Leistungsverzeichnis

LABOR Schenk/Ansorge

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Gen im EDTA-Blut

Klinische Indikation

5-Fluorouracil und Capecitabine (als Prodrug) werden weltweit zur Therapie verschiedenster Tumorerkrankungen eingesetzt. Der Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) besitzt eine entscheidende Rolle im Metabolismus dieser Substanzen. Normalerweise werden >80% der Medikamente durch DPD zu Fluorodihydrouracil abgebaut, welches über die Nieren ausgeschieden wird. Nur 1-3% wird zu zytotoxisch aktiven Metaboliten umgewandelt. Eine Verminderung der DPD-Aktivität, welche bei 3-5% der Kaukasischen Bevölkerungsgruppe auftritt, führt ursächlich zu Nebenwirkungen der 5-FU basierten Therapie. Das Enzym DPD wird durch das Gen DPYD kodiert, welches sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 1p22 befindet und aus 23 Exonen zusammensetzt. Bis heute sind über 40 Mutationen im DPYD-Gen identifiziert worden. Die phänotypische Bedeutung ist verschieden und reichen vom völligen Fehlen des Enzyms bis zu leichtgradig verminderter Enzymaktivität (OMIM: 274270). Am besten charakterisiert ist die "Exon-14-Skipping" Mutation (DPYD*2A Allel), die für 20-30% aller schweren Nebenwirkungen einer 5-FU basierten Therapie ursächlich verantwortlich ist. Andere Mutationen wie p.Thr85Cys, p.Cys703Thr, c.295-298delTCAT oder p.Asp949Val sind deutlich seltener nachweisbar. Daher erfolgt die Analyse des DPYD Gens in 3 Stufen. Stufe 1: Nachweis der "Exon 14-Skipping" Mutation; Stufe 2/3: Amplifikation und Sequenzierung ausgewählte Exone und Introne des DPYD Gens und des TYMS (Thymidylat-Synthetase)- und UMPS (Uridine Monophosphate Synthetase)-Gen, die mit Grad 3 und 4 Nebenwirklungen der FU-basierten Therapie assoziiert sind.

Beurteilung

Methode:
Nach der Isolation genomischer DNA wird Exon 14 einschließlich seiner Spliceorte mittels CR amplifiziert, um die "Exon 14 Skipping" Mutation mittels Sequenzierung nachzuweisen. In Stufe 2 und 3 werden ausgewählte Exone und Introne des DPYD, TYMS und UMPR-Gens entsprechend der in Deutschland nachgewiesenen Allel- Frequenzen und funktionellen Relevanz untersucht.

Normalbereiche

International (SI): .
`nicht nachgewiesen`

Sonstiges

Methode	Seq.
Präanalytik	**Originalverschlossenes seperates EDTA-Blut versenden. Eine unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten ist unbedingt erforderlich, da diese Untersuchung unter das Gendiagnostikgesetz fällt. Die Bestimmung erfolgt nicht, wenn keine Einwilligungserklärung vorliegt!**
Aufbewahrung	bei Raumtemperatur
Volumen	2 ml

nicht akkreditiertes Verfahre

Stand: 01.02.2024