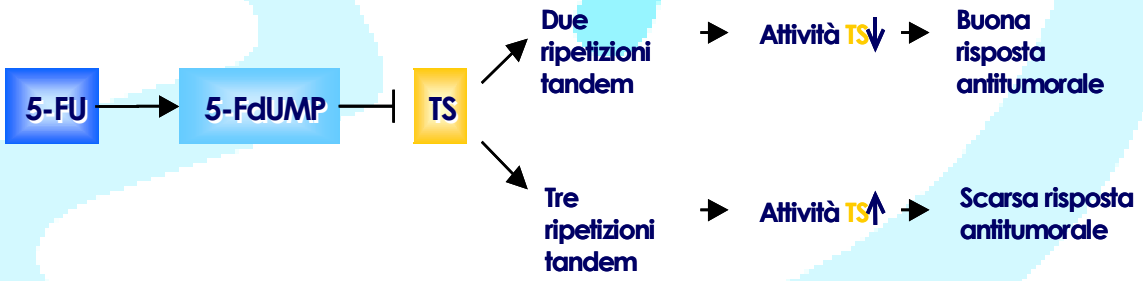
info@researchinnovation.com

Farmacogenetica: polimorfismo del gene della timidilato sintasi 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.

Il 5-FU è convertito a 5-fluoro-deossiuridina monofosfato, che inibisce la **timidilato sintasi** (**TS**), un enzima chiave nella sintesi delle pirimidine e, quindi, della replicazione del DNA alla base della duplicazione cellulare. Precedenti studi in vitro e in vivo hanno mostrato che un basso livello di trascrizione del gene TS a livello del tumore in soggetti con cancro al colon-retto è un fattore predittivo di risposta al trattamento con 5-FU, mentre alti livelli di trascrizione di TS nel tumore correlano con una bassa risposta al trattamento.

E' noto che l'espressione di TS è regolata da un polimorfismo a livello della regione enhancer del promotore del gene TS. Tale polimorfismo consiste in un numero variabile di **ripetizioni in tandem** (**TR**), presenti in duplice o triplice copia ed è presente nella popolazione con frequenza pari a 0.2 per soggetti omozigoti 2/2, 0.39 per soggetti eterozigoti 2/3, 0.41 per soggetti omozigoti 3/3. Di recente è stato dimostrato che, in seguito a trattamento con 5-FU, pazienti omozigoti TR (3/3) hanno una probabilità inferiore di riduzione dello stadio clinico del tumore rispetto a pazienti omozigoti o eterozigoti per l'allele TR 2 (2/2, 2/3). Inoltre, i pazienti omozigoti TR (3/3) risultano avere, in seguito al trattamento con 5-FU, un beneficio inferiore in termini di sopravvivenza rispetto a pazienti portatori dell'allele TR2. Pertanto, il polimorfismo a livello del promotore per il gene TS può influenzare sia la risposta del tumore al trattamento chemioterapico basato su 5-FU, sia la sopravvivenza.



L'analisi del genotipo per la rilevazione del polimorfismo TS-TR può essere utile da un punto di vista clinico per individuare e selezionare i pazienti che possono beneficiare maggiormente della chemioterapia a base di 5-FU.

INDICAZIONI TEST	Pazienti da sottoporre a terapia con 5-FU o derivati
METODO ANALITICO	Analisi delle ripetizioni tandem nel gene TS mediante PCR.
CAMPIONE RICHIESTO	Sangue

Bibliografia

•Johnston, P. G. *et al.* Thymidylate synthase gene and protein expression correlate and are associated with response to 5-fluorouracil in human colorectal and gastric tumours. *Cancer Res* 55: 1407–1412, 1995.

•Kawakami K et al, Polymorphic tandem repeats in the thymidylate synthase gene is associated with its protein expression in human gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 19: 3249–325, 1999.

•Marsh S et al, Polymorphism in the thymidylate synthase promoter enhancer region in colorectal cancer. *Int. J. Oncol* 19: 383–386 , 2001.