

肿瘤化疗与遗传多态性

chemotherapy & polymorphisms

307医院

刘泽源



内 容

■ 药物基因组学

- 概况、研究策略、国际研究现状、发展趋势等

■ 肿瘤药物基因组学

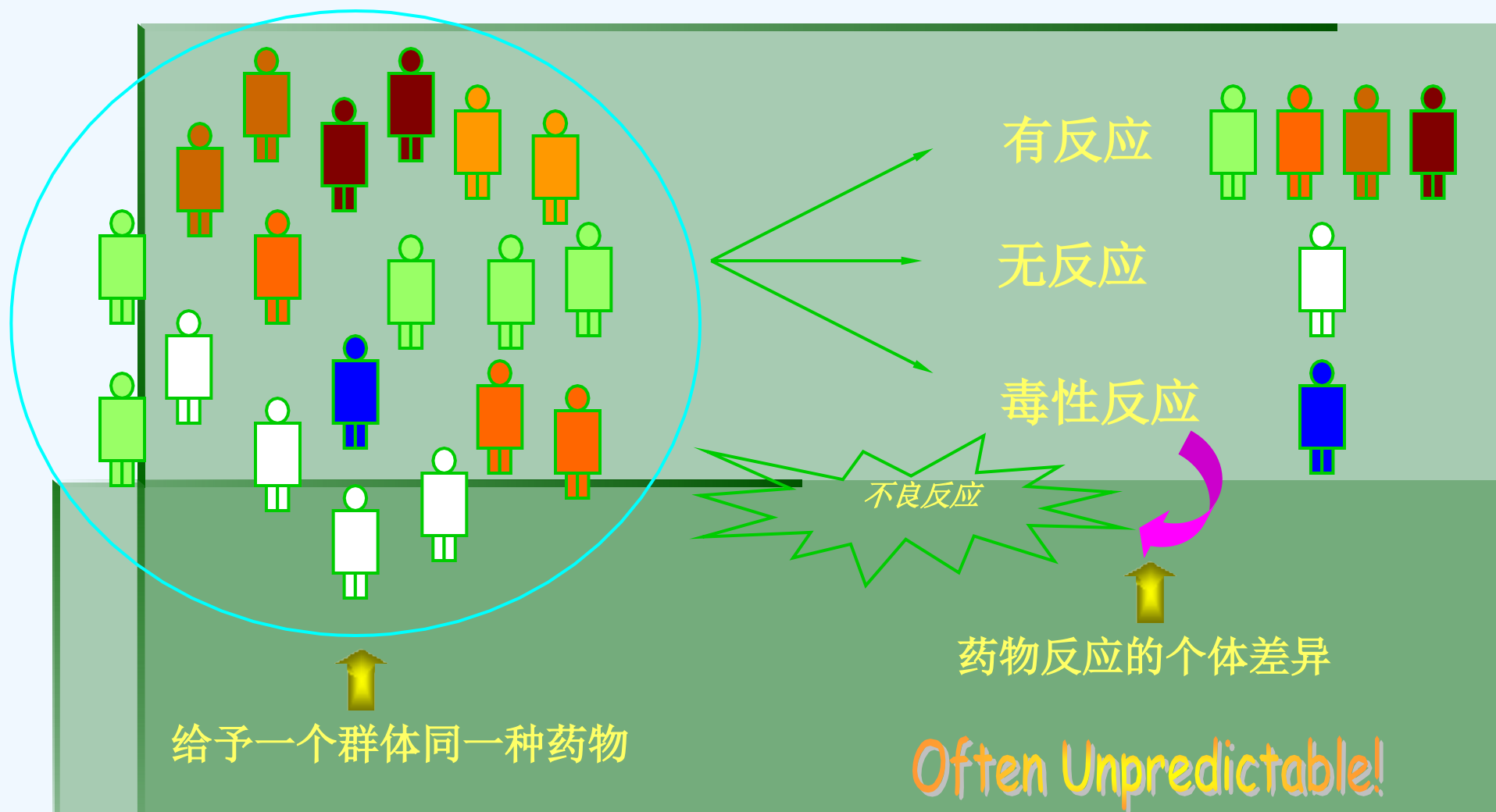
- 研究现状及应用

■ 我室开展的工作及发展计划

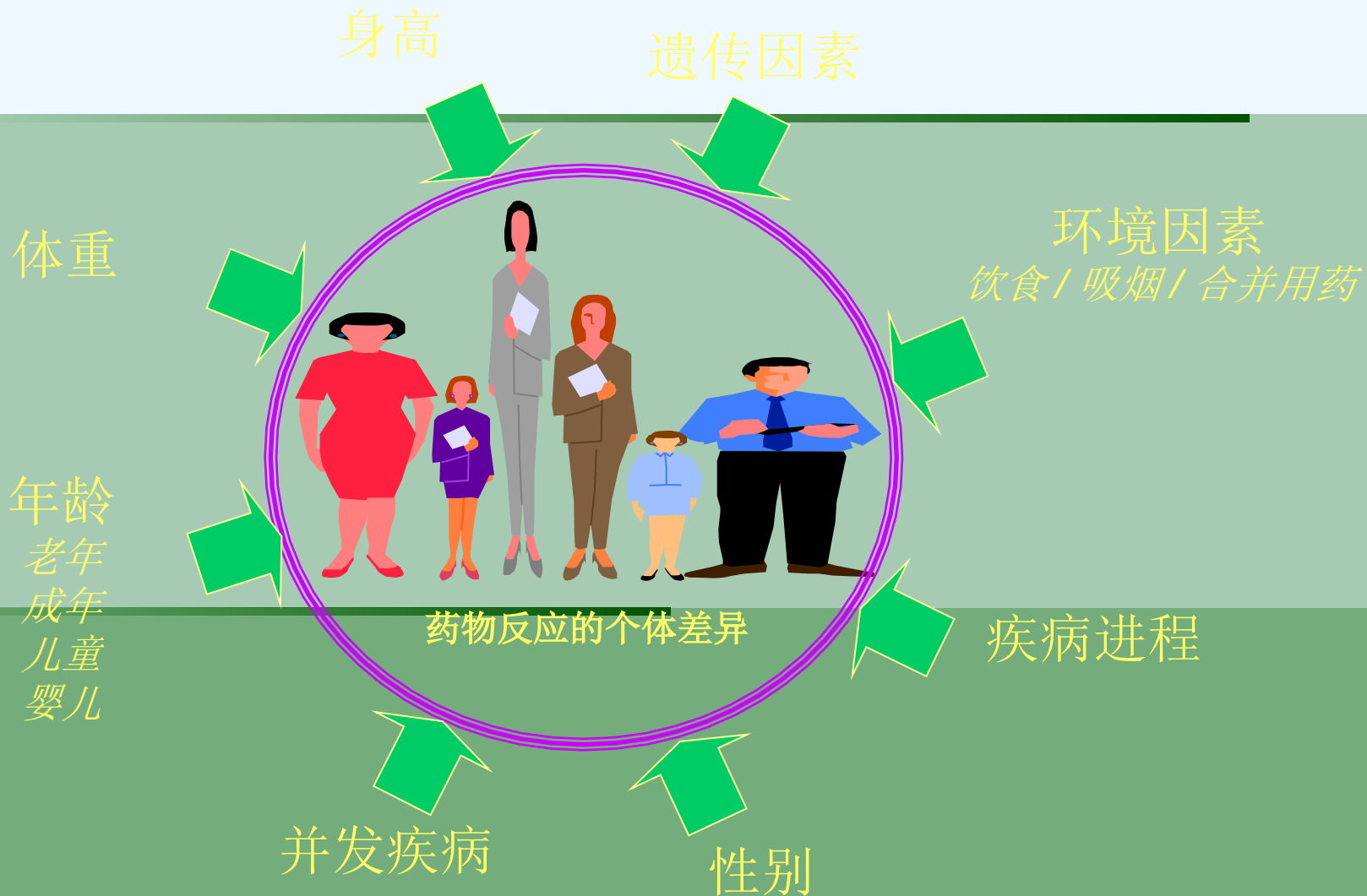
- 药物代谢酶的药物基因组学研究
- 药物转运体的药物基因组学研究
- 抗肿瘤药物的药物基因组学研究

一、药物基因组学

药物反应的个体差异



影响药物反应个体差异的因素



■ 1997年6月，世界上第一个独特的基因与制药公司由金赛特（巴黎）实验室宣布成立，Abbott-Geneset两大制药公司共同发起了药物基因组计划

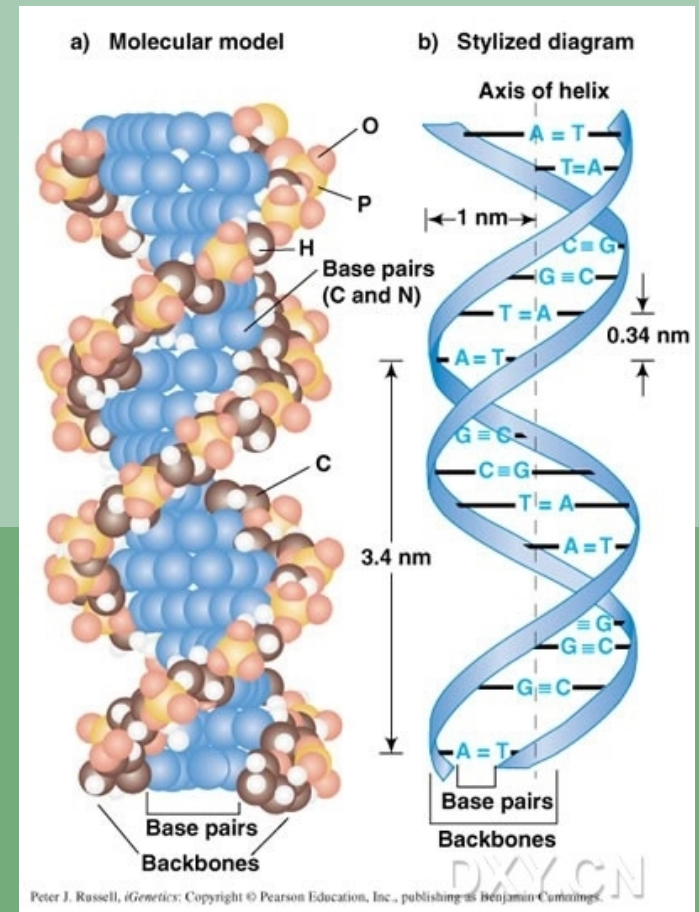
■ Abbott-Geneset Alliance的诞生，标志着药物基因组学时代的到来。



药物基因组学

(Pharmacogenomics)

- 是基于功能基因组学和分子药理学研究遗传因素与药物反应相互关系的一门新兴学科。



遗传多态性是药物基因组学的基础

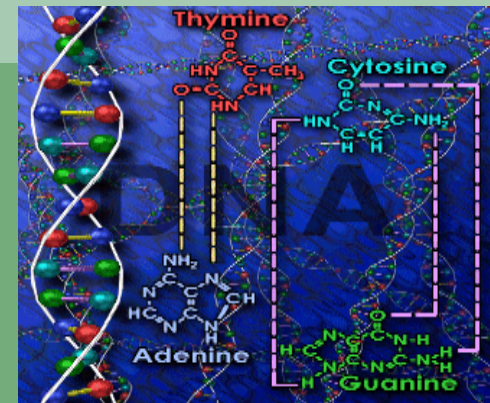
- 自然界中，某一群体同种生物常在某些方面有所不同，存在两种或两种以上变异型的现象称为遗传多态性。
- 遗传多态性是药物基因组学的基础。
- 人类基因0.1%的变化产生出300万种同质异构体，主要表现在单核苷酸的多态性（SNPs）。多态性的存在导致了許多药物治疗中药效和不良反应的个体差异。

候选基因研究是药物基因组学研究的主要策略之一

从已知的药物代谢通路或疾病的发病机理上寻找可能与药物反应相关的基因，通过评估这些基因上的单核苷酸多态性 (SNPs)在特定药物暴露人群中的基因型频率来研究它们和药物反应之间的相关性。如果检验结果阳性，则提示该敏感性基因可被假定为直接影响药物反应的基因。

药物基因组学的技术平台

- 1基因组学平台
 - 测序、基因芯片等
- 2蛋白质组学平台
 - 双向蛋白电泳技术、蛋白质分析技术、蛋白芯片技术等
- 3生物信息学平台
 - 数据处理
 - 信息学



药物基因组学对药物研发和应用的潜在益处

- 1 新药物靶点的鉴定
- 2 指导新药物研发全过程
 - 临床前、上市前、上市后期
- 3 个体化用药
 - 增加首剂处方的有效性
 - 避免毒副反应
 - 节约医疗费用
- 4 挽救过去在临床试验中未通过的药物

临床试验与药物基因组学研究

- 临床试验 控制了诸多影响药物疗效的因素，如治疗方式、药物剂量、治疗时间和患者对药物的依从性，从而 消除了许多可能的混杂因素的影响。
- 在临床研究中，通过适当的试验设计，能够观察到基因、药物及基因—药物交互作用对疾病病程的影响。

临床试验与药物基因组学研究

■ I 期临床试验

- 受试对象数目偏少
- 限制了药物基因组学在药物代谢过程的遗传变异研究的应用

■ II 期临床试验

- 对后期试验的设计和患者的选择有一定的参考价值

■ III 期临床试验

- 用来鉴定参与药物疗效或不良反应的关键基因

■ IV 期临床试验

- 有助于识别与药物不良反应有关的重要的基因变异

FDA药物基因组学资料呈递指导准则

(Guidance for Industry pharmacogenomic Data Submissions)

美国FDA在2005年3月公布了药物基因组学资料呈递指导准则。这份具有建议性的辅导手册中，解释了FDA将如何评价各项药物基因组资料以及哪些资料可用于行政决定中，鼓励研究者在药物研发过程中进行药物基因组测试。

FDA尝试将这一新的领域与药物研发整合，希望进一步提高新药的安全性和有效性，以保障逐渐形成的法规政策和药物研发过程是最先进的科学知识为依据。因此药物基因组学的研究资料对其药物研发过程具有重要的作用。

在下列情况下药厂必需提供药物基因组学资料

- 如果这些资料对说明该药物标签上的剂量、安全性或有效性具有重要参考价值
- 在含有某一遗传学标志物的亚组人群中进行的药物临床试验
- 有效的生物标志物, 即患者的遗传学变异已被证实与其对某些药物的反应相关
- 这些必需提交的药物基因组学资料会影响FDA对这些药物的决策

在下列情况下药厂自愿提供药物基因组学资料

- 对于大多数其他的药物基因组学资料, 例如这些资料并非作为临床试验或销售申请的一部分, 则无强制要求, 但FDA鼓励其自愿提交。
- 自愿提交的资料不影响FDA的决策

二、肿瘤药物基因组学研究

抗肿瘤药物具有自身的特点

- 抗肿瘤效应具有明显的量效关系，抗肿瘤作用增强的同时通常毒性也增加
- 治疗窗通常较窄，患者的治疗剂量往往是药物的最大耐受剂量
- 常多药联合应用，具有潜在的相互作用
- 基于多参数的剂量分层也不能解决这种多样性

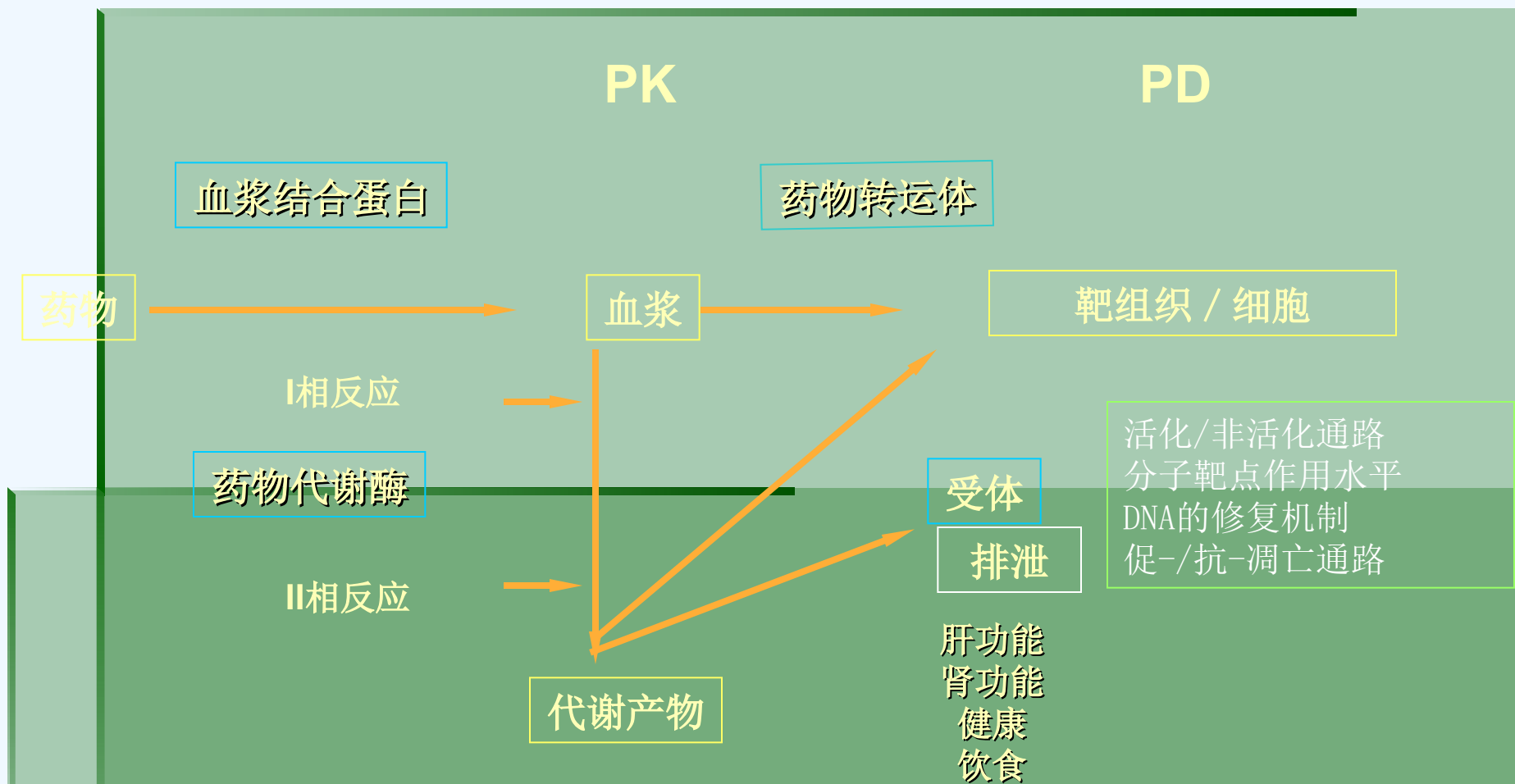
FDA批准的药品标签上的药物基因组学生物标记

药物	生物标记	有代表性的标签
甲磺酸伊马替尼 imatinib mesylate	胃肠道间质瘤C-KIT表达	“...在体外，甲磺酸伊马替尼能够抑制c-kit活性突变体的胃肠道间质肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡...”
他莫昔芬 Tamoxifen	CYP2D6突变体	“...此酶具有遗传多态性，例如，15-20%的亚洲人可能是弱代谢者，而高加索人和黑人，弱代谢者的概率为3-5%...”
卡培他滨 Capecitabine 氟尿嘧啶 Fluorouracil	DPD缺陷	“...5-氟尿嘧啶的少见的、意外的、严重的不良反应可见于DPD缺陷的患者...”
埃罗替尼 Erlotinib	EGFR表达	“...用EGFR pharmDx™试剂盒检测EGFR... 该试剂盒尚未用于胰腺癌患者...”
吉非替尼 Gefitinib	EGFR表达和其它	“...要求参与临床研究的患者提供用EGFR pharmDx™检测试剂盒检测到的EGFR阳性的免疫组化证据...”
曲妥单抗 trastuzumab	Her2/neu过表达	“...应该对准备使用赫赛汀的患者检测HER2蛋白的表达...”
白消安 busulfan	Ph1染色体缺陷	“...白消安对于Ph1染色体缺陷的慢性髓细胞性白血病患者疗效显著降低...”
硫唑嘌呤 Azathioprine 硫鸟嘌呤 Thioguanine 巯嘌呤 Mercaptopurine	TPMT突变体	“...由于突变造成的TPMT活性降低或缺失使骨髓中毒的危险性增加...”
伊立替康 irinotecan	UGT1A1突变体	“...UGT1A1*28纯合子增加了治疗后中性粒细胞减少症的风险...”

遗传因素决定毒性/药效的可能性

- 接受单药化疗的肝肾功能正常的癌症患者
 - 患者之间对敏感药物 药代动力学参数 的高度可变性
 - AUC的双峰分布，非活性药物与敏感药物之间的代谢比值具有可变性
 - 第一疗程结束后出现的 严重毒性，甚至降低剂量在以后的疗程中再次出现的毒性情况

药物作用于体内的过程



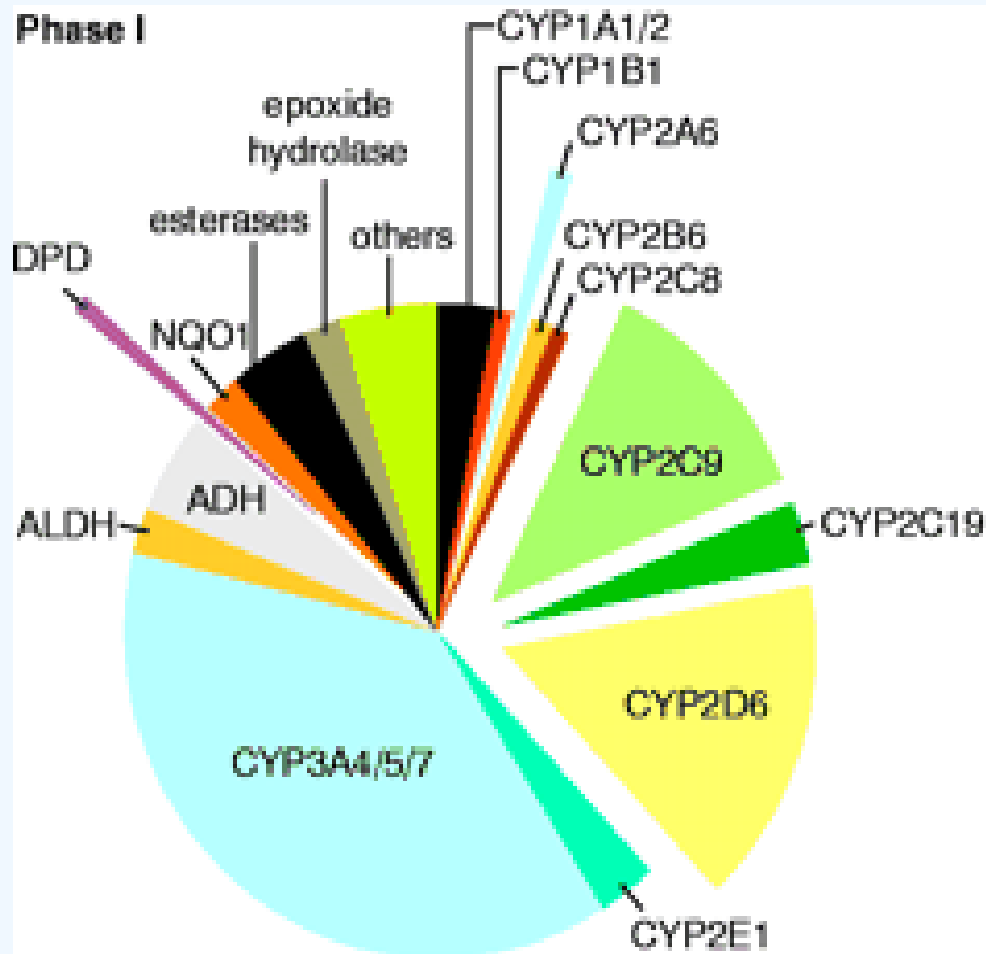
影响化疗药物反应的遗传多态性

- 药物代谢酶
- 转运体
- 作用靶标

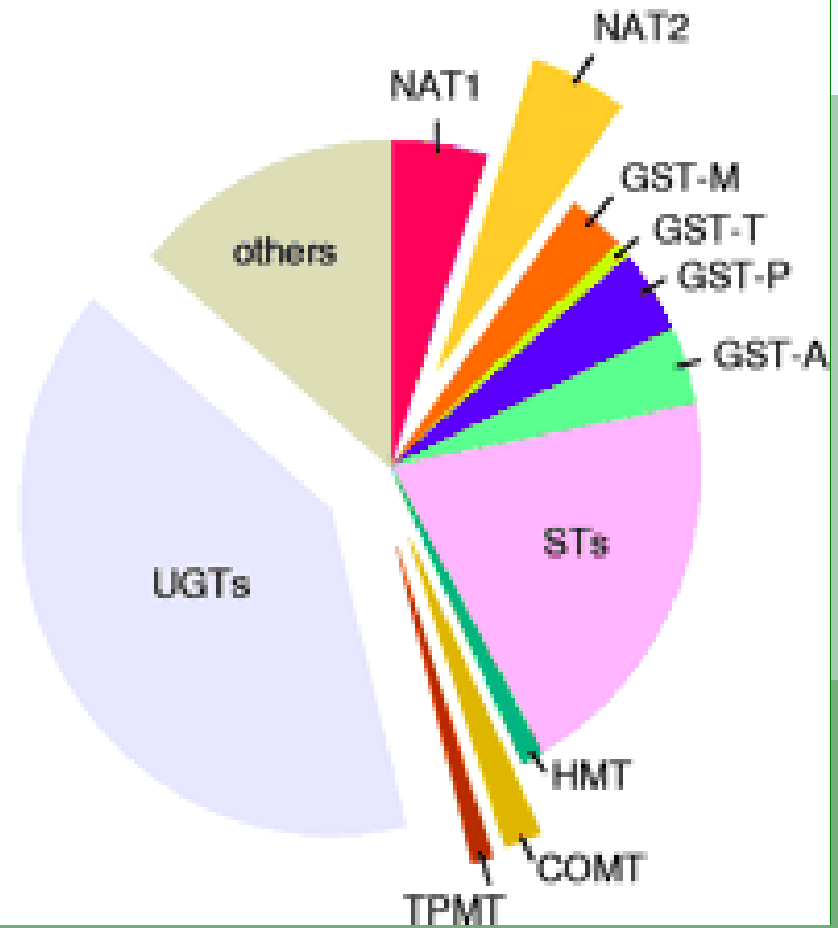
影响化疗药物反应的遗传多态性

——肿瘤化疗与药物代谢酶的遗传多态性

Phase I



Phase II

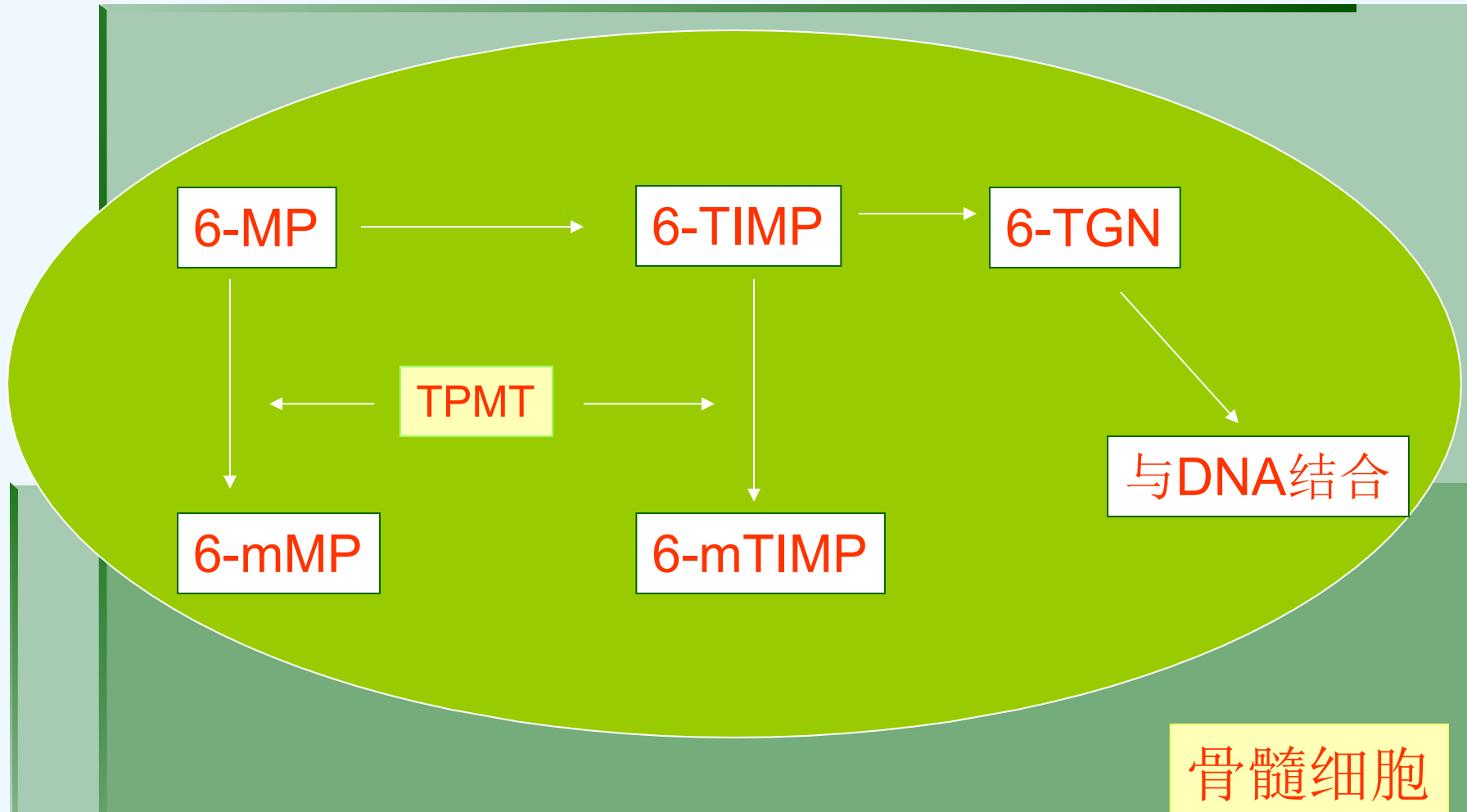


(Evans and Relling, *Science* 286: 487-91, 1999)

具有多态特性的药物代谢酶活性对药代和药效的影响因素

- 是否介导母药或主要代谢产物的代谢
- 母药或代谢产物是否具有活性
- 介导的代谢途径在药物总清除率中占的比重
- 具有药理活性成份的作用强度
- 消除药物的其它途径的强度

6-巯基嘌呤（6-MP）与巯基嘌呤甲基转移酶（TPMT）



6-MP与TPMT

——TPMT活性表型

- 白种人群 TPMT酶活性呈三态分布
 - 89%具有较高的红细胞内TPMT酶活性
 - 约11%中等酶活性
 - 约300个个体出现1个极低的酶活性或无活性
- 亚洲人群
 - 韩国人呈单态分布
 - 中国人为二态分布，且TPMT酶活性明显高于美国白人或美国黑人

6-MP与TPMT

——ALL患者中6-MP剂量的调整

■ TPMT缺陷患者

- 应接受常规剂量的7-10% (Relling et al, JNCI 1999)

■ 高TPMT活性的野生型患者 (90%的ALL患儿)

- 应用全剂量的6-MP
- 变异程度高达5倍，未来研究的挑战
- 原因不清，可能是由于基因表达差异
- 毒性增加降低剂量；没有毒性逐步增加剂量

影响化疗药物反应的遗传多态性

——肿瘤化疗与药物转运体的遗传多态性

可能影响药物反应的转运体蛋白



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/977034124005006116>