Fluoropürimidiinide toksilisus - DPYD genotüüp

Fluoropürimidiinide toksilisus – DPYD genotüüp (B-DPYD genotype)

Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboratooriumi molekulaardiagnostika labor

Telefon: 617 1768 (labor), 617 1769 (spetsialistid)

Üldiseloomustus

Uuringu eesmärk on tuvastada DPYD geeni variante, mis põhjustavad fluoropürimidiine lagundava dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPYD) ensüümi puudulikkust. Fluoropürimidiine (nt 5-fluorouratsiil, kapetsitabiin) kasutatakse onkoloogilises ravis. Uuring võimaldab määrata viite erinevat DPYD geeni varianti silmusvahendatud isotermilise amplifikatsiooni (LAMP, *loop-mediated isothermal amplification*) meetodil. Määratavad viis varianti on DPYD*2A (rs3918290), DPYD*13 (rs55886062), DPYD rs67376798, DPYD rs75017182 ja DPYD*6 (rs1801160). Eesti geenivaramu andmetel esineb 5,8% geenidoonoritest vähemalt üks ensüümi aktiivsust mõjutav variant. Euroopa Ravimiameti andmetel esineb DPYD ensüümi madal aktiivsus kuni 9% valge rassi indiviididest ja kuni 0,5%-l puudub ensüüm täielikult (2).

DPYD*2A

Tuntud ka kui rs3918290 või c.1905+1 G>A. DPYD *2A on variant ekson 14/intron 14 liitekohas. See põhjustab kogu eksoni vahelejätmist, mille tulemuseks on mittefunktsionaalne ensüüm.

Esinemissagedus eurooplastel: 0,5%

DPYD*13

Tuntud ka kui rs55886062 või c.1679 T>G. See variant on *missense* variant. Toimub mittekonserveerunud asendus, kus isoleutsiin asendatakse seriiniga ning selle tagajärjel väheneb oluliselt DPYD ensüümi aktiivsus.

Esinemissagedus eurooplastel: 0,07%

DPYD rs67376798

Tuntud ka kui c.2846A>T. See variant on *missense* variant eksonis 22, mis põhjustab asparagiinhappe asendamise valiiniga ja seeläbi ensüümi aktiivsuse languse.

Esinemissagedus eurooplastel: 0,6%

DPYD rs75017182

Tuntud ka kui c.1129 – 5923C>G. See variant asub DPYD geeni 10. intronis ning tekitab sinna varjatud liitekoha ja raaminihke, mis viib enneaegse stopp-koodoni tekkeni mRNA-s.

Esinemissagedus eurooplastel: 2,14%

DPYD*6

Tuntud ka kui rs1801160 või c.2194G>A. Kirjanduses seostatakse seda varianti DPYD ensüümi madalama aktiivsusega, kuid ametlikult ei ole sellele veel funktsiooni pärssiva variandi staatust määratud.

Esinemissagedus eurooplastel: 4,5%

Uuring teostatakse enne fluoropürimidiine sisaldava ravi alustamist, ennetamaks ravimi kuhjumisest tingitud rasket ja potentsiaalselt eluohtlikku toksilisust. Fluoropürimidinide toksilisuse sümptomid DPYD puudulikkuse korral on müelosupressioon, neutropeenia, mukosiit, neurotoksilisus, käe-jala sündroom ja seedehäired.

Näidustused

- Fluoropürimidiine sisaldava ravi (nt 5-fluorouratsiil, kapetsitabiin) toksilisuse hindamine

Referentsväärtus

Wild-type (WT)

Kliiniline tõlgendus

Analüüsi vastus sisaldab patsiendi genotüüpi ja sellele vastavat interpretatsiooni.

1. Aktiivsusskoor: Määratud genotüübi põhjal arvutatakse patsiendi ensüümi aktiivsusskoor.
2. Fenotüübi määramine: Aktiivsusskoori alusel jaotuvad patsiendid fenotüübilt kolme kategooriasse: tavapärane metaboliseerija, tavapärasest aeglasem metaboliseerija ja aeglane metaboliseerija.
3. Soovitused: Kliiniline tõlgendus tugineb arvutatud aktiivsusskoorile ja fenotüübile. Juhiste koostamisel on lähtutud CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) ja Euroopa Ravimiameti (EMA) soovitustest (1, 2).

Proovi-/uuringumaterjal	veeniveri/täisveri
Proovianum	K2E/K3E-katsuti (lilla kork)
Materjali säilivusaeg, -temperatuur jm transpordi tingimused	+2...+8 °C juures kuni 30 ööpäeva -20 °C juures kuni 12 kuud
Teostamise sagedus	E-R 8-16 (1-2 korda nädalas)
Mõõtemeetod	LAMP (silmus-vahendatud isotermiline amplifikatsioon)
HK kood	66610

Kirjandus

1. Amstutz U, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2018;103(2):210-216. **CPIC Guideline for DPYD and Fluoropyrimidines**
2. European Medicines Agency. EMA recommendations on DPYD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. 30. April 2020, EMA/229267/2020. **EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and**

flucytosine | European Medicines Agency (EMA)
3. LAMP Human DPYD Deficiency KIT (5 variants) LC-DPD5var-LP originaaljuhend, ver 05
4. Pratt VM, et al. DPYD Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American College of Medical Genetics and Genomics, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, Pharmacogenomics Knowledgebase, and Pharmacogene Variation Consortium. The Journal of Molecular Diagnostics, 2024;26(10): 851–863. **DPYD Genotyping Recommendations - The Journal of Molecular Diagnostics**

Koostanud: Krislin Raus, molekulaardiagnostika laborispetsialist

28.09.2026

Viimati uuendatud 29.09.2026