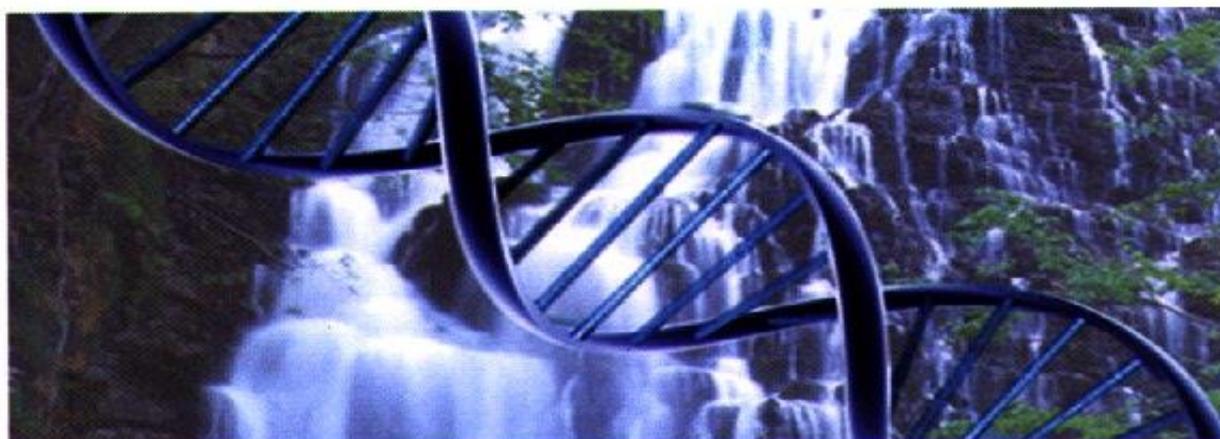




88° CONGRESSO NAZIONALE SIBS

BIOLOGIA E SALUTE UMANA RICERCA PURA E TRASLAZIONE

a cura di
E. FULCHIERI – V.G. VELLONE



**CISEF - VILLA QUARTARA - GENOVA
11-12 DICEMBRE 2015**



ISBN:978-88-7544-323-8

DOI: 10.13140

LA FARMACOGENOMICA NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DA CHEMIOTERAPIA: POLIMORFISMI GENICI E 5-FLUOROURACILE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL COLON-RETTO

Studio condotto presso l'U.O.S. di Immunobiologia e Medicina molecolare dell'U.O.C. di Patologia Clinica del P.O. Civico di Palermo.

Fabio Venturella^a, Gaetano Amato^b, Marianna Salvia^b, Cristina Gambino, Germana Lucania, Benedetta Palma^c

^a Dipartimento Scienze e Tecnologie Biologiche, Chimiche e Farmaceutiche- Università di Palermo

^b A.R.N.A.S. Civico-Di Cristina e Benfratelli - U.O.S. Immunobiologia e Medicina molecolare- Palermo

^c A.R.N.A.S. Civico-Di Cristina e Benfratelli - U.O.C. Patologia Clinica

Introduzione: Il 5-fluorouracile (5-FU) ed il suo profarmaco capecitabina, attivo per via orale, è usato nel trattamento di numerosi tumori solidi, tra cui carcinomi mammari, colo-rettali e della regione testa-collo. Nonostante la sua efficacia, a suo carico sono stati associati fenomeni di grave tossicità correlati all'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD), responsabile del suo metabolismo, la cui carenza determina un profondo ritardo nell'eliminazione dell'agente chemioterapico. Pertanto la presenza di polimorfismi nella regione codificante del gene DPYD può determinare lo sviluppo di gravi tossicità di III-IV grado, come: nausea, vomito, diarrea, stomatiti, leucopenia, neutropenia, piastrinopenia, anemia e sindrome mano-piede.

Materiali e metodi: Lo studio ha arruolato 43 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto, candidati a terapia con 5-FU secondo il protocollo FOLFIRI. Ai pazienti è stato effettuato un prelievo di sangue in provetta con EDTA. Dopo estrazione ed amplificazione il prodotto è stato sottoposto a DNA-microarray sulla piattaforma Infiniti[®] System, con cui è possibile evidenziare tutte le varianti alleliche a carico dei geni: DPYD, TYMS, MTHFR (grafico 1).

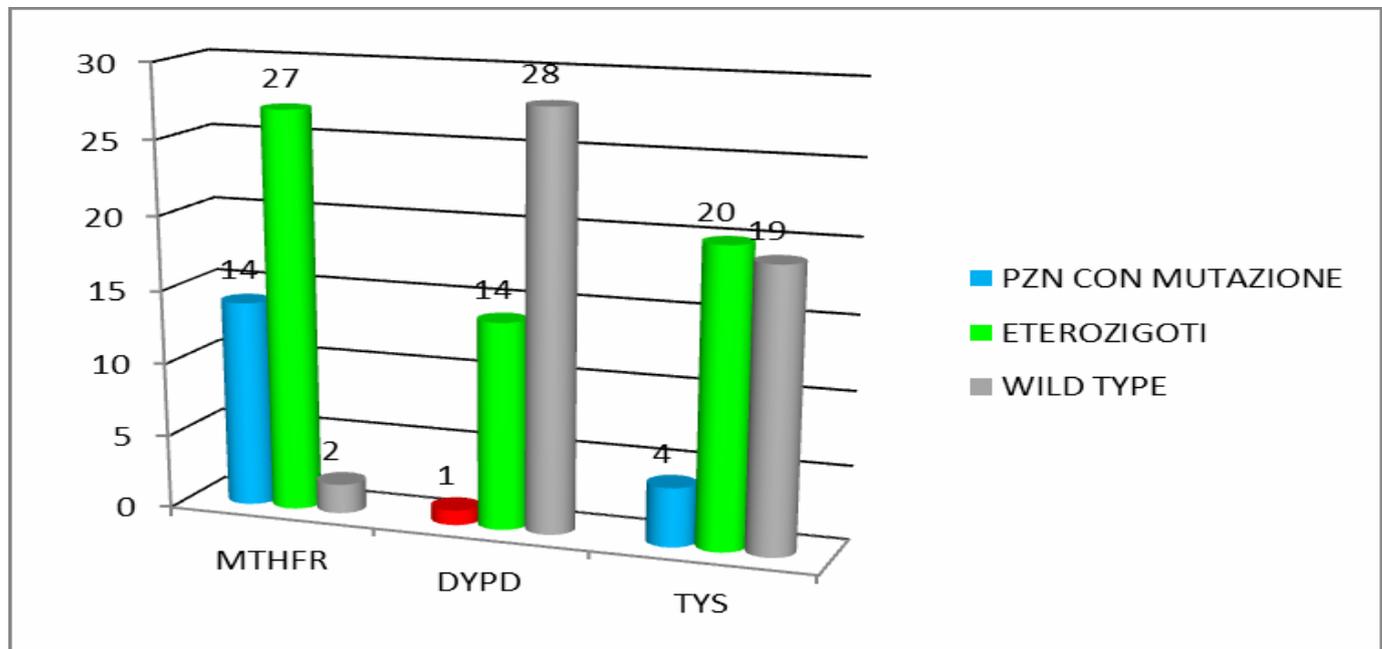


Grafico 1 Distribuzione dei polimorfismi a carico dei tre geni sul campionario analizzato.

Risultati: Secondo le raccomandazioni dell' AIOM, la terapia con fluoropirimidine è controindicata nei pazienti con genotipi omozigoti DPYD*2A/*2A (IVS 14G>A), DPYD*13/*13

(D1679T>G)e DPYD 2846TT poiché esse annullano l'attività enzimatica della diidropirimidina deidrogenasi (DPD); mentre è necessario ridurre il dosaggio della fluoropirimidina almeno del 50% nei pazienti portatori dei genotipi eterozigoti DPYD*1/*2A, DPYD *1/*13 e DPYD 2846AT (con DPYD *1 si indica l'allele wild-type). Pertanto, dei 43 pazienti esaminati, solo 2 di questi , portatori di eterozigosi a carico del DPYD c.2846AT, necessitano di una riduzione del dosaggio con 5-FU del 50%. (Tabella 1)

data	9-apr-2015	21-apr-2015	30-apr-2015	5-mag-2015	13-mag-2015
sequenza genica	paziente 31	paziente 32	paziente 33	paziente 34	paziente 39
M677C>T/C	C (W)	C (W)	T (M)	C/T (H)	C (W)
M677C>T/T					
M1298A>C/A	A/C (H)	A/C (H)	A (W)	A (W)	A/C (H)
M1298A>C/C					
D2846A>T/A	A/T (H)	A (W)	A (W)	A (W)	A/T (H)
D2846A>T/T					
DIVS14G>A/G	G (W)				
DIVS14G>A/A					
D1590T>C/T	T (W)				
D1590T>C/C					
D85T>C/T	T (W)	T/C (H)	T (W)	T/C (H)	T (W)
D85T>C/C					
D1679T>G/T	T (W)				
D1679T>G/G					
TS1494/ins	INS/DEL (H)	INS (W)	DEL (M)	INS (W)	INS/DEL (H)
TS1494/del					

Tabella 1

Conclusioni: Questo studio ha messo in evidenza la frequenza delle mutazioni della diidropirimidina deidrogenasi (DPD) che assumono pertanto una valenza diagnostica per personalizzare le modalità di somministrazione del 5-FU al fine di ridurre le possibili reazioni avverse.