Farmakogenetika: primjer individualiziranog liječenja raka dojke

Matišić, Mirta

Undergraduate thesis / Završni rad

2010

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:601908

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

Farmakogenetika: primjer individualiziranog liječenja raka dojke

Pharmacogenetics: an example of individualized treatment of breast cancer

SEMINARSKI RAD

Mirta Matišić
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: Doc.dr.sc.Vlatka Zoldoš

Zagreb, 2010.

SADRŽAJ:

1. FARMAKOGENETIKA.....3
1.1. Uvod.....3
1.2. Genski polimorfizam i genotipizacija.....3
1.3. Enzimi uključeni u metabolizam lijekova.....7
1.4. Enzimi faze I: superporodica citokroma P-450.....7

2. RAK DOJKE.....8
2.1. Uvod.....8
2.2. Rizični čimbenici.....9
2.3. Podjela tumora dojke.....10
2.4. Klinička slika.....10
2.5. Liječenje.....10
2.6. Molekularno-genetička osnova raka dojke.....12

3. FARMAKOGENETIKA TAMOKSIFENA.....13
3.1. Uvod.....13
3.2. Metabolizam tamoksifena i mehanizam akcije.....14
3.3. Efekti polimorfizma u genu *UGT* na glukuronidaciju tamoksifena.....16
3.4. Genetička varijabilnost gena CYP2D6 i ishod tretmana tamoksifenom.....18

4. ZAKLJUČAK.....19

5. LITERATURA.....20

6. SAŽETAK.....22

7. SUMMARY.....22

1. FARMAKOGENETIKA

1.1. Uvod

Farmakogenetika je grana genetike koja proučava vezu između genetičke sklonosti pojedinca i njegove sposobnosti da metabolizira određeni lijek ili strani spoj, odnosno proučava utjecaj individualnih genetičkih varijacija na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova, tj. na učinkovitost i nuspojave lijekova na pojedinca. Datira od početka 20. stoljeća, a snažan razvoj ove discipline započeo je sedamdesetih godina prošlog stoljeća. Farmakogenetika postaje sve bitnija u kliničkoj praksi, a u dolazećim godinama predviđa joj se još značajnija uloga u individualnom odabiru lijeka u liječenju raznih bolesti.

1.2. Genetički polimorfizam i genotipizacija

Nasljedna bolest alkaptonurija rijedak je poremećaj metabolizma koji nastaje zbog manjka oksidaze homogentizinske kiseline. Upravo na toj bolesti uspostavljen je koncept kemijske individualnosti odnosno drugačijeg metaboliziranja tvari koje unosimo u organizam. Razlike u metabolizmu lijeka mogu dovesti i do teške toksičnosti ili do neuspjeha terapije i to zbog promjene odnosa doze i koncentracije farmakološki djelatnog lijeka u krvi. Ova je pojava posljedica promjena u genima koji kodiraju enzime uključene u metabolizam lijeka (genetički polimorfizam).

Gotovo svi lijekovi mogu izazvati toksične ili bar neželjene nuspojave iako se to događa u malom postotku u populaciji. Ponekad se lijek uzet u normalnoj dozi ubrzo u cirkulaciji nađe u visokoj koncentraciji što je posljedica varijabilnosti odgovora na terapiju.

Do ove varijabilnosti može doći zbog:

1) prolaznih uzroka (inhibicija ili indukcija enzima drugim lijekovima)
2) stalnih uzroka (genetički polimorfizmi, mutacije) i to u:
   a) specifičnim genima koji kodiraju specifične enzime koji su uključeni u metabolizam lijeka
   b) genima koji kodiraju za receptore na koje se lijek veže
   c) genima koji kodiraju za druge uključene proteine; npr. enzime koji kataliziraju postranslacijske promjene novonastalih proteina.

Razvoj farmakogenetike pružio je kliničkom laboratoriju još jedan dijagnostički postupak - ispitivanje farmakogenetičkog polimorfizma (genotipizacija). Ovaj pojam obuhvaća analizu DNA, odnosno analizu alela gena koji kodiraju za proteine, ili u ovom slučaju enzime uključene u metabolizam lijekova, a u konačnici se dobiva informacija o genotipu neke osobe iz kojeg

proizlaze njegove fenotipske osobine (u ovom slučaju preosjetljivost na određeni lijek). Genotipizacija polimorfnih alela i točno određivanje fenotipa ispitanika omogućuje odabir optimalne doze lijeka. Time se sprečavaju neželjene reakcije ili terapijske pogreške uslijed premale ili prevelike doze primjenjenog lijeka.

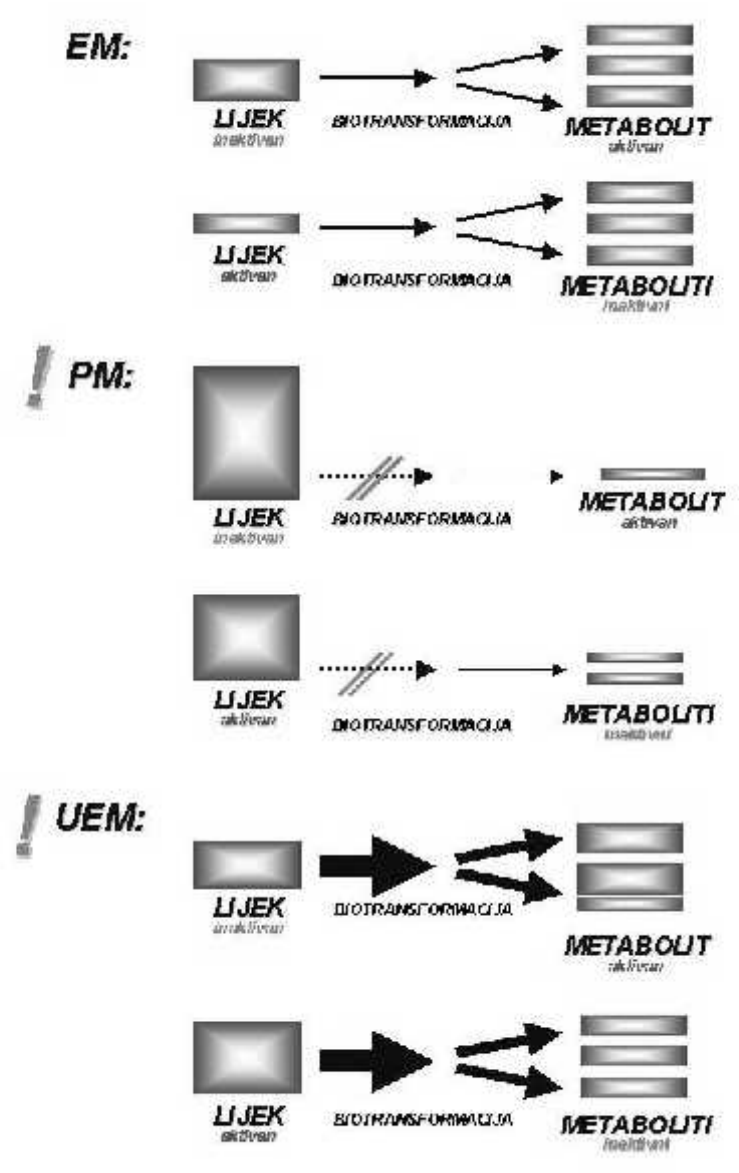
Metabolizam svakog lijeka na kraju rezultira detoksifikacijom i njegovim uklanjanjem iz organizma ili aktivacijom inaktivnog oblika lijeka (engl. *Prodrug* – inaktivni oblik lijeka koji nema farmakološko djelovanje, a koji unutar biološkog sistema, uz pomoć metaboličkih enzima biva preobražen u formu koja ima farmakološko djelovanje) u biološki aktivno terapijsko sredstvo ili pak u toksin koji se opet daljnjim metabolizmom priprema za uklanjanje iz organizma. Pojedini enzimi odgovorni za aktiviranje i metabolizam kako lijekova tako i drugih spojeva pokazuju velike interindividualne varijacije u ekspresiji ili u katalitičkoj aktivnosti. Genetički polimorfizam se na temelju sposobnosti metaboliziranja lijekova povezuje s četiri vrste fenotipa (slika 1.):

a) Fenotip ekstenzivnog metabolizma (engl. *extensive metabolism* - EM) - prisutan je u normalnoj populaciji; proizlazi iz genotipa divljeg tipa (WT/WT).

b) Fenotip srednjeg metabolizma (engl. *intermediate extensive metabolism* - IEM) - metabolizam može biti normalan ili smanjen. Prisutan je u heterozigota za inaktivirajuću mutaciju (jedan alel je funkcionalan, drugi inaktivan); proizlazi iz genotipa WT/wt.

c) Fenotip slabog metabolizma (engl. *poor metabolism* - PM) - tipično autosomno recesivno svojstvo kojeg karakterizira nakupljanje lijeka jer ga je organizam nesposoban metabolizirati. Ovaj je fenotip rezultat mutacije u oba alela odgovorna za ekspresiju enzima, pa je stoga enzim potpuno inaktivan; proizlazi iz genotipa wt/wt.

d) Fenotip ultraekstenzivnog tipa (engl. *ultraextensive metabolism* - UEM) - rezultira pojačanim metabolizmom lijeka. Ovo je autosomno dominantno svojstvo i nastaje kao posljedica amplifikacije gena (Linder i sur. 1997, Štefanović i sur. 2003).



Slika 1. Moguće posljedice različitog fenotipa na bioraspoloživost lijeka u cirkulaciji - veličina pravokutnika proporcionalna je koncentraciji lijeka. EM fenotip odnosi se na normalni metabolizam lijeka. PM fenotip: u slučaju inaktivnog oblika lijeka, dolazi do nakupljanja istoga nakon svake terapijske doze zbog njegove spore biotransformacije. Uz to izostaje željeni učinak lijeka, a raste učinak neželjenih nuspojava. Lijek se tek biotransformacijom aktivira, tj. prelazi u farmakološki aktivan oblik. U slučaju da se biotransformacijom aktivni lijek inaktivira, potrebno je smanjiti terapijsku dozu lijeka jer se već pri standardnim dozama ulazi u područje toksičnosti. UEM fenotip: u slučaju pojačanog metabolizma lijeka dolazi do pojačane biotransformacije istoga zbog amplifikacije gena koji kodiraju za proizvodnju enzima koji sudjeluju u metabolizmu lijeka. Ukoliko je lijek inaktivan u uzetom obliku, pojačanom transformacijom prevest će se u aktivan metabolit, za razliku od aktivnog lijeka koji biotransformacijom prelazi u inaktivne metabolite.
(Štefanović 2003)

Moguće su slijedeće kliničke posljedice ovako izmijenjenog genotipa iz kojeg slijedi odgovarajući fenotip:

a) Pojačana aktivnost lijeka - moguć fatalni ishod (npr. suksametonij - depolarizirajući mišićni relaksans koji učinke ostvaruje kompeticijom s acetilkolinom za kolinergične receptore, te zbog većeg afiniteta za receptore i zbog otpornosti na acetilkolinesterazu uzrokuje dulju depolarizaciju od samog acetilkolina, što u početku rezultira prolaznim mišićnim trzajevima, nakon čega se mišići opuštaju; suksamentonij u omjeru 1:2000 izaziva paralizu disanja): PM + aktivni lijek; UEM + inktivni oblik lijeka;

b) Nema aktivacije lijeka – slijedi terapijski neuspjeh – npr. izostaje analgetski učinak kodeina (jer se ne prevodi u morfin): UEM + aktivni lijek; PM + inaktivni oblik lijeka;

c) Veza genotipa s drugim bolestima – npr. sklonost određenim malignim bolestima, kronične bolesti, izloženost toksičnim tvarima…(UEM, PM).

Farmaceutske kompanije danas provode velika pretraživanja populacije pokušavajući pri tom odrediti:

a) koja će skupina najprimjerenije odgovarati na novi lijek (s obzirom na rasu, geografsko porijeklo);

b) izdvojiti jedinke s mogućim popratnim reakcijama te odrediti postotak populacije koji neprimjereno odgovara na novi lijek.

Liječnici teže ciljanoj genotipizaciji pojedinih pacijenata - time se liječniku pomaže izabrati lijek za pacijente kojima treba dugotrajnija terapija (npr. terapija antihipertenzivima, neurolepticima, psihoaktivnim lijekovima itd.). Time se smanjuje potrošnja odabranih lijekova, i konačno, značaj za bolesnika proizlazi iz koristi od pravilnog liječenja. Važna je i činjenica da jednom učinjena genotipizacija vrijedi do kraja života. Dakle, klinička je korist genotipizacije u preciznijem doziranju, utvrđivanju rizika od neželjenih nuspojava, te predviđanju terapijskog neuspjeha/otpornosti na lijek, a krajni je cilj genetički profil bolesnika iz kojeg proizlaze farmakokinetički, farmakodinamički i dijagnostički parametri:

1.Genotipizacija PM i UEM - pomaže u odabiru doze lijekova izrazito uske terapijske širine, te otkrivanju bolesnika koji imaju povećani rizik od bolesti induciranih tvarima iz okoliša, najčešće potencijalnim karcinogenima.

2. Farmakodinamičko genotipiziranje – farmakodinamika proučava fiziološke i biokemijske efekte te mehanizme djelovanja lijeka, dok pod pojmom genotipiziranje podrazumijevamo identifikaciju mutacija gena te prepoznavanje homozigotnih ili heterozigotnih nosioca mutiranih alela koji rezultiraju određenim fenotipom. To znači da se farmakodinamičkim genotipiziranjem

nastoje izraditi profili gena koji kodiraju za enzime koji predstavljaju receptore lijeka te druge enzime koji sudjeluju u metabolizmu lijeka.
3. Uspostavljanje veze između dijagnoze i izbora lijeka. Što se više produbljuje znanje o molekularnim osnovama bolesti, genima i polimorfizmu tih gena to će liječniku biti lakše odabrati pravilnu terapiju. Iz svega navedenog vidljiv je značaj farmakogenetike u modernoj medicini i farmakoterapiji. Ipak, danas se još uvijek premalo zna o povezanosti genotipa i učinku lijekova, te se ovo područje genetike intenzivno istražuje.

1.3. Enzimi uključeni u metabolizam lijekova

Enzimski sustavi metaboliziraju lijekove (i sve druge tvari unijete u organizam) u citoplazmi (i u endoplazmatskom retikulumu) većine tkiva i organa, no daleko najveći dio metabolizma odvija se u jetri (500 - 600 x veći kapacitet od drugih tkiva kao što su bubreg, crijeva, pluća, koža...). Enzimske sustave čine enzimi reakcija faze I (oksidacijski) ili faze II (konjugacijski). Prilikom postupne razgradnje lijeka u topljivije - lakše izlučive spojeve, u tim dvjema fazama dolazi do niza reakcija: npr. kroz reakcije oksidacije, redukcije hidroksilacije i hidrolize, enzimi faze I stvaraju hidrofilne funkcionalne skupine koje mogu naknadno služiti i kao mjesta za konjugaciju glukuronske kiseline, sulfata ili glutationa, koje pak kataliziraju enzimi faze II.

Gotovo 90% funkcije enzima faze I obavlja sustav citokroma P450, dok preostalih 10% obavljaju svi drugi enzimi (dehidrogenaze, FAD monooksigenaze…). Enzimi faze II dodatno modificiraju strukturu lijeka i time pojačavaju njegovu topljivost (NAT2, GST, UDP-glukuronil transferaze, sulfotransferaze).

1.4. Enzimi faze I: superporodica citokroma P-450

Enzimska skupina citokroma P450 (CYP) najvažniji je enzimski oksidativni sustav uključen u metabolizam velikog broja lijekova. Više od trideset izoenzima otkriveno je do danas u čovjeka. Svaki od njih pokazuje različitu katalitičku aktivnost i jedinstveno djelovanje. Neki od njih su polimorfni što znači da postoje različite enzimske forme jednog te istog enzima u ljudskoj populaciji, stoga postoje osobe u kojih su određeni enzimi više ili manje aktivni (npr. brzi i spori acetilatori kod enzima N-acetil transferaze). Glavni put faze I metabolizma lijeka je oksidacija monooksigenazama miješane funkcije sustava citokroma P-450 (CYP), smještenim unutar endoplazmatskog retikuluma. U ljudi je opisano 30-ak i više različitih oblika P-450, svaki od njih

zasebne katalitičke specifičnosti i jedinstvene regulacije. Zbog raznolikosti ove porodice proteina (hem tiolata) postoji jedinstven sustav nazivlja temeljen na identitetu aminokiselinskog slijeda. Primjerice, CYP1A2 je izoforma 2, podporodice A, uključene u porodicu 1 CYP. Gen koji kodira ovaj enzim označen je kao CYP1A2 (http://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome_P450,_family_1,_member_A1, Štefanović 2003).

Već je naglašeno kako je genski polimorfizam povezan s četiri vrste fenotipa koji se međusobno razlikuju prema sposobnosti metaboliziranja lijeka. Stoga razlikujemo fenotipove sa snažnom, odnosno željenom (EM), srednjom (IEM), sporom (PM) ili presnažnom (UEM) sposobnošću metaboliziranja lijeka koji rezultiraju normalnom, povišenom, visokom, ili niskom koncentracijom lijeka u krvi tijekom provođenja terapije.

Postoje čvrsti dokazi da genski polimorfizam enzima uključenih u metaboliziranje lijekova te potencijalnih karcinogena, igra značajnu ulogu u nepoželjnim učincima terapijskih sredstava ili učestalosti raka. Stoga je razumljiva klinička vrijednost genotipizacije ne samo u slučaju citokroma već i drugih gena čije bi promjene mogle imati značajan udio u nastajanju raznih bolesti kao što je primjerice rak.

2. RAK DOJKE

2.1. Uvod

Rak dojke je najčešći zloćudni tumor u žena. Svaka će deseta žena tijekom svog života dobiti rak dojke. 30% svih tumora odnosi se na rak dojke u žena, a 15% svih smrti od raka odnosi se na smrt od raka dojke. Incidencija raka dojke posebno se povećava u žena u postmenopauzi. Oko 40-50% svih bolesnica razviti će metastasku bolest, sa srednjim vremenom preživljenja od 18 do 30 mjeseci nakon utvrđivanja metastaza. Rak dojke metastazira u različite organske sustave: kosti (20-60%), pluća i pleura (15-25%), središnji živčani sustav (5-10%), jetru (5-15%), te loko-regionalno (lokalno širenje oko primarnog mjesta pojavljivanja tumora) u 20-40% slučajeva. Prema epidemiološkim podacima od bolesnica s novodijagnosticiranim rakom dojke oko 81% ima rani stadij raka, a 19% uznapredovali . Oko tri četvrtine bolesnica u ranom stadiju nalazi se u postmenopauzi. Približno 75% svih tumora dojke sadrže receptore na estrogen (ER+) i kandidati su za hormonsku terapiju (Šamija i sur. 2000).

2.2. Rizični čimbenici

Starija je životna dob najveći čimbenik rizika za nastanak raka dojke. Dok je rak dojke iznimno rijetka pojava u žena mlađih od 20 godina, u dobi od 80 godina od raka dojke oboli oko 200-300/100.000 žena. Učestalost raka dojke počinje zamjetinje rasti s dobi od 35 do 40 godina, te incidencija kontinuirano raste sa životnom dobi žene.

Dokazano je da žene koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu imaju veći rizik za nastanak raka dojke. Tako žene kojima je majka ili teta oboljela od raka dojke (prva rodbina) imaju procijenjeni relativni rizik za nastanak raka dojke 8 puta veći od slične populacije žena bez obiteljske anamneze raka dojke (Šamija i sur. 2006). Otkrivena su dva supresorska gena; *BRCA1* i *BRCA2* (eng. *Breast Cancer* 1 i 2) koji su dovedeni u izravnu vezu s nastankom nekih od obiteljskih tumora dojke (Struewing i sur. 1997). Žene s mutacijom u jednom ili oba gena imaju značajnu vjerojatnost da će oboljeti od raka dojke (~90%), za razliku od normalne populacije u koje je vjerojatnost nastanka raka dojke vrlo mala (10 %).

Ranija trudnoća i porođaj također imaju protektivnu ulogu u nastanku raka dojke. Tako žene koje imaju prvi porođaj u dobi iznad 30-35 godina imaju i 4 x veći rizik nastanka raka dojke u odnosu prema populaciji žena koje su imale prvi porođaj u dobi od 20 do 25 godina. Broj porođaja je obrnuto proporcionalan s nastankom tumora, no njegov je utjecaj na nastanak raka dojke znatno manji od dobi pri prvom porođaju. Nerotkinje isto tako imaju 4 x veću učestalost raka dojke od žena koje su rađale djecu.

Žene s ranom menarhe i kasnom menopauzom imaju povećan rizik nastanka tumora (2-3 x). Dob pri menopauzi i menarhe, prvom porođaju, te broj porođaja su izravno povezani s istom patofiziološkom podlogom – izloženošću djelovanja estrogena. (Bemstein i sur. 1993). Što je dulja izloženost djelovanju estrogena veća je vjerojatnost nastanka raka dojke.

Ionizirajuće zračenje, dijagnostičko ili terapijsko, povećava rizik nastanka raka dojke osobito ukoliko se ordinira mlađim ženama (Henderson i sur. 2010). Također postoji pozitivna sprega između pretilosti i nastanka tumora kod žena u postmenopauzi. Patofiziološka podloga leži u većoj izloženosti estrogenima kod pretilih žena.

U prošlosti se smatralo da uzimanje oralnih kontraceptiva uzrokuje veću incidenciju nastanka raka dojke, osobito ukoliko su žene uzimale kontraceptive prije dobi od 25 godina i u vremenu duljem od 4 godine. Novija istraživanja pokazuju kako uzimanje oralnih kontraceptiva ne predstavlja rizični faktor u nastanku tumora (Braendle i sur. 2009).

2.3. Podjela tumora dojke

Epitelijalni karcinomi dojke dijele se u dvije velike skupine : neinvazivne i invazivne karcinome dojke. Neinvazivni karcinom koji su ograničeni samo na proliferaciju zloćudnih stanica unutar kanalića, a bez prodora bazalne membrane čine 10 do 15% svih karcinoma dojke. To su lobularni (LCIS – engl. *Lobular carcinoma in situ*) i duktalni karcinom *in situ* (DCIS – engl. *Ductal carcinoma in situ*), te Pagetova bolest bradavice. Invazivni karcinomi čine 80 do 85% tumora, a najčešći je duktalni invazivni karcinom (60 do 70% svih karcinoma dojke). Ostali oblici su mucinozni, medularni, papilarni i dr.

2.4. Klinička slika

Rak dojke je bolest koja se dugo razvija prije nego što postane klinički manifestna. Prosječno trajanje života u bolesnica koje odbiju liječenje iznosi 2,5 do 3 godine, no nisu rijetki slučajevi gdje su bolenice živjele bez terapije i 20 godina. Rak dojke je tumor sporijeg rasta i pokazalo se da se u prosjeku poveća tri puta u godinu dana. Smatra se da prosječnom tumoru treba 10 godina da od jedne stanice naraste na veličinu od 1 cm. Mikrometastaze se počinju širiti u posljednje tri do četiri godine pretkliničkog razdoblja, kada se broj tumorskih stanica procjenjuje na oko $10^{9.}$

Rak dojke se najčešće manifestira kao bezbolan čvor u dojci. Bol se pojavljuje kod 30% bolesnica. Osim navedenog zna se pojaviti smeđkasto-krvavi iscjedak iz dojke, povlačenje bradavice, te otekline, navlačenje kože i upala u području tumora. U slučaju uznapredovalih tumora klinička je slika više nego jasna; ulcerirani tumor koji zahvaća dio ili cijelu dojku sa širenjem u regionalne limfne čvorove.

2.5. Liječenje

Liječenje raka dojke je određeno stupnjem proširenosti tumorskih stanica. U slučaju lokalnog raka dojke cilj je izlječenje, dok je u slučaju proširenog (diseminiranog) raka dojke cilj osigurati maksimalnu duljinu života uz odgovarajuću kvalitetu istog.

U slučaju lokalnog raka inicijalni terapijski modalitet je kirurški zahvat. Cilj je kirurškog zahvata uklanjanje primarnog tumora te mogućih presadnica u limfnim čvorovima. Kirurgu se pruža mogućnost ordiniranja mastektomije (slika 2.) te poštednih operacija kao što su kvadrantektomija i segmentektomija (u kojima se uklanja samo dio dojke zahvaćen tumorom).

Nakon kirurškog zahvata i patohistološkog opisa tumora procjenjuje se stadij bolesti, odnosno stupanj vjerojatnosti pojave lokalnog recidiva ili diseminacije raka dojke. Kod bolesnica sa srednjim i visokim stupnjem ponovne pojave tumora potrebno je ordinirati adjuvantnu terapiju. Adjuvantna (zaštitna, sigurnosna) terapija definira se kao ona terapija koja se ordinira nakon primarnog zbrinjavanja tumora s ciljem uništavanja mogućih zaostalih nakupina tumorskih stanica (mikrozasada).



Slika 2. Prikaz mastektomije.
(http://www.chelationtherapyonline.com/PreventCancer/p1.htm)

Adjuvantna radioterapija se uvijek primjenjuje nakon poštednog kirurškog zahvata s ciljem sprječavanja ponovne pojave tumora u operiranoj dojci. Ordinira se doza od 50 Gy na cijelu dojku tijekom 25 frakcija, te nadomjestak na primarno sijelo tumora od 15 Gy tijekom 5 frakcija.

Adjuvantna hormonska terapija indicirana je u svake bolesnice s rakom dojke koja ima pozitivan nalaz hormonskih receptora (estrogenskih ili progesteronskih). Provodi se nakon primjenjene adjuvantne kemoterapije i radioterapije. Usporednom primjenom kemoterapijom i radioterapijom može doći do smanjena učinkovitosti kemoterapije i radioterapije. Naime, poznato je da hormonska terapija tamoksifenom direktno smanjuje učinkovitost nekih citostatika koji se koriste u liječenju raka dojke. Također, zaustavljanjem diobe stanica raka dojke, stavljanjem tumorskih stanica u G_0 fazu staničnog ciklusa, direktno se smanjuje učinkovitost kemoterapije i radioterapije (preventivno djeluju na stanice u diobi). Trenutno je zlatni standard adjuvantne hormonske terapije primjena tamoksifena u dozi od 20mg na dan u trajanju 5 godina. Na taj se način smanjuje rizik smrti od raka dojke za 26%, rizik lokalnog recidiva za 46%, te rizik pojave raka na drugoj dojci za 45%.

Adjuvantna kemoterapija se koristi kod svih bolesnica sa srednjim i visokim rizikom ponovne pojave bolesti. Sve bolesnice s pozitivnim limfnim čvorovima trebaju primiti adjuvantnu kemoterapiju. Adjuvantna kemoterapija se primjenjuje prije radioterapije i hormonske terapije odnosno prva u nizu adjuvantnog liječnja raka dojke. Danas se najčešće ordinira kemoterapija po FEC protokolu (kombinacija 5-fluorouracila, epirubicina i ciklofosfamida). Cilj liječenja bolesnica s metastatskim rakom dojke je maksimalno dugo preživljenje, vodeći pri tome brigu o kvaliteti života bolesnica. Koriste se različite terapijske opcije; kemoterapija, hormonska terapija, imunoterapija, radioterapija (Šamija i sur. 2000, http://www.medicina.hr/ clanci/rak%20dojke.htm)

2.6. Molekularno-genetička osnova raka dojke

Zloćudna preobrazba tkiva dojke, kao i ostalih tkiva, posljedica je aktivacije onkogena i inaktivacije tumor-supresorskih gena. Već su rane citogenetičke, a potom i molekularne analize tkiva raka dojke ili staničnih linija tumora dojke pokazale učestali gubitak heterozigotnosti dijelova kromosoma 1q, 3p, 6q, 7q, 8q, 9q, 11q, 15q, 16q, 17q, 17p, 18q te X-kromosoma (Kerangueven i sur. 1995). Kasnijim molekularno-genetičkim analizama neka su od tih mjesta genski identificirana. Tako je npr. vrlo rano postalo jasno da mjesto 18q označava gubitak gena *DCC*, dok mjesto 17p znači gubitak gena *p53* (Thompson i sur. 1993).

Tri najbolje proučena dijela kromosoma su 8q24, 11q13 i 17q12. Geni smješteni na tim mjestima su *myc* (kromosom 8), *PRAD1*/*ciklin D1* (kromosom 11.) i *erbB-2* (kromosom 17.). Geni *myc* i *D1* amplificirani su u oko 15% tumora dojke, a *erbB-2* u 20% tumora dojke (Hulit i sur. 2002). Te genetičke promjene, međutim, nisu naslijeđene već stečene.

Kao i u slučajevima drugih, čestih, tipova tumora, tako i u slučaju raka dojke 5 do 15% otpada na tzv. nasljedne ili obiteljske slučajeve, koji se nasljeđuju autosomalno. Kromosomske delecije u nasljednim tumorima često su tzv. „drugi“ događaj, čime se maskiraju recesivne mutacije određenog lokusa specifične za bolest. Za sada je najbolje proučen kromosom 17 koji nosi gene *p53* i *BRCA1* (Scully i sur. 1999). Gen *p53* najčešće je mutirani gen u sporadičnim oblicima raka dojke i jajnika. Mutacije ovog gena u zametnim stanicama odgovorne su, međutim, za samo 1% svih nasljednih tumora dojke.

Prekomjerna ekspresija proteina p53 zabilježena je u 13% karcinoma dojke *in situ*, u 17% tumora s obje komponente (intraduktalnom i invazivnom) te u 50% invazivnih karcinoma. U

raznim je stadijima pokazano da su mutacije gena *p53* bile povezane s visokom učestalošću smrtnosti, odnosno pojačanom proliferacijom stanica, ranim recidivom i ranom smrću.

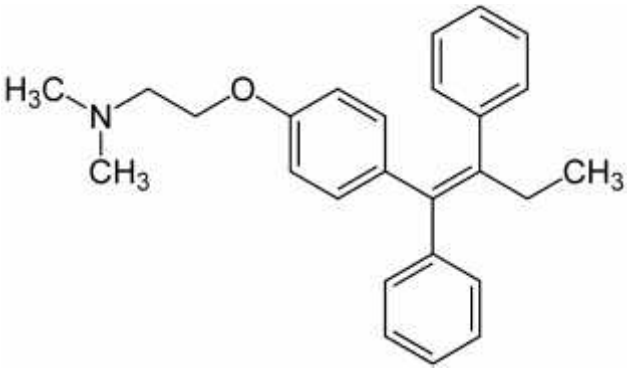
Općenito se može reći da je važnost genetičkih čimbenika u nastanku raka dojke još podcijenjena. Najbolji primjer za to je gen *BRCA 1*. On je odgovoran za većinu nasljednih tumora dojke. Studija na 200 obitelji s poviješću raka dojke pokazala je da žene u tim obiteljima imaju 60%-tni rizik od obolijevanja od raka dojke i/ili jajnika u dobi od 50 godina, a taj rizik raste na 60% u dobi od 70 godina (Krajina i sur. 2006).

3. FARMAKOGENETIKA TAMOKSIFENA

3.1. Uvod

Tamoksifen (TAM) (1-[4-(2-dimetilaminoetoksi)fenil]-1,2-difenilbut-1(Z)en) (slika 3.) je antagonist estrogenskih receptora u tkivu dojke te predstavlja adjuvantnu terapiju izbora u bolesnica s pozitivnim estrogenskim receptorima. U svake žene s invazivnim rakom dojke na temelju procjene rizika relapsa, statusa estrogenskih receptora primarnog tumora te menopauzalnog statusa treba procijeniti postoji li korist od adjuvantne terapije antiestrogenima. Tamoksifen usporava rast metastaza i produljuje preživljenje bolesnica te se koristi u premenopauzalinih, perimenopauzalnih i postmenopauzalnih bolesnica dok su inhibitori aromataze anastrozol, letrozol i eksemestan učinkoviti samo u postmenopauzalnih bolesnica.

Tamoksifen je odobren 1977. od strane FDA (Food and Drug Administration) u SAD-u i od tada predstavlja čestu adjuvantnu terapiju u žena koje boluju od karcinoma dojke ovisnog o hormonima i u liječenju metastatskih karcinoma dojke ovisnih o hormonima. Također se koristi i kao kemopreventivni agens u žena koje su pod povećanim rizikom za razvoj raka dojke (Ingle i sur. 2008). Zbog svojih antiestrogenih svojstava, TAM može izazvati određene simptome koji su slični onima koji se javljaju u menopauzi, kao što su valovi vrućine te vaginalna krvarenja. Dok vezanje za estrogenske receptore stanica tumora dojke rezultira antagonističkim, antiestrogenskim učinkom, spajanje s estrogenskim receptorima na stanicama kostiju ili endometrija proizvodi agonistički, estrogenski učinak. TAM se dobro podnosi. Osim djelovanja na karcinom dojke, pozitivni učinci liječenja tamoksifenom jesu smanjenje razine ukupnog kolesterola i očuvanje primjerene gustoće kostiju u žena u menopauzi. Najvažnije neželjene posljedice jesu napadaji vrućice, povećanje incidencije karcinoma endometrija (2-4 puta), povećanje vjerojatnosti tromboemboličkih incidenata, poremećaji vida, izazivanje edema te bolovi u kostima.

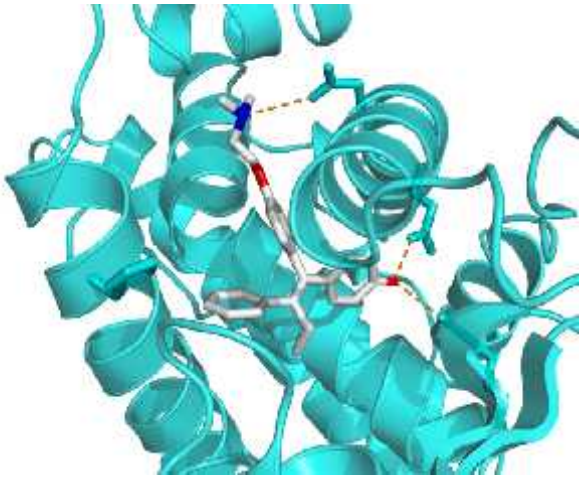


Slika 3. Kemijska struktura tamoksifena.
(http://en.wikipedia.org/wiki/Tamoxifen)

3.2. Metabolizam tamoksifena i mehanizam akcije

Tamoksifen se natječe s estradiolom u vezanju za estrogenski receptor u stanicama tumora dojke. Kada se veže za estrogenski receptor u stanici tumora dojke, prekida se estrogenski učinak na stanicu, a istodobno se onemogući vezanje estradiola. Ostali važniji mehanizimi na kojima se zasniva učinak tamoksifena jesu inhibicija čimbenika koji potiču rast (npr. TGF-α) te poticanje oslobađanja čimbenika koji inhibiraju rast (npr. TGF-β). Učinak vezanja tamoksifena za estrogenske receptore je različit, ovisno o tkivu, odnosno stanici za koju se veže. Iako tamoksifen postoji i u *trans* i u *cis* konfiguraciji, *trans* izomer je farmakološki aktivan oblik tamoksifena koji se koristi u liječenju i prevenciji karcinoma dojke.

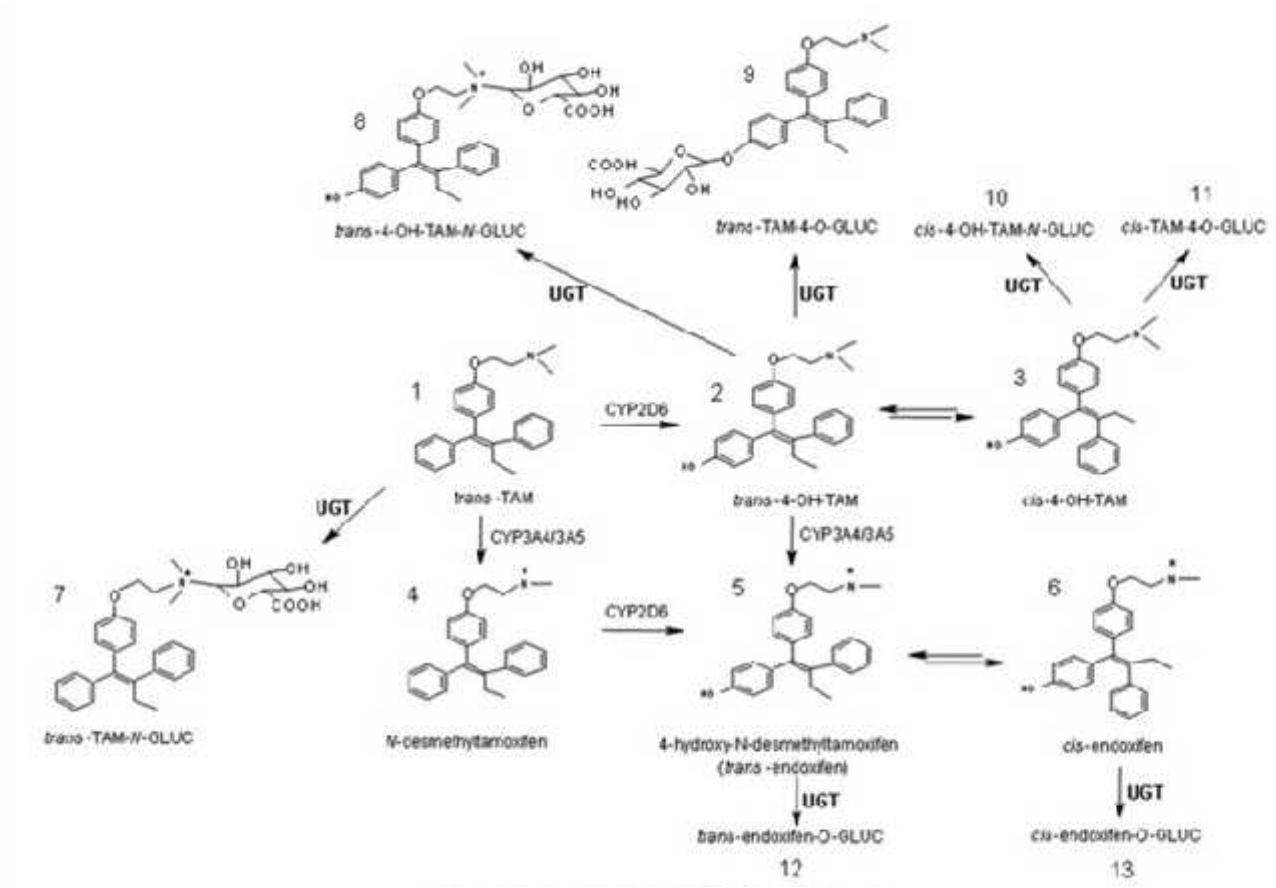
Metabolizam tamoksifena odvija se putem citokroma P450 (CYP450) pri čemu nastaje nekoliko metabolita (slika 5.), uključujući metabolite *N*-desmetilTAM (DMT), 4-hidroksiTAM (4-OH-TAM), α-hidroksiTAM (α-OH-TAM), TAM-*N*-oksid, *N*,*N*-didezmetilTAM (DDMT) i 4-OH-*N*-desmetilTAM (endoksifen). CYP3A4 je glavni CYP450 enzim uključen u metabolizam tamoksifena kojim nastaju α-OH-TAM i DMT. CYP2D6 je glavni CYP enzim u hidroksilaciji *trans*-TAM i DMT pri čemu nastaju trans-4-OH-TAM i endoksifen. Pretpostavlja se da su endoksifen i 4-OH-TAM glavni metaboliti koji doprinose terapeutskom učinku lijeka. U usporedbi s ostalim metabolitima te samim tamoksifenom oni imaju najveći afinitet vezanja za estrogenske receptore (30-100 puta veći afinitet vezanja u odnosu na TAM i ostale metabolite)(slika 4.).



Slika 4. Kristalna struktura kompleksa ligand vezujuće domene estrogenskog receptora i 4-hidroksitamoksifena. (http://en.wikipedia.org/wiki/Tamoxifen)

Najvažniji put u eliminaciji tamoksifena i njegovih metabolita iz organizma odvija se putem glukuronidacije UDP-glukuronil transferazama (UGT). TAM se uglavnom izlučuje u žuč procesom glukuronidacije kojim se na TAM dodaje glukuronska kiselina. Također su TAM glukuronidi pronađeni i u urinu i serumu pacijenata tretiranih tamoksifenom. U nekonjugiranom obliku TAM metaboliti su pronađeni u fecesu zbog aktivnosti β-glukuronidaze koja uklanja glukuronsku kiselinu, a nalazi se unutar crijevne mikroflore. Glukuronidacija se odvija u jetrenim mikrosomima.

UDP-glukuronil transferaze čine superporodicu enzima koja se primarno nalazi na endoplazmatskom retikulumu stanica koje detoksificiraju različite ksenobiotike, kao i unutarnje komponente (unutarnji toksini), putem reakcije glukuronidacije u kojoj se vrši prijenos glukuronil skupine iz uridin 5'-difosfo-glukuronske kiseline (UDPGA) na molekulu supstrata. Glukuronid koji pritom nastaje je hidrofilniji stoga se lakše izlučuje iz organizma nego molekula supstrata. Konjugirani šećer, odnosno glukuronid koji nastaje u reakciji glukuronidacije, ima promijenjena biološka svojstva, hidrofiliniji je, stoga ima povećanu ekskreciju putem urina ili žuči, nego molekula supstrata. Također, u reakciji glukuronidacije supstrati se prevode u farmakološki manje aktivne produkte. Jedan od glavnih UGT enzima uključenih u glukuronidaciju tamoksifena i njegovih metabolita je jetreni enzim UGT1A4 koji katalizira reakciju kvaternog amonij-glukuronida i tamoksifena, odnosno 4-OH-TAM. Ovaj model amonij povezane glukuronidacije je u skladu s glukuronskom aktivnošću UGT1A4 protiv primarnih, sekundarnih i tercijarnih amina prisutnih u različitim karcinogenim komponentama, androgenima, progestinima i biljnim steroidima (Lazarus i sur. 2009, http://en.wikipedia.org/wiki/Glucuronosyltransferase).



Slika 5. Shematski prikaz metabolizma tamoksifena.
(Lazarus i sur. 2009)

3.3. Efekti polimorfizma u genu *UGT* na glukuronidaciju tamoksifena

Enzimi UGT mogu se podijeliti u tri glavne porodice: svaku od njih određuje nekoliko gena *UGT* koji pokazuju visoku homologiju sekvence koja kodira za COOH kraj proteina. Porodica UGT genskog kompleksa *1A* smještena je na kromosomu 2 u čovjeka i sastoji se od najmanje 13 podporodica UGT koje su visoko konzervirane među vrstama, imaju istu gensku strukturu i u ljudi i u glodavaca. Enzimi UGT2A1 su pronađeni uglavnom u olfaktornim tkivima, gdje su aktivni zajedno s UGT2A1 u reakcijama protiv steroidnih hormona te nekih lijekova. Porodicu UGT2B čini najmanje 6 članova s jedinstvenim grupama gena na kromosomu 4 u čovjeka. Većina sub-porodica UGT1A i UGT2B je eksprimirana u jetri ili izvan nje, osim UGT1A7, 1A8 i 1A10 koji su isključivo izvanjetreni enzimi. Funkcionalan polimorfizam je detektiran u nekoliko gena UGT,

uključujući *1A1*, *1A3*, *1A4*, *1A6*, *1A7*, *1A8*, *1A10*, *2B4*, *2B7*, *2B15* i *2B17* (Lazarus i sur. 2009 Guillemette i sur. 2000).

Lazarus i sur. (2009.) su identificirali polimorfizam u genu UGT koji uključuje neistoznačni SNP (engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) u kodonima 24 i 48 gena *UGT1A4*, u kodonu 268 gena *UGT2B7*, u kodonu 139 gena *UGT1A10* te na kodonu 173 i 277 gena *UGT1A8*. Kako bi determinirali koji od ovih polimorfizama u jednom nukleotidu (SNP) uzrokuje različitu aktivnost enzima prema *trans* izomerima, 4-OH-TAM i endoksifen, napravljene su *in vitro* kinetičke analize u stanicama HEK293 koje su imale prekomjernu ekspresiju divljeg tipa enzima kao i navedenih različitih mutanti enzima.

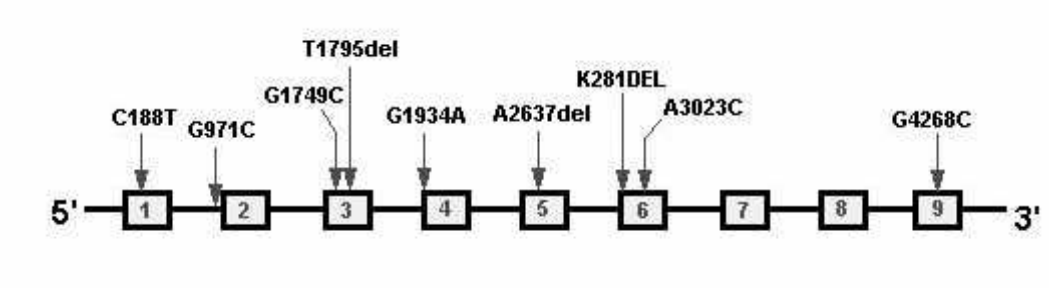
Enzim UGT1A8$^{173Gly/277Cys}$ nije pokazivao nikakvu razliku u ukupnoj glukuronidacijskoj aktivnosti prema *trans*-4-OH-TAM-u dok je za *trans* endoksifen pokazao malu, ali značajnu smanjenu aktivnost u usporedbi s divljim tipom UGT1A8$^{173Ala/277Cys}$. Enzim UGT1A8$^{173Ala/277Tyr}$, za razliku od prethodno navedenog enzima, nije pokazivao nikakvu mjerljivu glukuronidaciju prema *trans* izomerima, 4-OH-TAM i endoksifen. Zatim se pratila aktivnost enzima UGT1A4 s promijenjim kodonima 24 (Pro>Thr) i 48 (Leu>Val). Ustanovljeno je da UGT1A4$^{24Pro/48Val}$ pokazuje veću enzimsku aktivnost u odnosu na divlji tip UGT1A4$^{24Pro/48Leu}$ s tim da je manja aktivnost glukuronidacije zabilježena za *trans*-4-OH-TAM. Enzim UGT1A4$^{24Thr/48Leu}$ nije pokazao značajan efekt na enzimsku kinetiku prema oba *trans* izomera. Također nije ustanovljena razlika u ukupnoj glukuronidaciji *trans* izomera za UGT1A10^{139Lys} u odnosu na divlji tip UGT1A10. Za razliku od UGT2B7, gdje su kinetičke analize pokazale značajnu razliku s obzirom na enzimsku reakciju. Divlji tip UGT2B7^{268His} je pokazao znatno veću enzimsku reakciju u odnosu na mutanta koji je umjesto aminokiseline histidina, imao tirozin, UGT2B7^{268Tyr}. S obzirom na *trans* izomere, pokazalo se da je reakcija glukuronidacije veća za 4-OH-TAM nego za endoksifen koju katalizira divlji tip enzima, UGT2B7^{268His}.

Pretpostavlja se da je UGT2B7 najaktivniji jetreni enzim koji sudjeluje u glukuronidaciji TAM metabolita. Njegova ekspresija detektirana je također i u ostalim tkivima, uključujući tkivo dojke i gastrointestinalni trakt. Na temelju rezultata, također se može zaključiti da varijacije u njegovoj ekspresiji pokazuju značajan učinak na individualni odgovor lijeka; UGT2B7^{268Tyr} je pokazao znatno manju enzimsku reakciju u odnosu na divlji tip enzima, UGT2B7^{268His}. Ostale varijante enzima UGT su pokazale manji značaj za metabolizam tamoksifena, kao npr. UGT1A8^{277Tyr} koji nije pokazao nikakvu enzimsku aktivnost, no to ne znači da ne sudjeluju u glukuronidaciji ostalih molekula supstrata, tako da i oni predstavljaju potencijalne komponente koje bi mogle biti uključene u individualni odgovor nekog drugog lijeka.

3.4. Genetička varijabilnost gena *CYP2D6* i ishod tretmana tamoksifenom

Enzim CYP2D6 pripada superporodici citokroma P450 i kao što je već navedeno, predstavlja glavni enzim koji metabolizira TAM u njegov najaktivniji oblik, endoksifen. Endoksifen i 4-OH-TAM imaju jednak afinitet u vezanju za estrogenske receptore, no kako je koncentracija endoksifena i do 10 puta veća u odnosu na 4-OH-TAM, smatra se da upravo on posjeduje najvažniji terapeutski učinak lijeka (Hartman i sur. 2007).

Izoenzim CYP2D6 daleko je najbolje opisan enzim P-450 koji pokazuje polimorfnu ekspresiju u ljudi. Nalazi se u skupini gena *CYP2D6* do *CYP2D8* na kromosomu 22, udružen s pseudogenima *CYP2D7P* i *CYP2D8P*. Odgovoran je za metabolizam niza antidepresiva, antihipertenziva, neuroleptika, antiaritmika i beta blokatora i najpolimorfniji je poznati enzim. Na slici 6. prikazan je cijeli gen *CYP2D6* sa svojih 9 eksona i 8 introna te najčešćim mutacijama. Dosad je opisano ukupno sedam nultih alela, *3, *4, *5, *6, *7, *8 i *11.



Slika 6. Gen *CYP2D6* i neke od češćih mutacija.
(Štefanović 2003)

Goetz i sur. (2005) su prvi uspijeli dokazati da genetička varijabilnost gena *CYP2D6* može utjecati na ishod tretmana tamoksifenom. Studija se provodila na dobro definiranoj populaciji žena u postmenopauzi kojima je dijagnosticiran rani stadij hormonski ovisnog raka dojke. U istraživanju su se bavili najčešćom mutacijom koja zahvaća gen *CYP2D6*, *CYP2D6*4*, te dovodi do PM stadija, te mutacijom nul alela **6*, *CYP2D6*6*, koja se rijetko događa. Od 256 žena koje su bile uključene u istraživanje, iz 223 se uspjelo dobiti izolirano tkivo uklopljeno u parafinske blokove koje je bilo spremno za ekstrakciju DNA. Gen *CYP2D6*4* ustanovljen je u 109 žena, za razliku od nul alela *CYP2D6*6*, koji nije identificiran. Pacijentice s homozigotnim genotipom *CYP2D6*4/*4* su pokazale kraće vrijeme relapsa i lošije izlječenje u odnosu na pacijentice koje su imale heterozigotni genotip ili homozigotni genotip divljeg tipa.

Znanstvenici su se također osvrnuli i na učestalost nuspojava koje se javljaju tijekom tretmana tamoksifenom, te su pratili pojavu napadaja vrućice u pacijentica. Pokazali su da one pacijentice koje su homozigotne za nul alel **4* nemaju napadaje vrućica za razliku od onih koje su bile heterozigotne (imaju jedan nul alel **4*) ili su nosile divlji tip gena. Time su potvrdili hipotezu da je gen *CYP2D6* (posrednik u nastanku potencijalnog antiestrogena) odgovoran i za nastajanje nuspojava u terapiji tamoksifenom. To znači da terapija tamoksifenom neće biti učinkovita ukoliko je pacijentica homozigotna za gen *CYP2D6*4*, te se neće očitovati nuspojave, dok će u pacijentica koje su heterozigotne ili homozigotne za divlji tip gena, terapija tamoksifenom biti učinkovita, ali će se pojaviti i nuspojave, odnosno vrućica.

4. ZAKLJUČAK

Razlike u metabolizmu lijeka i odgovora na lijek između dvije osobe iste tjelesne težine kojima je taj lijek dan u istoj dozi mogu biti izazvane prolaznim uzrocima, kao što je inhibicija i indukcija enzima, ili trajnim uzorcima, kao što je genetska mutacija, delecija ili amplifikacija gena. Vezu između genetičke predispozicije i učinkovitosti lijeka proučava grana genetike, farmakogenetika, na temelju specifičnih ispitivanja pojedinaca utvrđuje njihov specifični farmakogenetički fenotip. Pristup farmakogenetičkog probira u predviđanju određenog fenotipa zasnovan je na identificikaciji alela koji pokazuju osjetljivost veću od 95%. Na temelju farmakogenetičkog rezultata moguće je izdvojiti iz skupine bolesnika s istom dijagnozom, one bolesnike koji trebaju veću ili manju dozu lijeka odnosno koji trebaju neki drugi identičan lijek, a koji nije supstrat produkta polimorfnog gena odnosno enzima koji sudjeluju u metaboličkim putevima lijeka. Farmakogenetika postaje sve bitnija u kliničkoj praksi, a u budućnosti joj se predviđa još značajnija uloga u individualnom odabiru izbora lijeka u liječenju raznih bolesti, među njima i raka dojke ovisnog o hormonima kojega sam detaljnije obradila u ovom radu.

Tamoksifen, kao antagonist estrogenskih receptora u tkivu dojke, predstavlja najvažniju adjuvantnu terapiju u liječenju raka dojke tijekom posljednjih 30-tak godina. Nekada su se, kod izbora terapije za pacijentice kojima je dijagnosticiran rak dojke, uvijek uzimale u obzir samo karakteristike tumora, bez obraćanja pozornosti na genetički profil pacijentice. Prijašnja klinička ispitivanja su pokazala da postoji individualna razlika među pacijenticama koje su podvrgnute terapiji tamoksifenom, tj. da ishod terapije nije jednak i učikovit za sve pacijentice kojima je dijagnosticiran rak dojke ovisan o hormonima. Današnja istraživanja su pokazala da određeni enzimi koji su uključeni u metabolizam lijeka, mogu poremetiti ili smanjiti njegovu učinkovitost ovisno o prisutnosti određenih mutacija u genima koji kodiraju za te enzime. Stoga, ispitivanje

farmakogenetičkog polimorfizma, tj. genotipizacija polimorfnih gena i egzaktno određenje fenotipa ispitanika omogućuje odabir optimalnog lijeka te optimalne doze lijeka, čime se sprečavaju neželjene reakcije ili terapijske pogreške.

5. LITERATURA

Bemstein.L, Ross RK, 1993. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol. Rev.* **15**, 48-65.

Braendle W, Kuhl H, Mueck A, Birkhäuser M, Thaler C, Kiesel L, Neulen J**,** 2009. Does hormonal contraception increase the risk for tumors? *Ther Umsch*. **66,** 129-35.

Goetz MP, Rae JM, Suman JV, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Reynolds C, Couch FJ, Lingle LW, Flockhart DA, Desta Z, Perez EA and Ingle JN, 2005. Pharmacogenetics of Tamoxifen Biotransformation Is Associated With Clinical Outcomes of Efficacy and Hot Flashes. *J Clin Oncol* **23**, 9312-9318.

Guillemette C, Villeneuve L, Girard H, Fortier LC, Gagné JF, 2000. Genetic polymorphisms in uridine diphospho-glucuronosyltransferase 1A1 and association with breast cancer among African Americans. *Cancer Res.* **60,** 950-956.

Hartman AR and Paul Helft P, 2007. The ethics of CYP2D6 testing for patients considering tamoxifen *Breast Cancer Research* **9,** 103.

Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson, Meadows AT, Neglia JP, Diller LR, Constine LS, Smith RA, Mahoney MC, Morris EA, Montgomery LL, Landier W, Smith SM, Robison LL, Oeffinger KC, 2010. Surveillance for Breast Cancer in Women Treated with Chest Radiation for a Childhood, Adolescent or Young Adult Cancer: A Report from the Children's Oncology Group *Ann Intern Med*. **152**, 444–W154.

Hulit J, Lee RJ, Russell RG, Pestell RG, 2002. ErbB-2-induced mammary tumor growth: the role of cyclin D1 and p27Kip1. *BiochemicalPharmacology* **5**, 827-836.

Ingle JN, Pharmacogenetics and pharmacogenomics of endocrine agents for breast cancer 2008. *Breast Cancer Research* **10,** S17

Kerangueven F, Essioux L, Dib A, Noguchi T, Allione F, Geneix J, Longy M, Lidereau R, Eisinger F, 1995. Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *MJ Oncogene* **10**, 1023-1026.

Lazarus P, Blevins-Primeau AS, Zheng Y, Sun D., 2009. Potential Role of UGT Pharmacogenetics in Cancer Treatment and Prevention: Focus on Tamoxifen. *Ann N Y Acad Sci* **1155**, 99-111.

Linder MW, Prough RA, Valdes R, 1997. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chemistry* **43**, 254 –266.

Krajina Zdenko, Šamija Mirko, Vrdoljak Eduard, 2006. Kliničko onkologija, Medicinska naklada, Zagreb

Scully R**,** Ganesan S**,** Vlasakova K**,** Chen J**,** Socolovsky M**,** Livingston MD, 1999. Genetic Analysis of BRCA1 Function in a Defined Tumor Cell Line. *Molecular Cell* **6**, 1093-1099.

Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA, 1997. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* **336**, 1448

Šamija Mirko i suradnici, 2000. Onkologija, Medicinska naklada, Zagreb

Štefanović Mario, 2003. Farmakogenetika: Genotipizacija CYP2D6, Zagreb

Thompson AM, Morris RG, Wallace M, Wyllie AH, Steel CM, Carter DC, 1993. Allele loss from 5q21 (APC/MCC) and 18q21 (DCC) and DCC mRNA expression in breast cancer. *Br J Cancer* **68**, 64-8.

http://www.chelationtherapyonline.com/PreventCancer/p1.htm
http://www.medicina.hr/clanci/rak%20dojke.htm
http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/breastcancer.html
http://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome_P450,_family_1,_member_A1
http://en.wikipedia.org/wiki/Glucuronosyltransferase
http://en.wikipedia.org/wiki/Tamoxifen
http://en.wikipedia.org/wiki/UGT1A1

6. SAŽETAK

Farmakogenetika je grana genetike koja proučava vezu između genetičke predispozicije i učinkovitosti lijeka na temelju čijih ispitivanja se utvrđuje specifični fenotip. Na temelju farmakogenetičkih ispitivanja moguće je izdvojiti iz skupine bolesnika s istom dijagnozom, one bolesnike koji trebaju veću ili manju dozu lijeka odnosno koji trebaju neki drugi sličan lijek. Farmakogenetika ima sve značajniju ulogu u individualnom odabiru lijeka u liječenju raznih bolesti, uključujući i liječenje raka dojke ovisnog o hormonima, stoga postaje sve bitnija u kliničkoj praksi. Tamoksifen, kao antagonist estrogenskih receptora u tkivu dojke, predstavlja najvažniju adjuvantnu terapiju u liječenju raka dojke zadnjih 30-tak godina. Nekada su se u kliničkoj praksi, kod izbora terapije za pacijentice kojima je dijagnosticiran rak dojke, uzimale u obzir samo karakteristike tumora, bez uvida u genetički profil pacijentice. Danas se zna da postoji individualna razlika između pacijentica koje su podvrgnute terapiji tamoksifenom, te da ishod terapije nije jednako učikovit za sve pacijentice kojima je dijagnosticiran rak dojke ovisan o hormonu. Stoga, ukoliko su prisutne određene mutacije u genima koji kodiraju za enzime uključene u metabolizam lijeka, može doći do poremećaja ili smanjene učinkovitosti lijeka.

7. SUMMARY

Pharmacogenetics is a branch of pharmaceutical sciences which studies the relationships between the genetical predisposition of an individual and the efficiency of a medicine in the therapy. Based on series of testings, the specifical pharmacogenetical phenotype can be affirmed. Based on the pharmacogenetical testings, it is possible to find those patients who need a higher or lower dose, or who need another similar drug. Pharmacogenetics became very important in the individual medical treatment of various diseases, including the hormone dependent breast cancer- Therefore, pharmacogenetics assumes more and more important role in medical practice. Tamoxifen, is an estrogen receptor anthagonist in the breast tissue, and it presents the most important adjuvant therapy in the treatment of breast cancer, in the past three decades. In the past, the medical practice was choosing the therapy for the patients considering only the characteristics of the tumour, but paying no attention to the genetical profile of the patient. Nowdays it is clear that there is an indvidual difference in response to tamoxifen between the patients in cure and that the therapy is not equally efficient for all patients with the diagnosis of hormone dependent breast cancer. It can lead to disorder or deficiency if there are present certain mutations in genes wich code for the enzimes that are included in the metabolism of the drug.