

Kurzinformation
zur humangenetischen Untersuchung

**Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Defizienz (MIM ID #274270)
als Folge einer G→A-Spleißstellen-Mutation in Intron 14
des DPYD-Gens (MIM ID #612779; Exon 14-"skipping"-Mutation)**

(Ausschluß der häufigsten Ursache einer 5-Fluorouracil-Intoleranz)

Der Antimetabolit 5-Fluorouracil ist eines der am häufigsten verwendeten Chemotherapeutika in der Behandlung solider Tumore und wird vor allem bei Mamma-, Kolon- und Ovarialkarzinomen sowie bei Tumoren des Hals- und Nackenbereichs angewendet.

Die Wirksamkeit einer 5-FU-Therapie hängt vor allem von der Geschwindigkeit der Umwandlung des 5-FU in unwirksame Metaboliten ab. Diese wird wesentlich mitbeeinflusst von der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), dem initialen und geschwindigkeitsbestimmenden Enzym des Uracil- und Thymin- und damit auch des 5-FU-Katabolismus. Da normalerweise etwa 70-80 % des 5-FU durch DPD zu β -Alanin degradiert wird, führt eine verminderte Enzymaktivität zu einer erhöhten Zytotoxizität der verabreichten Dosen. Folgen sind Neutro- und Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Stomatitis, Haarverlust, Neuropathie und Enzephalopathie. Letale Ausgänge einer 5-FU-Behandlung als Folge einer DPD-Defizienz sind beschrieben.

Die schweren Nebenwirkungen sind in mindestens 50 % der Fälle auf genetische Defekte im DPYD-Gen auf Chromosom 1p21.3 zurückzuführen (van Kuilenburg et al. 2000. Clin. Cancer Res. 6: 4705-4712). Weitaus häufigste Mutation ist ein G→A-Austausch an Position +1 der konservierten GT-Spleißstelle in Intron 14. Dadurch kommt es während der Prozessierung der RNA zu einem Verlust der 165 Nukleotide langen proteinkodierenden Sequenz des Exons 14. Es entsteht ein 55 Aminosäuren kürzeres, inaktives Protein. Etwa 1 % der Kaukasier sind heterozygote Träger dieser sog. Exon 14-"skipping"-Mutation und damit hochgradig gefährdet, eine 5-FU-Toxizität zu entwickeln. Bei Homozygoten ist eine Behandlung mit 5-FU absolut kontraindiziert.

Die G→A-Spleißstellen-Mutation läßt sich bei etwa 24-28 % aller Patienten mit einer 5-FU-Toxizität Schweregrad 3 oder 4 in hetero- oder homozygoter Form nachweisen (van Kuilenburg. 2004. Eur. J. Cancer 40: 939-950). In einer Studie aus dem Jahre 2001 (Raida et al. Clin. Cancer Res. 7: 2832-2839) waren beispielsweise fünf von 25 Patienten mit einer Myelodepression heterozygot und einer homozygot für diese Nukleotidsubstitution. Ein letaler Verlauf wurde bei zwei Heterozygoten und dem einen homozygoten Patienten beobachtet.

Weitere Mutationen, die mit einer 5-FU-Toxizität einhergehen, sind beschrieben, treten jedoch nach heutigem Kenntnisstand deutlich seltener auf als die Exon 14-"skipping"-Mutation und werden durch unsere Diagnostik nicht erfaßt.

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA wird das Exon 14 des DPYD-Gens zusammen mit den angrenzenden Intronbereichen mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert. Anschließend wird das PCR-Produkt mit dem Restriktionsenzym Mae II verdaut, da die G→A-Spleißstellen-Mutation in Intron 14 zu einem Verlust dieser Schnittstelle führt.

Zeitdauer: ca. zwei bis vier Tage
