

Genetické perspektívy predikcie toxicity cytostatík

doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.¹, RNDr. Gabriel Minárik, PhD.², MUDr. Sabina Šufliarska³,
MUDr. Alica Dzurenková³, prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH³

¹ Oddelenie klinickej patofyziológie, Lekárska fakulta UK, Bratislava

² Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava

³ II. detská klinika LFUK a DFNSP, Bratislava

Toxicita cytostatík môže byť ovplyvňovaná genetickými alteráciami génov kódujúcich biotransformačné enzýmy, transportéry a cieľové proteíny. Genetické polymorfizmy môžu zasahovať do toxicity 6-merkaptopurínu, tioguanínu, irinotekanu, metotrexátu, 5-fluorouracilu, platinovej chemoterapie, doxorubicínu a tiež ďalších protinádorových farmák. Poznanie mutácií v jednotlivých kandidátnych génoch nám pravdepodobne nedovolí uspokojivú predikciu toxicity. Do úvahy bude potrebné vziať aj poznatky o polygénnej podmienenosti komplexného systému biologických a farmakologických kaskád.

Kľúčové slová: toxicita, cytostatiká, genetické polymorfizmy, predikcia.

Genetic perspectives in prediction of cytostatic toxicity

Toxicity of cytostatics may be influenced by genetic alterations in drug metabolism enzyme genes, genes encoding transporters and/or target proteins. Gene polymorphisms can affect toxicity in group of patients treated with 6-mercaptopurine, thioguanine, irinotecan, methotrexate, 5-fluorouracil, platinum chemotherapy, doxorubicin and with other anticancer agents. Knowledge regarding single candidate genes polymorphism might be less helpful for predicting potential toxicity of therapy than comprehensive polygenic approach considering combinations of polymorphisms in several genes encoding components in biological or pharmacological pathways.

Key words: toxicity, cytostatics, genetic polymorphisms, prediction.

V súčasnosti je zrejme, že konvenčná cytostatická liečba speje k liečbe „šitej na mieru“ zohľadňujúcej významnú interindividuálnu variabilitu v odpovedi na liečbu a v toxicite cytostatík. Interindividuálna variabilita v odpovedi na cytostatikum a jeho toxicitu môže byť výrazná (1 – 4). Vďaka novým možnostiam molekulovej biológie a genetiky pribudli v ostatných rokoch detailnejšie poznatky o kľúčových špecifických génoch a proteínoch, ktoré sú významné v tejto variabilite. Iba v málokterých odboroch medicíny je klinické uplatnenie genotypizácie tak významné, ako v liečbe nádorov.

V minulých rokoch sa farmakogenetika zaoberala predovšetkým hereditárnymi polymorfizmami génov kódujúcich biotransformačné enzýmy. Avšak pre posudzovanie variability účinku a toxicity liekov je rovnako dôležité aj poznanie génov pre transportéry, cieľové proteíny a reparačné enzýmy.

Gény pre metabolizujúce enzýmy: tiopurínmetyltransferáza (TPMT), glutatión S-transferáza (GSTs), dihydropyrimidíndehydrogenáza (DPYD), uridíndifosfátglukuronozyltransferáza (UGT1A1).

Gény pre cieľové proteíny: tymidylátsyntáza (TYMS), metyléntetrahydrofolátreduktáza (MTHFR).

Gény pre liekové transportéry: MDR1 (ABCB1), redukovaný folátový transportér (RFC – SLC19A1), vitamín D-receptor (VDR).

Gény pre reparačné enzýmy: ERCC1, XPD.

Pri genetickej determinácii toxicity liečby má podstatne významnejšiu úlohu genóm pacienta ako genóm nádorových buniek. Rutinné genetické testovanie v rámci predikcie individuálnej odpovede na liečbu a jej toxicity s úpravou dávkovania chemoterapeutik sa od 90. rokov vykonáva v zahraničí v niekoľkých onkologických centrách, napríklad na *Mayo Clinic* v Rochestri a *St. Jude Children's Hospital* v Memphise, USA.

Odpoveď na protinádorovú liečbu môže byť modifikovaná polymorfizmami v **jednotlivých génoch** kódujúcich enzýmy potrebné pre metabolizmus chemoterapeutík (TPMT, GSTs). Avšak **u väčšiny cytostatík je odpoveď na terapiu podmienená polygénne** (napríklad v rámci kaskády folátového/metotrexátového metabolizmu).

Vo farmakologickej kaskáde 5-FU je zapojených viac ako 30 génov, ktorých genetické variácie môžu ovplyvňovať protinádorovú odpoveď alebo toxicitu liečby. Autori Evans W.E. a McLeod H.L. popísali polygénnosť determinantov liekovej odpovede v *N. Engl. J. Med.* (5). Uvedli, že ak by sa genetické polymorfizmy týkali dvoch génov, napríklad génu konkrétneho cieľového proteínu a génu pre metabolizujúci enzým a v každom géne by boli 3 variácie (wt/wt, wt/m a m/m), vzniklo by 9 potenciálnych kombinácií s rôznymi

terapeutickými indexami, pričom pomery účinnosť/toxicita by boli od 65 : 5 po 10 : 80.

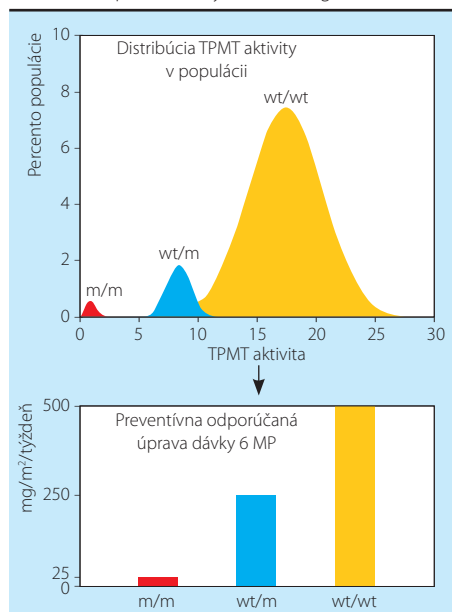
Genetické polymorfizmy a toxicita tiopurínov

6-merkaptopurín (6-MP) a tioguanín (TG) patria k účinným antimetabolitom. K toxickým prejavom patrí myelosupresia a mukozitída. 6-MP a TG sa stávajú aktívnymi až po metabolickej aktivácii na tiopurínové nukleotidy cestou hypoxantínoforibozyltransferázy (HPRT) s následnou inkorporáciou do DNA, čo sa prejaví antiproliferatívnym účinkom. Alternatívne môžu tieto lieky podliehať metylácii katalyzovanej pomocou tiopurínmetyltransferázy (TPMT) na 6-metyl-merkaptopurín alebo 6-metyltioguanín. TPMT metyluje (inaktivuje) MP a TG, čím sa redukuje možnosť ich konverzie na toxické tioguanínové nukleotidy. 6-MP a TG môžu podliehať aj oxidácii pomocou xantínoxidázy (XO) na kyselinu 6-tiomočovú.

Keďže v hematopoetickom tkanive nie je dostatočná xantínoxidázová aktivita, za inaktiváciu zostáva zodpovedná metylácia pomocou TPMT. V prípade porušenej aktivity tohto enzýmu sa tioguanínové nukleotidy, ktoré sú cytotoxické, zvýšene akumulujú v erytrocytoch a hematopoetických tkanivách, čo môže viesť k fatálnej myelosupresii. Vrodená život ohrozujúca reakcia na podávanie 6-MP sa popisuje u pacientov s leukémiou už od

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (4): 233–236

Obrázok 1. Polymorfizmy génu TPMT v populácii a odporúčaná úprava dávky 6-merkaptopurínu (6 MP) podľa rôznych variantov génu TPMT (8).



80. rokov (6 – 14). Za túto reakciu je zodpovedná deficiencia funkcie TPMT. Od roku 1995 bolo popísaných viac ako 20 genetických variantov génu TPMT, pričom ich nositelia môžu mať normálnu (vysokú), strednú a nedostatočnú schopnosť metylácie a inaktivácie 6-MP.

V súčasnosti sú známe viaceré varianty génu TPMT, ktoré sú zodpovedné za nízku aktivitu enzýmu TPMT. U 95 % pacientov s nízkou TPMT aktivitou sú prítomné inaktivujúce varianty TPMT*2, TPMT*3A a TPMT*3C. V beľošskej populácii je najčastejším inaktivujúcim variantom TPMT*3A. Táto alela kóduje TPMT proteín, ktorý podlieha rýchlej degradácii, čím sa TPMT tvorí v nedostatočnej kvantite.

Na základe genetických polymorfizmov je možné rozdeliť pacientov do troch rizikových skupín: štandardné riziko toxicity majú pacienti s alelami TPMT*1 (*wild type/wild type*, wt/wt) od oboch rodičov, mierne zvýšené riziko majú pacienti s jednou mutovanou alelou (s inaktivujúcou mutáciou wt/m) od jedného z rodičov a extrémne vysoké riziko majú pacienti s obidvomi mutovanými alelami (inaktivujúce mutácie – m/m od oboch rodičov).

Približne 10 % populácie má intermediárnu TPMT aktivitu. Sú to heterozygoti wt/m, títo pacienti tolerujú približne 65 % štandardnej dávky merkaptopurínu. 0,3 % jedincov populácie sú homozygoti inaktivujúci variant génu TPMT (m/m). Títo pacienti vyžadujú signifikantnú redukciu štandardných dávok merkaptopurínu (na 1/10 až 1/15).

Na základe poznania týchto skutočností podľa niektorých renomovaných odborníkov je potrebné genetické testovanie pred začatím liečby 6-MP.

Avšak postoj iných ostáva skeptický. Odporcovia genetického testovania používajú najčastejšie argumenty týkajúce sa finančných nákladov, technických problémov, otázok, ako by sa upravovali dávky liekov. Onkologickí pacienti sú liečení súčasne viacerými chemoterapeutikami. Pri myelosupresii sa v bežnej onkologickej praxi redukujú dávky všetkých použitých chemoterapeutík. Týmto postupom pacient-homozygot s deficitom TPMT je zbytočne ochudobnený o lieky, ktoré môže tolerovať a zároveň je neprimerane zaťažený podaním 6MP, ktorý nemôže metabolizovať.

Genotypizácia sa považuje za spoľahlivejšiu metódu predikcie zvýšenej toxicity ako stanovenie aktivity TPMT v erytrocytoch u leukemických pacientov. Určenie fenotypu je menej spoľahlivé aj vzhľadom na časté podávanie krvných náhrad. Avšak niektorí autori poukazujú na fakt, že aktivita TPMT môže byť ovplyvnená aj inými ako len genetickými faktormi a navrhujú fenotypizáciu za vhodný doplnok genotypizácie.

Silva a spol. (2008) stanovovali frekvenciu variant TPMT*2, *3A, *3B, *3C v skupine 116 brazílskych detí a akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL). Analyzovali súvislosť medzi genotypom, klinickými a laboratórnymi dátami získanými počas udržiavacej fázy liečby a u 36 zistovali tiež koreláciu genotypu TPMT s koncentráciou metabolitov v erytrocytoch. Dvanásť zo 116 detských pacientov malo mutáciu v géne TPMT, všetci boli heterozygoti, pričom najčastejšia mutácia bola TPMT*3A. V tomto súbore nebola zistená žiadna asociácia medzi mutáciou a klinickými a laboratórnymi nálezmi. Jeden pacient z 36, u ktorých boli vyšetrované metabolity, mal mutáciu v TPMT a zároveň nízku hladinu metylmerkaptopurínu a vysokú hladinu 6-tioguanínových nukleotidov (15).

Znížená aktivita TPMT sa môže spolupodieľať aj na vzniku sekundárnych malignít – mozgových nádorov, myelodysplastického syndrómu alebo akútnej myeloidnej leukémie (16). Genetické testovanie by pomohlo redukovať aj toto potenciálne fatálne riziko liečby.

Genetické polymorfizmy a toxicita metotrexátu

Metotrexát je jedným z najčastejšie používaných protinádorových liekov. K toxickým prejavom patria myelosupresia, neurotoxicita, GIT toxicita, ulcerácie sliznice a imunosupresia. Vo folátovom metabolizme sa zistili vzájomné prepojenia viac ako 30 génov pre kľúčové proteíny (17 – 21). Polymorfizmy v týchto génoch súvisia s výraznou interindividuálnou variabilitou v mechanizmoch udržiavajúcich rovnováhu v tejto metabolickej kaskáde.

Vysoká toxicita metotrexátu v tkanivách s vysokým stupňom proliferácie sa pozoruje v súvislosti s polymorfizmom (80G > A) génu pre transportér RFC (*reduced folate carrier*, známy tiež ako SLC19A1). U pacientov-homozygotov s genotypom 80A/A sa zistili vyššie hladiny metotrexátu v sére ako u pacientov s genotypom 80G/G. Súvisí to so zníženým vstupom metotrexátu do bunky (19). Zvýšenú senzitivitu na toxicitu metotrexátu majú tiež leukemickí pacienti s nadpočetným 21. chromozómom. Toxicita metotrexátu u detí s Downovým syndrómom súvisí s prítomnosťou nadpočetného génu pre RFC (22).

Ďalším významným proteínom vo folátovom metabolizme je regulačný enzým 5,10-metyléntetrahydrofolátreduktáza (MTHFR) (20). V géne pre MTHFR boli identifikované dve farmakogeneticky relevantné varianty – 677 C > T a 1298A > C. Homozygoti s genotypom 677T/T majú zníženú aktivitu MTHFR v porovnaní s heterozygotmi. Genotyp *MTHFR* 677T/T bol prediktorom toxicity u pacientov s akútnou lymfoblastickou leukémiou (17). Zvýšená toxicita metotrexátu bola popísaná v súvislosti s variantami génu MTHFR aj u pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou po transplantácii hematopoetických buniek. Pacienti – homozygoti s genotypom 677T/T mali častejšie mukozitídu a pomalšiu úpravu počtu trombocytov v porovnaní s pacientmi s genotypom 677C/C alebo s heterozygotmi s genotypom 677C/T.

Kanadskí autori Krajinovic a spol. publikovali v roku 2007 výsledky sledovaní v skupine 201 detských pacientov s akútnou lymfoblastickou leukémiou liečených metotrexátom. Pacienti s *MTHFR* haplotypom 677T/1298A alebo *MTHFR* 1958A variantom mali horšiu prognózu. Výraznejšie kratší EFS (*event-free survival*) bol u pacientov, u ktorých bola zároveň prítomná alela *TSER**3 v géne pre tymidylá syntázu (23).

Genetické polymorfizmy a toxicita glukokortikoidov

Osteopénia a osteonekróza v súvislosti s liečbou glukokortikoidmi a metotrexátom predstavuje významný problém (24, 25). Polymorfizmus génu kódujúceho receptor pre vitamín D (VDR) súvisí s reguláciou kostnej hmoty a denzity. Existuje viacero štúdií, ktoré potvrdzujú súvislosť polymorfizmu tohto génu a osteopénie. Nedávno bola publikovaná metaanalýza týkajúca sa 26242 pacientov, u ktorých bol zisťovaný vzťah viacerých polymorfizmov génu pre vitamín D (1,25- dihydroxyvitamín D3) receptor a denzity kostnej hmoty a fraktúr stavcov (24).

Genetické polymorfizmy a toxicita 5-fluorouracilu

K toxickým účinkom 5-FU patrí myelotoxicita, stomatitída, gastrointestinálna toxicita, kardiotoxicita a neurotoxicita. 5-FU je typickým príkladom toho, ako zasahujú genetické polymorfizmy do toxicity (v súvislosti s dihydropyrimidíndehydrogenázou) a tiež efektivity liečby (v súvislosti s tymidylátsyntázou) (21, 26, 27, 28).

Dihydropyrimidíndehydrogenáza

Už od roku 1985 je známe, že znížená schopnosť inaktivovať 5-FU má hereditárny pôvod. 80 – 90 % dávky 5-FU podlieha inaktivácii v pečeni účinkom katabolického enzýmu dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPYD) za vzniku 5-fluoro-5,6 dihydrouracilu (5-FUH2). DPYD sa v menšej miere nachádza aj v iných zdravých tkanivách a tiež v nádorovom tkanive.

Nedostatočná aktivita DPYD v zdravých tkanivách spôsobuje zvýšenú toxicitu liečby. Vyššia aktivita DPYD zapríčiňuje rezistenciu nádorov na 5-fluorouracil. Inaktivácia jednej alely vedie k zníženiu DPYD aktivity na 50 %, čo je postačujúce na vznik toxických komplikácií. U DPYD – deficientných pacientov sa vyskytujú myelosupresie, neurologická toxicita a gastrointestinálna toxicita (3. – 4. stupňa). S myelosupresiou 5-fluorouracilu súvisí predovšetkým len jedna mutácia v exóne 14 génu DPYD.

Toxické komplikácie si obyčajne vyžadujú prerušenie liečby, empirickú redukciu dávok alebo alternatívnu chemoterapiu. V súvislosti s inaktivitou DPYD boli popísané aj prípady úmrtí na toxické komplikácie. Kompletný deficit DPYD aktivity je prítomný u približne 0,1% populácie. Čiastočný deficit v aktivite DPYD sa zisťuje u 3 – 6 % jedincov. Doteraz bolo opísaných viac ako 20 mutácií v géne DPYD. Klinicky relevantné sú najmä alely DPYD*2A a DPYD*9A. Toxicita 5-FU sa dáva do súvislosti aj deficitmi v génoch DPYS a BUP-1.

Tymidylátsyntáza

Hlavným terčom 5-FU je tymidylátsyntáza. Po vstupe do nádorových buniek sa 5-FU aktivuje na 5-fluorodeoxyuridínmonofosfát (5-FdUMP), ktorý inhibuje tymidylátsyntázu (TYMS), čím dochádza k blokáde syntézy DNA. Overexpresia TYMS vedie k rezistencii na 5-FU.

V súvislosti s promótorom génu pre tymidylátsyntázu (promotor-enhancer region – TSER) je známych viacero alel od TSER*2 do TSER*9. Najčastejšie sa vyskytujú alely TSER*2 a TSER*3 (číslo v názve alely zodpovedá počtu opakovaní 28 báz dlhej repetitívnej sekvencii). Pacienti – homozygoti pre alelu TSER*2 mali nižšiu expresiu

TYMS, vyššiu senzitivitu na liečbu 5-FU za cenu signifikantnejšej toxicity v porovnaní s pacientami, ktorí boli homozygotmi pre alelu TSER*3.

Salonga a spol. publikovali v roku 2000 prácu v *Clin Cancer Research*, v ktorej demonštrovali, že nízka expresia všetkých troch génov – pre TYMS a DPYD – v bioptických vzorkách tumoru pred liečbou dovoľovala identifikovať responderov (11 z 33), pričom ich prežívanie bolo signifikantne dlhšie ako u pacientov, ktorí mali vysokú expresiu niektorého z uvedených génov (29). Autori Villafranca a spol. v štúdiu 65 onkologických pacientov s karcinómom rekta liečených chemoterapiou a radiačnou liečbou zistili pozitívnu odpoveď na liečbu u 22 % pacientov homozygotov pre alelu TSER*3 v géne TYMS a u viac ako 60 % pacientov s alelou TSER*2 na aspoň jednom chromozóme (30).

Genetický polymorfizmus a antracyklínová toxicita

V patogeneze antracyklínovej kardiotoxicity má významnú úlohu voľnoradikálový mechanizmus a alkoholové metabolity (napr. doxorubicinol). Predpokladá sa, že oxidačný stres je zodpovedný viac za akútnu toxicitu a metabolity doxorubicínu za chronickú toxicitu. Genetické polymorfizmy génov kódujúcich enzýmy, ktoré metabolizujú voľné radikály a tiež v metabolizme antracyklínov môžu ovplyvniť riziko kardiotoxicity. Autori Aplenc a spol. sledovali vplyv polymorfizmov génov kódujúcich glutatión-S-transferázy na riziko vzniku kongestívneho zlyhania srdca po ukončení liečby antracyklínmi (31). V podmienkach oxidačného stresu zistili upreguláciu *GSTP*. Polymorfizmus *GSTP* 313A > G bol významným rizikovým faktorom pre kardiotoxicitu. Podobná súvislosť sa zistila aj v súvislosti polymorfizmom v géne zodpovednom za metabolizmus doxorubicínu CBR3 V244M.

Genetické polymorfizmy a toxicita irinotekanu

V odbornej literatúre bola popísaná 50-násobná interindividuálna variabilita v odpovedi na liečbu irinotekanom (32, 33). Uridíndifosfátglukuronozyltransferáza (UGT1A1) katalyzuje konjugáciu lipofilných xenobiotík s kyselínou glukurónovou. Takýmto xenobiotikom môže byť aj cytostatikum irinotekan. Irinotekan je semisyntetický analóg kamptotecínu. Je aktivovaný karboxyesterázou na na 7-etyl-10-hydroxykamptotecín (SN-38). Irinotekan môže byť inaktivovaný dvomi spôsobmi:

- oxidácia irinotekanu katalyzovaná izoenzýmom 3A4 cytochrómu P450,

- aktívny metabolit irinotekánu, SN-38 je inaktivovaný glukuronidáciou najmä uridíndifosfátglukuronozyltransferázou (UGT1A1).

Aktivita UGT1A1 má populačný polymorfizmus. Genetickým podkladom tejto variability je rozličný počet opakovaní sekvencie TA v oblasti promótoru. Pacienti so siedmimi opakovaniami TA (UGT1A1*28) majú nižšiu aktivitu UGT1A1 v porovnaní s nositeľmi *wild type* alely so šiestimi opakovaniami TA. U pacientov s genotypom A(TA)7TAA/ A(TA)7TAA (UGT1A1*28 homozygotov) bolo zistené výrazne vyššie riziko toxicity v porovnaní s pacientami s genotypom A(TA)6TAA/ A(TA)6TAA (UGT1A1*1 homozygoti) alebo A(TA)6TAA/ A(TA)7TAA (UGT1A1*1/*28 heterozygoti) (8).

UGT1A1*28 alely sú prítomné v 35 % u belochov a Afroameričanov, u Aziatov je ich frekvencia omnoho nižšia (32). U pacientov s insuficientnou konjugáciou SN-38 je riziko nežiaducich reakcií (neutropénia, hnačka) vyššie.

Nedávno bola dokázaná významná asociácia alely UGT1A1*28 a ťažkej toxicity po liečbe irinotekanom. Pacienti, ktorí boli homozygoti pre alelu UGT1A1*28 mali vyššie riziko neutropénie G4 v porovnaní s pacientami s homozygotnými pre alelu UGT1A1*1 alebo heterozygoti UGT1A1*1/*28. Keby sa irinotekan nepodával pacientom s genotypom UGT1A1*28/*28, incidencia ťažkej neutropénie by sa znížila na polovicu. Vyšetrenie alely UGT1A1*28 pred podaním irinotekánu by umožnilo predpovedať riziko ťažkej toxicity, a prípadne zvoliť nižšie dávky, alebo alternatívnu terapiu (34, 35, 36).

V ostatných rokoch sa intenzívne sledujú vzťahy medzi polymorfizmami génov pre glutatión-S-transferázy (GSTs) a prežívaním onkologických pacientov. Glutatióny sú dôležité pri inaktivácii mnohých xenobiotík – alkylačných agentov (cyklofosamid), inhibítorov topoizomerázy II, derivátov platiny a antracyklínov a v detoxikácii endogénnych produktov reaktívnej oxidácie (37). V popredí sledovaní sú genetické polymorfizmy génov *GSTM1*, *GSTP1* a *GSTT1*. V nedávnej štúdiu 238 pacientov po liečbe nádorov testes zisťovali autori Oldenburg a spol. súvislosti polymorfizmov 304A > G (genotyp pacientov 304A/G vs 304A/A v géne *GST-P1*) a delécií v génoch *GST-M1* a *GST-T1* a parestézií prstov rúk a nôh, tinitu, poškodenia sluchu. Zistilo sa napríklad, že funkčná absencia *GSTM1* chránila pacientov pred stratou sluchu, že pacienti s genotypom *GSTP1* 304A/G a 304A/A mali viac rokov (medián 19 rokov) po liečbe signifikantne vyšší výskyt parestézií ako pacienti s genotypom *GSTP1* 304G/G (38).

Koncentráciu chemoterapeutika v bunke ovplyvňuje aj veľká skupina membránových transportérov. Najznámejšie z nich sú ABC (*adenosine triphosphate-binding cassette transmembránové transportéry*). Bunky s overexpresiou P-glykoproteínu (ABCB1, MDR1) vykazujú rezistenciu na viacerých cytostatikách, ako sú napr. antracyklíny, vinka alkaloidy, taxány, epipodofylotoxíny (39, 40). Polymorfizmus génu MDR1 3435C > T síce nespôsobuje zmenu aminokyseliny, ale aj napriek tomu ovplyvňuje expresiu MDR1 proteínu. Genotyp 3435T/T v exóne 26 génu MDR1 môže predpovedať vznik toxicity chemoterapie detí s ALL (39).

Záver

Poznanie mutácií v jednotlivých kandidátnych génoch nám v súčasnosti nedovoľuje uspokojivo pochopiť zložitosť procesov zodpovedných za toxicitu a účinnosť liečby. Do úvahy bude nevyhnutné vziať aj detailnejšie poznatky o polygénej podmienečnosti komplexného systému biologických a farmakologických kaskád (tzv. *pathway approach*). Genotypizáciu bude potrebné dopĺňať aj ďalšími kvalitatívnymi a kvantitatívnymi technológiami zameranými na kompletnú expresiu génov a proteínov. Variabilita toxicity chemoterapie môže byť tiež spôsobená aj postgenomickými procesmi, t. j. na úrovni tvorby RNA, na úrovni tvorby proteínov, alebo na úrovni funkcie či degradácie proteínov. Dôležité budú aj poznatky o možných variáciách vo funkciách a stabilitách proteínov.

Pokiaľ sú genetické polymorfizmy zodpovedné za toxicitu alebo neúčinnosť liečby známe, nemala by byť problémom ich rutinná detekcia s využitím napríklad kapilárnych genetických analýz, qPCR testov, DNA čipových a ďalších moderných technológií aj v našich podmienkach. FDA doteraz schválila v liečbe 6-merkaptopurínom, irinotekanom a tamoxifénom zmeny v dávkovaní na základe farmakogenetických testov „ako potenciálny spôsob zníženia incidencie ťažkej toxicity“ (41). Aj keď nie sú doterajšie výsledky farmakogenetických štúdií jednoznačné, stav, keď sú cytostatiká podávané bez genetickej predikcie odpovede na liečbu, nebude v budúcnosti udržateľný (42).

Publikácia bola čiastočne finančne podporená z projektu Ministerstva zdravotníctva 2007/42-UK-18 a z grantu VEGA Ministerstva školstva a SAV 1/4307/07.

Literatúra

- Efferth T, Volm M. Pharmacogenetics for individualized cancer chemotherapy. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 155–176.
- Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286 (5439): 487–491.
- Iqbal S, Lenz HJ. Targeted therapy and pharmacogenetic programs. *Cancer* 2003; 97: 2076–2078.
- Jain KK. Personalised medicine for cancer: from drug development into clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1463–1476.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 538–549.
- Evans WE. Clinical pharmacology of childhood ALL: Is the same dose optimal for everyone? *Med. Ped. Oncol.* 1999; 33 (3): 191 s.
- Cooper SC, Ford LT, Berg JD, Lewis MJ. Ethnic variation of thiopurine S-methyltransferase activity: a large, prospective population study. *Pharmacogenomics*. 2008; 9(3):303–309.
- Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics of cancer therapy: getting personal. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63(1):11–6.
- Krynetski EY, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology* 2000; 61 (3): 136–146.
- Krynetski EY, Evans WE. Drug methylation in cancer therapy: lessons from the TPMT polymorphism. *Oncogene* 2003; 22 (47): 7403–7413.
- McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 567–572.
- McLeod HL, Siva C. The thiopurine S-methyltransferase gene locus – implications for clinical pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 89–98.
- Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro R et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2001–2008.
- Relling MV, Pui Ch, Cheng Ch. Thiopurine methyltransferase in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107 (2): 843–844.
- Silva MR, de Oliveira BM, Viana MB, Murao M, Romanha AJ. Thiopurine S-Methyltransferase (TPMT) Gene Polymorphism in Brazilian Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Association with Clinical and Laboratory data. *Ther Drug Monit.* 2008; 30(6): 700–704.
- Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; 354: 34–39.
- Chiusolo P, Reddicono G, Casorelli I, Laurenti L, Sora F et al. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Ann Oncol* 2002; 13: 1915–1918.
- Kager L et al. Folate pathway gene expression differs in subtypes of acute lymphoblastic leukemia and influences methotrexate pharmacodynamics. *J Clin Invest* 2005; 115: 110–117.
- Laverdiere C, Chiasson S, Costea I, Moghrabi A, Krajcinovic M. Polymorphism G80A in the reduced folate carrier gene and its relationship to methotrexate plasma levels and outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 100: 3832–3834.
- Martin YN, Salavaggione OE, Eckloff BW, Wieben ED, Schaid DJ, Weinsilboum RM. Human methylenetetrahydrofolate reductase pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(4): 265–277.
- Ulrich CM, Robien K, McLeod HL. Cancer pharmacogenetics: polymorphisms, pathways and beyond. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 12: 912–920.
- Mihál V, Hajdúch M, Jarošová M. Influence of genetic background on effectiveness/toxicity of current anticancer therapy. *Klin Onkol* 2000; 13(6): 183–187.
- Krajcinovic M, Lemieux-Blanchard E, Chiasson S, Primeau M, Costea I, Moghrabi A. Role of polymorphisms in MTHFR and MTHFD1 genes in the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2004; 4(1): 66–72.
- Relling MV, Yang W, Das S et al. Pharmacogenetic risk factors for osteonecrosis of the hip among children with leukemia. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 3930–3936.
- Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME et al. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3262–3272.
- Maitland ML, Vasisht K, Ratain MJ. TPMT, UGT1A1 and DPYD: genotyping to ensure safer cancer therapy? *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27(8): 432–437.
- Mladosievičová B, Foltinová A, Wawruch M. Genetické testy v predikcii účinnosti a toxicity chemoterapie u onkologických pacientov. *Vnitř Lék.* 2005; 51(5): 560–565.
- Marsh S, McLeod HL. Cancer pharmacogenetics. *Br J Cancer* 2004; 90: 8–11.
- Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, Metzger R, Groshen S, Tsao-Wei DD, Lenz HJ, Leichman CG, Leichman L, Diasio RB, Danenberg PV. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res.* 2000;6(4): 1322–1327.
- Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA et al. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1779–1786.
- Aplenc R, Blanco J, Leisenring W et al. Polymorphisms in candidate genes in patients with congestive heart failure (CHF) after childhood cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) *J Clin Oncol* 2006, ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1, Vol 24 (18S) (June 20 Supplement), 2006. 9004.
- Innocenti F, Grimsley D, Das S, Ramirez J, Cheng C et al. Haplotype structure of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter in different ethnic groups. *Pharmacogenetics* 2002b; 12: 725–733.
- Lee W, Lockhart AC, Kim RB, Rothenberg ML. Cancer Pharmacogenomics: Powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. *Oncologist* 2005; 10: 104–111.
- Mathijssen RH, Marsh S, Karlsson MO, Xie R, Baker SD et al. Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3246–3253.
- Nagar S, Rimmel RP. Uridine diphosphoglucuronosyltransferase pharmacogenetics and cancer. *Oncogene* 2006; 25: 1659–1672.
- Duffy MJ and Crown J. A personalized approach to cancer treatment: how biomarkers can help. *Clin Chemistry* 2008; 5 (11): 1770–1779.
- Davies SM, Robison LL, Buckley JD et al. Glutathione-S-transferase polymorphisms and outcome of chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol* 2001; 19: 1279–1287.
- Oldenburg J, Kraggerud SM, Brydoy M, Cvancarova M, Lothe RA, Fossa SD. Association between long-term neuro-toxicities in testicular cancer survivors and polymorphisms in glutathione-S-transferase-P1 and -M1, a retrospective cross sectional study. *J Transl Med* 2007; 5:70 doi:10.1186/1479-5876-5-70.
- Leonessa F, Clarke R. ATP binding cassette transporters and drug resistance in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 43–73.
- Mahadevan D, List AF. Targeting the multidrug resistance-1 transporter in AML: molecular regulation and therapeutic strategies. *Blood* 2004; 104: 1940–1951.
- Yong WP, Innocenti F. Translation of pharmacogenetic knowledge into cancer therapeutics. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007; 5(9): 698–706.
- Marshall E. Preventing toxicity with a gene test. *Science* 2002, 2003; 5645: 588–590.

doc. MUDr. Beáta Mladosievičová, CSc.

Oddelenie klinickej patofyziológie, LF UK v Bratislave
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
beata.mladosievicova@fmed.uniba.sk

