Y, D761G, S768I, V769L E T790M) e le principali inserzioni che interessano i codoni da 770 a 772 dell'esone 20 del gene EGFR, che possono causare la resistenza alla terapia del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con inibitori del dominio tirosinchinasico del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR TKI).</p>
 IVD		
Anti-EGFR MoAb response® (PIK3CA status)	UP036	<p>Il kit consente di rilevare le principali varianti dei codoni 542, 545, 546, 1043, 1047 e 1049 del gene PIK3CA che possono influenzare l'esito della terapia del carcinoma al colon-retto con anticorpi monoclonali anti-EGFR (Anti-EGFR MoAb), tra cui: E542K, E545K, E545A, E545G, Q546E e Q546K nell'esone 9; M1043I, H1047Y, H1047R, H1047L, G1049R e G1049S nell'esone 20.</p>
 IVD		
Anti-EGFR MoAb response® (NRAS status)	UP038	<p>Il kit permette di rilevare le principali varianti dei codoni 12, 13, 58, 59, 61, 117 e 146 del gene NRAS che possono influenzare l'esito della terapia del carcinoma al colon-retto con anticorpi monoclonali anti-EGFR (Anti-EGFR MoAb), tra cui: G12D, G12A, G12V, G12S, G12R, G12C, G13R, G13S, G13A, G13V, G13D, G13C nell'esone 2; T58A, T58P, T58S, T58I, A59P, A59T, A59S, A59G, A59D, A59V, Q61K, Q61E, Q61R, Q61L, Q61P, Q61H nell'esone 3; K117Q, K117E, K117T, K117M, K117R, K117N, A146P, A146T, A146S, A146G, A146D E A146V nell'esone 4.</p> <p>→ AGGIORNATO SULLA BASE DELLA NOTA INFORMATIVA AMGEM-AIFA DEL 14.08.2013</p>
 IVD		

I prodotti delle linee "Anti-EGFR MoAb response®" ed "EGFR TKI response®" sono gli unici kit marcati CE-IVD in grado di rilevare, mediante pirosequenziamento ed in modo semplice ed attendibile, le principali mutazioni dei geni KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA, EGFR.

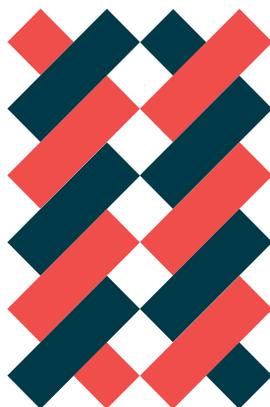
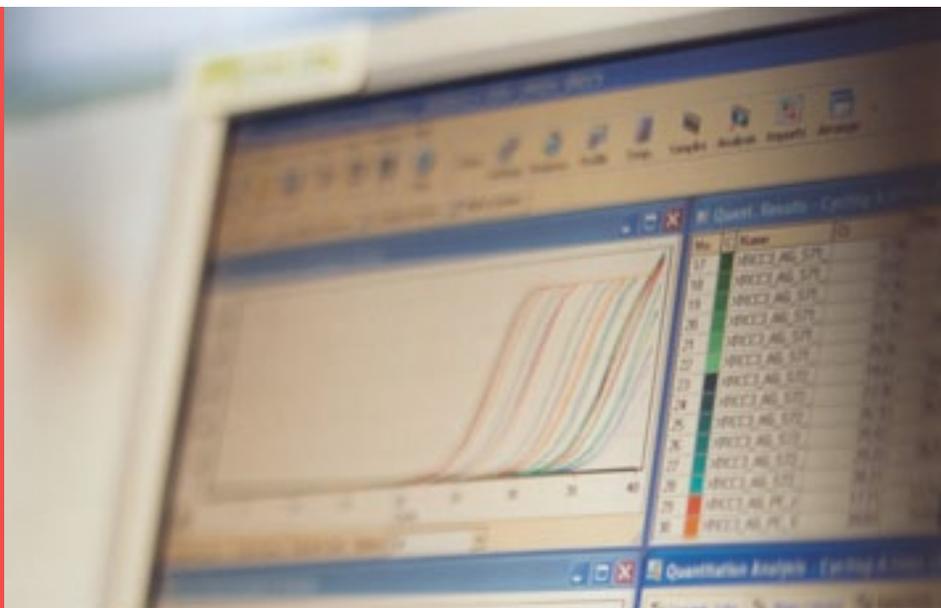
I kit "Anti-EGFR MoAb response" ed "EGFR TKI response" permettono di personalizzare la terapia con anticorpi monoclonali anti-EGFR (cetuximab e panitumumab) e con inibitori della tirosina-chinasi (erlotinib e gefitinib) rispettivamente.

Principio del metodo

—
Previa amplificazione con rilevamento end-point del DNA estratto da tessuto tumorale, la genotipizzazione e la quantificazione allelica delle singole mutazioni avvengono tramite Pyrosequencing.
—

La tecnologia "Pyrosequencing" è coperta da patent di proprietà della Qiagen®.

diatech
pharmacogenetics



La tecnologia Pyrosequencing nella farmacogenetica della terapia antitumorale anti-EGFR

- Determinazione delle mutazioni con sensibilità elevata (<10% di allele mutato rilevabile) e specificità paragonabile a quella del sequenziamento tradizionale
- Capacità di eseguire l'analisi mutazionale anche su campioni paraffinati
- Discriminazione tra genotipi misti in campioni eterogenei (cellule normali e tumorali)

La tecnologia Pyrosequencing nella farmacogenetica dei trattamenti chemio e radioterapici

- Analisi di SNP, inserzioni e delezioni con accuratezza $\geq 99\%$
- Rilevamento del polimorfismo nel contesto della sequenza che lo circonda
- Genotipizzazione automatica di 96 campioni in parallelo in meno di 30 minuti
- Facilità di esecuzione e di interpretazione dei risultati



**La tecnologia Pyrosequencing
nella farmacogenetica dei trattamenti
chemio e radioterapici**

Kit	Codice	Descrizione
PLATINUM DERIVATIVES response® CE IVD	UP020	Permette di identificare le mutazioni genetiche più importanti che influenzano l'efficienza catalitica dell'enzima GSTP1, deputato alla detossificazione del farmaco e l'attività delle proteine codificate dai geni XRCC1 e ERCC1, coinvolte nei meccanismi cellulari di riparo dei danni prodotti dai derivati del platino al DNA.
IRINOTECAN response® CE IVD	UP021	Consente di rilevare i maggiori polimorfismi genici che variano l'espressione degli enzimi UGT1A1, CYP3A4, CYP3A5, responsabili della trasformazione del metabolita attivo dell'irinotecano in derivati inattivi, e l'attività e/o espressione del trasportatore di membrana P-gp (codificato dal gene ABCB1), con conseguente alterazione del processo di efflusso del farmaco e della sua biodisponibilità.
TAXANES response® CE IVD	UP022	Permette di individuare le varianti delle isoforme 3A4 e 3A5 del citocromo P-450, associate ad aumento dell'espressione proteica e conseguente alterazione del metabolismo dei taxani, e le alterazioni del gene ABCB1, responsabili delle variazioni di attività e/o espressione del relativo trasportatore di membrana, che si riflettono in oscillazioni dei livelli intracellulari dei taxani e quindi del potere citotossico del farmaco.
METHOTREXATE response® CE IVD	UP023	Consente di analizzare le principali mutazioni dei geni MTHFR e TYMS, codificanti per enzimi implicati indirettamente nel meccanismo d'azione del metotressato, e del gene ABCC2, codificante per il trasportatore di membrana MRP2, importante per la detossificazione a livello cellulare del farmaco.
FLUOROPYRIMIDINES response® CE IVD	UP024	Permette la determinazione dei principali polimorfismi che influenzano l'inattivazione catabolica delle fluoropirimidine (DPYD IVS14+1 G>A) con esiti a volte anche letali e l'espressione del target intracellulare TYMS, nonché le più frequenti mutazioni di MTHFR, il cui enzima è indirettamente coinvolto nel meccanismo d'azione di tali farmaci.
RADIOTHERAPY response® CE IVD	UP025	Consente di individuare gli SNPs dei geni coinvolti nei meccanismi cellulari di riparo del DNA dal danno radiante (XRCC1, XRCC3, RAD51) e del gene GSTP1, il cui enzima è deputato alla detossificazione dello stress ossidativo associato al trattamento radioterapico.
TAMOXIFEN response® CE IVD	UP026	Permette l'analisi delle varianti dell'isoforma 2D6 del citocromo p450 che contribuiscono allo stato di metabolizzatore lento del tamoxifene e che sono indicate dall'FDA nella pianificazione del trattamento con tale farmaco.
AROMATASE INHIBITORS response® CE IVD	UP027	Consente di identificare alcune varianti del CYP19A1, target farmacologico degli inibitori dell'aromatasi e la variante *1B dell'isoforma 3A4 del citocromo p450, associata ad un aumento dell'espressione della proteina e quindi dell'efficienza del metabolismo ossidativo del farmaco ad essa relativo.
ANTHRACYCLINES response® CE IVD	UP028	Permette di analizzare le più comuni mutazioni dei geni coinvolti nel trasporto (ABCB1) e nel metabolismo (CBR3) delle antracicline e le alterazioni geniche di GSTM1 e SOD2, codificanti per enzimi importanti nella detossificazione di prodotti del danno ossidativo del DNA, come quelli generati da questi stessi farmaci.
ALKYLATING AGENTS response® CE IVD	UP029	Consente di individuare i polimorfismi dei geni codificanti gli enzimi del sistema dei citocromi p450 maggiormente coinvolti nella reazione di bio-attivazione epatica della ciclofosfamide: CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19.

diatech
pharmacogenetics

Diatech Pharmacogenetics srl
via Padre Pellegrini, 3 - 60035 Jesi (AN)
T 0731 213243 - F 0731 213239
marketing@diatechpharmacogenetics.com