

Paola Pastor  
Vargas

UC Leuven-  
Limburg

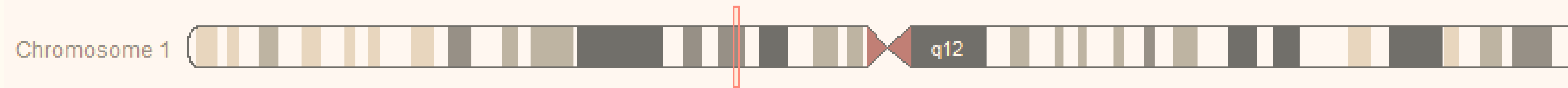


# Detectie van *DPYD*-varianten met de LightCycler 480 II: een retrospectieve analyse

Hilde Brems

CME-GeTuP

UZ-Leuven



## c.01+ Introductie

Fluoropyrimidines, zoals 5-fluorouracil en capecitabine, worden gebruikt voor de behandeling van solide tumoren, maar 10-40% van de patiënten ervaart ernstige of fatale toxiciteit, beïnvloed door genetische variaties in het *DPYD*-gen, dat het enzym DPD reguleert. Het *DPYD*-gen, gelegen op chromosoom 1p22, is zeer polymorf met meer dan 50 gerapporteerde varianten. In België worden vier pathogene *DPYD*-varianten (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3) getest als farmacogenetische markers voor DPD-deficiëntie. Deze studie, uitgevoerd van 13 maart 2023 tot 30 april 2024, onderzoekt het voorkomen van deze varianten in de Belgische populatie getest in UZ-Leuven.

## c.03+ Resultaten

Tussen 13 maart 2023 en 30 april 2024 werden 2903 patiënten getest, waarbij 161 (5,5%) ten minste één *DPYD*-variant hadden. De meest voorkomende variant was c.1236G>A/HapB3 (4%), gevolgd door c.2846A>T (0.9%), c.1905+1G>A (0.8%), en c.1679T>G (0.07%). Twee patiënten hadden twee mutaties.

Voorkomen van de vier onderzocht *DPYD*-varianten in Belgische populatie vergeleken met de Europese Kaukasische populaties

Gedetecteerde mutaties	RS code	Gemuteerde Europese Kaukasiërs van andere studies (%)	Gemuteerde Belgische populatie (%)
c.1905+1G>A	rs3918290	1.46	0.8
c.1679 T>G	rs55886062	0.2	0.07
c.2846 A>T	rs67376798	1.47	0.9
c.1236 G>A	rs56038477	4-6	4

## c.04+ Discussie

De *DPYD* test, aan de hand van LightCycler 480 en GeneFox-software, is snel, goedkoop en betrouwbaar bij het detecteren van *DPYD*-varianten. De LAMP-technologie biedt efficiënte DNA-amplificatie met hoge specificiteit. De data uit onze retrospectieve Belgische studie vertonen vergelijkbare resultaten zoals beschreven in de literatuur. Genotypering is cruciaal voor dosis aanpassingen en minimalisering van toxiciteit bij fluoropyrimidinebehandelingen.

## c.05+ Conclusie

De toepassing van farmacogenetische screening voor *DPYD*-varianten in België heeft aangetoond dat dit zowel efficiënt als noodzakelijk is. Door snel en nauwkeurig de aanwezigheid van belangrijke *DPYD*-varianten te detecteren, kunnen behandelingen met fluoropyrimidines beter worden afgestemd op individuele patiëntbehoeften, wat leidt tot een vermindering van toxiciteit en verbetering van de behandelresultaten.

## c. 06+ Referenties

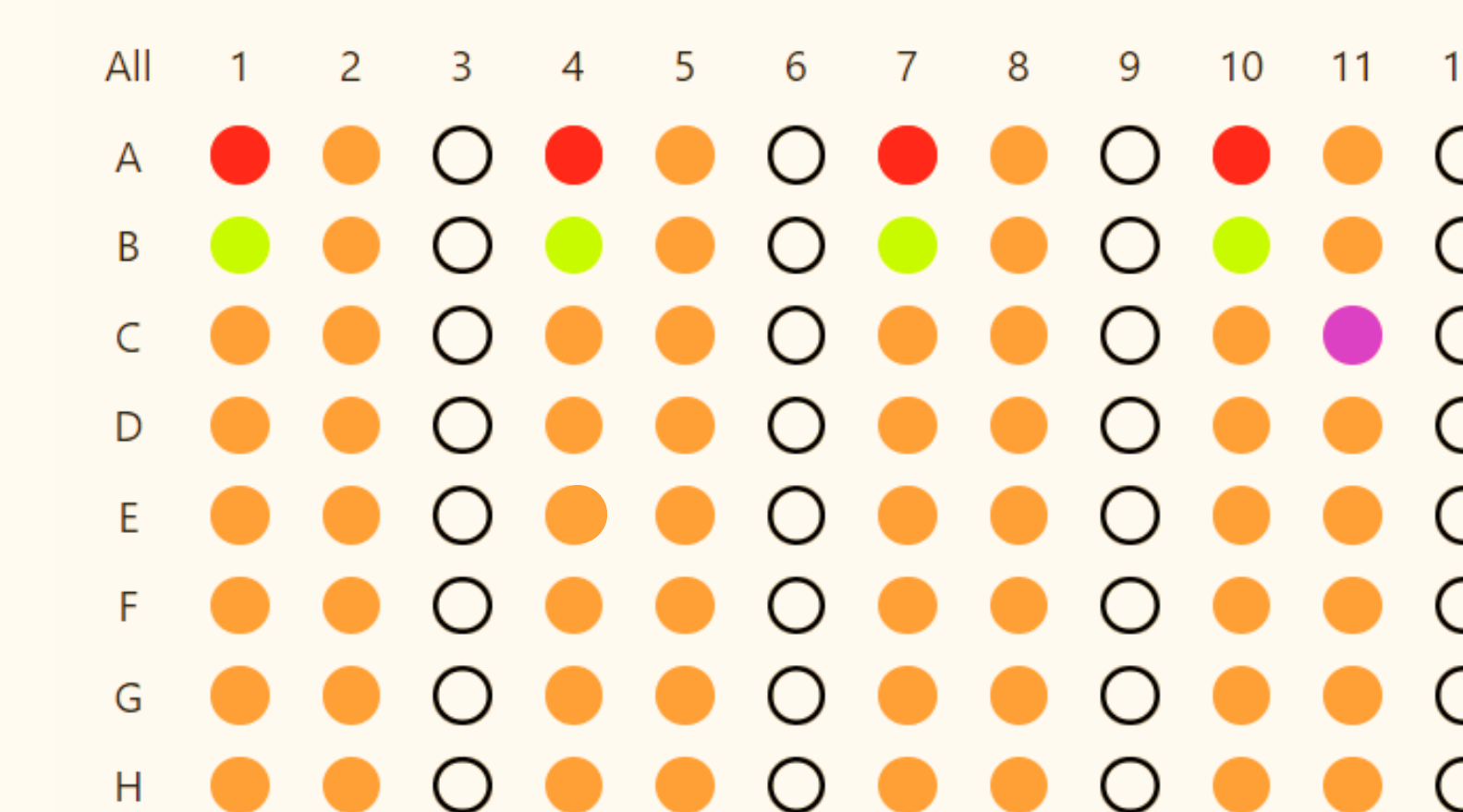
- PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways [Internet]. Pharmacogenet Genomics. 2011 Apr p. 237-42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3098754/pdf/nihms286400.pdf>
- Maslarinou A, Manolopoulos VG, Ragia G. Pharmacogenomic-guided dosing of fluoropyrimidines beyond *DPYD*: time for a polygenic algorithm? Frontiers in Pharmacology [Internet]. 2023 May 15;14. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1184523>
- Takai, S., Fernandez-Salguero, P., Kimura, S., Gonzalez, F. J., and Yamada, K. (1994). Assignment of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene (*DPYD*) to chromosome region 1p22 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 24, 613-614.
- Henricks LM, Lunenburg C a TC, De Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncology/Lancet Oncology* [Internet]. 2018 Nov 1;19(11):1459-67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348537/>
- White C, Scott RJ, Paul C, Ziolkowski A, Mossman D, Ackland S. Ethnic Diversity of DPD Activity and the *DPYD* Gene: Review of the literature. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* [Internet]. 2021 Dec 1;Volume 14:1603-17. Available from: <https://doi.org/10.2147/ppgm.s337147>
- CME-UZ Leuven. Detectie *DPYD*-varianten in het kader van DPD-deficiëntie. UZ Leuven;2024; DG904
- CME-UZ Leuven. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) met LightCycler 480 II. UZ Leuven;2024; MT280
- CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and *DPYD* - CPIC [Internet]. Available from: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/>



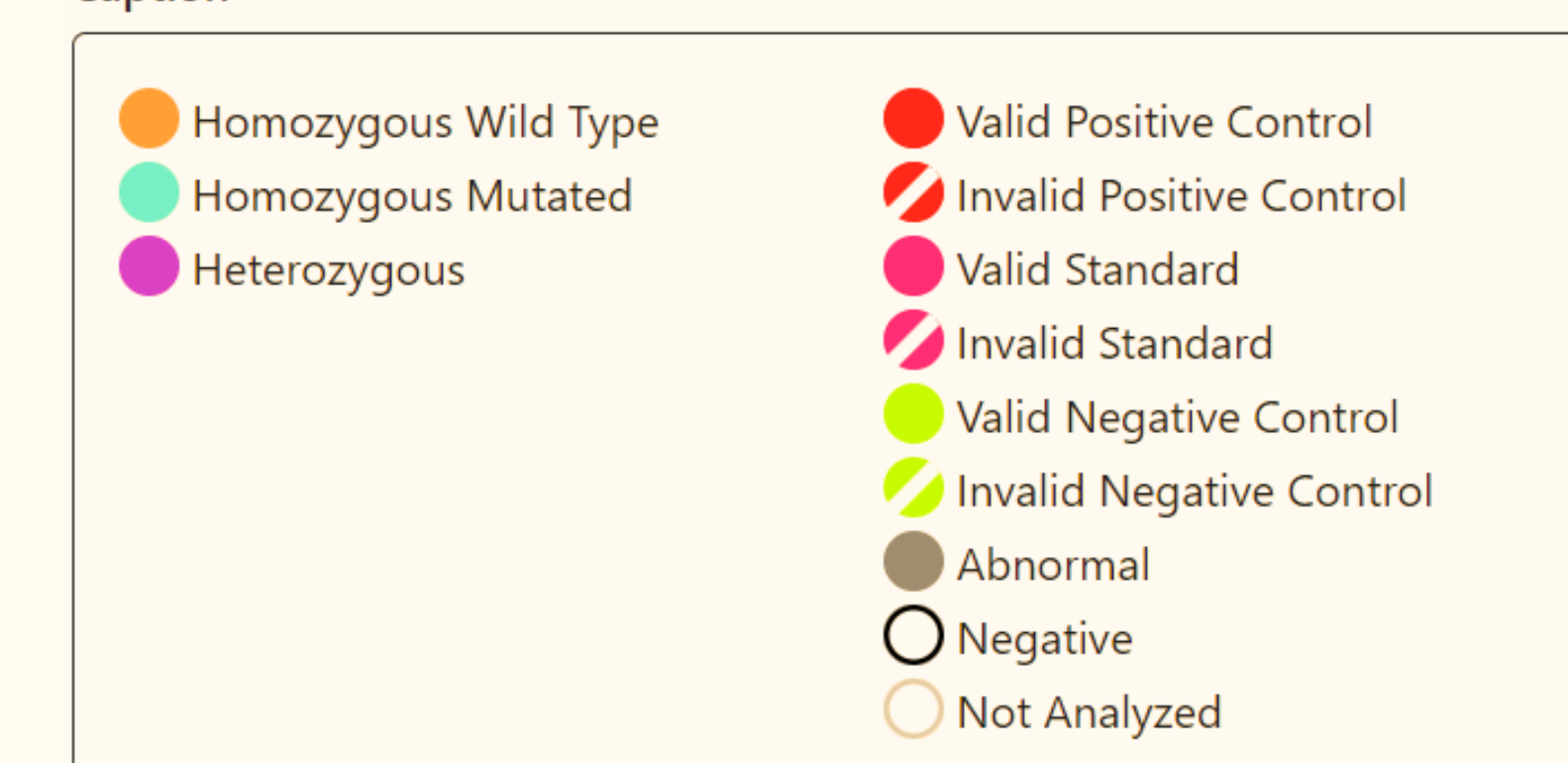
## c.02+ Materialen & methoden

De LightCycler 480 II wordt gebruikt voor de detectie van vier *DPYD*-varianten in bloed of DNA stalen. De LightCycler maakt gebruik van LAMP-technologie voor DNA-amplificatie bij een constante temperatuur van 65°C, met smeltcurve-analyse om genotypen te detecteren. Stalen werden gelyseerd met de LAMP Human DPD Deficiency Kit van LaCAR Technologies en vervolgens geanalyseerd met de GeneFox-software, resulterend in snelle en betrouwbare detectie van *DPYD*-varianten.

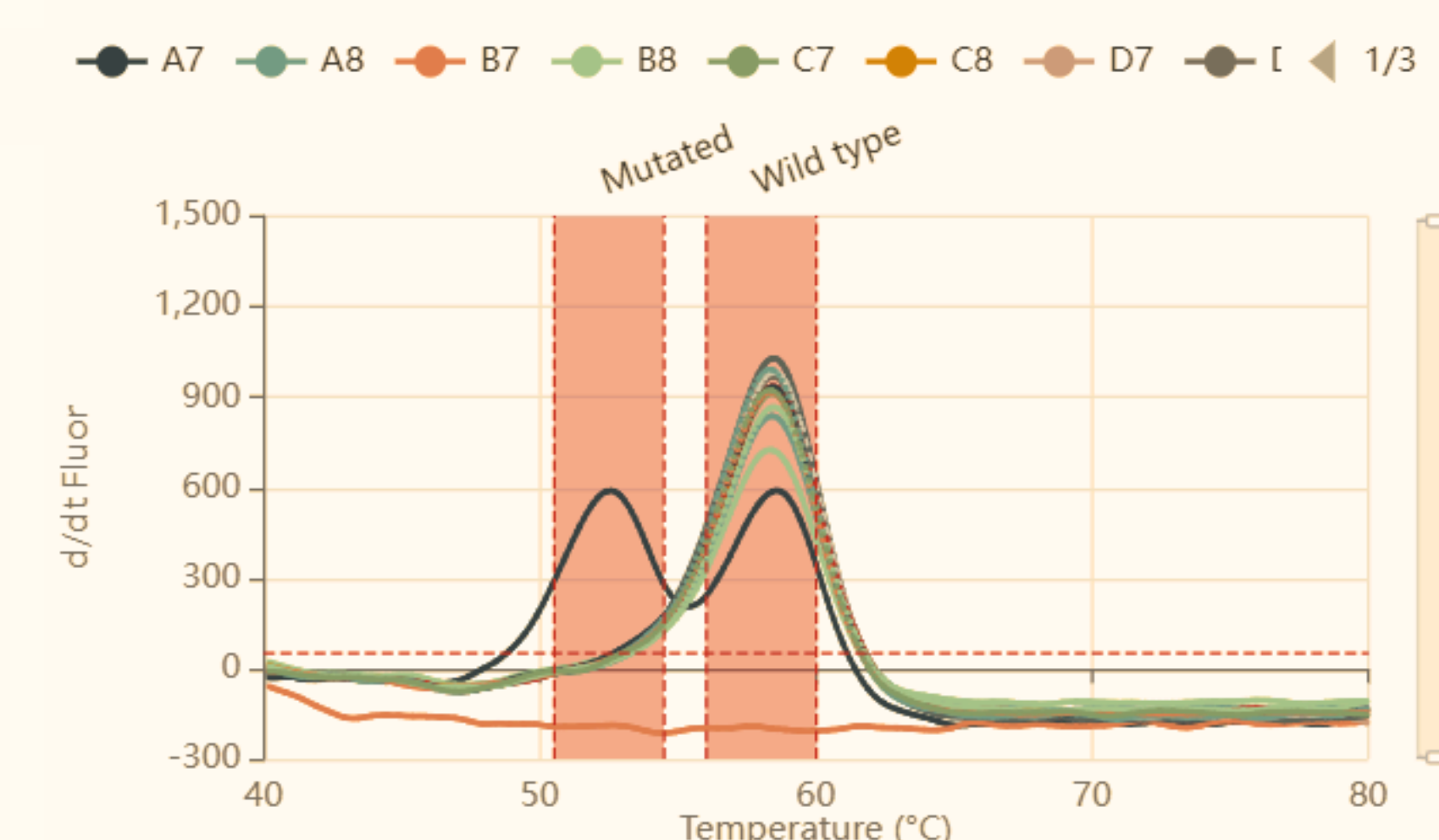
## Review interpretation results



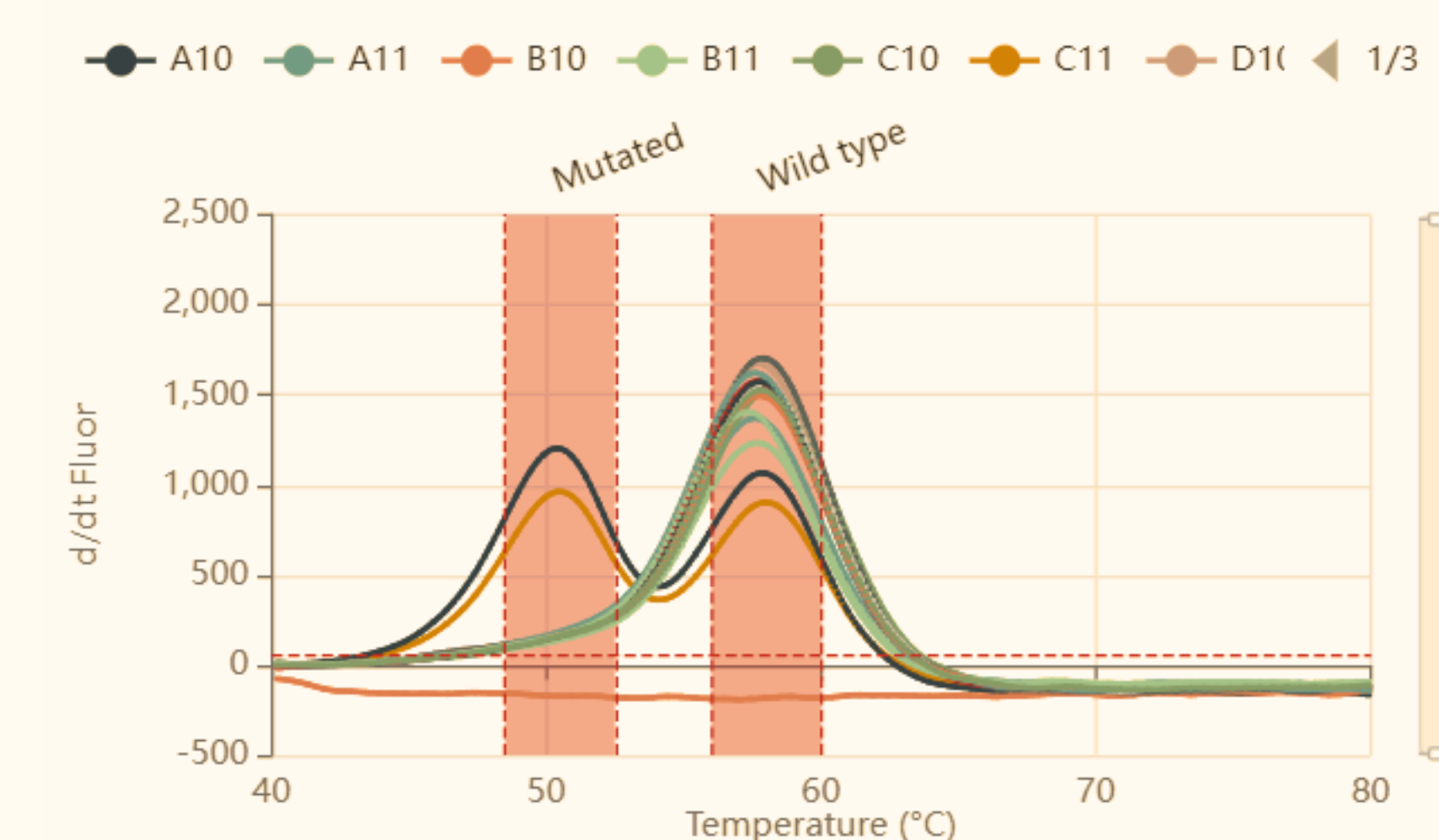
Caption



Figuur1: Voorbeeld van een staal met heterozygote positiviteit voor de c.1236 G>A variant (DPD rs56) gedetecteerd door LightCycler 480 en GeneFox-software.



Figuur 2: Representatieve smeltcurves van een negatief staal waar geen mutaties zijn gevonden voor *DPYD* rs67.



Figuur 3: Representatieve smeltcurves van een staal met heterozygote mutatie op positie C11 voor *DPYD* rs56



*Hilde Brems*