

Kanser Tedavisine Farmakogenetik Yaklaşım

CANCER THERAPY AND PHARMACOGENETIC APPROACH: SCIENTIFIC LETTER

Dr. Müge SAYİTOĞLU^a

^aGenetik, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İSTANBUL

Özet

İlaçların yan etkileri temel bir halk sağlığı problemidir. Hastaya ve tümör dokusuna ait kalıtsal genetik değişiklikler kemoterapi alan kanser hastalarının ilaca verecekleri yanıtı belirlemektedir. İlaçlar, detoksifikasyon enzimlerinin yer aldığı reaksiyonlar ile değişik biyokimyasal reaksiyonlarla (faz I, faz II vb.) metabolize edilirler. Metabolik enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler enzim aktivitesini değiştirir ve sonucunda bireyler standart tedavi dozlarına farklı yanıt verirler. Çoğu kanser tedavisinde hastalarda doz ayarlaması deneme-yanılma yaklaşımı ile yapılmaktadır. İlaç etkinliğini belirleyecek olan, hastalara ve tümöre ait genetik elemanlara farklı bakış açıları, bireysel dozaj farklılıklarının belirlenmesine ve yan etkilerin azaltılmasına yardımcı olacaktır. Hastalarda çok sayıda genin çabuk ve ucuz bir şekilde taranabilmesini mümkün kılan birçok moleküler teknik geliştirilmiştir. Onkolojide kullanılabilen başlıca farmakogenetik testler; kemoterapötiklerin (5-fluorourasil, irinotekan, tiopurin vb.) toksisitesinin belirlenmesinde kullanılan testler (TPMT, MTHFR, DPD, UGT1A1 vb. polimorfik varyantların araştırılması) ve spesifik moleküler terapötiklere yanıtı belirleyen (imatinib tedavisinde-ABL, rituksimab tedavisinde-FCGR3A ve gefitinib tedavisinde-EGFR gen mutasyonlarının araştırılması vb.) testlerdir. İlaç tedavisine başlamadan önce yapılacak farmakogenetik testler sonucunda, kanser kemoterapisinde karşılaşılan toksisite benzeri ölümcül yan etkileri ortadan kaldırması ve hastaya özgü tedavi protokollerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır. Ayrıca ileri moleküler teknikler kullanarak gen ekspresyon profillerinin belirlenmesi ile hastada o anda hangi genlerin aktive olduğunu saptanabilir ve tedaviden yararlanabilecek ya da yan etki geliştirebilecek bireyler önceden belirlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Farmakogenetik; genetik, polimorfizm; ilaç tedavisi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:434-441

Abstract

Adverse drug reactions are important public health problem. Adverse drug reactions are an important public health problem. Inherited genetic variations in both host genome and the tumor genome affect drug response in cancer patients. Pro-drugs are metabolized through serial biochemical reactions (phase I, phase II etc.) by using detoxification enzymes. Functional polymorphisms in the genes encoding detoxification enzymes cause inter-individual differences, which contribute to adverse drug reactions as a result of standard chemotherapy protocols. Clinicians generally start the treatment with the average dose. The application of pharmacogenetic testing to cancer therapy is attractive because it helps to reduce the fatal adverse effect of therapeutics and creates effective individual medical strategies. Many cheap and fast molecular techniques are developed for pharmacogenetic screening. The most prominent two examples of pharmacogenetic tests used in oncology are the tests determining the toxicity of chemotherapeutics (5-fluorouracil, irinotecan, thiopurine etc.) and the tests determining the response to the treatment with specific molecular therapeutics (imatinib, rituximab and gefitinib etc.). Baseline pharmacogenetic testing before starting therapy is expected to be useful for the individualization and optimization of cancer chemotherapy. Recently high-throughput screening has been developed to identify the genes influencing polygenic drug response by using gene expression profiles.

Key Words: Pharmacogenetics; polymorphism, genetic; drug therapy

Farmakogenetik; bireyler arasında ilaca cevabı belirleyen genetik faktörleri inceleyen bilim dalıdır. Farmakogenetik ise yeni ilaçların geliştirilmesi ve uygulamaya koyulmasını

da önem taşıyan, içinde tıp, biyoinformatik, hücre biyolojisi, moleküler biyoloji, genomik, epidemiyoloji ve farmakoloji bilimlerini barındıran bir kavramdır.^{1,2} Farmakogenetik terimi 1950'li yılların sonunda terminolojiye girmiş ancak ilk farmakogenetik moleküler bozukluk olan sitokrom p450 CYP2D6 genindeki varyasyonun tanımlanması 1970'lerin sonlarında mümkün olmuştur.^{3,4} İlaçların standart dozları toplumun büyük bir kısmında iyi sonuç verir. Kilo, ağırlık, yaş, cinsiyet,

Geliş Tarihi/Received: 08.09.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.12.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Müge SAYİTOĞLU
İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü,
Genetik, İSTANBUL
mugeay@istanbul.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

enfeksiyonlar, alkol, diyet, karaciğer ve böbrek fonksiyonları bu cevabı değiştirebilir.⁵ Ancak standart dozlarla tedavi edilen bazı kişiler ilaçları çabucak metabolize ederler ve klasik kullanılan dozlar bu kişilerde etkisiz kalır, etkin bir tedavi için dozu arttırmak gerekir. İlacı yavaş metabolize eden enzime sahip bir kişinin ise daha düşük dozda ilaca ihtiyacı vardır, standart dozlar ilacın toksik etkilere yol açmasına neden olur. İlaçlar, detoksifi kasyon enzimlerinin yer aldığı değişik biyokimyasal reaksiyonlar (faz I, faz II vb.) ile metabolize edilirler. İnsan genomundaki her gen belli bir düzeyde polimorfiktir (DNA polimorfizmi: Toplumdaki bireylerin DNA dizilerinde %1'den daha fazla sıklıkta görülen değişiklikler).⁶ Polimorfizmler tek nükleotid değişimi (SNP), parça kayıpları ya da eklenmesi (delesyon/insersiyon), değişken sayıda ardı ardına tekrarlayan diziler (VNTR) ya da mikrosatellitler şeklinde karşımıza çıkabilir. İlaçları metabolize eden enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler enzim aktivitesini değiştirir. Bu nedenle bireyler standart tedavi dozlarına farklı yanıt verirler.⁷ Metabolik genlerdeki polimorfizmler bir hastanın kanser tedavisine vereceği cevabı etkiler, öyle ki ilacın terapötik etki yaratacağı doz ile toksisite oluşturabileceği doz arasında çok ince bir çizgi vardır. Çoğu kanser tedavisinde hastalarda doz ayarlaması deneme-yanılma yaklaşımı ile yapılmaktadır. İlaç etkinliğini belirleyecek olan, hastalara ve tümöre ait genetik elemanlara farklı bakış açıları, bireysel dozaj farklılıklarının belirlenmesine ve yan etkilerin azaltılmasına yardımcı olacaktır.⁸

Klinik Onkolojide Kullanılan Farmakolojik Testler 2 Grupta İncelenbilir

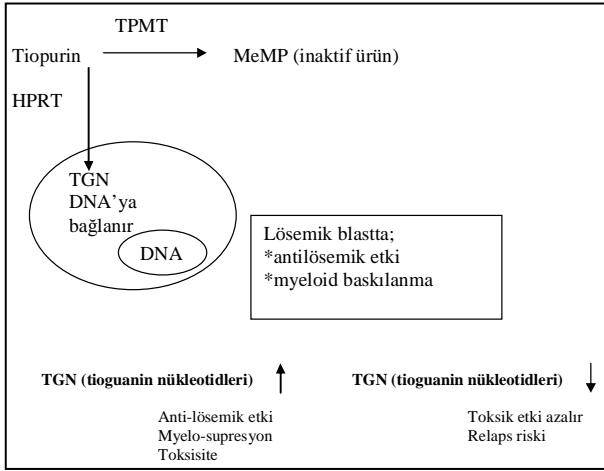
A. Kemoterapötiklerin (5-fluorourasil (5-FU), irinotekan, tiopurin vb.) toksisitesinin belirlenmesinde kullanılan testler; toksisite dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD), UDP glukuronoziltransferaz ya da tiopurin S metil transferaz vb. genlerdeki polimorfizmler nedeni ile gelişebilmekte.

B. Moleküler terapötiklere yanıtı belirleyen testler; imatinib-ABL gen mutasyonları, rituksimab-FCGR3A gen mutasyonları, gefitinib-EGFR gen mutasyonları vb.

A. Kemoterapötiklerin Toksisitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Testler ve Kanser Tedavisinde Sıklıkla Kullanılan İlaçları Metabolize Eden Enzimler

1. Pürin-pirimidin analoglarını metabolize eden enzimler,
2. Folat metabolizmasında görevli enzimler,
3. Sitokrom p450 enzimleri,
4. Transferazlar,
5. Taşıyıcı proteinler,
6. Reseptörler.

1. Pürin-pirimidin analoglarını metabolize eden enzimler: Tiopurinler lösemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Tiopurin öncüllerini, DNA'ya bağlanıp esas anti-lösemik etkiyi oluşturan tioguanin nükleotidlerine (TGN) dönüştüren tiopurin S-metil transferaz (TPMT) enzimleridir. Tiopurin grubu ilaçlar içinde ALL tedavisinde kullanılan merkaptopürin, AML tedavisinde kullanılan tioguanin ve yaygın olarak kullanılan bir immün baskılayıcı olan azatioprin bulunmaktadır. Merkaptopürinlerin terapötik etkinliği ve toksisitesinden sorumlu olan TPMT genindeki polimorfizmlerdir.⁹ TPMT genindeki tek baz değişimleri mRNA düzeyini etkilemeksizin, proteinin parçalanmasına yol açarak enzim aktivitesini etkiler. 300 kişiden 1 tanesi her iki allelinde de varyant geni taşır ve bu kişiler fonksiyonel bir TPMT enzimi taşımazlar. Bu kişiler, merkaptopürin tedavisinden sonra çok miktarda TGN birikir, bu da miyeloid baskılanmaya neden olur ve tedaviyi tolere edebilmesi için, bu kişileri tedavi edecek standart dozun 1/10 kadar azaltılması gerekir.¹⁰ Toplumun %10 kadarı bu polimorfizmi heterozigot olarak taşır ve bu kişilerde TPMT aktivitesi orta düzeydedir, tedavide kullanılacak standart dozda daha hafif bir azaltma gerekir. Toplumun %90'ını tam TPMT aktivitesine sahip olan enzim varyantına sahiptir ve standart tedavi dozlarına yanıt verirler. En azından bir varyant TPMT alleleline sahip ALL hastaları, iki varyant allele sahip olanlara göre tedaviye daha iyi yanıt verirler. Toplumumuzda yaygın polimorfik varyantların (*2, *3A, *3B ve *3C) sıklığı %4.5 oranında gösterilmiştir.¹¹ TPMT düşük enzim aktivitesine sahip hastalarda



Şekil 1. TPMT genindeki polimorfizmler tiopurin grubu ilaçlarla tedavinin yönünü belirler. (Relling et al. Nature Reviews Cancer, 2001)

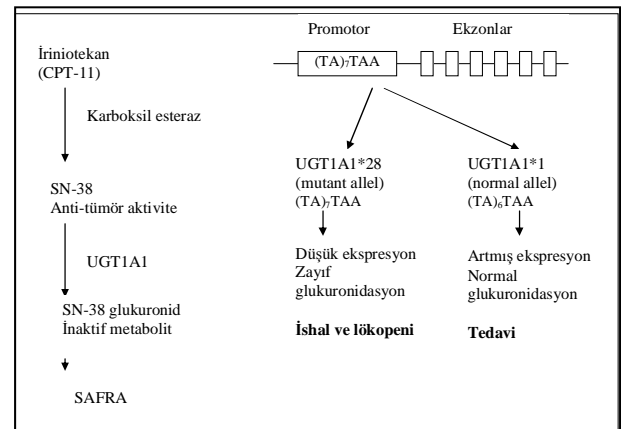
ikincil tümör gelişme riski yüksektir. Hastalarda TPMT genotiplerinin belirlenmesi, yan etkilerin ortadan kalkmasına ve bireysel tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açacaktır (Şekil 1).¹²⁻¹⁷

5-FU meme kanseri ve kolorektal kanserler gibi solid tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 5-FU, bir urasil analogudur ve timidilat sentezi (TS) baskılar. TS'de *novo* pirimidin sentezi için gereklidir ve baskılanması kanser hücrelerinde DNA replikasyonunu yavaşlatır.¹⁸ 5-FU'nun %50'den fazlası karaciğerde DPD tarafından inaktive edilir. DPD aktivitesi kişiler arasında 8-21 kat değişkenlik gösterir. Düşük DPD aktivitesine sahip bireyler 5-FU'yu etkin olarak inaktive edemez, aktif metabolitler birikir bu da sonu ölüme kadar giden hematopoetik, nörolojik ve gastrointestinal toksisiteye yol açar.¹⁹ Toplumun yaklaşık %3 kadarı heterozigot, %0.1'i de inaktive edici homozigot DPD mutasyonlarını taşımaktadır.^{20,21} Literatürde DPD aktivite azalmasına neden olan en az 17 farklı mutasyon bildirilmektedir.²² DPD geni ekzon 14'te oluşan G>A transisyonu, fonksiyonel olmayan DPD'ye neden olan tüm mutasyonların %50'sini oluşturmaktadır.²³

2. Transferazlar: İrinotekan, çeşitli solid tümörlerin (kolon ve akciğer kanseri vb.) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır ve karboksilesterazlar tarafından topoizomeraz I'i inhibe eden aktif SN-38'e

dönüştürülmesi gerekmektedir.^{24,25} Hepatik UDP glukuronoziltransferaz 1A1 (UGT1A1) SN-38'i glukuronidasyon ile metabolize eder. İrinotekanın doz ile ilgili ishal ve lökopeni gibi toksik etkileri fazla miktarda SN-38 birikmesi sonucu ortaya çıkar (Şekil 2).²⁶ UGT1A1 enziminin düzeyi toplumda bireyler arasında 17-52 kat farklılıklar gösterir.^{27,28} UGT1 lokusunun organizasyonu komplekstir ve bu lokusta kodlanan en azından 12 adet UGT enzimi bilinmektedir. Enzim düzeyleri azaldığında kanda konjuge olmamış bilirubin düzeyleri artar. UGT1A1 geninin promotor bölgesindeki TA tekrarları vardır ve bu tekrar sayılarının artması enzimin ekspresyonunu etkiler; azalmış UGT1A1 düzeyleri kronik hiperbilirubinemi olan Gilbert Sendromu'na yol açar. Tekrar sayısının 6'dan fazla olması durumunda UGT1A1 enzim düzeyi azalır, buna bağlı olarak SN-38 glukuronidasyon düzeyleri azalır.¹³ Gilbert Sendrom'lu bireyler TA₇/TA₇ sahiptirler ve irinotekan toksisitesi geliştirmek için yüksek risk taşırlar.²⁹ CYP3A genlerindeki polimorfizmler de irinotekan metabolizmasını etkileyebilir (Şekil 2).

Glutasyon S-transferazlar (GST) genlerindeki polimorfizmler de kanser kemoterapisinin etkinlik ve toksisitesinde rol oynarlar.³⁰ Çoğu reaktif kimyasal bileşik glutasyon ile konjugasyon sonucunda inaktive edilir.³¹ GST genleri de yüksek oranda polimorfik özelliktedir, toplumumuzun %50'si GSTM1 ve %20'si GSTT1 geni içinde delesyonlar taşır. Yaptığımız çalışmalar sonucunda, Türk top-



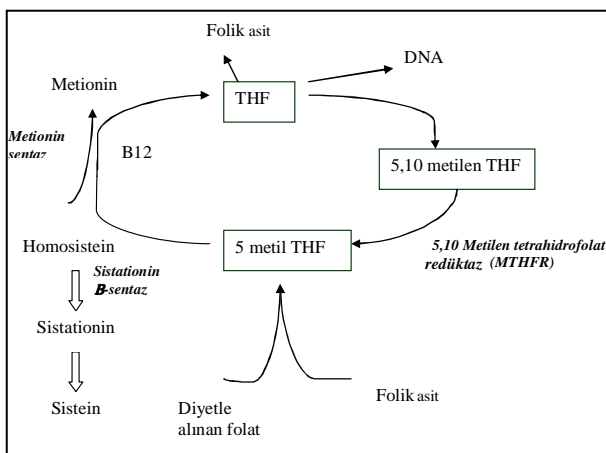
Şekil 2. İrinotekan toksisitesi ve UGT1A1 polimorfizmi (Yamayoshi et al. Int J Clin Oncol, 2005).

lumunda GSTM1 delesyon sıklığını %55, GSTT1 delesyon sıklığını ise %20.7 olarak belirledik.³² Bu delesyonlar sonucunda GST enzim aktiviteleri bireyler ve toplumlar arası büyük farklılıklar göstermektedir. GSTP1 ve GSTA genlerindeki polimorfizmler ise çeşitli anti-kanser ilaçlara dirençten sorumlu tutulmaktadır.^{5,33}

3. Folat metabolizmasına katılan enzimler:

Folat metabolizması ve homeostazında görevli anahtar enzimleri (MTHFR, RFC vb.) kodlayan genlerdeki polimorfizmler bireyler arası farklılıklara neden olmaktadır. Metotraksat, lösemi, lenfoma ve meme kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılan bir folik asit antagonistidir. 5'-10' metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi indirgenmiş folat ve homosistein düzeylerini normal düzeylerde tutar (Şekil 3).³⁴

MTHFR genindeki C677T polimorfizminin, kemik iliği transplantasyonuna giren hastalarda uygulanan metotraksat tedavisi sonucu gelişen oral mukozid için ön belirteç olduğu gösterilmiştir.³⁵ MTHFR geninde homozigot mutant (TT) hastalar %10 ve heterozigot (CT) hastalar %50 düzeylerinde azalmış enzim aktivitesine sahiptirler. Türk toplumunda bu sıklıklar homozigotlar için %9, heterozigot taşıyıcılar içinse %58 olarak bulunmuştur. Metotraksat, dihidrofolat redüktazı (DHFR) inhibe eder, artmış DHFR düzeyleri metotraksata karşı direnç gelişmesine yol açar. DHFR 829.nt'de yer alan T>C değişimi DHFR



Şekil 3. Folat metabolizması (Ulrich et al. Nature Reviews Cancer, 2003).

düzeylerinin artmasına neden olur ve bu varyantı homozigot ya da heterozigot olarak taşıyan bireylerde, hiç taşımayanlara oranla DHFR düzeyleri 2-11 kat artmış görülmektedir ve standart doz tedavi yetersiz kalmaktadır. Metotraksat hücrelere indirgenmiş folat taşıyıcısı "reduced folate carrier (RFC)" aracılığı ile girer ve bu taşıyıcı proteinin mutant formları metotraksat taşınmasının bozulmasına ve de bu tedaviye direnç gelişmesine neden olur.³⁶ Ekzon 1 de oluşan G>A transisyonu folat düzeylerinin değişmesine yol açar.³⁷

4. Sitokrom p450 enzimleri:

Başlıca karaciğer ve ince bağırsakta bulunan, membrana bağlı, pek çok endojen steroid ve hormonun ve de ilaçların oksidatif metabolizmasında görevli enzimlerdir. Sitokrom p450 enzimleri anti-kanser tedavide kullanılan ilaçların aktivasyonu ya da inaktivasyonundan sorumludur.^{38,39} CYP3A p450 enzimleri, sitokrom p450 enzimlerinin yaptığı metabolizmanın %50'sinden sorumludur. İki ana formu yaygın olarak ekspresyon gösterir; CYP3A4 ve CYP3A5. Her iki gen de polimorfik özelliktedir ve kanser tedavisinde kullanılan ilaçların yarısından fazlası CYP3A substratıdır.⁴⁰ Bu genlerdeki polimorfizmler kanser ilaçlarının farmakodinamiğini etkilemektedirler.^{13,41} Türk toplumunda en yaygın görülen CYP3A4*1B varyant sıklığı %1.4, CYP3A5*3 varyant sıklığı ise %7.5 olarak saptanmıştır.¹¹

5. Taşıyıcı proteinler:

ABC (ATP-bağlayan protein) taşıyıcı ailesi; MDR1 tarafından kodlanan p-glikoprotein ve en az 7 çeşit çoklu ilaç direnci "multi drug resistance (MRP)" proteininden oluşmaktadır. Taşıyıcı proteinlerin ekspresyonlarını düzenleyen genlerdeki (p53, n-MYC vb.) delesyonlar ya da amplifikasyonlar bu proteinlerin ekspresyonlarının artmasına ve tümör hücrelerinin ilaca direnç göstermesine neden olur.⁴¹⁻⁴³

6. Reseptörler:

İlaç reseptörlerini kodlayan genlerdeki "germ-line" polimorfizmler anti-kanser ilaçların terapötik indeksini de etkilemektedir. Örneğin vitamin D reseptörü, glukokortikoid reseptörü, iyon kanalları gibi birçok reseptör ve kanaldaki fonksiyonel polimorfizmler, kanser tedavisinin etkinliğini ve istenmeyen yan etkilerin oluşumunu belirlemektedir.^{13,44-47}

B. Spesifik Moleküler Terapötiklere Yanıtı Belirleyen Testler

İmatinib (Glivec-STI 571)

Kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarının tedavisinde kullanılan Glivec (imatinib mesilat), BCR-ABL füzyon transkriptinin tirozin kinaz aktivitesini baskılayan bir ajandır. Her ne kadar tedavi sonucunda yüksek hematolojik ve sitogenetik yanıt elde ediliyor olsa da özellikle ileri kronik faz ve akselere fazda bulunan hastalarda, primer cevap alınamamakta ya da edinsel dirençler gözlenmektedir. İmatinib direncinin en önemli sebebi BCR-ABL geninde bulunan Abl kinaz bölgesindeki nokta mutasyonlardır. İmatinib, BCR-ABL proteinine bağlanarak ATP'den fosfat iletimini engeller ve bu sayede alt yolağı baskılayarak etki gösterir. Ancak ATP bağlanma bölgesindeki mutasyonlar imatinibin spesifik bağlanmasını engellemekte ya da imatinibin bağlanamayacağı bir protein yapısı oluşmasına sebep olmaktadır. Dirençli fenotiplerde gösterilmiş çok sayıda mutasyon bulunmaktadır ve birçoğu bağlanma yetileri ve dereceleri açısından tanımlanmışlardır. Mutasyonlardan bazıları (örneğin Y253F/H, E255K/V, T315I) tam anlamıyla bir dirence sebep olarak. İmatinibe alternatif terapilere ihtiyaç duyarken, diğer bir grup mutasyonda (örneğin M244V, F311L, F359V) doz arttırımıyla bu direncin üstesinden gelinebilmektedir. Hematolojik ve sitogenetik direnç gösteren hastalarda tedaviye karar verilirken, sadece mutasyonun varlığı değil sebep olduğu amino asit değişimi de araştırılmalıdır.^{48,49} Yeni geliştirilen AMN107, BCR-ABL kinazın otofosforilasyonunu imatinibden çok daha kuvvetli bir şekilde baskılamaktadır. İmatinibi iyi tolere edemeyen ya da direnç gösteren KML hastalarında daha etkili olduğu hastalarda yapılan klinik çalışmalarda gösterilmiştir, ancak yapılan çalışmalar henüz yeterli sayıda değildir.⁵⁰

Ritüksimab (Ritüksan)

Anti CD20 immünglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikoru olan ritüksimab (Ritüksan), antikanser etkisini, antikora dayalı hücre aracılı sitotoksiste (ADHS), kompleman sistemine dayalı sitotoksiste (KDS) ve doğrudan tümör hücrelerinde apoptozu engelleyerek gösterir.⁵¹ Ritüksimabın anti-

kanser etkisinde esas kullandığı yol ADHS'dir ve IgGfc bölgesindeki lökosit reseptörlerine (FcγRs) bağlanması gerekir. FcγRs 3 gruba ayrılır; FcγRsI(CD64), FcγRsII(CD32) ve FcγRsIII(CD16). FCGR3A geni tarafından kodlanan FcγRsIIIa genindeki mutasyonlar, B-hücreli non-Hodgkin lenfomaların (NHL) tedavisinde kullanılan ritüksimaba klinik yanıt etkiler.⁵² Bu gendeki homozigot mutasyon taşıyıcıları ritüksimab tedavisine en iyi yanıt veren gruptur. FCGR3A-158V-homozigot hastalarda, CD20 eksprese eden B-hücrelerine karşı artmış sitotoksiste gözlenmektedir. FCGR3A genotipleme, ritüksimaba klinik yanıt vermeyen (%30-50) hastaları belirlememize yardımcı olur.

Gefitinib (Iressa)

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR); hücre proliferasyonu, apoptoz inhibisyonu ve anjiyogenezde görevlidir ve çeşitli kanserlerde anormal ekspresyonu bildirilmiştir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde kullanılan gefitinib (Iressa), EGFR inhibitörüdür ve EGFR aracılı sinyal ileti yollarını bloke eder. EGFR bu hastalarda artmış ekspresyon göstermektedir. EGFR geninde birçok mutasyon tespit edilmiştir ve bu mutasyonlar gefitinib cevabını etkiler.^{53,54} EGFR tirozin kinaz bölgesindeki ATP-bağlanma kasetinde bulunan mutasyonların bilinmesi (Gly719Cys, Leu858Arg, Leu861Gln ve ekzon 19'daki delesyonlar) gefitinib tedavisine iyi yanıt gösterecek hastaların önceden tespitini mümkün kılacaktır.

Tablo 1'de kanser tedavisinde yan etkileri azaltmak için, klinik uygulamalarda kullanılabilecek farmakogenetik testlere örnekler görülmektedir. Eğer dozlar bireysel olarak ayarlanabilirse tedavi etkinliği maksimuma çıkar ve yan etkiler minimuma iner. Klinik farmakogenetik çalışmalarda en yaygın kullanılan doku periferik kandır; elde etmek pratik, hastalardan toplamak ve değişik hastalık evrelerini kolaylıkla izlemek mümkündür.⁵⁵ Hastalarda çok sayıda genin çabuk ve ucuz bir şekilde taranabilmesini mümkün kılan birçok moleküler teknik geliştirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce hastaya ait genetik alt yapının belirlenmesi pek çok açıdan önem taşımakla beraber, sonrasında hastaya ait klinik özelliklerin arşivlenmesi, uygulanan ilacın dozu ve zamanı, karşılaşılan

Tablo 1. Onkolojide kullanılan farmakolojik testlere örnekler. (http://www.gendia.net/tests_tab17.html#oncology).

Test	Hastalık	Gen	Doku
5-Fluorourasil toksisitesi	Çeşitli	DPD (Dihidropirimidin Dehidrogenaz) Allel 2A (IVS14+1G-)	DNA
		DPD (Dihidropirimidin Dehidrogenaz) ALLEL 3, 7, 8, 9 ve 10.	DNA
İrinotekan toksisitesi	Çeşitli	UGT1A1 (UDP-Glukuronozil Transferaz) geni promotorunda TA insersiyonu	DNA
Tiopürin toksisitesi	Çeşitli	TMPT (Tiopürin S-metil Transferaz) ALLEL 1, 2, 3A ve 3C	DNA
Herseptine yanıtızsızlık	Meme kanseri	HER2/NEU artmış ekspresyonu	Parafin blok-meme tümör dokusu
Gliveec/İmatinib yanıtızsızlığı	KML ve ALL	ABL geni ekzon 4-10 da mutasyonlar	Kan/kemik iliği RNA
Gliveec/İmatinib yanıtızsızlığı	KML ve ALL	BCR-ABL füzyonu	Kan/kemik iliği RNA
Gliveec/İmatinib yanıtızsızlığı	Akut lösemiler	PDGFRB-TEL/ETV6 füzyonu	Kan/kemik iliği RNA
Gliveec/İmatinib yanıtızsızlığı	Hipereozinofilik Sendrom	PDGFRB-TEL/ETV6 füzyonu	Kan/kemik iliği RNA
Gliveec/İmatinib yanıtızsızlığı	Hipereozinofilik Sendrom	del(4)(q12q12) ve FIP1L1-PDGFR A füzyonu	Kan/kemik iliği RNA
Gliveec/İmatinib yanıtızsızlığı	Kronik eozinofilik lösemi	del(4)(q12q12) ve FIP1L1-PDGFR A füzyonu	Kan/kemik iliği RNA
gliveec/İmatinib yanıtızsızlığı	AML	KIT geni mutasyonları ekzon 8, 11 ve 17	Kan/kemik iliği Parafin blok biyopsi örnekleri
Gliveec/İmatinib yanıtızsızlığı	Mastositosis	KIT geni mutasyonları ekzon 17	Parafin blok tümör dokusu
Gliveec/İmatinib yanıtızsızlığı	Mast Hücreli Lösemi	KIT geni mutasyonları ekzon 17	Kan/kemik iliği Parafin blok biyopsi örnekleri
Gliveec/İmatinib yanıtızsızlığı	Gastrointestinal Stromal, GIST	KIT geni mutasyonları ekzon 9, 11, 13 ve 17	Parafin blok tümör dokusu
Gliveec/İmatinib yanıtızsızlığı	Gastrointestinal Stromal, GIST	PDGFRA geni mutasyonları ekzon 12 ve 18	Parafin blok tümör dokusu
Iressa/Gefitinib yanıtızsızlığı	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC)	EGFR (Epidermal Growth Faktör) geni mutasyonları ekzon 18-21	Etanol ile fiske edilmiş taze doku
FLT3 İnhibitörleri	AML	FLT3 (Tirozin Kinaz Reseptörü, geninde), aktive edici mutasyonlar Tandem Duplikasyonlar	Kan/kemik iliği
FLT3 İnhibitörleri	AML	FLT3 (Tirozin Kinaz Reseptörü, geninde), aktive edici mutasyonlar ekzon 14	Kan/kemik iliği
FLT3 İnhibitörleri	AML	FLT3 (Tirozin Kinaz Reseptörü, geninde) aktive edici mutasyonlar ekzon 20 (ASP835)	Kan/kemik iliği RNA
Beta2-Agonist cevabı	Çeşitli	ADRB2 geninde R16G ve Q27E mutasyonları	DNA

yan etkiler, tümörün cevabı ve hastaların uzun süreli takipleri (en az 5 yıl) uygulanan tedavinin başarısını belirleyecek temel faktörlerdir. İlaçların yan etkileri temel bir halk sağlığı problemidir. İlaç tedavisine başlamadan önce farmakogenetik test yapılmasının bu sorunu çözebileceği düşünülebilir.^{2,8,56} Test uygulanması bazı ilaç yan etkilerini yok edebilir. Ayrıca ileri moleküler teknikler kullanılarak gen ekspresyon profillerinin belirlenmesi ile hastada o anda hangi genlerin aktive olduğunu

saptanabilir ve tedaviden yararlanabilecek ya da yan etki geliştirebilecek bireyler önceden belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet* 2003;4:937-47.
2. Hopkins MM, Ibarreta D, Gaisser S, Enzing CM, Ryan J, Matin PA, et al. Putting pharmacogenetics into practice. *Nat Biotechnol* 2006;24:403-10.
3. Motulsky Ag. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957;165:835-7.

4. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-91.
5. Yamayoshi Y, Iida E, Tanigawara Y. Cancer pharmacogenomics: International trends. *Int J Clin Oncol* 2005;10:5-13.
6. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409:928-33.
7. Lewis LD. Cancer pharmacotherapy: 21st century 'magic bullets' and changing paradigms. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:1-4.
8. Yong WP, Innocenti F, Ratain MJ. The role of pharmacogenetics in cancer therapeutics. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:35-46.
9. Lennard L, Chew TS, Lilleyman JS. Human thiopurine methyltransferase activity varies with red blood cell age. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:539-46.
10. Dervieux T, Blanco JG, Krynetski EY, Vanin EF, Roussel MF, Relling MV. Differing contribution of thiopurine methyltransferase to mercaptopurine versus thioguanine effects in human leukemic cells. *Cancer Res* 2001;61:5810-6.
11. Aydın Sayitoğlu M, Yıldız İ, Hatırnaz Ö, Özbek U. Common cytochrome p4503A (CYP3A4 and CYP3A5) and thiopurine S-methyl transferase (TPMT) polymorphisms in Turkish population. *Turk J Med Sci* 2006;36:11-5.
12. McLeod HL, Siva C. The thiopurine S-methyltransferase gene locus implications for clinical pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2002;3:89-98.
13. Relling MV, Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2001;1:99-108.
14. Krynetski EY, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology* 2000;61:136-46.
15. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001;19:2293-301.
16. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: Genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997;126:608-14.
17. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Krynetski EY, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2001-8.
18. Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil: Biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol* 1988;6:1653-64.
19. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 1999;5:2006-11.
20. Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renee N, et al. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *J Clin Oncol* 1994;12:2248-53.
21. Wei X, McLeod HL, McMurrough J, Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P. Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 1996;98:610-5.
22. McLeod HL, Collie-Duguid ES, Vreken P, Johnson MR, Wei X, Sapone A, et al. Nomenclature for human DPYD alleles. *Pharmacogenetics* 1998;8:455-9.
23. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, Bakker HD, Meinsma R, Van Lenthe H, et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet* 1999;104:1-9.
24. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407-12.
25. Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, Yamamoto H, Kinoshita A, Ariyoshi Y, et al. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1068-74.
26. Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: A pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000;60:6921-6.
27. Iyer L, Hall D, Das S, Mortell MA, Ramirez J, Kim S, et al. 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* 1999;65:576-82.
28. Fisher MB, Vandenbranden M, Findlay K, Burchell B, Thummel KE, Hall SD, et al. Tissue distribution and inter-individual variation in human UDP-glucuronosyltransferase activity: Relationship between UGT1A1 promoter genotype and variability in a liver bank. *Pharmacogenetics* 2000;10:727-39.
29. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1171-5.
30. Tew KD. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res* 1994;54:4313-20.
31. Seidegard J, Ekstrom G. The role of human glutathione transferases and epoxide hydrolases in the metabolism of xenobiotics. *Environ Health Perspect* 1997;105 (Suppl 4):791-9.
32. Aydın-Sayitoğlu M, Hatırnaz O, Erensoy N, Özbek U. Role of CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1, GSTT1, and GSTM1 genes in the susceptibility to acute leukemias. *Am J Hematol* 2006;81:162-70.
33. Ban N, Takahashi Y, Takayama T, Kura T, Katahira T, Sakamaki S, et al. Transfection of glutathione S-transferase (GST)-pi antisense complementary DNA increases the sensitivity of a colon cancer cell line to adriamycin, cisplatin, melphalan, and etoposide. *Cancer Res* 1996;56:3577-82.

34. Toffoli G, Veronesi A, Boiocchi M, Crivellari D. MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF). *Ann Oncol* 2000;11:373-4.
35. Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, Schubert MM, Wagner JL, Bigler J, et al. Pharmacogenetics of methotrexate: Toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* 2001;98:231-4.
36. Jansen G, Mauritz R, Drori S, Sprecher H, Kathmann I, Bunni M, et al. A structurally altered human reduced folate carrier with increased folic acid transport mediates a novel mechanism of antifolate resistance. *J Biol Chem* 1998;273:30189-98.
37. Ulrich CM, Robien K, McLeod HL. Cancer pharmacogenetics: Polymorphisms, pathways and beyond. *Nat Rev Cancer* 2003;3:912-20.
38. Gonzalez FJ, Nebert DW. Evolution of the P450 gene superfamily: Animal-plant 'warfare', molecular drive and human genetic differences in drug oxidation. *Trends Genet* 1990;6:182-6.
39. Kivisto KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: Implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:523-30.
40. Eichelbaum M, Burk O. CYP3A genetics in drug metabolism. *Nat Med* 2001;7:285-7.
41. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006;6:546-58.
42. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med* 2002;53:615-27.
43. van den Heuvel-Eibrink MM, Wiemer EA, de Boevere MJ, Slater RM, Smit EM, van Noesel MM, et al. MDR1 expression in poor-risk acute myeloid leukemia with partial or complete monosomy 7. *Leukemia* 2001;15:398-405.
44. Carling T, Rastad J, Akerstrom G, Westin G. Vitamin D receptor (VDR) and parathyroid hormone messenger ribonucleic acid levels correspond to polymorphic VDR alleles in human parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2255-9.
45. Yang Z, Bai X, Wang H, Li Z, Li S, Li B. Correlation between endotoxin tolerance in human monocyte leukemia cell line THP-1 with glucocorticoid receptor-alpha. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006;26:28-30.
46. Camacho J. Ether a go-go potassium channels and cancer. *Cancer Lett* 2006;233:1-9.
47. Zarubin T, Jing Q, New L, Han J. Identification of eight genes that are potentially involved in tamoxifen sensitivity in breast cancer cells. *Cell Res* 2005;15:439-46.
48. Soverini S, Martinelli G, Amabile M, Poerio A, Bianchini M, Rosti G, et al. Denaturing-HPLC-based assay for detection of ABL mutations in chronic myeloid leukemia patients resistant to Imatinib. *Clin Chem* 2004;50:1205-13.
49. Kang HY, Hwang JY, Kim SH, Goh HG, Kim M, Kim DW. Comparison of allele specific oligonucleotide-polymerase chain reaction and direct sequencing for high throughput screening of ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. *Haematologica* 2006;91:659-62.
50. Golemovic M, Verstovsek S, Giles F, Cortes J, Manshour T, Manley PW, et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, has in vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2005;11:4941-7.
51. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
52. Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor Fcγ3 gene. *Blood* 2002;99:754-8.
53. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
54. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
55. Vidal-Taboada JM, Cucala M, Mas Herrero S, Lafuente A, Cobos A. Satisfaction survey with DNA cards method to collect genetic samples for pharmacogenetics studies. *BMC Med Genet* 2006;7:45.
56. Need AC, Motulsky AG, Goldstein DB. Priorities and standards in pharmacogenetic research. *Nat Genet* 2005;37:671-81.