

Antineoplastik Kemoterapinin Bireyselleştirilmesi ve Farmakogenetik

Özlem KARAKURT, Mehmet MELLİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Bireyler arasındaki genetik farklılıkların, antineoplastik kemoterapiye cevabı ve bu tedaviyle görülen yan etkileri önemli ölçüde etkileyebildiği görüldükten sonra antineoplastik kemoterapide tedavinin bireyselleştirilmesi ve kanser hastalarında farmakogenetik çalışmalar yapılması gündeme gelmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, başlıca ilacı metabolize eden enzimlerdeki ve ilacın hedef moleküllerindeki (enzimler, reseptörler) genetik farklılıklar üzerinde yoğunlaşmıştır. Geliştirilen yeni tekniklerle, bireyler arasındaki bu farklılıkların araştırılması kolaylaşmaktadır. Bu nedenle, gelecek yıllarda, antineoplastik kemoterapi uygulanan hastalarda farmakogenetiğin daha da önem kazanacağını söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Antineoplastik kemoterapi, Farmakogenetik, Tedavinin bireyselleştirilmesi

ABSTRACT

Individualization of Antineoplastic Chemotherapy and Pharmacogenetic

After it had been understood that genetic differences among individuals significantly effect the response to antineoplastic chemotherapy and the adverse effects seen with these drugs, individualization of antineoplastic chemotherapy and pharmacogenetic studies with cancer patients have been contemporary. Till now, studies have been focused on mainly, genetic differences between drug metabolizing enzymes and drug targeted molecules (enzymes, receptors). New techniques facilitate search for these differences among individuals. For these reasons, in the next years, it can be said that pharmacogenetics will be much more important for patients taking antineoplastic chemotherapy.

Key Words: Antineoplastic chemotherapy, Pharmacogenetic, Individualization of treatment

GİRİŞ

Kanser, günümüzde ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bir çok kanser türünde kemoterapi halen ilk seçenektir. Ancak bazı hastalarda uygulanan kemoterapi rejimlerine yeterli yanıt alınamaması ya da beklenenden daha fazla toksisite gözlenmesi ve bazen bu yüzden tedavinin kesilmesinin gerekmesi; bireysel yanıt farklılıklarının altında yatan nedenlerin araştırılması gerekliliğini doğurmuştur. Genel olarak hastaların ilaca yanıtındaki farklılık; hastalıklarının doğası ve ciddiyetindeki, hastanın yaşındaki, ırkındaki, cinsiyetindeki, organ fonksiyonlarındaki farklılıktan, ilaç etkileşimlerinden, eşlik eden hastalıklardan, hastanın eş zamanlı aldığı tedavilerden kaynaklanabilmektedir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar, bireyler arası genetik farklılıkların da ilaca yanıt ve toksisite üzerinde önemli oranda etkili olduğunu göstermiştir.

Farmakogenetik; genetik değişikliklerin ilaç metabolizmasında ve etkilerinde yol açtığı farklılıkları inceler. Farmakogenetik; ilacı metabolize eden enzimlerdeki, ilaç taşıyıcılarındaki ve ilacın hedef aldığı moleküllerdeki (örneğin reseptörler ve enzimler) genetik farklılıkların, ilaca yanıtı ve ilacın neden olduğu toksisiteyi nasıl etkilediğini araştırmaktadır (1,2,3).

Bilindiği gibi geleneksel kemoterapi rejimlerinde hastaya verilecek ilaç miktarı vücut yüzey alanına göre hesaplanmaktadır. Farmakogenetik çalışmalarla amaçlanan ise hastanın genetik yapısına bakarak ilaca yanıtını, toksisiteye olan yatkınlığını belirlemek ve gerek görüldüğü takdirde kemoterapi rejimini hastaya göre düzenlemektir. Böylece hastanın, gereksiz bir şekilde yüksek doz alarak yan etkilere maruz kalmasının, düşük doz alarak etkin olmayan tedavi görmesinin ya da o hastada etkili olmayacak bir ilacı kullanmasının önüne geçilebilir. Yapılan çalışmalar ilaca yanıtın poligenik özellik taşıdığını göstermektedir. İlacı metabolize ederek inaktive eden ya da ön ilaçsa aktive eden enzimlerdeki, ilacın etki gösterdiği reseptörler ve/veya enzimlerdeki polimorfizmler bireyin ilaca yanıtını değiştirebilmektedir. Genetik polimorfizm popülasyondaki normal bireylerde genomun allelik varyasyon göstermesidir. Polimorfizmlerin büyük kısmı tek nükleotid polimorfizmi

(single nucleotide polymorphism, SNP) şeklindedir. DNA ardışık tekrar dizilerindeki, tekrar sayılarında farklılık da polimorfizme yol açabilmektedir.

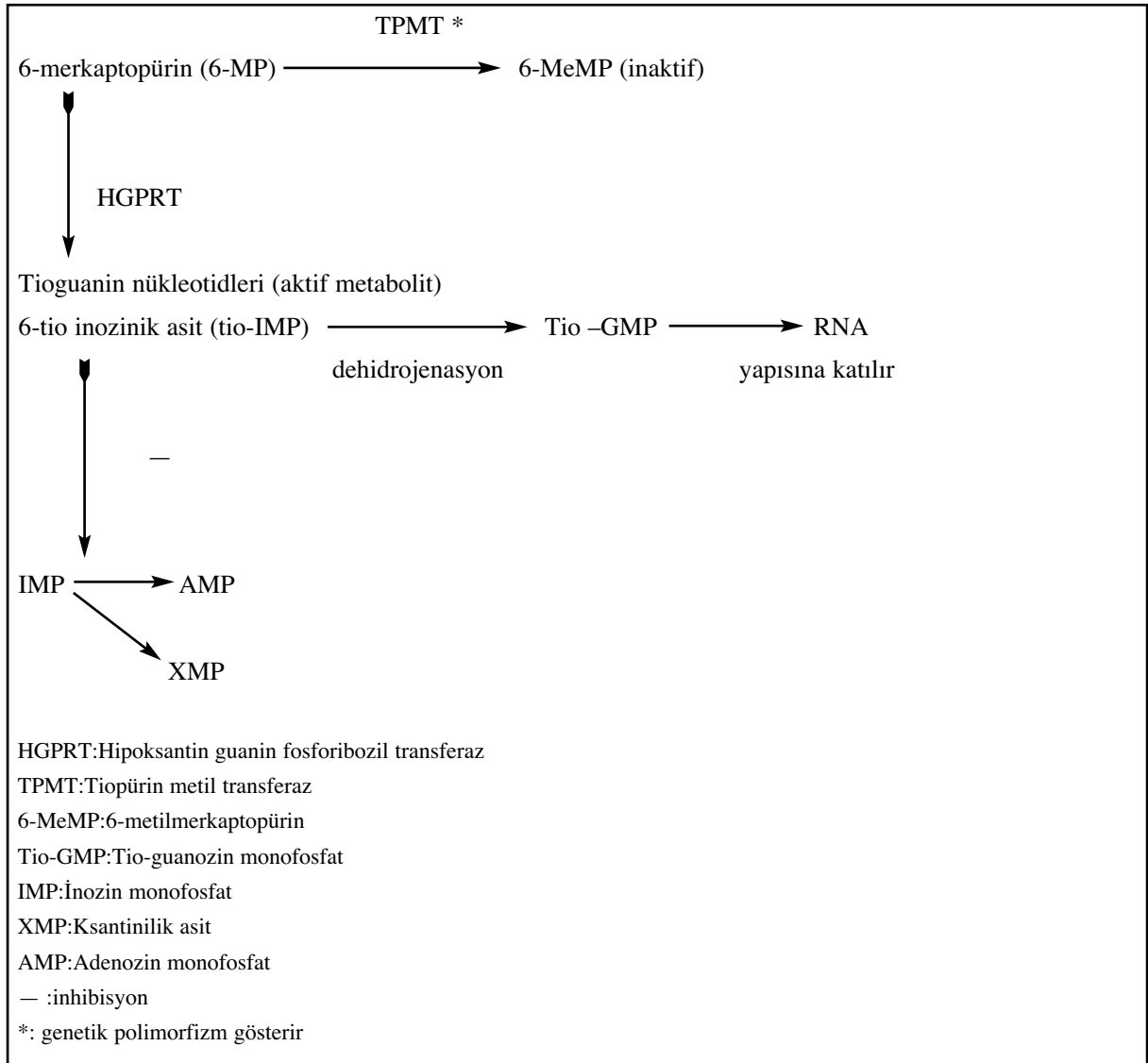
Aşağıda, antineoplastik kemoterapötiklerin biyotransformasyonları aşamasında ve etkilerini gösterdikleri yerlerde tanımlanmış polimorfizmler ve bunların kliniğe yansımaları konusunda yapılmış çalışmalardan bazı örnekler verilmiştir.

TİOPÜRİNLER

Bunlar pürin analogu olarak etki gösteren antineoplastik kemoterapötiklerdir. Bu ilaçlardan bazıları; çocuklarda akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan 6-merkaptopürin, akut myeloblastik lösemi tedavisinde kullanılan 6-tioguanin, solid organ transplantasyonunda, romatizmal, dermatolojik hastalıklarda immünsupresif olarak kullanılan azotiopürindir (8,9). Azotiopürin etkisini 6-merkaptopürine çevrilerek gösterir.

Bu ilaçlar ön ilaçlardır ve önce HGPRT (hipoksantin guanin fosforibozil transferaz) gibi bazı enzimler tarafından aktif hale dönüştürülmeleri gerekir. Bu reaksiyonlarla oluşan tioguanin nükleotidleri DNA'nın, RNA'nın yapısına katılarak ve pürin nükleotid sentezini engelleyerek etkilerini gösterir. Bu ilaçlar ksantin oksidaz ile okside edilerek ya da TPMT (tiopürin metil transferaz) aracılığıyla metilasyona uğrayarak inaktive edilirler. Tiopürinlerin başlıca hayatı tehdit edici yan etkileri kemik iliği baskılanmasıdır (5) (Şekil 1).

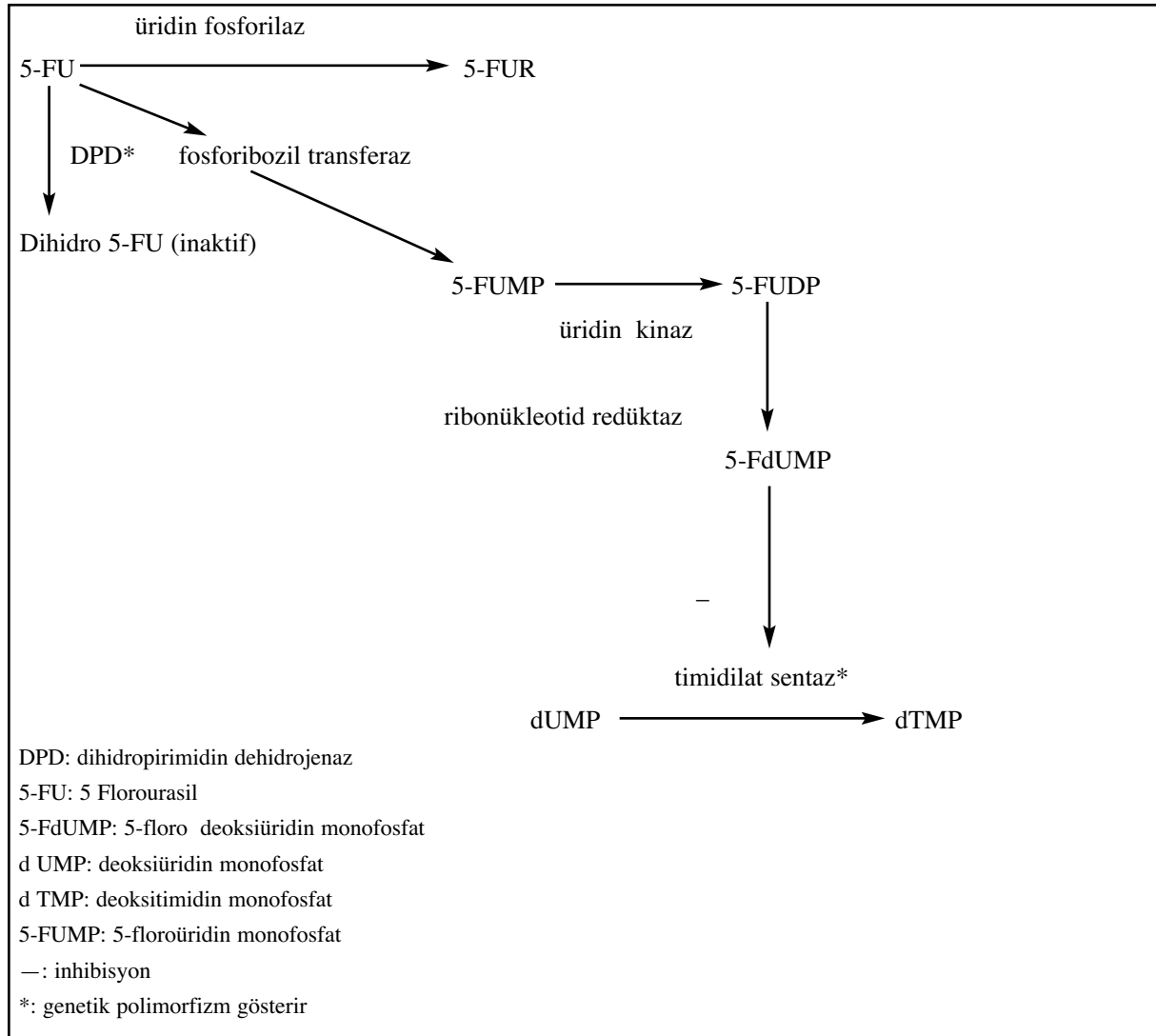
TPMT polimorfizmi bu ilaçların terapötik etkinliği ve toksisiteleriyle yakından ilişkilidir. Asya, Afrika, Amerikan toplumlarında, beyaz ırkta, *TPMT* aktivitesi trimodal dağılım göstermektedir. Popülasyonun %90'ının yüksek *TPMT* aktivitesi gösterdiği, %10'unun orta dereceli, %0.3'ünün ise düşük ya da tespit edilemeyecek düzeyde *TPMT* aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (13,14). *TPMT* için toplam 9 allel tanımlanmıştır ve bunların üçünün (*TPMT2*, *TPMT3A*, *TPMT3C*) düşük ya da orta dereceli *TPMT* aktivitesinin %95'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (12). Polimorfik alleller sessiz olmayan tek baz polimorfizmlerinden (single nucleotide polymorphism-SNP) kaynaklanmaktadır. *TPMT2* G238C, *TPMT3A* G460A ve A719G, *TPMT3C* A719G baz değişimlerini tanımlamak-



Şekil 1. Tioguanin Metabolizması (5)

tadır (3). Bu allelerin TPMT'nin proteolizini artırarak aktivitesini azalttığı düşünülmektedir. Bunlara ek olarak TPMT geninin promoter bölgesinde 17-18 baz çifti içeren tekrar bölgesi [değişken sayıda ardışık tekrarlar (VNTR)] içeren bir polimorfik lokus bulunmuştur (7). Bu VNTR uzunluğu 3 tekrardan 9 tekrara kadar değişiklik gösterebilmektedir. Populasyonda en çok 4 ve 5 tekrar sayısına rastlandığı bildirilmiştir. Eritrosit tioguanin nükleotid seviyesi tiopürinin terapötik etkinliği ve toksisitesi ile koreledir. Eritrosit TPMT aktivitesi ile 2 allel üzerindeki toplam tekrar sayısı arasında ters yönde bir ilişki bulunmuştur. Yani tekrar sayısı arttıkça TPMT aktivitesi azalmaktadır.

TPMT aktivitesi ile de eritrosit 6-tioguanin nükleotid seviyeleri arasında ters yönde bir ilişki vardır. Çeşitli çalışmalar TPMT eksikliği olan hastaların tiopürinlerin konvansiyonel dozları ile tedavi edildiklerinde ciddi hematopoetik toksisite riskine sahip olduklarını göstermiştir (14,15). Romatizmal hastalıkları nedeniyle azotiopürin alan 67 hastada, mutant TPMT allelleri için heterozigot olan 6 hastadan 5'i tedavinin başlangıcından 1 ay sonra lökopeni nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kaldığı bildirilmiştir. Altıncı hastaysa tedaviyi tolere edememiştir. Mutant allele sahip olmayan hastalar ise ortalama 39 hafta boyunca komplikasyon ortaya çıkmaksızın tedaviye devam



Şekil 2. 5-FU Metabolizması

edebilmiştir (15). Akut lenfoblastik lösemili çocuklarla yapılan başka bir çalışmada ise TPMT eksikliği olan tüm homozigot hastalar, konvansiyonel doz tiopürinlerle tedavi edildiklerinde doz sınırlayıcı hematopoetik toksisite gözlenmiştir (16). Tiopürin alan ve kraniyal radyoterapi uygulanan akut lenfoblastik lösemili hastalardan oluşan başka bir grupta ise tedaviye ikincil olarak görülen malign beyin tümörü insidansının TPMT eksikliği gösteren homozigot ve heterozigot bireylerde yüksek olduğu belirlenmiştir. TPMT aktivitesinin düşük olduğu bireylerde malign beyin tümörü insidansının %40, TPMT aktivitesinin normal olduğu bireylerde ise bu insidansın %8.3 olduğu bulunmuştur (17).

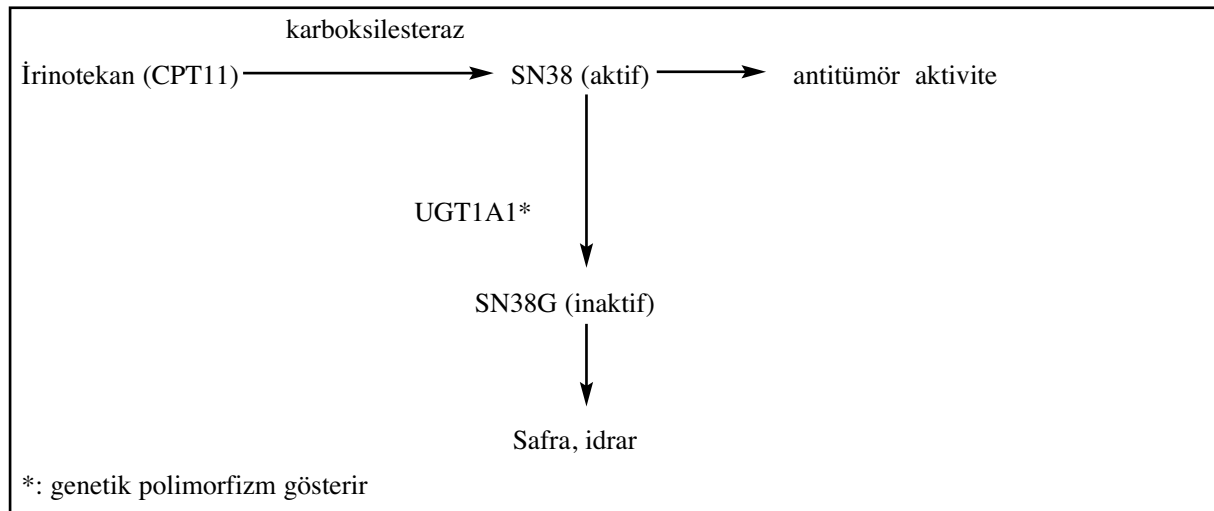
5-FLOROURASİL (5-FU)

Bir pirimidin analogudur. Urasil halkasının 5. pozisyonunda hidrojen atomu yerine flor atomu taşır. Genellikle solid tümörlerin (kolorektal, meme, over, pankreas, gastrik karsinomalar) tedavisinde kullanılır (5). Flor, deoksiüridilik asidin timidilik aside dönüşümünü engelleyerek hücrede DNA sentezi için gerekli yapı taşlarından birinin eksilmesine neden olur. 5-florourasilin (5-FU) antineoplastik etkisi yoktur, yani ön ilaçtır. Deoksinükleotidi olan 5-floro 2 deoksiüridin monofosfata çevrilmesi gerekir. 5-dUMP deoksiüridin monofosfatla (dUMP) timidilat sentaz için yarışır (3) (Şekil 2).

5-FU'in yaklaşık %85'i karaciğerde dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) tarafından inaktive edilir. Düşük DPD aktivitesi gösteren hastaların 5-FU'ü yeterince inaktive edemeyeceği ve 5-dUMP'ye daha fazla maruz kalarak gastrointestinal, hematopoetik ve nörolojik sistem toksisitesine yatkın hale gelecekleri gösterilmiştir (18). Bugüne kadar azalmış DPD aktivitesine yol açan yaklaşık 20 adet mutasyon tanımlanmıştır. Populasyondaki bireylerin %3-5'i DPD'yi inaktive eden mutasyonlar için heterozigot, %0.1'i ise homozigottur (19). *DPD* geni 1p22'de yerleşmiştir, 23 ekzon içerir. DPD aktivitesinin azalması ile sonuçlanan mutasyonların büyük kısmı *DPD* geninin 14. intronunun 5' splicing bölgesinde guaninin adenine dönüşümü şeklindedir. Bu allel *DPYD2A* alleli olarak bilinir. Bu allel 14.ekzonun atlanmasına ve fonksiyon görmeyen bir proteinin sentezine yol açar (20).

5-FU tedavisi alan ve grade 3-4 toksisite belirtileri gösteren 25 hastanın *DPYD2A* alleli için genotipleme çalışmaları yapılmış ve 6'sının *DPYD2A* taşıyıcısı olduğu görülmüştür. Fakat yapılan başka bir çalışmada ciddi toksisite ile *DPYD2A* sıklığı arasında ilişki gösterilememiştir (21). DPD eksikliğinin kompleks moleküler özelliği ve 5-FU'in toksisitesinin multifaktöriyel olması DPD farmakogenetiğinin klinik pratiğe uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Timidilat sentaz (TS) deoksüridin monofosfatın deoksitimidin monofosfata dönüşümünü sağlar. Bu enzimin inhibisyonu deoksitimidin trifosfatın azalmasına ve sonuç olarak

kromozom kırıklarına ve hücre ölümüne yol açar. *TS* polimorfizminin de 5-FU tedavisine yanıtı etkilediği gösterilmiştir. *TS* mRNA ve protein düzeylerinin antitümör cevapla ters orantılı olduğu anlaşılmıştır (22). *TS* ekspresyonu 5' promoter enhancer bölgedeki 28 baz çiftlik çoklu ardışık tekrar dizilerinin sayısı ile kontrol edilmektedir. 2,3,4,5 ve 9 kopya içeren tekrar dizileri (*TSER*2*, *TSER*3*, *TSER*5*, *TSER*9*) tanımlanmıştır. *TSER*2* ve *TSER*3* populasyonda en sık rastlanan allellerdir (23). Tekrar sayısı arttıkça *TS* mRNA ve protein seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir. *TSER*3* homozigot olan bireylerde *TS* mRNA seviyeleri, *TSER*2* homozigot olanlara göre 3.6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (24). *TSER*3* homozigot olan hastalar 5-FU tedavisine *TSER*2* homozigot olan hastalara göre daha az yanıt verirler. Kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada 5-FU tedavisine yanıt veren hastalarda *TSER*2/TSER*2* genotipi, tedaviye cevap vermeyen hastalara göre 2 kat fazla olarak saptanmıştır. *TSER* tekrarları arttıkça hayatta kalma süresi de azalmaktadır. *TSER*2/TSER*2* olan hastalarda ortalama hayatta kalma süresi 16 ayken, *TSER*2/TSER*3* olanlarda 14 ay, *TSER*3/TSER*3* olanlarda ise 12 aya inmektedir (25). Bu çalışmalar *DPYD* ve *TSER* için birlikte genotipleme yapılmasının 5-FU tedavisine yanıtı ve tedaviyi tolere edebilme olasılığını öngörmekte faydalı olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 3. İrinotekan Metabolizması (5)

İRİNOTEKAN

İrinotekan (CPT11), kamptotesin derivesi olan bir topoizomeraz 1 inhibitörüdür. Metastazlı kolorektal kanserli hastalarda kullanımı onaylanmıştır. Akciğer kanseri ve bazı solid tümörlerde de klinik etkinliği gösterilmiştir. CPT11 karaciğerde karboksilesterazlar tarafından aktif metabolitine (SN38) çevrilen bir ön ilaçtır. SN38 ise UGT1A1 tarafından konjuge edilir ve inaktif SN38 glukronidi (SN38G) oluşmuş olur. Bu metabolit ise safra ve idrar ile atılır. SN38G bağırsaktaki bakterilerin _ glukuronidaz aktivitesi aracılığıyla SN38'e dekonjuge edilir (5).

UGT (UDP glukuronil transferazlar) endoplazmik retikulumda yerleşmiş transmembran proteinlerdir. Bugüne kadar 30 UGT izoformu tanımlanmıştır (26). UGT izoformları *UGT1* ailesi ve *UGT2* ailesi olmak üzere başlıca 2 aileye ayrılabilir (27). *UGT1* gen kompleksi 9 fonksiyonel UGT1A proteinini (*UGT1A1*, *UGT1A3-UGT1A10*) ve 4 psödogeni (*UGT1A2p*, *UGT1A11p-UGT1A13p*) içerir. *UGT1A1* insanlarda bilirubin glukuronidasyonunu sağlayan başlıca izoformdur (28). *UGT1A1*'de en sık gözlenen polimorfizm promoter bölgesindeki TA (timin-adenin) tekrar sayısında görülen polimorfizmdir. TA tekrar sayısı 5-8 arasında değişebilir (29). Populasyonda en sık rastlanan allel (TA)₆ allelidir. TA tekrar sayısı 7 olursa (TA)₇(*UGT1A1**28) alleli oluşur. Bu allel ise UGT1A1 gen ekspresyonunun %30 azalmasına neden olmaktadır. *UGT1A1* geninin transkripsiyonu TATA kutusundaki TA tekrarlarının sayısı ile ters orantılıdır (30,31). SN38 glukuronidasyon miktarı da (TA)₇ homozigot ve (TA)₆/(TA)₇ heterozigot olanlarda (TA)₆ homozigot olanlara göre daha düşüktür. Bu hastalarda ilacın biyoyararlanımının daha fazla olduğu bildirilmiştir (32). Sonuç olarak (TA)₇ alleli için homozigot ya da heterozigot olan hastalarda doz azaltılmasının gerekebileceği bildirilmiştir. Yapılan bir prospektif çalışmada 300 mg/m² CPT11 alan hastalarda *UGT1A1**28 alleli varlığının ciddi diyare ve lökopeni gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu hastalarda SN38G/SN38 eğri altı alan oranları belirgin olarak azalmıştır (3) (Şekil 3).

METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ POLİMORFİZMİ

5,10-Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR); 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşümünü katalizler. 5-Metiltetrahidrofolat ise homosisteinin metiyonine dönüşümü sırasında metil vericisi olarak görev yapar (3). 5,10-Metilentetrahidrofolat, timidilat sentazın, deoksiüridin monofosfatı deoksimidin monofosfata çevirmesi sırasında gereklidir. MTHFR intraselüler folat havuzunu kontrol eder. *MTHFR* genindeki C677T polimorfizmi MTHFR aktivitesinin %30 düşmesine neden olur (33). 5-FU tedavisiyle ağır kemik iliği baskılanması gözlenen bir grup meme kanserli hastada kemik iliği baskılanmasının bu polimorfizmle ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). Genetik MTHFR eksikliğinin 5,10 metilentetrahidrofolatı artırarak 5-FU'in timidilat sentazı inhibe edici etkisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu ise ağır kemik iliği baskılanmasına yol açmaktadır. Metotreksat tedavisi almakta olan, kemik iliği transplantasyonu yapılmış bir grup hastadan, TT genotipine sahip olanların (C677T polimorfizmi için homozigot olanlar) CC genotipli hastalara (polimorfizm göstermeyen, yabanıl tip) göre daha fazla oral mukozit riskine sahip oldukları ve gecikmiş hematolojik iyileşme gösterdikleri tespit edilmiştir (35). Bir timidilat sentaz inhibitörü olan raltitrexed alan hastalarla yapılan bir çalışmada, TT genotipli hastalarda, CC/CT genotipine sahip olanlara göre raltitrexedin yol açtığı toksisitelere daha az rastlanmıştır. TT genotipli hastalarda, yüksek düzeyde bulunan 5,10-metilentetrahidrofolat raltitrexed ile timidilat sentaza bağlanmak için yarışmaktadır. Bu ise sitotoksik etkilerin azalmasına yol açmaktadır (6).

IgG Fc RESEPTÖRÜ

Rituximab anti-CD20 immünglobülin G1 (IgG1) monoklonal antikordur. Non- Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Anti CD20 monoklonal antikor, CD20(+) hücreleri kompleman ya da antikor bağımlı hücrel sitotoksite (ADCC) ile lizise uğratmaktadır. Fc reseptörü eksprese eden malign yapıdaki B hücreleri apoptoza uğramaktadır (36). ADCC rituximabın etkilerinde önemli bir yere sahiptir. IgG'nin Fc parçası için var olan lökosit reseptörleri (FcYR), IgG'ye duyarlı antijen-

leri, makrofajlar ya da doğal öldürücü hücreler gibi sitotoksik efektör hücreler üzerindeki IgG Fc reseptörü ile birleştirir. Bu da ADCC'yi sağlar. FcYR üç sınıfa ayrılmıştır; *FcYR1*, *FcYR2*, *FcYR3*. *FCGR3A* genindeki bir polimorfizm 158. pozisyonda fenilalanin (*FcYR-158F*) ya da valin (*FcYR-158V*) içeren *FcYR3A* sentezine neden olur (37). IgG1, *FcYR3A-158V* için homozigot olan doğal öldürücü hücrelerin, *FcYR3A-158F* için homozigot ya da heterozigot olan doğal öldürücü hücrelere göre daha güçlü bir şekilde bağlandığı bildirilmiştir (38). Bu nedenle *FcYR-158V* için homozigot olan non-Hodgkin lenfomalı hastalar rituximaba diğerlerinden daha iyi yanıt vermektedir (37). Bu hastalar relapsız yaşam süresi açısından daha avantajlı gibi görünse de, bu hususun klinik önemi açık değildir.

PLATİN TÜREVLERİ

Platin türevleri sisplatin, karboplatin, oksaliplatin gibi ilaçları içerir. DNA'ya bağlanıp, DNA zincirinde veya zincirler arasında çift bağlar oluşmasına neden olurlar(5).

Platin türevleriyle yapılan kemoterapiye yanıtı değiştiren en önemli nedenlerden biri, bir DNA kesim-onarım enzimi olan *XPD* (Xeroderma pigmentosum group D) geninin polimorfizmidir. *XPD* geni, nükleotid kesim-onarım işlevi için esansiyel olan bir helikazı kodlar. Bu gendeki polimorfizm ise DNA onarım kapasitesinde önemli değişikliklere neden olur. *XPD* geninin 751. kodonundaki lizinin glutamine dönüşümü tedaviye yanıtı değiştirmektedir. 5-FU ve oksaliplatin ile tedavi edilen, kolorektal kanserli 73 hasta ile yapılan bir çalışmada, lizin için homozigot olan (lizin/lizin) bireylerin %24'ünün, heterozigot (lizin/glutamin) ya da glutamin için homozigot olan (glutamin/glutamin) bireylerin ise %10'nun tedaviye iyi yanıt verdiği görülmüştür. Buna ek olarak ortalama yaşam süresi de bu polimorfizm ile ilişkili bulunmuştur. Lizin/lizin genotipine sahip hastaların ortalama 17 ay yaşadığı, lizin/glutamin genotiplilerin 12 ay, glutamin/glutamin genotipli hastaların ise 3 ay yaşadığı bildirilmiştir (39).

Platin türevleriyle tedaviye yanıtı etkileyen bir başka polimorfizm ise *XRCC1* (X-Ray cross complementing group 1 gene) geninin polimorfizmidir.

XRCC DNA ligaz 3 ile etkileşir, DNA polimeraz B ve poli ADP riboz ile kompleks oluşturarak DNA'nın onarımını kolaylaştırır. 5-FU ve oksaliplatin ile tedavi edilen, ilerlemiş kolorektal kanseri olan 61 hasta ile yapılan bir çalışmada *XRCC* polimorfizmi tedaviye yanıt ile ilişkili bulunmuştur. *XRCC1* geni yapısındaki bir SNP'ye bağlı olarak 399. kodonda arginin ya da glutamin kodlar. Glutamin içeren *XRCC* proteini azalmış DNA onarım kapasitesi gösterir. Tedaviye yanıt veren hastaların %73'ü arginin/arginin genotipine sahipken, tedaviye yanıt alınamayanların %66'sı glutamin/glutamin ya da glutamin/arginin genotipine sahip bulunmuştur (40). 5-FU, oksaliplatin tedavisine yanıt *XRCC1* 399 polimorfizmi ile yakından ilişkili gibi görünmektedir.

Platin tedavisinde, yanıtı etkileyen polimorfizmlerden sonuncusu ise glutatyon S-transferaz ile ilgili olandır. Glutatyon S-transferaz (GST), platin türevleri gibi bir çok toksik bileşiğe glutatyonun (GSH) konjugasyonunu sağlar. Böylece daha az toksik ve suda daha fazla eriyen metabolitler meydana gelmiş olur (41). GST'lar, 5 alt gruba ayrılmıştır (GSTA1, GSTP1, GSTM1, GSTT1, GSTZ1) (42). 5-FU ve oksaliplatin almakta olan, metastatik kolorektal kanserli 107 hasta ile yapılan bir çalışmada, *GSTP1*'deki bir SNP (single nucleotide polymorphism) yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bu SNP'in proteinin 105. pozisyonundaki izolösinin valinle yer değiştirmesine ve enzim aktivitesinin azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Valin/valin genotipli bireyler ortalama 24 ay yaşarken, heterozigotlar 13 ay, izolösün/izolösün genotipli bireylerde ise 8 aylık bir hayatta kalma süresi gözlenmiştir (43).

SONUÇ

Farmakogenetik, tedavinin hastaya uygun bir şekilde düzenlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu çalışmalarla, hastanın, ilaçtan mümkün olan en fazla faydayı görmesi ve en az oranda yan etkiye maruz kalması amaçlanmaktadır. Bu şekilde hem o hastada etkili olmayacak tedavi rejimlerinin gereksiz yere uygulanmasının, hem de hastanın zaman kaybetmesinin önüne geçilebilir. Hastaların tedavi rejimleri uygulanmaya başlanmadan önce verilecek ilaçlarla ilgili polimorfizmler açısından taranması hem tedavi başarısını hem de terapötik indeksi

artıracaktır. Geliştirilen yeni tekniklerle bunun gelecekte daha hızlı ve kolay yapılabileceği öngörülürse, ilerleyen yıllarda antineoplastik kemoterapinin her hasta için özel olarak planlanabileceğini ve farmakogenetiğin daha da önem kazanacağını söylemek mümkün olacaktır.

TEŞEKKÜR

Bu yazının hazırlanmasındaki katkılarından dolayı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Melih Ö. Babaoğlu'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Johnson JA, Evans WE. Molecular diagnostics as a predictive tool: genetics of drug efficacy and toxicity. Trends in Molecular Medicine 8:300-305, 2002.
2. Kalow W. Pharmacogenetics and personalized medicine. Fundamental and Clinical Pharmacology 16:337-342, 2002.
3. Nagasubramanian R, Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetics in cancer treatment. Annu Rev Med 54:437-452, 2003.
4. Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: The inherited basis for interindividual differences in drug response. Annu Rev Genomics Hum Genet 2:9-39, 2001.
5. Watters JW, McLeod HL. Cancer pharmacogenomics: current and future applications. Biochimica Biophysica Acta 1603:99-111, 2003.
6. Innocenti F, Ratain MJ. Update on pharmacogenetics in cancer chemotherapy. European Journal of Cancer 38:639-644, 2002.
7. Weinshilboum R. Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase. Drug Metabolism and Disposition 29:601-605, 2001.
8. McLeod HL, Coulthard S, Thomas AE. Analysis of thiopurine methyltransferase variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematology 105:96-700, 1999.
9. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. J Natl Cancer Inst 91: 2001-2008, 1999.
10. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am J Hum Genet 32: 651-662, 1980.
11. McLeod HL, Relling MV, Liu Q et al. Polymorphic thiopurine methyltransferase in erythrocytes is indicative of activity in leukemic blasts from children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 85:1897-1902, 1995.
12. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV et al. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 14:567-572, 2000.
13. Lennard L, VanLoon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. Clin Pharmacol Ther 46:149-154, 1989.
14. Evans WE, Horner M, Chu YQ et al. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphocytic leukemia. J Pediat 119:985-989, 1991.
15. Black AJ, McLeod HL, Capell HA et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy limiting severe toxicity from azathioprine. Ann Intern Med 129:716-718, 1998.
16. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine and azathioprine. J Clin Oncol 19:2293-2301, 1998.
17. Krynetskaia NF, Cai X, Nitiss JL et al. Thioguanine substitution alters DNA cleavage mediated by topoisomerase 2. FASEB J 14:2339-44, 2000.
18. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K. Life threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. Clin Cancer Res 5:2006-2011, 1999.
19. Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P. Diagnostic analysis, clinical importance and molecular basis of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. TIPS 16:325-327, 1995.
20. Van Kuilenburg AB, Muller EW, Haasjes J. Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency after administration of 5-FU frequency of the common IVS14+1G>A mutation causing DPD deficiency. Clin Cancer Res 7:1149-53, 2001.
21. Collie-Duguid ES, Etienne MC, Milano G et al. Known variant DPYD alleles do not explain DPD deficiency in cancer patients. Pharmacogenetics 10:217-223, 2000.
22. Johnston PG, Lenz HJ, Leichman CG et al. Thymidylate synthase gene and protein expression correlate and are associated with response

- to 5-FU in human colorectal and gastric tumors. *Cancer Res* 55:1407-1412, 1995.
23. Kaneda S, Takeishi K, Ayusawa D et al. Role in translation of a triple tandemly repeated sequence in the 5'untranslated region of human thymidylate synthase mRNA. *Nucleic Acids Res* 15:1259-70, 1987.
 24. Pullarkat ST, Stoehlmacher J. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 1:65-70, 2001.
 25. Marsh S, McKay JA, Cassidy J et al. Polymorphism in the thymidylate synthase promoter enhancer region in colorectal cancer. *Int J Oncol* 19:383-86, 2001.
 26. Hanioka N, Ozawa S, Jinno H. Human liver UDP-glucuronyltransferase isoforms involved in the glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin. *Xenobiotica* 31: 687-99, 2001.
 27. Mackenzie PI, Owens IS, Burchell B. The UDP glucuronyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. *Pharmacogenetics* 7:255-69, 1997.
 28. Bosma PJ, Seppen J, Goldhoorn B. Bilirubin UDP glucuronyl transferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. *J Biol Chem* 269:17960-64, 1994.
 29. Bosma PJ, Roy JY, Bakker J. A sequence abnormality in the promoter region results in reduced expression of bilirubin-UDP-glucuronyl transferase-1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 333:1171-75, 1995.
 30. Monaghan G, Ryan M, Seddon R. Genetic variation in bilirubin UDP glucuronyl transferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 347:578-81, 1996.
 31. Monaghan G, Foster B, Jurima-Moret M. UGT*1 genotyping in a Canadian Inuit population. *Pharmacogenetics* 7: 53-56, 1997.
 32. Iyeer L, Hall D, Das D. Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 65:576-82, 1999.
 33. Frosst P, Blom HJ, Milos R. A candidate genetic risk factor for vascular disease; a common mutation in methylentetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* 10:11-13, 1995.
 34. Toffoli G, Veronesi A, Boiocchi M. MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate and FU (CMF). *Ann Oncol* 11:373-75, 2000.
 35. Ulrich CM, Yasui Y, Storb R. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylentetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* 98:231-34, 2001.
 36. Reff ME, Carner K, Chambers KS. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 83:435-45, 1994.
 37. Cartron G, Dacheux L, Salles G. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcYR3A gene. *Blood* 90: 754-58, 1997.
 38. Koene HR, Kleijer M, Algra J. FcYR3A-158V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell FcYR3A, independently of the FcYR3A-48L/R/H phenotype. *Blood* 90:1109-14, 1997.
 39. DJ Park, Stoehlmacher, Tsao-Wei D. A Xeroderma pigmentosum group D gene polymorphism predicts clinical outcome to platinum based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 61:8654-8658, 2001.
 40. Stoehlmacher J, Ghaderi V, Iobal S. A polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 21:3075-3079, 2001.
 41. Zhang K, Mack P, Wong KP. Glutathione related mechanisms in cellular resistance to anticancer drugs. *Int J Oncol* 12:871-82, 1998.
 42. Board PG, Baker RT, Chelvanayagam G. Zeta, a novel class of glutathione transferases in a range of species from plants to humans. *Biochem J* 328:929-35, 1997.
 43. Watson MA, Stewart RK, Smith GB. Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis* 19:275-280, 1998.

Yazışma Adresi:

Dr. Özlem KARAKURT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

Sıhhiye - ANKARA

e-mail: ozlemkarakurt55@yahoo.com