

Genetické testy v predikcii účinnosti a toxicity chemoterapie u onkologických pacientov

B. Mladosičová¹, A. Fotlinová², M. Wawruch³

¹Ústav patologickej fyziológie, Oddelenie klinickej patofyziológie Lekárskej fakulty UK, Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.

²Onkologické oddelenie DFNSP, Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Emília Kaiserová, CSc.

³Farmakologický ústav Lekárskej fakulty UK, Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Milan Kríška, DrSc.

Súhrn: V málokterých odboroch klinickej medicíny je uplatnenie farmakogenetiky a farmakogenomiky tak významné ako v liečbe nádorov. Genetické alterácie génov kódujúcich biotransformačné enzýmy, transportéry a cieľové proteíny môžu ovplyvňovať nielen toxicitu, ale aj účinnosť bežne používaných chemoterapeutík. Genetické polymorfizmy môžu ovplyvniť efektivitu a/alebo toxicitu liečby v podskupine pacientov liečených 6-merkaptopurínom, tioguanínom, irinotekanom, metotrexátom, 5-fluorouracilom a platinovou chemoterapiou. Poznanie mutácií v jednotlivých kandidátnych génoch nám pravdepodobne nedovolí uspokojivú predikciu toxicity a liečebnej odpovede. Do úvahy bude nevyhnutné vziať aj poznatky o polygénnej podmienenosti komplexného systému biologických a farmakologických kaskád.

Kľúčové slová: farmakogenetika – genetický polymorfizmus – účinnosť – toxicita – chemoterapia

Genetic tests in prediction of effectiveness and toxicity of chemotherapy in cancer patients

Summary: In few other fields of clinical practice is the role of pharmacogenetics and pharmacogenomics more important than in anticancer therapy. Genetic alterations in drug metabolism enzyme genes or genes encoding transporters and target proteins can affect not only the toxicity, but also response to commonly used chemotherapy drugs. Gene polymorphisms can influence drug effectiveness and/or toxicity in subgroup of patients treated with 6-mercaptopurine, thioguanine, irinotecan, methotrexate, 5-fluorouracil and platinum chemotherapy. Knowledge regarding single candidate genes polymorphism might be less helpful for predicting potential toxicity and effectiveness of therapy than comprehensive polygenic approach considering combinations of polymorphisms in several genes encoding components in biological or pharmacological pathways.

Key words: pharmacogenetics – genetic polymorphism – effectiveness – toxicity – chemotherapy

Úvod

Rôzni pacienti odpovedajú na podávanie tej istej liečby rôzne. Pravdu o variabilite v odpovedi na lieky a v senzitivite na toxicitu je potrebné hľadať v zložitej sieti genetických a iných faktorov (ku ktorým patria vek, pohlavie, liekové interakcie, vplyvy prostredia, diétne návyky, funkcie orgánov, ochorenia).

Aplikácia poznatkov farmakogenetiky a farmakogenomiky sa stáva čoraz naliehavejšou v rôznych oblastiach medicíny [19,24]. V minulých rokoch sa farmakogenetika zaoberala predovšetkým hereditárnymi ge-

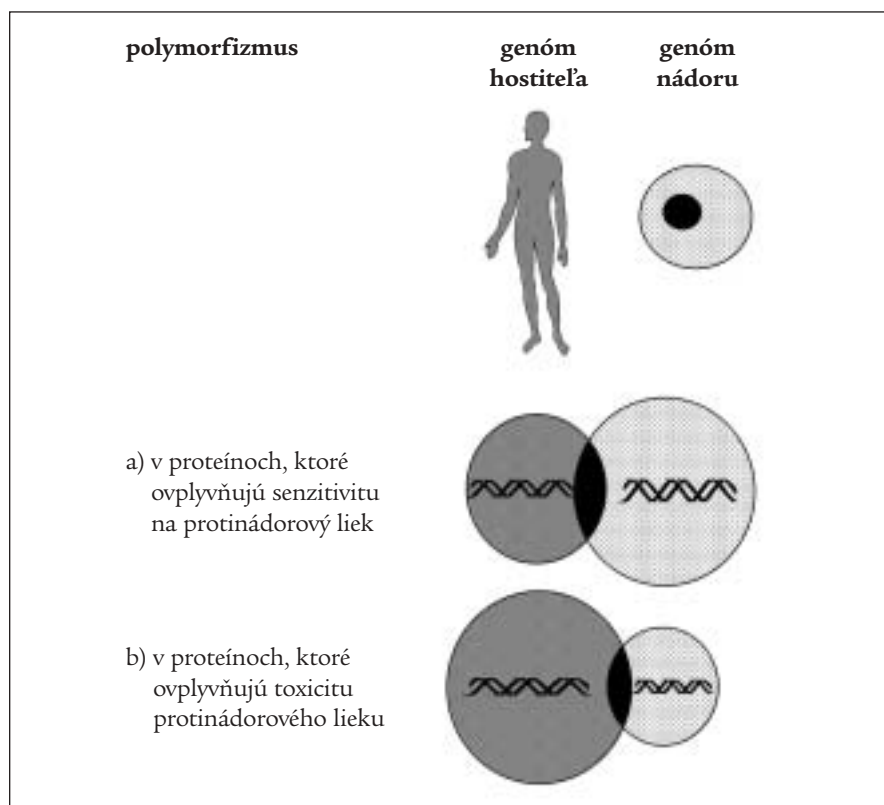
netickými polymorfizmami génov kódujúcich biotransformačné enzýmy. V súčasnosti sú známe genetické polymorfizmy týkajúce sa viac ako 30 rodín metabolizujúcich enzýmov [5]. Avšak pre posudzovanie variability účinku liekov je rovnako dôležité ako posudzovanie metabolizmu liekov aj poznanie farmakogenetiky transportérov a cieľových proteínov (receptorov a enzýmov). Overexpresia alebo znížená expresia cieľových proteínov môže viesť k chemorezistencii alebo toxicite štandardných chemoterapeutických protokolov. Dnes sú popísané genetické polymorfizmy, ktoré sa týkajú viac ako 7 lie-

kových transportérov a viac ako 25 cieľových proteínov [7].

Iba v málokterých odboroch medicíny je klinické uplatnenie genotypizácie tak významné ako v liečbe nádorov [8,12,23,25,26]. Chemoterapeutiká majú úzke terapeutické okno a sú často podávané vo vysokých dávkach na hranici tolerovateľnosti. Zakolísanie ich plazmatických koncentrácií môže ľahko viesť k toxicite. Závažná toxicita sa vyskytuje približne u 10 % onkologických pacientov [12]. Súčasná prax dávkovania liekov v onkológii vychádza z výpočtu dávky na aktuálny telesný povrch; v prípade detí v prvom roku

Tab. 1. Významné geneticky determinované poruchy metabolizujúcich enzýmov protinádorových chemoterapeutík [14].

protinádorový liek	metabolická cesta/enzým	interindividuálna variabilita
6-merkaptopurín	inaktivácia pomocou tiopurínmetyltransferázy	> 30násobná
5-fluorouracil	inaktivácia pomocou dihydropyrimidíndehydrogenázy	10násobná
irinotekan	inaktivácia pomocou uridíndifosfátglukuronosyltransferázy 1A1	50násobná
cyklofosamid	aktivácia pomocou cytochrómu P450	4–9násobná

**Obr. 1. Genetický polymorfizmus v predikcii efektivity a toxicity liečby; voľne podľa [20].**

Relatívna dôležitosť genómu hostiteľa (tmavšia farba) a genómu tumoru (bledšia farba) je znázornená veľkosťou kruhu.

života s určitými modifikáciami stanovenými jednotlivými liečebnými protokolmi. Redukciu dávok cytostatík určujú používané liečebné schémy podľa stupňa myelosupresie a/alebo orgánovej dysfunkcie. Tieto zásady sú všeobecné a nezahŕňajú významnú interindividuálnu variabilitu v odpovedi na liečbu a v citlivosti na toxicitu protinádorovej liečby. Individualizácia liečby protinádorovými farmakami by mohla prispieť k zlepšeniu liečebnej odpovede a k redukcii toxicity.

V súvislosti s protinádorovou liečbou sú najdetailnejšie preštudované gény kódujúce enzýmy potrebné pre metabolizmus protinádorových chemoterapeutík: 6-merkaptopurínu, tioguanínu, irinotekanu a 5-fluorouracilu [8,9,11,12,15,16,17,20,22,26] (tab. 1).

U onkologických pacientov sú známe aj hereditárne alterácie zasahujúce do genetiky transportérov – v prípade metotrexátu [12,20,23]. V súvislosti s podávaním štandardných dávok metotrexátu, vinkristí-

nu, etopozidu (v mg/m²) deťskými pacientmi s leukémiami sa pozoruje až 10násobná interindividuálna variabilita v systémovej expozícii (vyjadrenou pomocou AUC – plochou pod krivkou, ktorá znázorňuje priebeh koncentrácie liečiva v krvi, v sére, plazme, moči v závislosti od času) [6].

Typy genetických polymorfizmov

Interindividuálna variabilita v odpovedi na podanú dávku liečiva a v toxicite môže byť vo významnej miere determinovaná polymorfizmami, ktoré sa týkajú genómu pacienta alebo genómu nádorových buniek.

Je známe, že na genetickej regulácii v dostupnosti protinádorového lieku do tumoru, v retencii a efluxe sa rovnakou mierou podieľajú gény pacienta (hostiteľa) aj gény nádorových buniek.

Genetické determinanty odpovede (senzitivity) na protinádorovú liečbu sa nachádzajú viac v genóme nádorových buniek ako v genóme hostiteľa.

Pri genetickej determinácii indukovanej toxicity liečby má podstatne významnejšiu úlohu genóm pacienta ako genóm nádorových buniek (obr. 1).

Tiopuríny

6-merkaptopurín (6-MP) a tioguanín (TG) patria k efektívnym antimetabolitom, používaným v liečbe leukémie a tiež pri liečbe autoimunitných ochorení. K toxickým prejavom patrí myelosupresia a mukozitída. 6-MP a TG sa stávajú aktívnymi až po metabolickej aktivácii na tiopurínové nukleotidy cestou hypoxantínfosfo-

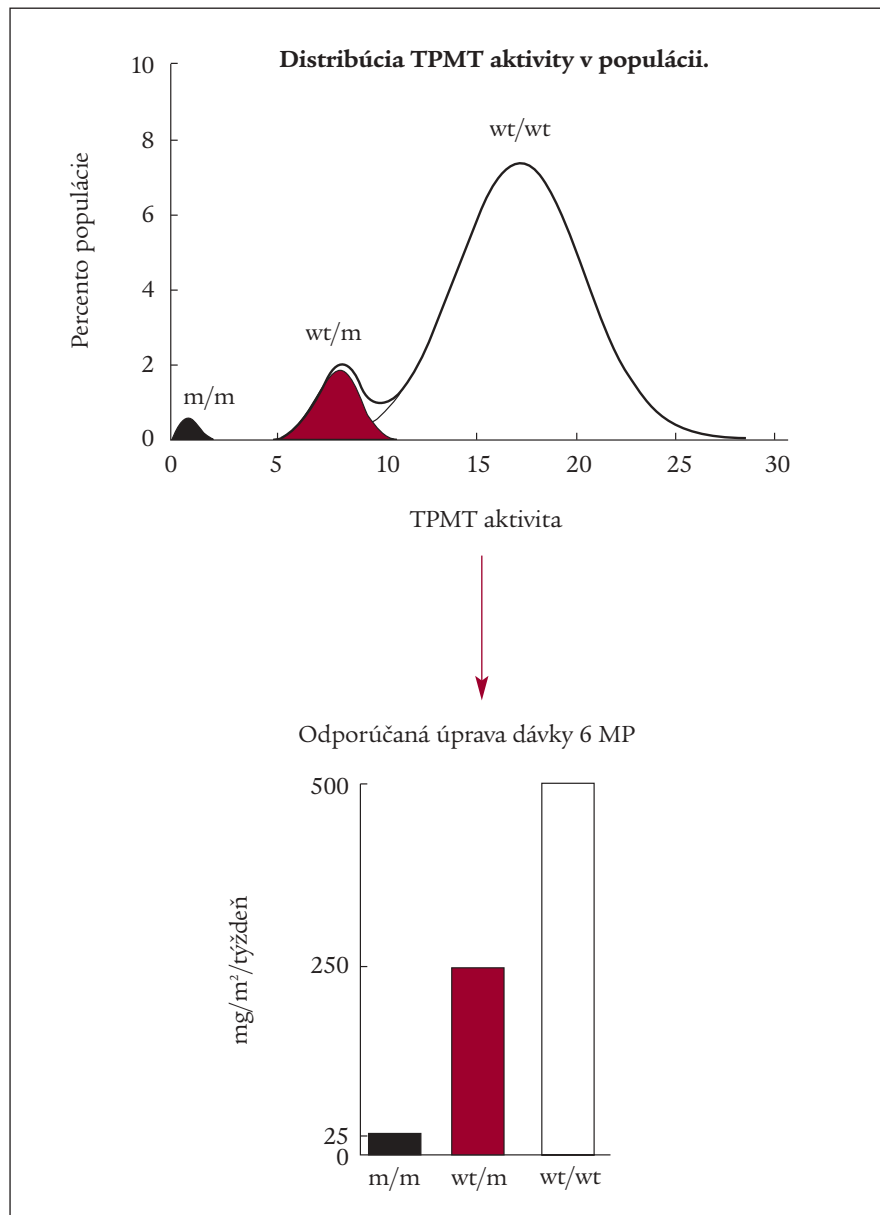
ribozyltransferázy (HPRT) s následnou inkorporáciou do DNA, čo sa prejaví antiproliferačným účinkom. Alternatívne môžu tieto lieky podliehať metylácii katalyzovanej pomocou tiopurinmetyltransferázy (TPMT) na 6-metyl-merkaptopurín (6-MeMP) alebo 6-metyltioguanín alebo môžu podliehať oxidácii pomocou xantínoxidázy (XO) na kyselinu 6-tiomočovú (6-TU).

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 životohrožujúca reakcia na podávanie 6-MP je popisovaná u pacientov s leukémiou už od 80. rokov minulého storočia. Za túto reakciu je zodpovedný gén kódujúci TPMT [15]. V súčasnosti je známych najmenej 10 variant TPMT génu, 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 [21]. V beľošskej populácii je najčastejšou abnormálnou variantou TPMT*3A.

Na základe genetických polymorfizmov je možné rozdeliť pacientov do troch rizikových skupín: štandardné riziko toxicity majú pacienti s normálnymi alelami TPMT génu (wild type/wild type – wt/wt), mierne zvýšené riziko majú pacienti s jednou defektnou alelou (s inaktivujúcou mutáciou wt/m) a extrémne vysoké riziko majú pacienti s obidvomi deficitnými alelami (inaktivujúce mutácie – m/m) (obr. 2) [7].

Približne 10 % beľošskej a černošskej populácie má intermediárnu TPMT aktivitu. Sú to nosiči heterozygotnej formy m/wt. Títo pacienti tolerujú približne 65 % štandardnej dávky merkaptopurínu. 0,3 % je



Obr. 2. Genetický polymorfizmus TPMT a odporúčaná úprava dávok; voľne podľa [14].

dincov beľošskej a černošskej populácie sú nosičmi homozygotnej formy inaktivujúcich variant TPMT génu (m/m). Títo pacienti vyžadujú signifikantnú redukciu štandardných dávok merkaptopurínu (1/10 až 1/15) [7,21].

Genotypizácia sa považuje za spoľahlivejšiu metódu predikcie zvýšenej toxicity než stanovenie aktivity TPMT v erytrocytoch u leukemických pacientov, ktoré je menej spoľahlivé aj vzhľadom na časté podávanie krvných náhrad [17].

Na základe poznania týchto skutočností podľa niektorých renomovaných odborníkov je potrebné genetické testovanie pred zahájením liečby 6-MP. Avšak postoj iných odborníkov ostáva skeptický. Oporcovia genetického testovania používajú najčastejšie argumenty týkajúce sa finančných nákladov (100–300 US \$ za test), technických problémov, otázok, ako by sa upravovali dávky liekov a tiež rizika vyplývajúceho z časového oneskorenia protinádorovej liečby [17].

K problematike genetického testovania v prevencii toxicity 6-MP diskutovali v júli roku 2003 pediatri z Onkologic Drugs Advisory Committee (ODAC), ktorý je poradným výborom FDA. Aj keď genetické testovanie pred podávaním 6-MP nebolo prijaté ako odporúčanie, na tomto zasadnutí sa objavil i nový argument pre zavedenie genetického testovania. V súvislosti so vznikom sekundárnych nádorov po liečbe 6-MP a ožarovaní kráňa. V štúdií Rellingovej et al sa uvádza, že polovica detí liečených pre akútnu lymfoblastickú leukémiu, u ktorých vznikli sekundárne mozgové nádory v priebehu 8 rokov po liečbe, mala aspoň jeden abnormálny gén pre TPMT [21]. Keďže TPMT deficiencie sa mohli spolupodieľať na vzniku sekundárnych malignít, genetické testovanie by pomohlo redukovať aj toto potenciálne fatálne riziko liečby.

Podľa dostupných informácií rutinné genetické testovanie TPMT génu u pacientov s ALL pred podaním 6-MP vykonávajú v súčasnosti pracoviská Mayo Clinic v Rochestri a St. Jude Children's Hospital v Memphise [17]. Evans et al poukazujú na to, že onkologickí pacienti sú liečení súčasne viacerými chemoterapeutikami. Pri myelosupresii sa v bežnej onkologickej praxi redukovujú dávky všetkých použitých chemoterapeutík. Týmto postupom pacient-homozygot s TPMT deficienciou je zbytočne ochudobnený o lieky, ktoré môže tolerovať a zároveň je neprimerane zaťažovaný podaním 6-MP, ktorý nemôže metabolizovať a ktorého dávky by mali byť redukované.

Otázka genetického testovania pred podávaním 6-MP nie je problémom iba pre onkológov. 6-MP a azatioprin (ktorý je v tele konvertovaný na 6-MP) sa používajú aj pri liečbe autoimunitných zápalových ochorení (ako ulceratívna kolitída, Crohnova choroba, reumatoidná artritída a ďalších). Najčastejšími záujmami o TPMT testovanie sú v súčasnosti gastroenterológia [1,17].

Irinotekan

Irinotekan je semisyntetický derivát alkaloidu kamptotecínu. Je inhibítorom topoizomerázy I. Používa sa u pacientov s pokročilým kolorektálnym karcinómom, karcinómom ezofágu, malígnymi lymfómami, karcinómami pľúc, krčka maternice, vaječníkov, so sarkómami mäkkých tkanív [13]. K typickým nežiaducim účinkom patrí myelotoxická a hnačka.

Aktivuje sa pôsobením enzýmu karboxylesterázy-2 na aktívnu formu 7-etyl-10 hydroxykamptotecín, SN-38 [9,22]. Tento metabolit zodpovedá za antineoplastický účinok, daný inhibíciou topoizomerázy I, pričom je 1000krát účinnejším inhibítorom topoizomerázy I ako irinotekan. Hlavnými degradačnými metabolickými cestami irinotekanu sú:

- oxidácia vlastného irinotekanu účinkom izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450 – CYP 3A4, čím sa znižuje jeho dostupnosť pre aktiváciu na SN-38;
- konjugácia aktívneho metabolitu SN-38 s kyselinou glukuronovou účinkom UDP-glukuronyltransferázy (UGT1A1).

Aktivita UGT1A1 javí populačnú variabilitu. Deficit tohto enzýmu zodpovedného za konjugáciu bilirubínu v pečeni sa klinicky manifestuje ako jeden z typov benígnej hyperbilirubinémie – Gilbertov syndróm. Génovým substrátom variability je rôzny počet opakujúcich sa sekvencií v promótorovej oblasti génu. V ázijskej populácii boli častejšie zistené mutácie v kódujúcich častiach génu [2].

U pacientov so zníženou konjugáciou aktívneho metabolitu SN-38 bola vyššia frekvencia nežiaducich účinkov (neutropénia, hnačka). Keďže Gilbertov syndróm je často poddiagnostikovaný a pomer konjugovaný/nekonjugovaný bilirubín sa nejavil ako vhodný marker toxicity, najvhodnejším spôsobom predikcie rizika liečby irinotekanom by mohla byť práve genetická analýza UGT1A1 génu [12].

Metotrexát

Metotrexát je jedným z najčastejšie používaných protinádorových liekov. Jeho klinický efekt bol dokázaný v liečbe akútnych lymfoblastických leukémií, nehodgkinských lymfómov, osteosarkómov, karcinómov prsníka, orofaryngeálnej oblasti a ďalších malignít. Používa sa aj v liečbe autoimunitných ochorení. K toxickým prejavom patria myelosupresia, GIT toxicita, ulcerácie sliznice a imunosupresia. Metotrexát patrí k anti-metabolitom. Je analógom kyseliny listovej a inhibítorom dihydrofolát-reduktázy, ktorá konvertuje dihydrofolát na tetrahydrofolát. Tetrahydrofolát je nosičom metylovej skupiny, ktorá po naviazaní na dUMP vytvára dTMP. Spomalenie tvorby dTMP limituje schopnosť nádorových buniek deliť sa.

Vo folátovom metabolizme boli demonštrované vzájomné prepojenia viacerých génov pre kľúčové proteíny. 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 génu (G80A) pre transportér RFC (reduced folate carrier). U pacientov-homozygotov s genotypom G80AA sa zisťujú vyššie hladiny metotrexátu v sére ako u pacientov s inými genotypmi. Súvisí to so zníženým vstupom metotrexátu do bunky. Zvýšenú senzitivitu na toxicitu metotrexátu majú tiež leukemickí pacienti s nadpočetným 21. chromozómom [4]. Táto skutočnosť je známa takmer 20 rokov [19]. Nedávno sa zistilo, že vysoká toxicita metotrexátu u detí s Downovým syndrómom súvisí s obsahom nadpočetného génu pre transportér RFC [18].

Ďalším významným proteínom vo folátovom metabolizme je regulačný enzým metyléntetrahydrofolát-reduktáza (MTHFR) [10,23]. Gén pre

MTHFR má dve varianty – C677T a A1298C. Zvýšená toxicita metotrexátu bola popísaná u pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou po transplantácii hematopoetických buniek. Pacienti s homozygotnou variantou genotypu C677TT (36/220 pacientov) mali častejšie mukozitídu a pomalšiu úpravu počtu trombocytov v porovnaní s pacientmi s normálnym genotypom alebo s heterozygotnou variantou genotypu C677CT [10]. Polymorfizmy v géne C677T boli zistené aj u pacientov s kolorektálnymi polypmi a karcinómom hrubého čreva, s defektami neurálnej trubice a kardiovaskulárnymi ochoreniami [23].

5-fluorouracil

5-fluorouracil (5-FU) je hlavný predstaviteľ pyrimidínových antimetabolitov. Používa sa v liečbe kolorektálneho karcinómu, karcinómu prsníka, karcinómov orofaryngeálnej oblasti, karcinómov obličky, pľúc, močového mechúra, žalúdka, pečene, pankreasu. K toxickým účinkom patrí myelotoxicita, stomatitída, gastrointestinálna toxicita, kardiotoxicita a neurotoxicita [13].

5-FU je typickým príkladom toho, ako zasahujú genetické polymorfizmy do toxicity (v súvislosti s dihydropyrimidíndehydogenázou) a tiež efektivity liečby (v súvislosti s tymidylátsyntázou).

Dihydropyrimidíndehydogenáza

Už od roku 1985 je známe, že znížená schopnosť inaktivovať 5-FU má hereditárny pôvod a môže viesť k intolerancii. 80–90 % dávky 5 FU podlieha inaktivácii v pečeni účinkom dihydropyrimidíndehydogenázy (DPD) za vzniku 5-fluoro-5,6 dihydrouracilu (5-FUH2). DPD sa v menšej miere nachádza aj v iných tkanivách.

Kompletný deficit DPD aktivity je prítomný u približne 0,1 % populácie. Čiastočný deficit v aktivite DPD sa zisťuje u 3–5 % jedincov [12]. Doteraz bolo opísaných viac ako

30 mutácií v DPD géne [8]. DPD genotyp sa vyznačuje autozomálne recesívnym typom dedičnosti. Inaktivácia jednej alely vedie k zníženiu DPD aktivity na 50 %, čo je postačujúce na vznik toxických komplikácií [12]. U DPD-deficientných pacientov sa vyskytujú myelosupresie, neurologická toxicita a gastrointestinálna toxicita (3. až 4. stupňa). Toxické komplikácie si obvyčajne vyžadujú prerušenie liečby, empirickú redukciu dávok alebo alternatívnu chemoterapiu. V súvislosti s inaktivitou DPD boli popísané aj prípady úmrtí na toxické komplikácie [12].

V kódujúcej a promótorovej oblasti DPD génu bolo doteraz popísaných najmenej 20 mutácií. Klinicky relevantná je najmä mutácia DPYD*2A (alterácia G > A v intróne 14, tzv. splice site polymorfizmus). Nedávno bola zistená výrazná falošná negativita DPYD ako prediktora 5-FU toxicity [8].

Tymidylátsyntáza

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

V súvislosti s promátorom génu pre tymidylátsyntázu (promotor-enhancer region – TSER) je známych viacero variant od TSER*2 do TSER*9. Najčastejšie sa vyskytujú varianty TSER*2 a TSER*3 – 2rpt alebo 3rpt varianty („double tandem“ alebo „triple tandem“ 28 sekvencií párov báz). Pacienti-homozygoti (2 rpt/2rpt) mali nižšiu expresiu TS, vyššiu senzitivitu na liečbu 5-FU za cenu signifikantnejšej toxicity v porovnaní s pacientmi s 3 rpt/3rpt genotypom [11]. Autori Villafranca et al v štúdiu 65 onkologických pacientov liečených chemoterapiou a radiačnou liečbou zistili, že pozitívna odpoveď na liečbu sa zaznamenala

u 22 % pacientov s homozygotnou formou TSER*3 a u viac ako 60 % pacientov s aspoň jednou alelou TSER*2. Je pravdepodobné, že v klinickej praxi sa uplatní genotypizácia aj s využitím iných variant TS génu a ďalších génov. Vo farmakologickej kaskáde 5-FU je zapojených viac ako 29 génov, ktorých genetické variácie môžu ovplyvňovať protinádorovú odpoveď alebo toxicitu liečby.

Ďalší výskum sa bude orientovať na hľadanie súvislostí genetických polymorfizmov a odpovede na alkylčné látky a platinové chemoterapeutiká (cisplatinu, karboplatinu a oxaliplatinu). Najnovšie štúdie poukazujú na skutočnosť, že v predikcii liečebnej odpovede na podávanie platinovej chemoterapie môže byť užitočné poznanie genetických variácií v génoch, kódujúcich proteíny dôležité pre reparáciu DNA (xeroderma pigmentosum group D, XPD a excision repair cross complementing group 1, ERCC1) a tiež v génoch pre glutatión-S-transferázu P1 (GSTP1).

V súvislosti s liečebnou odpoveďou na podávanie modulátora estrogénových receptorov v prsnej žľaze tamoxifenu sa začínajú študovať polymorfizmy v géne pre sulfotransferázu, najmä v izoforme SULT1A1.

Na objasnenie možných farmakogenetických súvislostí sú potrebné prospektívne klinické štúdie.

Genetická instabilita podmienujúca toxicitu chemoterapie

Vyššiu vnímavosť na toxické komplikácie protinádorovej liečby majú aj pacienti so syndrómom genetickej instability (napríklad Nijmegen breakage syndrómom) aj leukemickí pacienti s prítomnosťou komplexných chromozomálnych zmien (s prítomnosťou 3 a viac chromozomálnych abnormalít) [23].

Poznanie mutácií v jednotlivých kandidátnych génoch nám v súčasnosti nedovoľuje uspokojivo pochopiť zložitú procesov zodpovedných za toxicitu a účinnosť liečby. Do úva-

hy bude nevyhnutné vziať aj detailnejšie poznatky o polygénnnej podmienenosti komplexného systému biologických a farmakologických kaskád (tzv. pathway approach).

Pri identifikácii kľúčových enzýmov vo farmakogenetických kaskádach sú sľubné výsledky získané v experimentálnych podmienkach na myšiach.

Genotypizáciu bude potrebné dopĺňať aj „microarray“ technológiami zameranými na kompletnú expresiu génov a proteínov. Dôležité budú aj poznatky o možných variáciách vo funkciách a stabilite proteínov, vo variáciách skladania proteínov do trojrozmernej štruktúry [23]. Neustále bude tiež potrebné dopĺňať patofyziologické poznanie funkčných zmien podmienených genetickými variáciami, aby sme sa vyhli pojmu ako „polymorfizmus s neznámymi následkami“.

Klinické využitie genotypizácie v oblasti účinkov liekov bude závisieť nielen na postoji a možnostiach lekárov, ale aj na požiadavkách pacientov, ktorí môžu byť ohrození rizikami toxicity alebo rezistenciou na liečbu [17]. Očakáva sa, že zo strany pacientov (u detských pacientov zo strany ich rodičov) bude dopyt po využívaní nových technológií pri selekcii účinnej terapie s minimálnou toxicitou narastať.

Podakovanie: Práca bola čiastočne financovaná z grantu VEGA MŠ SR a SAV 1/1160/04.

Literatúra

1. Baker DE. Pharmacogenomics of azathioprine and 6-mercaptopurine in gastroenterologic therapy. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3(3): 150–157.
2. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333(18): 1171–1175.
3. Davies SM, Robison LL, Buckley JD et al. Glutathion-S-transferase polymorphisms and outcome of chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1279–1287.
4. Dordelmann M, Schrappe M, Reiter A et al. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Berlin-Frankfurt-Munster Group. *Leukemia* 2000; 14(5): 943–944.
5. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 538–549.
6. Evans WE. Clinical pharmacology of childhood ALL: Is the same dose optimal for everyone? *Med Ped Oncol* 1999; 33(3): 191.
7. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286(5439): 487–491.
8. Goetz M. P., Ames M. M., Weinshilboum R. M.: *Primer on Medical Genomics Part XII*. Mayo Clin Proc 2004; 79: 376–384.
9. Humerickhouse R, Lohrbach K, Li L et al. Characterization of CPT-11 hydrolysis by human liver carboxylesterase isoforms hCE-1 and hCE-2. *Cancer Res* 2000; 60(5): 1189–1192.
10. Chiusolo P, Reddicono G, Casorelli I et al. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Ann Oncol* 2002; 13(12): 1915–1918.
11. Iqbal S, Lenz HJ. Targeted therapy and pharmacogenetic programs. *Cancer* 2003; 97: 2076–2078.
12. Innocenti I, Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenomics of chemotherapeutic agents in cancer treatment. In: Licinio J, Ma-Li Wong. *Pharmacogenomics. The Search for Individualized Therapies*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag 2002: 283–303.
13. Jurga L et al. *Klinická onkológia a rádioterapia*. Bratislava: Slovak Academic Press 2000.
14. Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics of cancer therapy: getting personal. *Am J Hum Genet* 1998; 63(1): 11–16.
15. Krynetski EY, Evans WE. Drug methylation in cancer therapy: lessons from the TPMT polymorphism. *Oncogene* 2003; 22(47): 7403–7413.
16. Krynetski EY, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology* 2000; 61(3): 136–146.
17. Marshall E. Preventing toxicity with a gene test. *Science* 2003; 302(5645): 588–590.
18. Mihál V, Hajdúch M, Jarošová M. Influence of genetic background on effectiveness/toxicity of current anti-cancer therapy. *Klin Onkol* 2000; 13(6): 183–187.
19. Perlík F. Nežádoucí účinky a lékové interakce. *Čas Lék Čes* 2004; 143: 110–113.
20. Relling MV, Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 99–108.
21. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; 354(9172): 34–39.
22. Rivory LP, Bowles MR, Robert J et al. Conversion of irinotecan (CPT-11) to its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin (SN-38), by human liver carboxylesterase. *Biochem Pharmacol* 1996; 52(7): 1103–1111.
23. Ulrich CM, Robien K, McLeod HL. Cancer pharmacogenetics: polymorphisms, pathways and beyond. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(12): 912–920.
24. Valočik G, Rosochová I, Kovács L. Vplyv polymorfizmu ACE génu na funkciu ľavej komory u chorých s diabetom 2. typu. *Vnitr Lék* 2003; 49(3): 181–184.
25. Zaloudik J. Predictors or statistics versus individual effects of chemotherapy. *Vnitr Lék* 2002; 48(11): 1001–1003.
26. Zaloudik J. Do we need predictive oncology? *Acta Chemotherapeutica* 2003; 12(5): 22–23.
27. Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA et al. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylat syntase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1779–1786.

doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.
www.fmed.uniba.sk
e-mail:
beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce: 17. 5. 2004
Přijato po recenzi: 6. 9. 2004