

## UNA VARIEDAD GENÉTICA DE LA UDP- GLUCURONOSIL TRANSFERASA ASOCIADA A TOXICIDAD GASTROINTESTINAL POR IRINOTECAN

**MATIAS VALSECCHI<sup>1,2</sup>, JUAN GARBERI<sup>1</sup>, SILVIA FERRANDINI<sup>3</sup>, ROXANA BERENGUER<sup>3</sup>, ERNESTO TRINI<sup>1</sup>, PEDRO POLITI<sup>4,5</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología y Patología Molecular; <sup>2</sup>Hospital Fernández; <sup>3</sup>Hospital de Clínicas José de San Martín; <sup>4</sup>Cancerteam Equipo Interdisciplinario de Oncología; <sup>5</sup>Segunda Cátedra de Farmacología, Universidad de Buenos Aires

**Resumen** Los avances en genética y biología molecular han impulsado la aparición de nuevas áreas de estudio en la medicina, como la farmacogenómica, la cual intenta predecir la respuesta y toxicidad a drogas en función de la variabilidad genética de cada individuo, constituyendo los llamados síndromes farmacogenómicos. La oncología podría beneficiarse debido a la gran toxicidad de sus fármacos. Hay varios *loci* genéticos que se están analizando por su potencial valor predictivo y hasta ahora sólo tres de ellos demostraron cierto grado de utilidad clínica. En especial, el estudio del número de repeticiones del dinucleótido timina-adenina (TA) en el promotor de la enzima UDP-glucuronosil-transferasa (UGT) mostró ser capaz de predecir neutropenia severa en pacientes expuestos a dosis intermedias y altas de irinotecan. Comunicamos el caso de una paciente con cáncer de pulmón de células pequeñas que padeció toxicidad hematológica y gastrointestinal grave tras haber sido tratada con dosis relativamente bajas (65 mg/m<sup>2</sup>) de irinotecan, y en quien un análisis del ADN leucocitario mostró la presencia de homocigosis para siete repeticiones de TA. Este caso es un ejemplo de aplicabilidad clínica del test, se discute su utilidad como predictor de toxicidad y la conducta a tomar frente a pacientes con estas características.

**Palabras clave:** irinotecan, farmacogenómica, UGT 1A1, TA indel

**Abstract** *A prevalent genetic variety of UDP-glyucuronosyl transferase predicts high risk of irinotecan toxicity.* The advances in genetics and molecular biology have raised new areas in medicine, such as pharmacogenomics, which tries to predict drug responses and toxicities based on the individual genetic variability, describing the so called: pharmacogenomic syndromes. Oncology would find this development extremely useful because of the severe toxicity of chemotherapy. There are a lot of genetic *loci* under investigation for their potential in predicting drug toxicity, but only three of them have showed clinical usefulness up to now. In particular, quantification of the number of thymine-adenine (TA) dinucleoties in the promoter region of the UDP-glucuronosyl-transferase 1A1 enzyme (TA indel) proved to be capable of predicting severe neutropenia in patients exposed to intermediate or high doses of irinotecan. Herein we report a case of a patient with small cell lung cancer who suffered severe hematological and gastrointestinal toxicity after being treated with relatively low doses (65 mg/m<sup>2</sup>) of irinotecan and whose leucocyte DNA analysis showed the presence of seven TA repetitions in both alleles. This case is an example of the clinical applicability and the utility of the test as a toxicity predictor. We also discuss the clinical decisions that may be taken with these patients.

**Key words:** irinotecan, pharmacogenomics, UGT 1A1, TA indel