

Nachweis des UGT1A1*28-Polymorphismus zu pharmakogenetischen Zwecken im ZIMCL

Ab sofort bietet das ZIMCL den Nachweis des UGT1A1*28-Polymorphismus aus peripherem Blut an.

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND:

Das Enzym UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A1) metabolisiert kleine lipophile Moleküle (hauptsächlich Bilirubin, aber auch Steroide, Hormone und *Medikamente*) zu wasserlöslichen Verbindungen und macht diese somit besser ausscheidbar. Der UGT1A1*28-Polymorphismus beruht auf der Insertion eines TA/AT-Dinukleotides in die TATA-Box der Promoterregion des UGT1A1-Gens. Diese Variante führt im Vergleich zum Wildtyp (UGT1A1*1) zu deutlich verminderter Genexpression und somit auch reduzierter enzymatischer Aktivität (ca. 30 %) der UGT1A1.

Die homozygote UGT1A1*28 Variante ist mit einer Prävalenz um die 8% (Männer > Frauen) sehr häufig verbreitet und zeigt einen sehr benignen Verlauf. Die Träger sind in der Regel asymptomatisch und haben eine unveränderte Lebenserwartung. Die verbleibende Enzymaktivität reicht jedoch bei bestimmten Medikamenten nicht aus, diese ausreichend zu metabolisieren. Dies ist insbesondere beim Chemotherapeutikum Irinotecan der Fall, wobei es durch die zu hohen Medikamentenspiegel insbesondere zu vermehrtem Auftreten von Diarrhoen und Neutropenien kommt (Atasilp et al., 2016; Yang et al., 2018; Riera et al., 2018). Auch gewisse HIV-Therapeutika sind hiervon betroffen.

Die UGT1A1*28 Variante ist weiters mit Vorliegen des Gilbert-Syndrom (Mb. Meulengracht) assoziiert, wobei in 94 Prozent der Fälle zusätzlich andere Enzyme aus der Familie der Glucuronosyltransferasen wie UDP-GT1-A6 (etwa 50 % Inaktivität) oder UDP-GT1-A7 (etwa 83 % Inaktivität) betroffen sind.

INDIKATION: Primär pharmakogenetischer Nachweis des UGT1A1*28 Polymorphismus vor Chemotherapie-Beginn mit Irinotecan.

TESTPRINZIP: Der Mutationsnachweis erfolgt mittels PCR mit anschließender Fragmentlängen-Analyse.

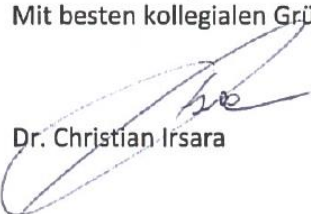
PROBENMATERIAL: 3ml EDTA-Blut.

ANFORDERUNG: Mittels Anforderungsbeleg „ZIMCL Molekulare Analytik“ (im Feld „Pharmakogenetische Analysen“ (rechte Spalte, Mitte), aktualisierte Version 9; Download unter <https://zimcl.tirol-kliniken.at/page.cfm?vpath=downloads>). Eine schriftliche Einverständniserklärung ist nicht notwendig (pharmakogenetische Analyse).

WEITERFÜHRENDE LITERATUR:

1. Atasilp C, et al. Correlation of UGT1A1(*)28 and (*)6 polymorphisms with irinotecan-induced neutropenia in Thai colorectal cancer patients. Drug Metab Pharmacokinet. 2016 Feb;31(1):90-94.
2. Yang Y, et al. UGT1A1*6 and UGT1A1*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis. Asia Pac J Clin Oncol. 2018 Jun 22.
3. Riera P, et al. Relevance of CYP3A4*20, UGT1A1*37 and UGT1A1*28 variants in irinotecan-induced severe toxicity. Br J Clin Pharmacol. 2018 Jun;84(6):1389-1392.

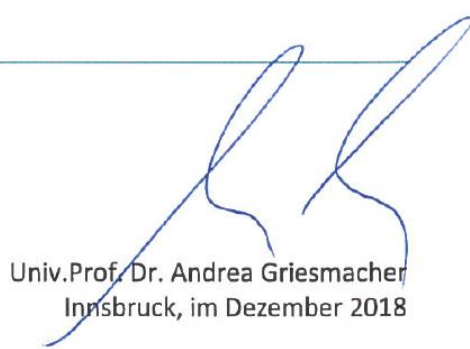
Für weitere Fragen stehen wir gerne zur Verfügung.
Mit besten kollegialen Grüßen



Dr. Christian Irsara



OA Dr. Lorin Loacker



Univ. Prof. Dr. Andrea Griesmacher
Innsbruck, im Dezember 2018