

Τοξικότητα στην 5-Fluorouracil (5-FU)

Η 5-φλουορο-ουρακίλη (5-FU) χρησιμοποιείται ως αντικαρκινικό φάρμακο εδώ και 40 χρόνια. Το μεγαλύτερο ποσοστό της 5-FU μεταβολίζεται στο συκώτι αρχικά σε τριφωσφορική δεοξυ-φλουορουρακίλη (5'-FdUTP) και έπειτα σε μονοφωσφορική δεοξυ-φλουορουρακίλη (5'-FdUMP). Το ένζυμο διυδρογενάση της διυδροξυπυριμιδίνης (Dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) είναι το αρχικό ένζυμο αυτού του μεταβολικού μονοπατιού. Ο τελικός κυτταροτοξικός μεταβολίτης αναστέλλει το ένζυμο thymidylate synthase (TS), που συμμετέχει στη σύνθεση θυμιδίνης, απαραίτητο νουκλεοτίδιο στην αντιγραφή του DNA. Αυτό επηρεάζει όλα τα κύτταρα, αλλά περισσότερο αυτά που διαιρούνται γρήγορα, δηλαδή τα καρκινικά, οδηγώντας σε ενδοκυτταρική μείωση της μονοφωσφορικής δεοξυθυμίνης dTMP και συσσώρευση της μονοφωσφορικής δεοξουρακίλης (dUMP), η οποία ενσωματώνεται στο DNA και το RNA και μπλοκάρει τη σύνθεση DNA και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο του ενζύμου DPD

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί το DPD μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου DPD, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση 5-FU και την εμφάνιση σοβαρής τοξικότητας. Περίπου το 3-5% των γυναικών με καρκίνο μαστού έχουν μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου. Η πιο κοινή μετάλλαξη IVS14+1 G>A είναι μια μετάλλαξη στη θέση ματίσματος του γονιδίου που κωδικοποιεί το DPD και αντιστοιχεί στο 52% των γνωστών μεταλλάξεων στο γονίδιο αυτό.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο του ενζύμου TS

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί το TS μπορούν, επίσης να οδηγήσουν σε εμφάνιση τοξικότητας στην 5-FU. Το γονίδιο αυτό έχει διπλές ή τριπλές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες 28 βάσεων στον υποκινητή και άτομα ομόζυγα για τις διπλές επαναλήψεις εμφανίζουν σοβαρή τοξικότητα στην 5-FU.

Δείγμα:

- ◆ Ολικό αίμα σε αντιπηκτικό EDTA ή
- ◆ Κόβος παραφίνης

Διατήρηση δείγματος:

Θερμοκρασία δωματίου ή ψυγείο.

Αποτέλεσμα: 3-5 ημέρες