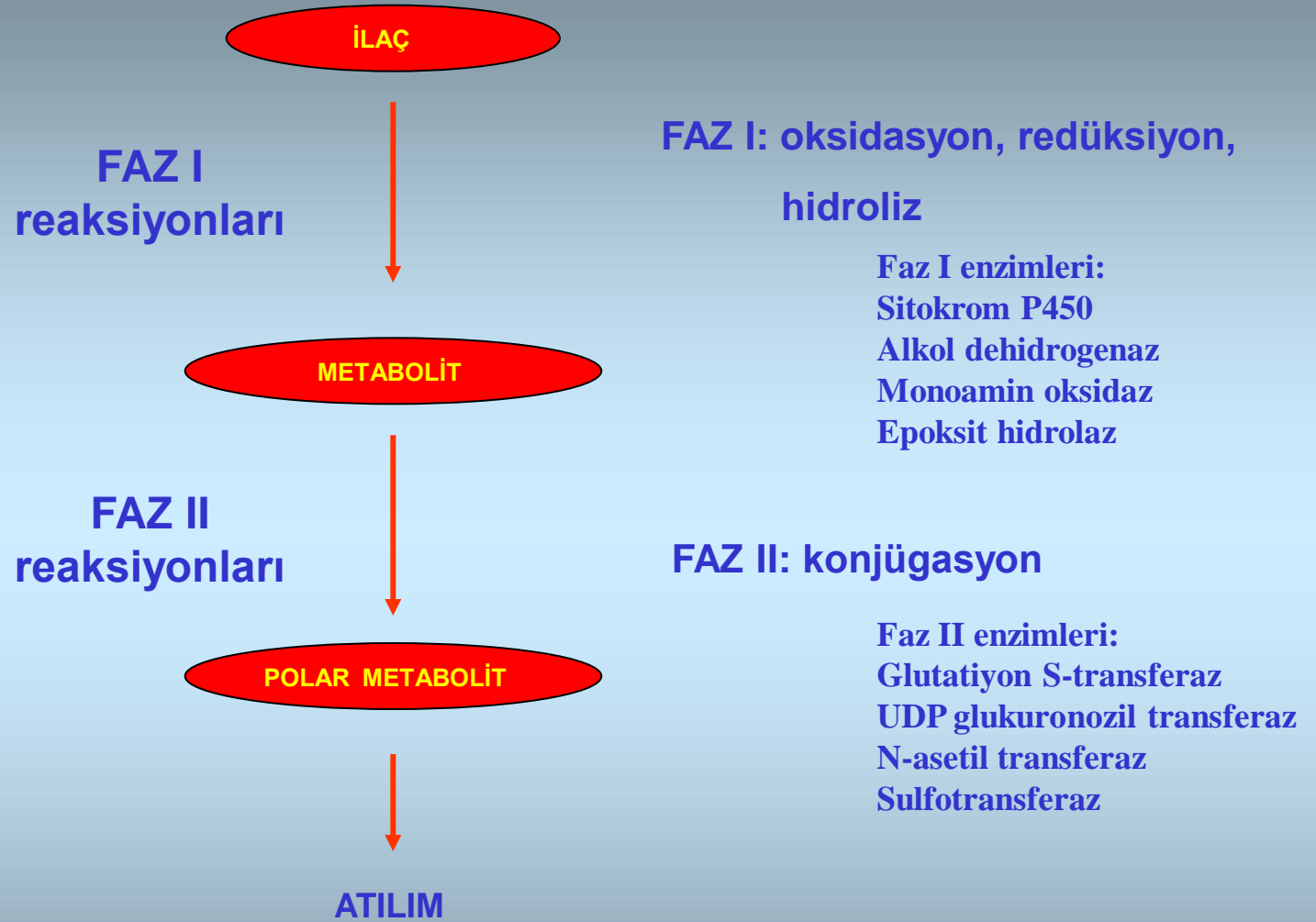


**ETKİN İLAÇ KULLANIMINDA GENETİK FAKTÖRLER**

**Antineoplastiklerin Kullanımında  
Genetik Faktörler**



**İlaçların genel biyotransformasyon şeması.**

## Kanser tedavisinde farmakogenetik uygulamaların kritik oluş nedenleri:

1. Antikanser ilaçların genellikle dar terapötik aralığa sahip olmaları,
2. Birçok ilacın ön ilaç olması ve aktif bileşiğe dönüştüren enzimlerde genetik polimorfizm bulunması,
3. Aktif formlarının genellikle toksisite ile ilişkili olması,
4. Bazı antikanser ilaçların polimorfik enzim sistemi ile detoksifiye olması,
5. Kanser tedavisinde ilaçların çoğunun hastalar arasında farmakokinetik ve toksisite farklılığı göstermesi.

**I. İLAÇ METABOLİZE EDEN ENZİMLER**

**II. İLAÇ TAŞIYICI ENZİMLERDEKİ POLİMORFİZMLER**

**III. İLAÇ HEDEFLERİ İLE İLGİLİ ENZİMLER**

**IV. DNA Onarım Enzimleri**

CYP2A6

Tegafur

CYP2B6

Siklofosfamid

Ifosfamid

Tamoksifen

CYP2C8

Paklitaksel

Tegafur

CYP2C9

Siklofosfamid

Ifosfamid

Tamoksifen

CYP2C19

Teniposid

Talidomid

CYP3A4 / 5

Siklofosfamid

Ifosfamid

Doketaksel

Doksorubisin

Etoposid

Paklitaksel

Teniposid

Vinkristin

Vinblastain

## **FAZ II ENZİMLERİNDEKİ POLİMORFİZMLER**

- 1. Glutasyon S-transferazlar (GST):**
  - A. GSTM1:**
  - B. GSTT1:**
  - C. GSTP1:**

**2. Uridin difosfat glukuronozil transferaz (UGT):** Birçok lipofilik ksenobiyotik ve endobiyotiklerin glukuronidasyon ile atılımında görev yapar.

**İlaç:** İrinotekan (Campto), Epirubisin (Epirubicin Ebewe, Farmorubicin), Etoposid (Etoposide, Lastet, Vepesid)



**Kromozom : 2**

**Alel : *UGT1A1*\*28 (promoter bölgede TA tekrarları)**

**İn vivo/ in vitro: Düşük ekspresyon ve enzim aktivitesi**

**Not:** İrinotesan ile tedavi gören hastaların % 20-35'inde diyare ve nötropeni oluşmaktadır.

## II. İLAÇ TAŞIYICI ENZİMLERDEKİ POLİMORFİZMLER

1. ABCB1 (P-glikoprotein-MDR1) ,
2. ABCC1 (Çokluilaç direnç-proteinler, MRP1),
3. ABCG2 (Meme kanser direnç protein-BCRP),
4. Organik anyon taşıyıcı polipeptidler (OATP),
5. Organik anyon taşıyıcılar (OAT).

**Substratları:** Actinomycin D, Daunorubisin, Doksetaksel, Doksorubicin, Etoposid, Gefitinib, Irinotecan, Paklitaksel, Teniposide, Topotesan, Vinblastin, Vinkristin, Diflomotesan (BN-80915), Epirubisin, Flavopiridol, Imatinib,



### III. İLAÇ HEDEFLERİ İLE İLGİLİ ENZİMLER

#### Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR):



İlaç: Metotreksat (Emthexate, Methotrexate, Trexan)

Kromozom : 1

Alel : C677T (A222V)

İn vivo/ in vitro: Düşük enzim aktivitesi (%30 oranında)

TT genotipine sahip hastalarda oral mukoza iltihabı diğer genotiplerden daha yüksek bulunmuştur

## IV. DNA Onarım Enzimleri

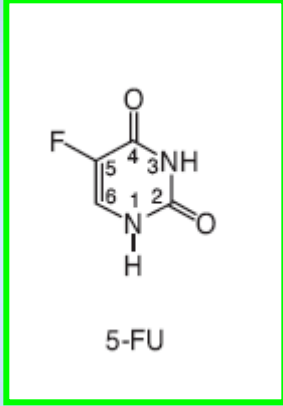
1. DNA lezyonlarının tamiri: dakarbazin, bis-kloroetilnitrozoüre, streptozotosin, temozolomid.
2. Baz kesip-çıkarma onarımı: mitomisin C, mafosfamid, klorambusil.
3. Nükleotid kesip-çıkarma onarımı: cis-platin, klorambusil.
4. DNA yanlış eşleşme onarımı: cis-platin, doksorubisin, etopozid, busulfan, prokarbazin, temozolomid
5. Çift iplikçik kırık onarımı: azot-mustard, klorambusil

**XRCC1 enzimi:**

**ERCC1 ve ERCC2 enzimleri:**

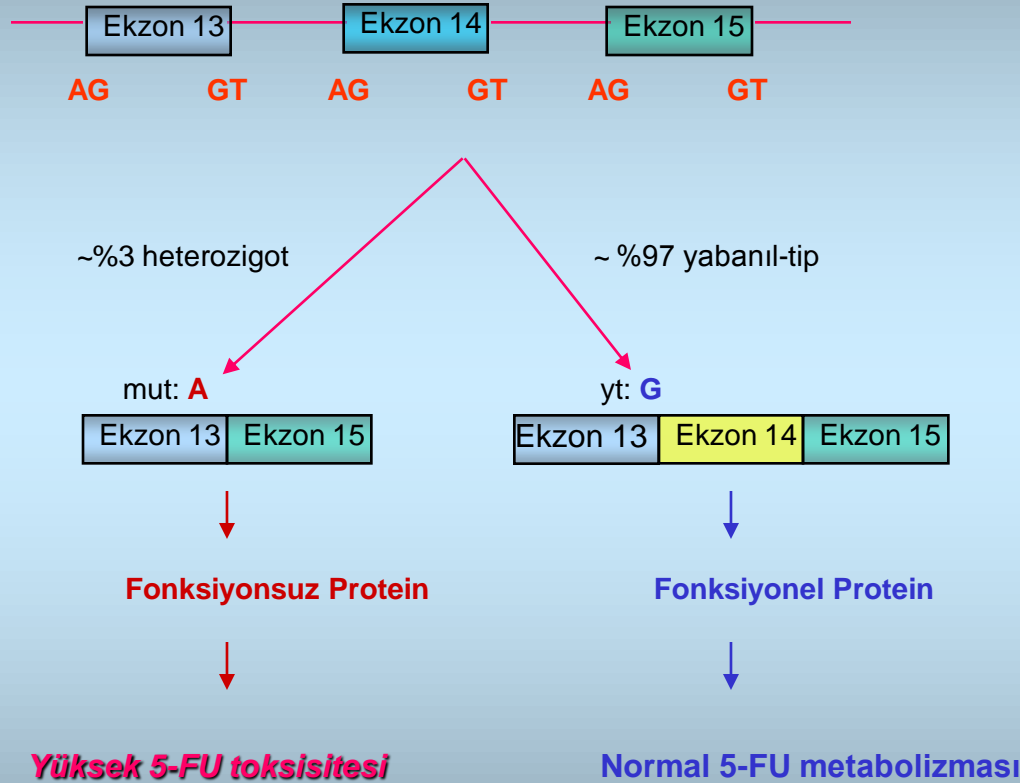
## 5-Florourasil (5-FU)

(5-Fluorouracil-DBL, 5-Fluorouracil Ebewe)



5-Fluorourasil (5-FU) kolorektal, meme, baş ve boyun bölgesi kanserleri gibi çoğu malinitenin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ilaçtır. Bir urasil analogu olan 5-FU, timidilat sentazı (TS) inhibe eden bir metabolite dönüşmektedir. TS, DNA biyosentezi için esansiyel bir prekürsör olan timidinin sentezini katalizleyen enzimdir. Bu nedenle TS enzimi kanser kemoterapisi için önemli bir hedefdir.

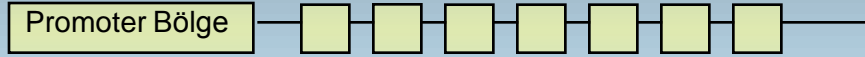
## DPYD – Dihidropirimidin dehidrogenaz geni IVS14+1G>A mutasyonu



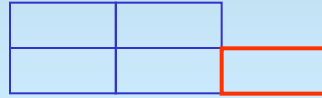
GI intestinal bozukluklar, kemik iliği depresyonu, ağız yaraları, yutma zorluğu, diyare

5-FU  $\xrightarrow{\text{DPD}}$  Dihidro 5-FU (inaktif)

Timidilat Sentaz (TS)



28bp' lik tekrarlar



5-FdUMP

TS

İkili tekrar



TS aktivitesi



5-FU'e iyi  
antitümör cevap

Üçlü tekrar



TS aktivitesi



5-FU'e zayıf  
antitümör cevap

5-FU tedavisini etkileyen polimorfizmler

## Tiyopurin S-metiltransferaz (TPMT) polimorfizmi - 6-merkaptopurin ve azatiyopurin



TPMT enzimin kodlayan gendeki polimorfizmler sonucunda çok ciddi toksisite gelişebilmektedir. Dozun azaltılması veya ilacın kullanılmaması gereklidir.

## Enzim

Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD)

Timidilat sentaz (TS)

Uridin difosfat glukuronozil transferaz (UGT): **İrinotekan**

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHR)

CYP2A6

CYP2B6

CYP2C8

TPMT

## İlaç

: **5-FU**

: **5-FU**

: **Metotreksat**

: **Tegafur**

: **Siklofosfamid**

: **Paklitaksel**

: **6-merkaptopurin, azatiyopurin**

<b>İL AÇ</b>	<b>GEN</b>	<b>GRUP</b>	<b>KÜB Bölüm</b>
<b>Kapesitabin</b>	<b>DPYD</b>	<b>DPD eksikliği</b>	<b>Kontrendikasyon, Uyarı ve önlemler, KT</b>
<b>Nilotinib</b>	<b>UGT1A1</b>	<b>UGT1A1*28</b>	<b>Uyarı ve önlemler, klinik farmakoloji</b>
<b>Sisplatin</b>	<b>TPMT</b>	<b>TPMT yavaş metabolize Ediciler</b>	<b>klinik farmakoloji, Uyarı ve önlemler</b>
<b>Dabrafenib</b>	<b>G6PD</b>	<b>G6PD eksikliği</b>	<b>Uyarı ve önlemler, advers ilaç reak. KT</b>
<b>Panitumum ab</b>	<b>KRAS</b>	<b>KRAS mutasyon</b>	<b>Endikasyon ve kullanım</b>
<b>Tamoksifen</b>	<b>F5</b>	<b>Faktör V Leiden taşıyıcılar</b>	<b>Uyarılar</b>