

WARFARIN



Test di FARMACOGENETICA in Biologia Molecolare

Rilevamento delle mutazioni coinvolte nella variabilità individuale della risposta al Warfarin

Perché sottoporsi al test genetico?

per individuare e mantenere la giusta dose di Warfarin da somministrare al paziente
per prevenire gli effetti collaterali del farmaco

Chi deve sottoporsi al test genetico?

tutti i pazienti in trattamento con il Warfarin

Quali campioni possono essere analizzati?

campioni di sangue in EDTA

tamponi buccali raccolti tramite sistema **Genokit**[®]



GENE	POLIMORFISMO INVESTIGATO
CYP2C9	CYP2C9*2 (C430T)
CYP2C9	CYP2C9*3 (A1075C)
VKORC1	VKORC1 (-1639 G>A)

Bibliografia

(1) Scott S.A., Edelman L., Kornreich R., Desnick R.J.

Warfarin pharmacogenetics: CYP2C9 and VKORC1 genotypes predict different sensitivity and resistance frequencies in the Ashkenazi and Sephardi Jewish populations. Am J of Hum Genet. 2008 Feb 82(2): 495-500.

(2) Moyer TP, O'Kane DJ, Baudhuin LM, Wiley CL, Fortini A, Fisher PK, Dupras DM, Chaudhry R, Thapa P, Zinsmeister AR, Heit JA.

Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience.

Mayo Clin Proc. 2009 Dec;84(12):1079-94.



BIOAESIS s.r.l. via S.Giuseppe, 32/A 60035 JESI(AN) – ITALIA
WEB: www.bioaesis.com – email: info@bioaesis.com
Tel.: 0731.64351 - FAX: 0731.212895

rev.0

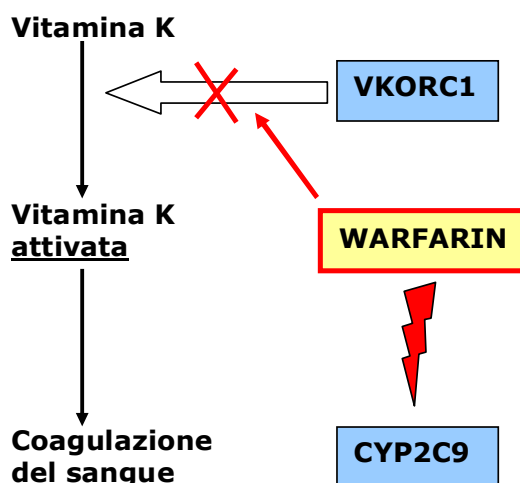
METABOLISMO DEL WARFARIN

Il Warfarin è uno dei più comuni **anticoagulanti** prescritti per prevenire infarto e tromboembolismo venoso, ma il suo utilizzo è complicato da una serie di fattori quali le differenze interindividuali esistenti nella risposta al farmaco, uno stretto *range* terapeutico e un alto rischio di sanguinamento o infarto.

Il metabolismo e l'azione anticoagulante del warfarin è moderato da molti geni, in particolare il citocromo P450-2C9 (**CYP2C9**) e la subunità 1 del complesso vitamina K epossido reduttasi (**VKORC1**), ne alterano rispettivamente la farmacocinetica e farmacodinamica. Inoltre, l'ambiente (ad esempio l'introduzione di vitamina K con la dieta, l'assunzione in parallelo di altri farmaci, l'età e la massa corporea) e altri fattori contribuiscono a determinare la dose ottimale richiesta da un determinato individuo. In particolare, il genotipo e i fattori ambientali contribuiscono per **metà** della variabilità interindividuale della dose di Warfarin.

Esistono **algoritmi** che incorporando alcuni di questi fattori ed i genotipi di VKORC1 e CYP2C9 forniscono indicazioni sul dosaggio del Warfarin. Per ulteriori informazioni rivolgersi al Laboratorio Bioaesis.

MECCANISMO D'AZIONE DEL WARFARIN



Il Warfarin è un **antagonista della vitamina K**: interferisce con la sua attivazione inibendo l'enzima epatico VKORC1. Il warfarin viene metabolizzato poi nel fegato dal sistema del citocromo P450. Alcune forme alleliche del gene CYP2C9, però, ne rallentano il suo degrado e ciò comporta che tali pazienti necessitino di livelli più bassi di Warfarin per evitare gli effetti collaterali dovuti alla sua prolungata presenza in circolo.

CASO CLINICO

Età: 50 anni	
Razza: caucasica	
Sesso: maschile	
Altezza: 170 cm	Peso: 80 Kg
Fumatore: NO	
Precedenti malattie al fegato: NO	
Indicazione: fibrillazione atriale	
Baseline INR: 1.1 Target INR: 2.5	
Genotipo CYP2C9 C430T: WT/WT	Genotipo CYP2C9 C430T: MUT/MUT
Genotipo CYP2C9 A1075C: WT/WT	Genotipo CYP2C9 A1075C: WT/WT
Genotipo VKORC1: WT/WT	Genotipo VKORC1: MUT/MUT
DOSE TERAPEUTICA STIMATA: 6.9 mg/giorno*	<i>mini-loading dose</i> stimata: 3.6 mg per l'iniziale dose di warfarin.* DOSE TERAPEUTICA STIMATA: 2.4 mg/giorno.
*per raggiungere velocemente il valore INR target, prescrivere ~50% in più di questa dose per i primi 1-2 giorni.	
Riferimento bibliografico: Cin Pharmacol ther. 2008 Sep; 84 (3):326-31	
WT/WT: omozigote NON mutato	MUT/MUT: omozigote mutato