

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) Mutation (IVS 14+1G→A) (DPD-Exon-14-Skipping-Mutation)

Ein neuer pharmakogenetischer Marker zur Erfassung des 5-Fluorouracil-Toxizität

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase

Die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym im Metabolismus der Pyrimidinbasen Uracil und Thymin. DPD baut auch den strukturverwandten Pyrimidin-Antimetaboliten – Fluorouracil (5-FU) ab. Da ca. 70 – 80% des verabreichten 5-FU innerhalb kurzer Zeit durch die DPD zu fluoriertem β -Alanin verstoffwechselt werden, stellt die Aktivität der DPD eine wesentliche Determinante für die Effektivität und Toxizität der 5-FU-Therapie dar.

Mutation des DPD-Gens

Unter den unterschiedlichen Mutationen, die zu einer reduzierten DPD-Aktivität führen ist eine Punktmutation besonders häufig. Sie ist in ca. 40% der Fälle die molekulare Ursache des DPD-Mangels. Bei dieser Mutation kommt es zu einem Basenaustausch in der hochkonservierten „Splice Donor Site“ des Intron 14 des DPD-Gens (IVS14+1G→A). Folge dieser Mutation ist, dass das Exon 14 im Rahmen des Splicing der DPD prä-mRNA dann fehlt (Exon-Skipping). Das von einem derart mutierten en kodierte Protein weist keine residuale Enzymaktivität mehr auf.

Häufigkeit und klinische Bedeutung der DPD-Mutation

Die Prävalenz Heterozygoter für die DPD-Exon-14-Skipping-Mutation liegt in der Bevölkerung bei ca. 1 – 2%. Im Falle eines DPD-Mangels kann es bei Verabreichung von Standarddosierungen zur Akkumulation von 5-FU und entsprechend zu ausgeprägten toxischen Nebenwirkungen kommen. Die Arbeitsgemeinschaft Internistischer Onkologen (AIO) empfiehlt, alle Patienten vor Beginn einer 5-FU-Therapie auf die DPD Exon-14-Skipping-Mutation zu untersuchen, um eine häufige Ursache der gesteigerten Toxizität von 5-FU präventiv erkennen zu können. Ist eine DPD Exon-14-Skipping-Mutation nachweisbar, so wird von der AIO empfohlen, die individuelle 5-FU Pharmakokinetik zu

bestimmen und die 5-FU-Dosierung entsprechend anzupassen. Bei homozygoten Mutationsträgern (Prävalenz etwa 1:10000) gilt eine Therapie mit 5-FU als kontraindiziert.

Labordiagnostik

Die Mutation ist auf eine DNA-Ebene zuverlässig nachweisbar. Wir führen die Genotypisierung mittels PCR und anschließender Schmelzkurvenanalyse unter Verwendung fluoreszenzmarkierter Hybridisierungssonden durch.

Untersuchungsmaterial

Als Ausgangsmaterial für die Isolation genomischer DNA benötigen wir eine Monovette mit EDTA-Vollblut.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung (Tel.: 0761/319050).

Literatur

1. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Hum Genet 1999; 104:1-9.
2. Nauck M, Gierens H, März W, Wieland H. Rapid detection of a common dihydropyrimidine dehydrogenase mutation associated with 5-fluorouracil toxicity and congenital thymine uraciluria using fluorogenic hybridization probes. Clin Biochem 2001; 34:103-5.
3. Van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, et al. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. Clin Cancer res 2000; 6:4705-12.