

	INFORMATIVA E CONSENSO ANALISI FARMACOGENETICHE	PO01.M07.LABFC
Rev.01 del 30/09/2016	Pagina 1 di 5	

Gentile Signore/a, Lei dovrà essere sottoposto/a a prelievo di sangue periferico per l'esecuzione di un test farmacogenetico. Affinché sia informato/a sul tipo di test che verrà effettuato, La preghiamo di leggere con attenzione questo documento che contiene alcune informazioni che saranno meglio dettagliate nel corso del colloquio con il medico. Tali informazioni non hanno lo scopo di crearLe delle preoccupazioni, ma di permetterLe di decidere in modo libero, chiaro e maggiormente consapevole se effettuare o meno il test.

INFORMATIVA SUI TEST FARMACOGENETICI

Le analisi farmacogenetiche comprendono esami eseguiti sul DNA umano allo scopo di individuare mutazioni geniche che influenzano l'effetto terapeutico di un determinato principio attivo, sia in termini di efficacia sia di tossicità. Il fine ultimo è quello di personalizzare la terapia farmacologica cercando di migliorarne il rapporto rischio/beneficio.

Diidropirimidina deidrogenasi (DYPD*2A: IVS14+1G>A)

Il 5-Fluorouracile (5-FU), un analogo pirimidinico la cui attività antineoplastica si deve alla sua capacità di agire da antimetabolita, è utilizzato nei protocolli di chemioterapia dei tumori solidi ad esempio della mammella e del colon-retto. E' noto che questo farmaco viene inattivato dall'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPYD) principalmente a livello del fegato. Esiste tuttavia una grande eterogeneità individuale dell'attività enzimatica. Pazienti con bassa attività enzimatica per la DPYD non sono in grado di inattivare con efficienza il 5-FU con il risultato di una maggiore biodisponibilità del farmaco che può causare gravi tossicità ematologiche, neurologiche e gastrointestinali. Sono stati evidenziati molti polimorfismi a singolo nucleotide nella complessa struttura del gene DPYD responsabili di un inefficiente metabolismo del farmaco con conseguente aumento del rischio di tossicità grave anche potenzialmente fatale. Tra essi il più frequente (3 % di eterozigoti nella popolazione) è la mutazione puntiforme G→A in un sito di splicing dell'esone 14 (IVS14+ 1G>A), che risulta essere implicata del corretto splicing dell'esone 14. Se è presente, questa sostituzione nucleotidica comporta la perdita dell'esone stesso e la formazione di un prodotto proteico incompleto e privo di attività enzimatica. La variante più comune è determinata dalla transizione G/A nel sito di splicing dell'esone 14 (DPYD*2A; frequenza eterozigoti è del 3 %). Il test genetico al quale Lei verrà sottoposto, eseguito con metodica Real Time PCR a sonde Taqman e/o sequenziamento del DNA, consente l'identificazione di questa variante.

	INFORMATIVA E CONSENSO ANALISI FARMACOGENETICHE	PO01.M07.LABFC
Rev.01 del 30/09/2016	Pagina 2 di 5	

UDP-glicuronil-transferasi 1A1 (UGT1A1*28)

L'irinotecano (CTP-11) è un farmaco appartenente alla famiglia delle camptotecine e la sua attività è correlata al blocco della topoisomerasi I. L'irinotecano è impiegato da solo o in associazione con il 5-FU per il trattamento del cancro del colon-retto metastatico. Si tratta di un profarmaco convertito nella forma attiva SN-38. La detossificazione avviene per coniugazione ad opera dell'enzima UDP-glicuronil-transferasi 1A1 (UGT1A1). L'accumulo del composto SN-38 è in grado di determinare diarrea e tossicità ematologica. Mutazioni a carico del gene che codifica per l'enzima UGT1A1 possono inficiare la metabolizzazione del farmaco e favorirne l'accumulo, con conseguente esacerbazione degli effetti collaterali. Una variante comune nella popolazione (circa il 40% è eterozigote) è nota come UGT1A1*28 ed interessa il promotore del gene. Il test genetico al quale Lei verrà sottoposto, eseguito tramite sequenziamento del DNA, consente l'identificazione di questa variante che comporta un ridotto metabolismo del farmaco, a cui consegue una maggiore predisposizione a sviluppare tossicità in seguito alla sua assunzione.

Metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR 677C>T, 1298A>C)

Il metotrexate (MTX) è un agente antifolato utilizzato nella terapia dei tumori solidi e nel trattamento di malattie reumatiche su base autoimmune. La sua attività è regolata dalle concentrazioni intracellulari di 5-10-metilene tetraidrofolato (CH₂FH₄) le cui concentrazioni sono controllate principalmente dall'enzima metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR) che converte irreversibilmente il CH₂FH₄ in 5-metil tetraidrofolato. Le mutazioni 677C/T e 1298A/C del gene che codifica per l'enzima MTHFR (il 37% della popolazione è eterozigote per ciascuna delle due varianti) sono state associate ad una bassa attività enzimatica responsabile dell'aumento dei livelli intracellulari dei folati ridotti. L'effetto combinato del trattamento con MTX e della diminuzione dell'attività di MTHFR associata alle varianti suesposte, determina una grave riduzione dei folati ed un aumento delle concentrazioni di omocisteina, che può interferire sia con l'attività antitumorale sia con gli effetti tossici del farmaco.

Studi recenti hanno inoltre rivelato un probabile legame tra aumento del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari e presenza delle varianti 677C/T e 1298A/C.

Il test genetico al quale Lei verrà sottoposto, eseguito con metodica Real Time PCR a sonde Taqman e/o sequenziamento del DNA, consente l'identificazione di queste varianti.

	INFORMATIVA E CONSENSO ANALISI FARMACOGENETICHE	PO01.M07.LABFC
Rev.01 del 30/09/2016	Pagina 3 di 5	

Tiopurinametiltransferasi (TPMT*2, TPMT*3A e TPMT*3C)

Le tiopurine (azatioprina, 6-mercaptopurina e tioguanina) sono farmaci impiegati sia come antitumorali, sia nel trattamento di alcune malattie infiammatorie croniche. Questi farmaci sono inattivati per S-metilazione catalizzata dall'enzima tiopurinametiltransferasi (TPMT). Un loro accumulo, dovuto ad una ridotta metabolizzazione, è responsabile di effetti collaterali potenzialmente molto gravi, come la depressione midollare. Una riduzione della metabolizzazione di questi composti si può verificare in caso di mutazioni a livello del gene *TPMT*. Quest'ultimo è un gene per cui sono state descritte diverse forme varianti. Le varianti TPMT*2, TPMT*3A, e TPMT*3C sono le più diffuse nell'ambito della popolazione. Il test genetico al quale Lei verrà sottoposto, eseguito con metodica Real Time PCR a sonde Taqman e/o sequenziamento del DNA, consente l'identificazione di queste varianti che comportano un ridotto metabolismo del farmaco, a cui consegue una maggiore predisposizione a sviluppare tossicità in seguito alla sua assunzione. I soggetti portatori delle varianti sopraindicate sono ad alto rischio di tossicità e devono essere trattati con dosi ridotte rispetto a quelle standard.

WARFARIN (CYP2C9 430C/T, CYP2C9 1075A/C, VKORC1-1639G)

Il warfarin è un farmaco anticoagulante utilizzato per via orale. Il suo metabolismo è principalmente a carico dell'enzima CYP2C9. Il gene CYP2C9 è polimorfico e due delle sue varianti genetiche CYP2C9*2 (CYP2C9 430C/T; il 14% della popolazione è eterozigote per il polimorfismo), e CYP2C9*3 (CYP2C9 1075A/C; l'11% della popolazione è eterozigote per il polimorfismo) sono state associate a variazioni nell'attività enzimatica. In particolare, la riduzione dell'attività enzimatica può condurre ad accumulo del farmaco con maggiore probabilità di insorgenza di effetti tossici. Pertanto i pazienti portatori di una o di entrambe le varianti del gene necessitano di una riduzione della dose. Inoltre l'attività del warfarin è modulata dalla vitamina K le cui concentrazioni dipendono dall'attività della subunità 1 del complesso vitamina K epossido riduttasi (VKORC1). Diversi polimorfismi sono stati identificati di cui la variante VKORC1-1639G è stata associata alla necessità di ridurre le dosi di warfarin. Il test genetico al quale Lei verrà sottoposto, eseguito tramite sequenziamento del DNA, consente l'identificazione di queste varianti.

	INFORMATIVA E CONSENSO ANALISI FARMACOGENETICHE	PO01.M07.LABFC
Rev.01 del 30/09/2016	Pagina 4 di 5	

CLOPIDOGREL (CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17)

Il clopidogrel è un farmaco antiaggregante piastrinico appartenente alla famiglia delle tienopiridine utilizzato per la prevenzione ed il trattamento di malattie cardiovascolari. Il suo meccanismo d'azione è volto all'inibizione di uno dei due recettori piastrinici dell'ADP (molecola in grado di attivare le piastrine), denominato P2Y12. Il clopidogrel è un profarmaco e la sua efficacia terapeutica risiede interamente nella sua trasformazione in un composto attivo. L'enzima CYP2C19 è il principale responsabile dell'attivazione del clopidogrel. La presenza di polimorfismi a carico del gene che codifica per il CYP2C19 può portare ad un'alterazione nella formazione del composto attivo e di conseguenza ad una variazione nella risposta clinica. Nei metabolizzatori lenti o intermedi l'attività enzimatica del CYP2C19 è ridotta e questa condizione può comportare una diminuzione della produzione del metabolita attivo del clopidogrel con conseguente minor efficacia antiaggregante piastrinica. Diversi studi clinici hanno evidenziato che i metabolizzatori lenti o con attività enzimatica ridotta possono andare incontro ad un tasso più elevato di eventi cardiovascolari rispetto ai metabolizzatori rapidi, cioè con attività metabolica enzimatica nella norma. Il test genetico al quale Lei verrà sottoposto, eseguito con metodica Real Time PCR a sonde Taqman e/o sequenziamento del DNA, consente l'identificazione delle suddette varianti polimorfiche, supportando pertanto il clinico nell'individuazione della migliore strategia terapeutica.

Tutti i risultati ottenuti dalle analisi genetiche, così come ogni altro atto medico, sono da considerarsi strettamente confidenziali, sottoposti al vincolo del segreto professionale e comunicati solo al diretto interessato (nel caso di minori, interdetti o sottoposti ad amministrazione di sostegno, ai soggetti legittimati).

In caso in cui Lei lo ritenga necessario, il personale medico o biologo della SOD Farmacologia Clinica è a disposizione per eventuali chiarimenti.

CONSENSO INFORMATO PER ANALISI FARMACOGENETICHE

Il/la sottoscritto/a _____

Nato/a: _____ (Prov. _____), il ____/____/____/____

Residente in: _____ (Prov. _____), CAP: _____

Via/Corso: _____ n.: _____, Tel ____/____

Nel caso di pazienti minori, interdetti o sottoposti ad amministrazione di sostegno, il consenso è validamente espresso dal o dai seguente/i soggetti legittimati:

Il/la sottoscritto/a _____

Nato/a: _____ (Prov. _____), il ____/____/____/____

In qualità di _____

DICHIARA

1. Di avere letto e compreso l'informativa allegata
2. Di avere avuto la possibilità di porre tutte le domande ritenute e di avere ricevuto risposte esaurienti

ACCETTA

1. Di sottoporsi a prelievo di sangue venoso periferico per la ricerca di polimorfismi genetici

Sì

No

DICHIARA inoltre specificatamente di:

VOLERE NON VOLERE

che il materiale biologico ottenuto, dopo la conclusione dell'esame, su richiesta dello specialista, possa essere conservato per 2 anni per eventuali futuri approfondimenti diagnostici

VOLERE NON VOLERE

che il materiale biologico ottenuto, dopo la conclusione dell'esame, possa essere utilizzato in forma anonima per studi e ricerche e conservato illimitatamente. Nel caso il campione venga utilizzato a questo scopo, verrà contattato per essere informato sulle finalità dello studio ed anche in questo caso potrà esprimere il suo consenso o meno alla partecipazione della ricerca.

Responsabile della conservazione del campione: Prof. Salvatore Amoroso

Il/La sottoscritto/a si impegna infine a comunicare tempestivamente ogni eventuale cambiamento di opinione in merito a quanto dichiarato

Data: ____/____/____ Firma: _____

Firma dell' Operatore che ha raccolto il Consenso: _____

Io sottoscritto/a _____ in data _____ dichiaro di voler **REVOCARE** il consenso.

Firma _____