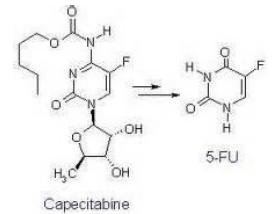


FG – Onco 5-Fluorouracilo

Farmacogenética del tratamiento con 5 fluorouracilo (capecitabina)



El 5-fluorouracilo (5-FU) es uno de los fármacos más empleados en el tratamiento de diversos tipos de tumores sólidos: adenocarcinoma colorrectal, cáncer de mama, de páncreas, de estómago, de próstata y de cabeza y cuello, entre otros.

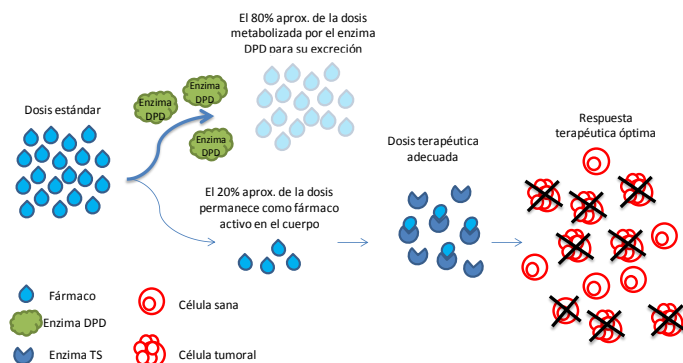
La principal vía mediante la cual el 5-FU ejerce sus efectos antineoplásicos es mediante la inhibición de la timidilato sintetasa (TS), enzima esencial en la síntesis de la mayoría de los nucleótidos de timidina, precursor necesario en la síntesis de ADN. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto del 5-FU provoca la muerte celular y, por tanto, la inhibición del crecimiento celular.

Un derivado de la 5-FU es la capecitabina, un profármaco que se puede administrar por vía oral. Tras una serie de pasos, la capecitabina se transforma en 5-FU, el cual se cataboliza en el hígado y otros tejidos por la acción de la dihidropirimidindeshidrogenasa (DPD).

Farmacogenética del 5-fluorouracilo

La eficacia y toxicidad de los medicamentos depende en gran parte de los genes y de las variaciones genéticas entre individuos. La Farmacogenética estudia cómo las diferencias genéticas entre individuos influyen en la distinta respuesta a los fármacos.

Las principales enzimas implicadas en la respuesta y toxicidad al 5-FU y a la capecitabina son la enzima metabolizadora DPD y la enzima diana TS, las cuales están codificadas por los genes DPYD y TYMS, respectivamente. La enzima DPD cataboliza aproximadamente el 80% del 5-FU, el metabolito activo, a un metabolito inactivo.



Así pues, determinadas mutaciones en los genes DPYD y TYMS son responsables de la respuesta variable al tratamiento y de un porcentaje significativo de las reacciones adversas graves a estos fármacos.

Perfil genético FG - Onco 5-Fluorouracilo

El perfil genético **FG - Onco 5-Fluorouracilo** estudia las principales variantes alélicas de los genes DPYD y TYMS con relevancia clínica conocida. Las variantes alélicas analizadas son:

Alelos	Mutación	Efecto en el producto del gen	Efecto de la mutación sobre la enzima
DPYD*2A	c.1905+1G>A	Defecto de splicing	Inactiva
DPYD*9A	c.85T>C	Cys29Arg	Parcialmente Activa
DPYD	c. 2846A>T	Arp949Val	Inactiva
TYMS 2R/3R	VNTR de 28bp en el 3' UTR	Región reguladora	Disminución de la expresión

Los individuos que no presentan ninguna de estas variantes se consideran portadores de un genotipo salvaje (*wild type*) y, por tanto, presentan una actividad enzimática normal.

La detección de las mutaciones analizadas en el gen DPYD predice la disminución de la actividad enzimática de DPD. Ello se asocia a una reducción del aclaramiento de 5-FU y a un riesgo incrementado de efectos adversos graves. De la misma manera, variantes alélicas en el gen TYMS ocasionan una disminución de la expresión del gen, lo que se asocia a niveles bajos de TS y a un mayor riesgo de toxicidad.

En consecuencia, el análisis permite conocer el riesgo de toxicidad grave por 5-FU o capecitabina.

Indicaciones

El perfil **FG - Onco 5-Fluorouracilo** está indicado en todos aquellos pacientes que vayan a seguir un tratamiento con 5-FU o capecitabina, antes de iniciar dicho tratamiento.

El objetivo del análisis es identificar aquellos pacientes con una probabilidad incrementada de desarrollar efectos secundarios graves al tratamiento.

Requisitos

No es necesario estar en ayunas ni preparación especial.

Muestra: **Sangre:** 2 tubos de 3 ml de sangre total EDTA.
Saliva: kit Oragene-DNA OG-500 o OG-510, o bien Oracollect-DNA OCR-100.

Documentación: Peticionario general y consentimiento informado pruebas genéticas.