

O gene DPYD como marcador genético na abordagem personalizada de tumores sólidos

Rosário Costa ^{1*}, Sílvia Conde ¹, Sérgio Teixeira ¹, Barbara Lima ¹, Ana Marques ¹, Patrícia Jegundo ¹, Patrícia Vieira¹, Emanuel Prata ¹, Sandra Rebelo ¹

¹ Unidade Local de Saúde São João, Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

* rosario.costa@ulssjao.min-saude.pt

Enquadramento: Na área da oncologia é de extrema relevância a caracterização de biomarcadores farmacogenómicos que permitam compreender as características moleculares do doente e do tumor, adaptando uma estratégia mais benéfica para cada doente, aumentando e individualizando a precisão do tratamento. Mutações no gene DPYD podem diminuir ou eliminar a função da Dihidropirimidina Desidrogenase (DPD), afetando a capacidade da enzima metabolizar o 5-Fluorouracil (5-FU), quando este é utilizado no tratamento de tumores sólidos [1,2,4,6]. **Objetivo:** Demonstrar a relevância dos testes genéticos, na avaliação da deficiência da enzima DPD e a relação com a toxicidade grave associada ao uso de fluoropirimidinas. **Métodos:** Fez-se uma revisão bibliográfica com pesquisa na base de dados PubMed. Limitamos a nossa busca a estudos de pesquisa clínica com genotipagem de variantes DPYD em doentes que desenvolveram toxicidade grave. **Resultados:** Foram analisados sete artigos dos quais concluímos que, existem mais de 450 variantes míssense descritas para o gene DPYD, no entanto, apenas estão estabelecidas como preditivas de toxicidade clínica significativa estas 4 variantes, encontradas em populações caucasianas: DPYD2A (rs3918290) = c.1905+1G>A; DPYD13 (rs55886062) = c.1679T>G; c.2846A>T (rs67376798); DPYDHapB3 (rs75017182). **Conclusões:** A deteção molecular das 4 mutações mais comuns, associadas a toxicidade grave, mostrou-se essencial na instituição de tratamento com fluoropirimidinas. Trata-se de uma abordagem essencial, mais segura, reduzindo a probabilidade de complicações iatrogénicas graves, contribuindo para uma medicina de precisão, com a melhoria na qualidade de vida do doente e baixando os custos associados a complicações que podem obrigar a novos internamentos [1,3,5,6,7]. A evidência mostra a importância da implementação da deteção molecular das 4 variantes mais prevalentes do gene DPYD, previamente à instituição de tratamento com 5-FU [2,5,6,7].

Palavras-chave: DPYD; DPD; 5-FU.

Referências

- [1] Innocenti, F; Mills, SC; Sanoff, H; Ciccolini, J; Lenz, HJ; Milano, G. All You Need to Know About DPYD Testing for Patients Treated With Fluorouracil and Capecitabine. A Practitioner-Friendly Guide. *JCO Oncol Pract* 2020, 16(12), 793-798.
- [2] Lee, AM; Shi, Q; Pavey, E; Alberts, SR; Sargent, DJ; Sinicrope, FA; et al. DPYD Variants as Predictors of 5-Fluorouracil Toxicity in Adjuvant Colon Cancer Treatment (NCCTG N0147). *J Natl Cancer Inst* 2014, 106(12).
- [3] Francisco, CAM; Alícia, BAB; Vitor, KTS; Kelly, FA; Burbano RMR. Pharmacogenetics of DPYD and treatment-related mortality on fluoropyrimidine chemotherapy for cancer patients: a meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Cancer* 2024, 24, 1210.
- [4] Lunenburg, CATC; van der Wouden, CH; Nijenhuis, M; Rhenen, MHC; Boer-Veger, NJ; Buunk, AM; et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *European Journal of Human Genetics* 2020, 28, 508-517.
- [5] Brooks, GA; Tapp, S; Daly, AT; Busam, JA; Tosteson, ANA. Cost-effectiveness of DPYD Genotyping Prior to Fluoropyrimidine-based Adjuvant Chemotherapy for colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2022, 21(3), e189-e195.
- [6] Alves, D; Ferreira, F; Nogueira, C; Lopes, A; Pereira, C; Vilarinho, L. Influência de variantes farmacogenéticas na utilização de fármacos: importância do gene DPYD enquanto marcador preditivo de toxicidade às fluoropirimidinas. *Boletim Epidemiológico – INSA* 2023, 33(4), 27-37.
- [7] Cortejoso, L; Garcia-Gonzalez, X; Garcia, MI; Garcia-Alfonso, P; Sanjurjo, M; Lopez-Fernandez, LA. Cost-effectiveness of screening for DPYD polymorphisms to prevent neutropenia in cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Pharmacogenomics* 2016, 17(9), 979-84.