

Polimorfismi nel promotore del gene UGT1A1: sindrome di Gilbert, risposta alla chemioterapia con IRINOTECAN

✓Sindrome di Gilbert

La sindrome di Gilbert è la più comune causa di **iperbilirubinemia** non coniugata e determina nei soggetti affetti un aumento nel siero della bilirubina dovuto principalmente ad una diminuita attività dell'enzima epatico glicuronil-transferasi, codificato dal **gene UGT1A1**.

L'iperbilirubinemia è una malattia ad eredità autosomica recessiva che colpisce circa l'8% della popolazione con netta prevalenza maschile. La mutazione riguarda il promotore di **UGT1A1** e determina la riduzione della sintesi dell'enzima. Tranne i livelli di bilirubina i valori epatici, l'esame clinico e la morfologia del fegato risultano normali. L'iperbilirubinemia può accentuarsi in alcune particolari condizioni come il digiuno prolungato, (soprattutto di sostanze grasse), la febbre ed in caso di infezioni. Oltre all'ittero, alcuni soggetti possono anche manifestare dolore addominale, perdita di appetito e stanchezza.

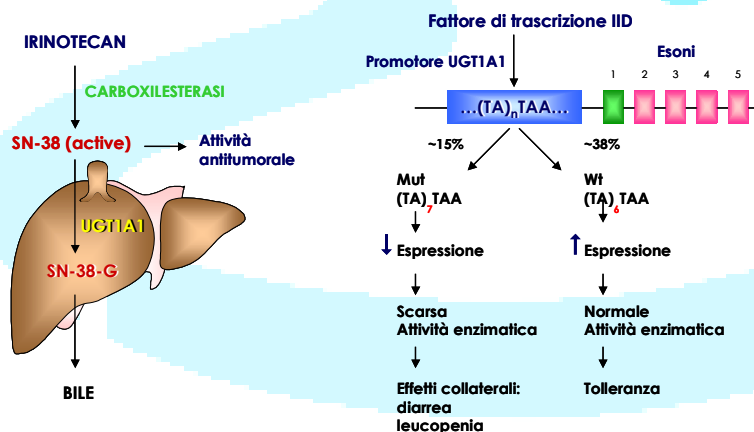
✓Terapia con irinotecan (UGT1A1)

L'**irinotecan cloridrato** è un agente chemioterapico usato per il trattamento di varie forme tumorali solide come il cancro al colon e ai polmoni.

Recenti evidenze suggeriscono che la farmacocinetica e la tossicità da trattamento chemioterapico con irinotecan risulti essere determinata dalla variabilità genetica a livello della regione TATA box del promotore del **gene UDP-glicorosil-transferasi A1 (UGT1A1)**.

Nella popolazione generale si osservano tre principali genotipi relativamente al promotore di questo gene: il genotipo omozigote wild type, (TA)₆/6, caratterizzato da 6 ripetizioni del dinucleotide timidina-adenina, il genotipo mutato (TA)₇/7 con 7 ripetizioni del dinucleotide TA, e il genotipo eterozigote (TA)₆/7 che possiede su un cromosoma l'allele wild type e sull'altro cromosoma l'allele con la ripetizione extra.

L'introduzione del dinucleotide extra determina una diminuzione dell'attività enzimatica epatica di UGT1A1, con conseguente aumento dei livelli del metabolita attivo dell'irinotecan (SN-38 attivo) ed insorgenza di gravi effetti collaterali. Tra i pazienti trattati con irinotecan, quelli aventi genotipo (TA)₇/7 e (TA)₆/7 mostrano una particolare severità degli effetti avversi, tra cui diarrea e neutropenia, rispetto a pazienti con genotipo (TA)₆/6.



L'analisi del polimorfismo (TA) 6/7 nel promotore del gene UGT1A1 è utile da un punto di vista clinico per individuare i pazienti che possono beneficiare maggiormente della chemioterapia con irinotecan.

INDICAZIONI TEST sospetta sindrome di Gilbert, storia familiare di sindrome di Gilbert, pazienti da sottoporre a chemioterapia con irinotecan

METODO ANALITICO Analisi del polimorfismo 6A/7A nel promotore del gene UGT1A1 mediante sequenziamento.

CAMPIONE RICHIESTO Sangue

Bibliografia

Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramirez J, Karrison T, Fleming GF, Vokes EE, Schilsky RL, Ratain MJ. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002;2(1):43-7.

Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, Yokoyama A, Saitoh S, Shimokata K, Hasegawa Y. Polymorphisms of UDP-glycosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000;60(24):6921-6.