

IMBA NEWS

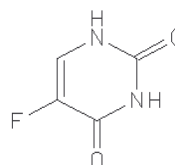


Pharmakogenetik DPYD*2A und 5-FU Toxizität

Chemotherapie mit 5-FU

5-Fluorouracil (5-FU) ist eines der meistverbreiteten Medikamente und wird seit mehr als 40 Jahren erfolgreich zur Bekämpfung von Krebs eingesetzt. Sehr oft wird dabei 5-FU mit anderen Medikamenten kombiniert, um eine optimale Wirkung zu erzielen.

Die Wirkung von 5-FU beruht hauptsächlich auf der Hemmung der Thymidylatsynthase (TS), welche für die Bereitstellung von DNA-Bausteinen verantwortlich ist. Im Tumorgewebe wird auf diese Weise die Zellteilung verlangsamt.

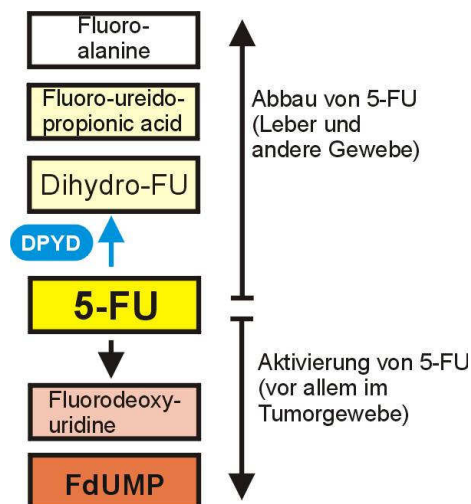


5-FLUOROURACIL

Abbau von 5-FU durch DPYD

5-FU wird im Zielgewebe zur aktiven Substanz FdUMP (Fluoro-desoxy-Uridinmonophosphat) umgebaut. Der Großteil des verabreichten 5-FU (80-90%) wird jedoch normalerweise sehr rasch abgebaut, verantwortlich dafür ist das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPYD).

Bei einem Mangel an DPYD bilden sich unter Therapie ungewöhnlich hohe Spiegel an 5-FU, die zu starken toxischen Nebenwirkungen führen können (Kardiotoxizität, neurologische Störungen, Mukositis, Haarausfall). Inzwischen sind auch mehrere Fälle bekannt, bei denen diese Nebenwirkungen zu letalem Ausgang geführt haben.



DPYD*2A ist die häufigste genetische Ursache für einen DPYD-Mangel

Etwa 2% der Bevölkerung tragen eine inaktive Form des DPYD-Gens in sich, die sogenannte DPYD*2A Variante. Bei dieser Variante führt ein G/A Austausch im Intron 14 zur Bildung eines verkürzten und funktionslosen Proteins.

Bereits heterozygote Träger, also Personen mit einem DPYD*2A Allel und einem normalen DPYD Allel, haben ein stark erhöhtes Toxizitätsrisiko unter 5-FU Therapie.

Abgesehen von dem erhöhten Risiko unter 5-FU Therapie müssen Personen mit einem DPYD*2A Allel keine gesundheitlichen Probleme befürchten. Nach heutigem Wissensstand haben diese Personen weder ein höheres Krebs-Risiko noch sonst irgendwelche Krankheitsneigungen.

DPYD*2A Gentest vor 5-FU Therapie

In einer Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft vom 10.9.2001 wurde empfohlen, alle Patienten vor einer Therapie mit 5-FU auf die DPYD*2A Mutation zu testen. Auf diese Weise könnte die Zahl von schweren Nebenwirkungen unter 5-FU Therapie deutlich reduziert werden.

Bei heterozygoten Trägern sollte die verabreichte 5-FU Dosis reduziert werden, eventuell kann auch in Speziallabors die individuelle DPYD-Aktivität bestimmt werden.

Homozygote Träger sind sehr selten, bei ihnen gilt eine 5-FU Therapie als kontraindiziert. Je nach Krankheitsbild sollte auf andere Therapeutika ohne 5-FU umgestiegen werden.

Genotypen:

*1/*1:	Kein DPYD*2A Allel vorhanden. Häufigkeit: 98%. Normales Therapieschema, kein erhöhtes Risiko für 5-FU Toxizität (Nebenwirkungen können jedoch nicht ausgeschlossen werden).
*1/*2A:	Heterozygot für DPYD*2A. Häufigkeit: 2%. Erhöhtes Risiko für 5-FU Toxizität. Dosis reduzieren, engmaschiges Monitoring. Eventuell Bestimmung der DPYD-Aktivität.
*2A/*2A:	Homozygot für DPYD*2A. Sehr selten. Kontraindikation für 5-FU Therapie.

Andere Ursachen für DPYD-Mangel

Die DPYD*2A ist zwar die weitaus häufigste, aber nicht die einzige genetische Ursache für einen DPYD-Mangel. In rund einem Drittel der Fälle von DPYD-Defekten ist die DPYD*2A dafür verantwortlich, bei den übrigen Fällen handelt es sich um einzelne Punktmutationen, die von einem DPYD*2A Gentest nicht erfasst werden.

Auch bei einem negativen Gentest können Nebenwirkungen unter 5-FU nicht ausgeschlossen werden, eine genaue Kontrolle während der Therapie ist daher auf jeden Fall notwendig.

Zur Zeit gibt es noch keinen einfachen und zuverlässigen Gentest, mit dem auch seltene Mutationen im DPYD Gen festgestellt werden können. Auf

Grund der Größe des DPYD Gens (23 Exons) ist eine komplette Sequenzierung noch zu zeit- und kostenaufwendig für eine Routine-Anwendung.

Große Hoffnungen werden daher jetzt auf sogenannte "Gen-Chips" gesetzt, mit denen sehr viele genetische Tests gleichzeitig durchgeführt werden könnten. Bis zur Entwicklung eines derartigen DPYD-Genchips sind aber realistischerweise noch einige Jahre intensiver Forschung nötig. Zur Zeit ist daher der DPYD*2A Gentest das Mittel der Wahl, um das Risiko von 5-FU Toxizitäten so gering wie möglich zu halten.

FAQs

Die häufigsten Fragen zur Genetik

„Warum ist Faktor V Leiden so häufig zu finden? Widerspricht das nicht Darwins Theorie über Selektion und Evolution?“

Faktor V Leiden ist eine vererbare Variante des Gerinnungsfaktors V, die zu einem erhöhten Thromboserisiko führt. Etwa 8% der Österreicher tragen diese Genvariante.

Sequenzanalysen haben gezeigt, dass diese Genvariante wahrscheinlich vor etwa 21.000 - 34.000 Jahren entstanden ist und sich seit dieser Zeit durch Vererbung weiter verbreitet hat. Alle Träger von Faktor V Leiden dürften daher vermutlich direkte Nachkommen eines gemeinsamen Ur-Ahnen aus dieser Zeit abstammen.

Offensichtlich war die stärkere Gerinnungsneigung in der Vergangenheit ein Überlebensvorteil, da das Verblutungsrisiko bei der Geburt verringert war. Die daraus folgende positive Selektion von Faktor V Leiden Trägern führte im Lauf der Jahrtausende dazu, dass heute mehrere Millionen Europäer Träger dieser Genvariante ist. Die hohe Häufigkeit von Faktor V Leiden passt also sehr gut in unsere Vorstellungen vom "survival of the fittest".

Die raschen Fortschritte in der Medizin sowie die Änderung unserer Lebensumstände haben allerdings innerhalb weniger Generationen dazu geführt, dass Faktor V Leiden jetzt als "Risikofaktor" betrachtet wird: Die Verblutungsgefahr bei einer Geburt ist heutzutage äußerst gering, während gleich-

zeitig unser Lebensstil jetzt mehr Risikofaktoren für Thrombosen beinhaltet (Bewegungsmangel, Übergewicht, Nikotin, Hormonpräparate..) als vor 20.000 Jahren. Dennoch sollte man nicht vergessen, dass der Thrombophilie-Marker "Faktor V Leiden" früher einmal einen wichtigen Überlebensvorteil geboten hat.

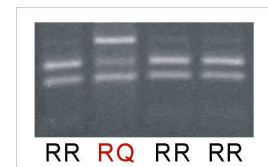


Bild: Faktor V Gentest

Literatur:

Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlback B, Marsal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss--a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost.* 1998 Jan;79(1):69-73.

Lindqvist PG, Zoller B, Dahlback B. Improved hemoglobin status and reduced menstrual blood loss among female carriers of factor V Leiden--an evolutionary advantage? *Thromb Haemost.* 2001 Oct;86(4):1122-3.

Kontaktadresse:

IMBA - Institut für Molekularbiologische Analytik
Schaftal 50, 8044 Kainbach bei Graz, Österreich

Tel.: +43 664 124 2483, Fax: +43 316 391963, Email: news@imba.st, Homepage: <http://www.imba.st>