

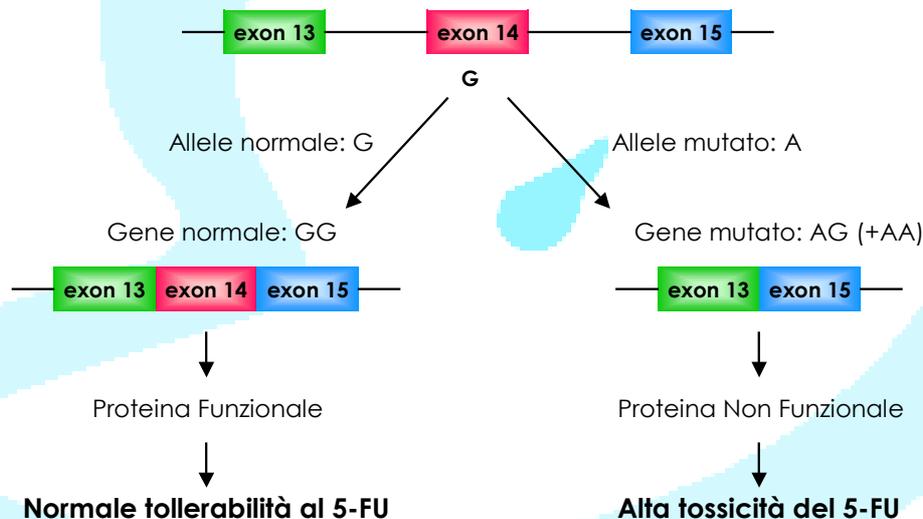
Farmacogenetica: mutazione del gene DPD e terapia con 5-fluoro-uracile

Il **5-fluorouracile (5-FU)** è un farmaco antitumorale impiegato da solo o in associazione con altri farmaci nel trattamento di numerose neoplasie tra cui tumori mammari, colon-rettali e dell'area testa-collo.

Nonostante l'ampio utilizzo del 5-fluorouracile nella pratica clinica, esiste una grande eterogeneità individuale che, nell'1% dei pazienti, è causa d'insorgenza di effetti tossici di particolare gravità, talvolta mortali, a livello ematico, neurologico e gastrointestinale.

I pazienti che sviluppano effetti tossici da 5-FU particolarmente gravi presentano un difetto nel catabolismo del 5-FU a 5-fluoro-5,6-diidrouracile (5-FDHU). L'enzima che regola tale tappa metabolica è la **di-idropirimidina deidrogenasi (DPD)** presente in molti tessuti tra cui il fegato, principale organo di detossificazione.

Recentemente è stata individuata una sostituzione nucleotidica da guanina ad adenina nell'introne 14 che risulta essere implicata nello splicing dell'esone 14. La mutazione causa la delezione dell'esone e la totale inattivazione della proteina. Circa il 50% di tutte le deficienze di DPD sono riconducibili alla sostituzione di un residuo di guanina con un' adenina all'interno dell'introne 14. La presenza della mutazione in eterozigosi è sufficiente a causare insufficienza enzimatica e tossicità da 5-FU.



Data l'elevata tossicità del 5 fluoro-uracile, lo screening per la mutazione IVS14+1G>a nel gene della di-idropirimidina deidrogenasi è di elevato interesse nella pratica clinica oncologica per soggetti che necessitano di trattamento chemioterapico.

INDICAZIONI TEST Pazienti da sottoporre a terapia con 5-FU o derivati

METODO ANALITICO Analisi della mutazione IVS14+1G>a nel gene DPYD mediante sequenziamento.

CAMPIONE RICHIESTO Sangue

Bibliografia

- Ridge SA, et al, Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol*; 46(2):151-6, 1998.
- Raida M, et al, Prevalence of a common point mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene within the 5'-splice donor site of intron 14 in patients with severe 5-fluorouracil (5-FU)- related toxicity compared with controls. *Clin Cancer Res* 7(9):2832-9, 2001.