



TFD-KFÇG ELEKTRONİK BÜLTENİ

Sayı: 2008-06 Haziran 2008

Baş Editör:

Prof. Dr. Şule Oktay

sule.oktay@kappa-crt.com.tr

Teknik Editör:

Prof. Dr. Öner Süzer

osuzer@istanbul.edu.tr

Bilimsel Editör:

Doç. Dr. Ahmet Akıcı

ahakici@yahoo.com

İdari Editör:

Uzm. Dr. Ümit Uğurlu

umitugurlu@gmail.com

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları ebulten@tfd.org.tr adresine yazabilirsiniz.



Kanser Tedavisinde Farmakogenetik Bilginin Kullanılması

Doç. Dr. Melih Ö. Babaoglu

Bültenimizin bir önceki sayısında Prof. Dr. Semra Sardeş hocamızın "Farmakogenetik Bilgiyi Uygulamakta Gecikiyoruz" başlıklı yazısı, farmakogenetik alanındaki temel tanımları vermiş ve özellikle onkoloji alanında farmakogenetik bilginin ülkemizde de gecikmeden kullanılmasına vurgu yapmıştır. Bu yazımızda, aynı konuya devam edilerek kemoterapi alanında farmakogenetik bilginin kullanılma olanaklarına örnekler verilecektir.

Süksinilkoline bağlı uzamış nöromusküler bloğun kalıtsal temelini gösterilmesinden kısa süre sonra, tiyopürin toksitesinde ilgili metabolik enzimdeki genetik aktivite eksikliği kemoterapötiklerle ilgili ilk örnek olarak ortaya konmuştur.^{1,2} Farmakogenetik araştırmalarda genetik değişikliklerin fonksiyonel sonuçlarının incelendiği benzer çalışmaların yanı sıra, fenotipik bir özelliğin aday genlerle ilişkilendirildiği asosiyasyon (ilişkilendirme) çalışmaları da sıklıkla yapılır. Asosiyasyon çalışmalarında terapötik veya advers ilaç yanıtlarıyla polimorfik aleller arasındaki ilişkiler incelenir. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların tedavi sonuçlarıyla genetik polimorfizmler arasındaki ilişkiler bazı veritabanları içinde güncellenerek sunulmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. İnsan Genetik Varyasyonu ile İlgili Veritabanları

VERİTABANI	URL ADRESİ
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB)	http://www.pharmgkb.org
Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=snp
Human Genome Variation Database (HGvbase)	http://hgvbase.cgb.ki.se/
Human Gene Mutation Database	http://www.hgmd.org/

Mutation Database (HGMD)	http://www.ngmd.org/
Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM (NCBI)

Genetik polimorfizmler nedensel etkileri açısından iki gruba ayrılabilir. Polimorfizmlerin bir kısmı, doğrudan fenotipi oluşturan *nedensel (causative)* polimorfizmlerdir. Bir nedensel SNP, amino asiti değiştirerek protein fonksiyonunu azaltabilir veya tümünden ortadan kaldırabilir. İkinci tür polimorfizmler ise ilgili proteinin işlevinde kendi başlarına bir değişiklik yapmazlar, fakat bu polimorfizmler fonksiyon değişikliği yapan bir başka genomik varyasyon ile ilişkilidir.

Bazen genotip-fenotip ilişkisi haplotiplerle incelenir. Haplotip, bir lokusta bulunan ve birlikte taşınan farklı alellerin bir kombinasyonu olarak tanımlanabilir. Haplotip, bir gen için var olan varyantların her kromozom üzerinde birlikte nasıl bulunduğunu gösterir. Örneğin, kanser tedavisinde çoklu ilaç direncinden sorumlu olan P-glikoproteini kodlayan ABCB1 üzerindeki iki SNP'den biri 3421. pozisyonda T ile A'nın, diğeri ise 3435. pozisyonda C ile T'nin yer değiştirdiği polimorfizmlerdir. Bu durumda, olası haplotipler $T_{3421}C_{3435}$, $T_{3421}T_{3435}$, $A_{3421}C_{3435}$, ve $A_{3421}T_{3435}$ olur.^{2,3} Haplotipler genlerin fonksiyonel birimleri olduğu için önemlidir. Bazı durumlarda, tek başlarına varyantlar veya aleller bazen de bu birliktelik fonksiyonel olarak önemli olabilir.

Onkolojide farmakogenetik bilginin kullanılmasına örnekler

Birçok ilaç grubunun oksidasyonundan sorumlu sitokrom P450 (CYP) enzimlerindeki ve Faz II metabolizmasından sorumlu yolaklardaki enzimlerin genetik varyasyonlarının kemoterapötiklerin uygulanma şekillerini değiştirme potansiyeli vardır. Kemoterapötiklerin tedavi yanıtını etkileyen bazı farmakogenetik polimorfizm örnekleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Kemoterapötik Yanıtını Etkileyen Genetik Polimorfizm Örnekleri

GEN ÜRÜNÜ	İLAÇLAR	ETKİLENEN KLİNİK YANITLAR
CYP3A4/3A5/3A7	Siklosporin, takrolimus, tamoksifen	Takrolimus immünosupresif etkinliği, tamoksifen yanıtı ve advers etkileri
Dihidropirimidin dehidrojenaz	Fluorourasil	Nörotoksisite
Glutatyon transferazlar (<i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>GSTP1</i>)	Kanser ilaçları	Meme kanseri yanıtı, akut myeloid lösemide toksisite ve yanıt
Tiyopürin metiltransferaz (<i>TPMT</i>)	Merkaptopürin, tiyoguanin, azatiyoprin	Tiyopürin toksisitesi ve etkililiği, sekonder kanser riski
UDP-glukuronozil-transferaz (<i>UGT1A1</i>)	İrinotekan	İrinotekan toksisitesi
P-glikoprotein (<i>ABCB1</i>)	Doğal kaynaklı kanser ilaçları, antiemetikler, HIV proteaz inhibitörleri	Efikasitede değişme
CYP2B6	Siklofosamid	Over yetmezliği

Timidilat sentaz	Metotreksat	Lösemi yanıtı, kolorektal kanser yanıtı
Metil guanin-deoksiribonükleik asit metiltransferaz	Karmustin	Gliomların karmustine verdiği yanıt
<i>MTHFR</i>	Metotreksat	Gastrointestinal toksisite

UDP-glukuronoziltransferaz 1A1 (*UGT1A1*) genindeki polimorfizmler Crigler-Najjar sendromunda hafif hiperbilirubinemiden sorumludur. *UGT1A1* promoter bölgesindeki TA tekrar sayısı, bu önemli glukuronozil transferazın karaciğerdeki ifade (ekspresyon) düzeyini etkiler; 6 veya 7 tekrar en sık görülen alellerdir. *UGT1A1* enziminin bir polimorfik varyantı olan *UGT1A1*28*, genin promoter bölgesinde fazladan bir TA tekrarı içerir. Bu varyasyon, *UGT1A1* transkripsiyon miktarında ve enzim aktivitesinde azalmaya yol açar. Aktivitedeki azalma nedeniyle bir kanser kemoterapötik olan irinotekanın aktif metabolitinin (SN38) plazma düzeyi artar. Glukuronidasyon ile vücuttan atılan SN38 toksisiteden sorumlu olduğu için kalıtsal olarak düşük *UGT1A1* aktivitesine sahip bireylerde toksisite riski artabilir.⁴

Tiyopürin metiltransferaz (TPMT), merkaptopürin ve azatiyoprin gibi tiyopürin sınıfında olan kemoterapötiklerin metabolizmasından sorumludur. Beyaz ırkta yaklaşık her 300 bireyin birinde bu enzimin homozigot eksikliği görülür. Diğer bireylerin %90'ı homozigot, %10'u ise heterozigot olarak yabancıl alelleri taşır. Türk toplumunda bu oranın daha da düşük olduğu bilinmektedir. Üç farklı SNP, aktiviteyi bozan alellerin %90'ını oluşturur. 460. ve 719. pozisyonlardaki en sık iki SNP çoğunlukla aynı alel üzerinde birlikte bulunur. Merkaptopürinin aktif ve aynı zamanda toksik olan tiyoguanin metabolitlerinin konsantrasyonu ile TPMT aktivitesi arasında ters yönde bir ilişki vardır. Enzim eksikliği olan homozigot bireyler, homozigot yabancıl tipteki bireylerin tolere ettiği dozun %10'undan daha azına dayanıklılık gösterebilir. Heterozigotlar da genelde %10 ile %100 arasındaki orta değerlerde bir doza gereksinim duyarlar.^{5,6} Merkaptopürinin tedavi aralığı dar olduğu için her hastada aynı dozun kullanılması toksisite görülme riskini artırır. Bu nedenle tiyopürin dozlarının, tedavi öncesinde belirlenecek *TPMT* genotipine göre ayarlanması önerilmiştir. Homozigot *TPMT* eksikliği olan hastaların %100'ünde, heterozigotların %35'inde ve homozigot yabancıl tipte olanların ise %7-8'inde toplumdaki ortalama doza göre verilecek kemoterapötik dozunun azaltılması gerektiği bildirilmiştir.⁷

Kemoterapötiklerin doğrudan hedefi olan gen ürünlerindeki polimorfizmlerin de ilaçlara verilen yanıtı değiştirebildiği gösterilmiştir. Örneğin metotreksat, hücre içi anabolik enzimlerin substratıdır. Bu enzimlerin polimorfizmleri sıktır. İlacın doğrudan hedefi olan proteinlerde (dihidrofolat redüktaz, pürin transformilazlar, timidilat sentaz -*TYMS*- gibi) çok sayıda polimorfizm bulunur. *TYMS* üzerinde sık rastlanan polimorfik bir insersiyon/delesyon varyasyonu (28 nükleotidin iki veya üç kez tekrarlanması) hücrelerde enzimin ekspresyon miktarını değiştirir. İki tekrarlı alel az ekspresyonla ilişkilidir ve toplumun yarısında bulunur. Bu polimorfizm, *TYMS*'nin hedefi olan kanser ilaçlarının (fluorourasil ve metotreksat gibi) toksisitesini ve efikasitesini etkiler.⁸

Tümör hücrelerinde çoğu kez hastanın kalıtsal olarak taşıdığı polimorfizmlerin yanısıra sonradan kazanılmış mutasyonlar da bulunur. Örneğin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) inhibitörü olan gefitinib ile tedavi edilebilir. Bu reseptörü kodlayan genin tirozin kinaz bölgesinde aktive edici mutasyonlar bulunuyorsa hastaların gefitinib yanıtı daha iyidir.⁹

Farmakogenomik ve Yeni Kemoterapötik Geliştirilmesi

Genomik yaklaşımların yeni ilaç hedefleri ortaya koyarak yeni ilaçların geliştirilmesine yol açma potansiyeli vardır. Bireyler arasındaki genetik değişkenliklerin göz önüne alınarak genotipe özgül yeni ilaç geliştirilmesi ya da genotipe özgül doz uygulaması yapılabilir. Son yıllarda mikrodizin teknolojisi kullanılarak yapılan genomik incelemeler ışığında yeni ilaç hedefleri saptama çalışmaları yoğunluk kazanmıştır.

Farmakogenomik çalışmalar ile hangi hasta alt gruplarının gelitirlen ilaca daha iyi yanıt verebileceği de tedavi öncesinde belirlenebilir. Bu sayede ilacın, yanıt alınma olasılığı yüksek olan bir özne grubunda denenmesi sağlanır ve yarar görmeyecek bireylerdeki olası advers etkilerin önüne geçilebilir. Ayrıca, hangi genetik yapıyı taşıyan hasta

grubunun ciddi advers etkiler için en fazla risk altında olduğu klinik ilaç denemelerinin öncesinde belirlenebilir.

Klinik Uygulamada Farmakogenetik

Farmakogenetik, üzerindeki araştırmaların yoğunluğuna karşın rutin klinik uygulamada henüz nadiren kullanılmaktadır. Çocukluk çağı lösemilerinde merkaptopürin dozunun belirlenmesinde TPMT polimorfizminin etkisi detaylı olarak ortaya konmuştur. Buna karşın, tiyopürin dozunun tedavi öncesinde genotipe göre bireyselleştirilmesi çok az kanser merkezinde klinik uygulamada yerini almıştır. Bir genetik polimorfizmin ilaç tedavisinde yer bulabilmesi için polimorfizmin fenotip ile ilişkisini destekleyecek çok sayıda klinik fenotip/genotip ilişkilendirme (asosiasyon) çalışmasının olması ve bulguların iyi tasarlanmış klinik çalışmalarda tekrarlanabilmesi gereklidir.

Not: Bu makale, yazarın Onkoloji 2007 (Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, 22-24 Kasım 2007, Ankara) toplantı kitapçığındaki "Onkolojide farmakogenetik/genomik yaklaşım" yazısından kısaltılarak alınmıştır.

Kaynaklar:

1. Bozkurt A. Farmakogenetik: Genetik farklılığa göre ilaçların metabolizma ve etkilerinin bireyler arasında değişmesi, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji'de (ed. Kayaalp, S.O.), Bölüm 13, 116-124, 11. Baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., 2005.
2. Relling, M.V. ve Giacomini K.M. Pharmacogenetics, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics'de (ed. Brunton, L.L), Bölüm 4, 93-116, 11. Baskı, McGraw-Hill Companies Inc., 2006.
3. Babaoglu, M.O., Bayar, B., Aynacioglu, A.S., Kerb, R., Abali, H., Celik, I., Bozkurt, A. Association of the ABCB1 3435C>T polymorphism with antiemetic efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 antagonists. Clin Pharmacol Ther., 2005, 78:619-26.
4. Iyer, L., Das, S., Janisch, L., ve diğ. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition ve toxicity. Pharmacogenomics J., 2002, 2:43-47.
5. Weinshilboum, R., ve Wang, L. Pharmacogenomics: bench to bedside. Nat. Rev. Drug Discov., 2004, 3:739-748.
6. Yates, C.R., Krynetski, E.Y., Loennechen, T., ve diğ. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine ve mercaptopurine intolerance. Ann. Intern. Med., 1997, 126:608-614.
7. Lesko, L.J., ve Woodcock, J. Opinion: Translation of pharmacogenomics ve pharmacogenetics: a regulatory perspective. Nat. Rev. Drug Discov., 2004, 3:763-769.
8. Krajcinovic, M., Costea, I., ve Chiasson, S. Polymorphism of the thymidylate synthase gene ve outcome of acute lymphoblastic leukaemia. Lancet, 2002, 359:1033-1034.
9. Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., ve diğ. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N. Engl. J. Med., 2004, 350:2129-2139.

Ekler:

- Doç. Dr. Melih Ö. Babaoglu - CV