



Università degli Studi di Palermo

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in Farmacologia e Tossicologia

Socio-Ambientale XXIII ciclo

Settore Scientifico Disciplinare BIO/14

*Analisi dei polimorfismi dei geni codificanti per l'enzima
UDP-glucuronosiltrasferasi (UGT) e per l'enzima diidropirimidina
deidrogenasi (DPD), correlati a maggiore tossicità in seguito a
trattamento, rispettivamente, con Irinotecano e con 5-Fluorouracile in
soggetti con tumore colon rettale (CRC)*

Tesi di Dottorato della:

Dott.ssa Manuela Labbozzetta

Tutor:

Ch.mo Prof. Natale D'Alessandro

Coordinatore:

Ch.mo Prof. Natale D'Alessandro

INDICE

1. Introduzione	pag. 1
1.1 Farmacogenetica	pag. 3
• Variabilità individuale e polimorfismi genetici	pag. 3
• Polimorfismi a carico di geni del metabolismo dei farmaci	pag. 6
• Farmacogenetica in oncologia	pag. 13
1.2 Carcinoma del colon retto (CRC)	pag. 15
• Epidemiologia e fattori di rischio	pag. 15
• Storia naturale	pag. 16
• Stadiazione e prognosi	pag. 17
• Terapia	pag. 22
1.3 5-FU	pag. 24
• Diidropirimidina deidrogenasi (DPD)	pag. 30
1.4 Irinotecano	pag. 33
• Uridin-difosfo-glucuroniltrasferasi (UGT)	pag. 36
2. Obiettivi	pag. 39
3. Materiali e Metodi	pag. 40
4. Risultati	pag. 46
4.1 Frequenza della variante allelica UGT1A1*28	pag. 47
4.2 Correlazione tra presenza del polimorfismo UGT1A1*28 e tossicità manifestata nel corso della terapia con Irinotecano	pag. 49
4.3 Valutazione della presenza della variante allelica DPYD*2A	pag. 51
5. Discussione e conclusioni	pag. 54
6. Bibliografia	pag. 63