



# Onkolojide Farmakogenomik: 'Onkogenomik'

**Mutlu Dođan, Ahmet Demirkazık**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

## Giriş

Günümüzde teknolojideki ilerlemelere paralel olarak, aynı tanıya sahip tüm hastalara aynı dozda aynı tedaviyi vermek yerine mümkün olduğu kadar bireyselleştirilmiş tedavilerin daha iyi sonuç verebileceği hakkındaki düşünceler yoğunluk kazanmaktadır. En etkili, en az toksik ve maliyet-etkin bireyselleştirilmiş tedavide farmakogenetik ve farmakogenomik devreye girmektedir.

Farmakogenetik, bireyler arasındaki değişken tedavi yanıtlarına neden olabilecek genetik varyasyonları ve genetik mutasyonları; farmakogenomik ise genetik mirasın ilaç yanıtını nasıl etkilediğini araştırmak amacıyla farklı genleri veya gen dizilerini birlikte çalışın alanlardır. Önceki yıllarda ilaç etkinliğini değerlendirmek için farmakokinetik ve farmakodinamik kavramları kullanılırken son on yıldır ilaç etkilerinin ve toksisitesinin değerlendirilmesinde farmakogenetik ve farmakogenomik devreye girmiştir. Farmakokinetik ilaçların emilimi, dağılımı ve atılımı gibi ilaç metabolizmasıyla ilgili olarak vücudun vereceği tepkileri, farmakodinamik ise ilacın etki yerindeki konsantrasyonuyla ilişkili olarak ilacın vücutta oluşturacağı etkileri ifade eder.

## Gen Polimorfizmleri ve Farmakogenomik

Kanser oluşumunda genetik ve epigenetik faktörlerin önemi bilinmektedir. Germ dizi (*germline*) polimorfizmleri periferik kanda mononükleer hücrelerden DNA'nın özel yöntemlerle ekstrakte edilip çalışılmasıyla gösterilebilir. Polimorfizm, bir gendeki iki ya da daha fazla alele olup genel toplumda en az %1 sıklıkta görülen genetik varyasyonlardır. İnsan genomundaki genetik farklılığın %90'dan fazlasını oluşturan tek nükleotid polimorfizmleri (*single nucleotide polymorphism*) dışındaki diğer farklılıklar eklenmeler (insersiyon), eksiklikler (delesyon), ardışık tekrarlamalar (*tandem repeats*) ve mikrosatellitlerdir. Tek nükleotid polimorfizmleri genin kodlayıcı veya düzenleyici bölgelerinde meydana geldiği zaman ilaç yanıtı veya toksisitesi gibi önemli fonksiyonel değişikliklere neden olabilir. Gen metilasyonları önemli epigenetik mekanizmalardır.

## Farmakogenomik Onkolojide Hangi Noktada?

**I. Kanser riskinin değerlendirilmesi:** Kalıtsal kanser risklerinin değerlendirilmesinde tanımlanmış bazı genlerin çalışılması ile aile öyküsü olan bireylerde ilgili kanser riski belirlenebilir. Bunun en güzel örneği, 17q ve 13q kromozomlarda yerleşen ve *kalıtsal meme ve over kanseri* ile ilişkili olduğu gösterilen, DNA tamir ve transaktivasyonunda rol oynayan *BRCA-1* ve *BRCA-2* tümör baskılayıcı genleridir.

**II. İlaç yanıtı ve toksisitesinin ön görülmesi:** Aynı kemoterapötik ajan hastalara aynı dozda uygulandığında hastalarda farklı yanıtlar ve toksisiteler gelişebilir. Faz I veya faz II enzimlerinde polimorfizm olması durumunda ilaç etkinliği ve toksisitesi değişebilir. İlaç taşıyıcı enzimlerdeki polimorfizmler, ilaç hedefleriyle ilgili polimorfizmler ve DNA onarımı ile ilgili polimorfizmler tedavi yanıtını ve toksisitesini etkileyen belli başlı genetik farklılıklardır.

- **İlaç yanıtı tahmini:** Gen polimorfizmleri veya epigenetik değişiklikler ilaç yanıtını etkiler. Faz I enzimlerden olan sitokrom p450 enzimlerinde CYP2D6 polimorfizmi varlığında tamoksifenin etkin metaboliti olan endoksifen oluşturulamaz. Bundan dolayı, CYP2D6 polimorfizmi taşıyan kişilerde tamoksifen etkili olamayacaktır.

Tedaviye yanıtı etkileyen gen polimorfizmleri prediktif değer taşıyabilir. Trastuzumab tedavisinde Her2/neu aşırı ekspresyonu, gefitinib veya erlotinib gibi tirozin kinaz inhibitörü tedavisinde epidermal büyüme faktörü reseptörü ekspresyonu ve/veya mutasyonları, diğer bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib tedavisinde t(9:22) sonucunda oluşan bcr-abl gen mutasyonu, setüksimab tedavisinde k-ras mutasyonunun olup olmaması örnekler arasında sayılabilir. Yine, erken evre (tümör boyutu  $\leq 1$  cm, aksiller lenf nodu metastazı olmayan) ve östrojen reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi kararı verilirken 21 gen mutasyonunun (*oncotype*®) değerlendirilmesi verilebilecek bir başka örnektir.

Glioblastomlarda metilguanin metiltransferaz (MGMT) sitozin metilasyonu, glioblastome

multiforme vakalarının %40'ında görülür ve metillenmiş MGMT olan hastalarda temozolamid yanıtı daha iyidir. Yine, oligodendrogliomlarda gösterilmiş olan 1p19q delesyonu, temozolamid yanıtını etkileyen diğer bir genetik farklılıktır.

- **İlaç toksisitesini ön görme:** Kemotrapötiklerin aktif metabolitlerini inaktive eden enzimlerin polimorfizmlerinde toksisite ortaya çıkar. Mesela, irinotekannın aktif metaboliti olan SN38 karaciğerde UGT1A1 (UDP-glukronil 1A1) aracılığıyla SN38G'ye dönüştürülerek inaktive edilir. UGT1A1\*28 aleli için homozigot olan bireylerde UGT1A1 protein ekspresyonu azaldığından, bu hastalarda irinotekan toksisitesi daha fazla görülür. S-metilasyon ile 6-merkaptopürin inaktivasyonunu sağlayan tiopürin metiltransferaz polimorfizminde ise toksisite artar. 5-fluorourasil başta olmak üzere antimetabolit toksisitesinde bazı gen polimorfizmleri önem kazanmaktadır. Antimetabolit toksisitesi gelişen 18 hastayı [metotreksat (n=7), 5-fluorourasil (n=9) ve kapesitabin (n=2)] değerlendirdiğimiz çalışmada TS (*thymidilate synthase*) geni 5'UTR değişken tekrar sayıları (*variable number of tandem repeats*), DPD (*dihydropirimidine dehydrogenase*) geni IVS14+1G/A, MTHFR (*methylenetetrahydrofolate reductase*) geni C667T polimorfizmleri ve genom stabilitesinde rol alan DNA tamir genlerinden XPD (*xeroderma pigmentosum droup D*) geni Lys751Gln ve XRCC1 (*X-ray repair cross-complementing group 1*) geni Arg399Gln polimorfizmleri çalışılmıştır. Bu çalışmada, antimetabolit toksisitesi gelişmiş olan hastalarımızın tamamında, toplumda ender görülen alellerin genel topluma göre daha sık olduğu saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda, TS geninde 5'UTR'de 2R/2R aleli olanlarda TS aktivitesinde azalmayla ilişkili olarak 5-fluorourasil yanıtının yanı sıra toksisitesinin de arttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %33,3'ü 2R aleli (2R/3R) için heterozigot iken %27,7'si homozigot (2R/2R) idi. Metotreksat TS için gerekli olan karbon transferini sağlayan tetrahidrofolat oluşumunu inhibe ettiği için metotreksat toksisitesinde hem MTHFR hem de TS polimorfizmleri önemli görünmektedir. 5-fluorourasil yanıtının değer-

lendirildiği başka bir çalışmada ise yanıt alınan hastalarda TS, DPD ve timidin fosforilaz gen seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi, gerek etki gerekse toksisite tayininde gen polimorfizmleri ve/veya aktivasyon düzeyleri yol gösterici olabilir.

- **İlaç direnci:** ABCB1 (P-glikoprotein-MDR1) ve ABCG2 (meme kanseri direnç proteini-BCRP) gibi ilaç taşıyıcı enzimlerdeki polimorfizmler, kemoterapötiklere direnç gelişimine neden olarak tedavi yanıtını azaltır. Yine, nükleotid ekzision tamir yolu (nucleotide excision repair pathway) üzerinden DNA tamirinde rol oynayan ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1 enzyme) ekspresyonundaki artış, platin direnciyle ilişkilidir. Oksaliptatin ve 5-fluorourasil tedavisi direncinde XRCC1 ekspresyonunun önemi de bilinmektedir. Timidilat sentaz 3R/3R alelinde 5-fluorourasil yanıtında azalma olması gibi, hedef enzimlerdeki genetik varyasyonlar da tedavi yanıtını azaltabilir.

**III. Yeni ilaçların keşfedilip daha kısa sürede onaylanması:** Farmakogenomik, ilaç araştırmalarının daha kısa sürede, daha detaylı olarak daha küçük genom bölgelerini hedefleyerek daha güvenli yapılmasına olanak sağlayabilir. Böylece, esas hedef kitle belirlenerek daha maliyet etkin bir yaklaşım sergilenebilir. Yine, aşı çalışmalarına ışık tutarak

daha etkin ve daha az yan etkiye sahip ajanların üretilmesine imkan sağlayabilir.

## Sonuç

Farmakogenomik çalışmalar, birçok alanda olduğu gibi onkolojide de hızla ilerlemektedir. Farmakogenomik sayesinde daha etkin, daha güvenli ve maliyet etkin tedaviler uygulanabilir. Hastaların tanıları aynı olsa dahi -genetik farklılıklarının olduğunu unutmadan seçilmiş vakalara uygun tedavilerle- maliyet etkin bireyselleştirilmiş tedavi uygulama şansına sahip olabiliriz. Yine, toksisite gelişebilecek tedavilerden kaçınarak, bir taraftan hastaların yaşam kalitesini artırırken bir taraftan da farklı tedavi seçeneklerini daha erken uygulama şansını elde edebiliriz.

### Kaynaklar:

1. Dogan M, Karabulut HG, Tukun A, Demirkazık A, Ozal G, Utkan G, Yalcın B, Dincol D, Akbulut H, İclı F. The relationship between antimetabolite toxicity and pharmacogenetics. 1st Congress of the Mediterranean Multidisciplinary Oncology Forum Athens, 10-13 Sep 2009. Oral presentation abstract no O 02.
2. Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, ve ark. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidilate synthase, and thymidine phosphorylase. Clin Cancer Res. 2000; 6:1322.
3. The International SNP Map Working Group. A map of human genome sequence variation containing 1,42 million single nucleotide polymorphisms. Nature. 2001; 409:928.
4. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolamide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005; 352:997.

